

Analyse tirée de l'avis transmis au ministre le 14 octobre 2016.
Pour en savoir plus sur le *Processus et critères d'évaluation des produits sanguins stables* de l'INESSS cliquez [ici](#).

IDELVION^{MC} – FACTEUR IX DE COAGULATION RECOMBINANT, PROTÉINE DE FUSION ALBUMINE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des hémorragies dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX.

Idelvion^{MC} (facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion albumine) est un facteur antihémophilique indiqué chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ou de maladie de Christmas :

- en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

La littérature scientifique a démontré qu'une prophylaxie d'Idelvion^{MC} réduit la fréquence annualisée des hémorragies spontanées chez des patients atteints d'hémophilie B ayant au moins 150 jours d'exposition à un autre facteur IX de remplacement. De plus, l'efficacité du traitement avec Idelvion^{MC} lors des épisodes hémorragiques est jugée excellente ou bonne dans la majorité des cas.

Un total de 107 patients préalablement traités a été évalué dans le cadre de quatre études cliniques prospectives, multicentriques et ouvertes sur Idelvion^{MC}. L'effet indésirable le plus couramment rapporté était les céphalées. Des anticorps neutralisants dirigés contre le facteur IX n'ont pas été détectés. Aucun cas de réaction anaphylactique ni de thrombose n'a été signalé. Des études chez des patients atteints d'hémophilie B n'ayant pas déjà été traités sont présentement en cours.

La Fédération mondiale de l'hémophilie recommande notamment qu'il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX pour traiter l'hémophilie B que les concentrés de complexe prothrombinique.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Idelvion^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : albutrépénonacog alfa

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 26 janvier 2016

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : Sans objet

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02451336; 500 UI : 02451344; 1 000 UI : 02451352; 2 000 UI: 02451360

Date de commercialisation du produit au Canada : 1 avril 2017

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, les experts consultés sont :

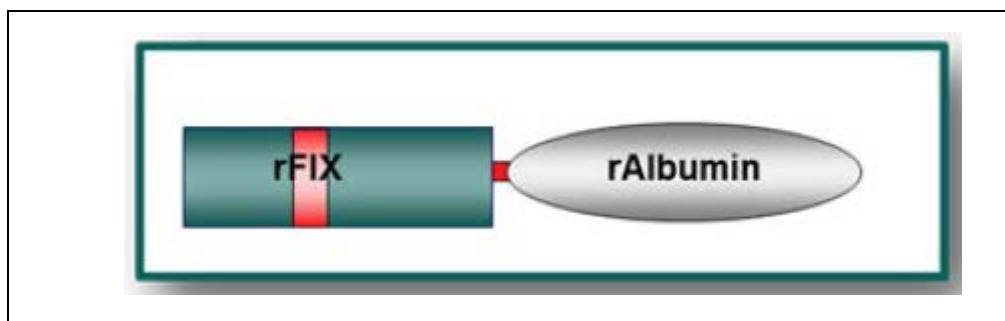
- D^r Jean-François Castilloux, Hématologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- D^{re} Catherine Vézina, Hématologue-oncologue, Centre universitaire de santé McGill

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Idelvion^{MC} est une glycoprotéine issue de la fusion génétique d'un facteur de coagulation IX recombinant et d'une albumine recombinante sécrétée par une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (figure 1) [CSL Behring Canada, 2016].

Figure 1 Facteur IX de coagulation recombinant (rFIX), protéine de fusion albumine (rAlbumin) (rIX-FP). L'ADN complémentaire (ADNc) du FIX a été lié à l'ADNc de l'albumine humaine au moyen d'une séquence de liaison clivable dérivée du FIX, prolongée par un résidu de proline N-terminal [CSL Behring Canada, 2016].



Idelvion^{MC} se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile et apyrogène à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables [CSL Behring Canada, 2016].

L'emballage d'Idelvion^{MC} est composé de deux boîtes :

- la « boîte du produit » contient un flacon à usage unique contenant le facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion albumine lyophilisé ainsi qu'un flacon d'eau stérile pour préparation injectable (diluant);
- la « boîte de la trousse d'administration » contient un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial^{MC}, une seringue, un nécessaire de perfusion et un pansement (non stérile).

La teneur des excipients selon le format du produit est présentée dans le tableau 1. Une fois reconstitué, Idelvion^{MC} a une concentration minimale de 8 mg/mL de protéine ayant une activité spécifique d'au moins 53 UI/mg [CSL Behring Canada, 2016]¹.

¹ Le nombre d'unités du facteur IX administrées est exprimé en unités internationales (UI), conformément à la norme de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en vigueur relativement aux produits contenant le facteur IX. Une (1) UI d'activité de facteur IX dans le plasma équivaut à la quantité de facteur IX contenue dans un (1) mL de plasma humain normal. L'activité plasmatique en facteur IX s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) ou en UI (par rapport à une norme internationale applicable au facteur IX dans le plasma) [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 1 Teneur des excipients contenus dans chaque composition nominale d'Idelvion^{MC} après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables

EXCIPIENT	TENEUR			
	250 UI	500 UI	1000 UI	2000 UI
Citrate trisodique	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL	6,5 mg/mL
Polysorbate 80	0,06 mg/mL	0,12 mg/mL	0,24 mg/mL	0,24 mg/mL
Mannitol	18 mg/mL	29 mg/mL	29 mg/mL	29 mg/mL
Saccharose	7 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL	12 mg/mL

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviation : UI : unités internationales.

Idelvion^{MC} est offert dans un flacon à usage unique de formulation à 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI du principe actif (tableau 2) [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 2 Volume de diluant pour la reconstitution d'Idelvion^{MC}

FORMAT DE RFIX-FP LYOPHILISÉ	VOLUME DE DILUANT	CONCENTRATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ
250 UI	2,5 mL	100 UI/mL
500 UI	2,5 mL	200 UI/mL
1 000 UI	2,5 mL	400 UI/mL
2 000 UI	5 mL	400 UI/mL

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviations : rFIX-FP : facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine; UI : unités internationales.

2.2 Origine du produit

Idelvion^{MC} est une glycoprotéine constituée de 1 018 acides aminés sécrétés par une lignée cellulaire issue du génie génétique. La lignée CHO sécrète Idelvion^{MC} dans un milieu de culture chimiquement caractérisé exempt d'hormones avec l'exception de l'insuline humaine recombinante. La séquence de liaison est dérivée du peptide d'activation du facteur IX natif. Aucune protéine d'origine humaine ou animale n'est ajoutée au cours des étapes de fabrication et de préparation d'Idelvion^{MC} [CSL Behring Canada, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

Idelvion^{MC}, facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion albumine, est un facteur antihémophilique indiqué chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ou de maladie de Christmas :

- en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires [CSL Behring Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Au cours des études cliniques, 34 patients de moins de 18 ans ont reçu Idelvion^{MC} en prophylaxie tous les 7, 10 et 14 jours, prévenant ainsi les épisodes hémorragiques spontanés nécessitant un traitement. Aucune différence apparente n'a été constatée quant au profil d'innocuité entre les patients de moins de 18 ans et les adultes [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes enceintes

Il n'a pas été établi si Idelvion^{MC} peut faire du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la fertilité [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes qui allaitent

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets d'Idelvion^{MC} sur la lactation [CSL Behring Canada, 2016].

Gériatrie

Les essais cliniques sur Idelvion^{MC} ne comptaient aucun sujet de plus de 65 ans [CSL Behring Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Idelvion^{MC} est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à Idelvion^{MC}, à l'un de ses ingrédients ou excipients, ou aux protéines de hamster [CSL Behring Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X dont la prévalence est estimée à une pour 20 000 à 30 000 naissances de garçons. Cette maladie est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les deux tiers des cas d'hémophilie B sont héréditaires tandis qu'un tiers survient *de novo*. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des saignements dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX : légère (>5 % à <40 %), modérée (1 % à 5 %) ou sévère (<1 %). Les patients atteints de la forme légère ont tendance à présenter des saignements anormaux en réponse à une chirurgie, une extraction dentaire ou une blessure, tandis que les patients atteints de la forme modérée présentent des saignements prolongés lors de traumatismes mineurs. Les patients atteints de la forme sévère subissent des épisodes de saignements spontanés et récurrents, particulièrement des hémarthroses, des hématomes des tissus mous, des saignements rétropéritonéaux, des hémorragies intracérébrales et des saignements tardifs post-chirurgies. À long terme, ces saignements entraînent des complications musculosquelettiques, telles l'arthropathie sévère, la contracture articulaire et des pseudotumeurs, qui mènent à une douleur chronique et à une invalidité [Franchini, 2014].

Les approches thérapeutiques incluent un traitement sur demande ainsi qu'une prophylaxie

à court ou long terme pour prévenir ou minimiser le nombre et la sévérité des épisodes hémorragiques. La prophylaxie primaire² est le traitement standard pour les patients atteints d'hémophilie B sévère [Franchini, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Idelvion^{MC} a été homologué par Santé Canada³, la Food and Drug Administration (FDA)⁴ et l'Agence européenne des médicaments (de l'anglais European Medicines Agency ou EMA)⁵ en 2016 pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

3.5 Orientations d'autres organisations

Le Groupe de travail sur les directives thérapeutiques de la Fédération mondiale de l'hémophilie a publié en 2013 des lignes directrices qui visent à contribuer à mettre en œuvre des normes thérapeutiques de base pour la prise en charge de l'hémophilie. Il est notamment recommandé que :

- la prophylaxie prévient les hémorragies et la destruction articulaire et doit être le but de la thérapie visant à préserver une fonction musculosquelettique normale (Niveau 2)⁶;
- dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX pour traiter l'hémophilie B que les concentrés de complexe prothrombinique (Niveau 2) [Srivastava *et al.*, 2013].

² L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et/ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].

³ Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 15 juin 2016).

⁴ Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first coagulation factor-albumin fusion protein to treat patients with hemophilia B [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016. Disponible à : <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm489266.htm> (consulté le 15 juin 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). Idelvion [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003955/human_med_001974.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 15 juin 2016).

⁶ Les niveaux de preuve selon le classement du Groupe de travail des niveaux de preuve de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine sont présentés.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication d’Idelvion^{MC} comprend deux méthodes validées d’inactivation ou d’élimination virale, soit le traitement par solvant-détergent et la nanofiltration (Tableau 3)⁷.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d’inactivation des pathogènes

⁷ Information tirée du document Adventitious agents safety evaluation, report no AASE-654-01, transmis par CSL Behring Canada.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Idelvion^{MC} doit être conservé à une température de 2°C à 25°C et ne doit pas être congelé. Idelvion^{MC} se conserve jusqu'à 24 mois (250 UI et 500 UI) ou 36 mois (1000 UI et 2000 UI) [CSL Behring Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Le flacon d'Idelvion^{MC} doit être conservé dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Idelvion^{MC} ne contient pas d'agent de conservation [CSL Behring Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie d'Idelvion^{MC} et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, de l'endroit et de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état et de la réponse clinique du patient [CSL Behring Canada, 2016].

Idelvion^{MC} doit être administré par injection intraveineuse. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du bien-être et du confort du patient [CSL Behring Canada, 2016].

Prophylaxie systématique

La dose recommandée est de 25 UI à 40 UI d'Idelvion^{MC} par kg de poids corporel tous les 7 jours, ou de 50 UI à 75 UI d'Idelvion^{MC} par kg de poids corporel tous les 14 jours. Le schéma posologique doit être ajusté en fonction de l'état et de la réponse clinique du patient. Ces recommandations posologiques s'appliquent aux adultes tout comme aux patients pédiatriques [CSL Behring Canada, 2016].

Calcul de la dose requise

Le calcul de la dose d'Idelvion^{MC} se fonde sur un constat empirique, à savoir qu'un UI d'Idelvion^{MC} par kg de poids corporel provoque une hausse moyenne de la quantité de facteur IX (FIX) dans le sang de 1,3 UI/dL (1,3 % de la normale) chez les patients de 12 ans ou plus et de 1,0 UI/dL (1,0% de la normale) chez les patients de moins de 12 ans (Tableau 4). La dose d'Idelvion^{MC} nécessaire au traitement d'un épisode hémorragique est déterminée au moyen de la formule suivante [CSL Behring Canada, 2016]:

Nombre d'unités (UI) à administrer = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (% de la normale ou UI/dL)⁸ x (inverse de la récupération [UI/kg par UI/dL])

⁸ Hausse du nombre d'UI/dL de FIX (ou % de la normale) = Dose (UI) x récupération (UI/dL par UI/kg)/poids corporel (kg)

Tableau 4 Formule pour la dose d'Idelvion^{MC} selon l'âge des patients atteints d'hémophilie B selon la monographie de produit

ÂGE	RP	FORMULE
<12 ans	1,0 UI/dL	Dose (UI) = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (UI/dL) x 1 dL/kg
≥12 ans	1,3 UI/dL	Dose (UI) = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (UI/dL) x 0,77 dL/kg

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviations : FIX : Facteur IX; RP : récupération progressive; UI : unité internationale

Le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire

Le tableau 5 et le tableau 6 présentent un guide posologique sur l'emploi d'Idelvion^{MC} pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques, d'une part, et la prise en charge périopératoire, d'autre part. Le taux d'activité de facteur IX doit être atteint et maintenu pendant la période indiquée. Le taux sanguin de facteur IX recommandé s'applique aux adultes et aux patients pédiatriques [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 5 Posologie pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques*

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX SANGUIN DE FIX NÉCESSAIRE (% OU UI/DL)	FRÉQUENCE DES DOSES (HEURES), DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Hémorragie mineure ou modérée <i>Hémarthrose, saignement à la surface d'un muscle (à l'exception de l'iliopsoas) ou saignement dans la cavité buccale</i>	30 à 60	Une seule dose de 25 à 50 UI/kg devrait suffire dans la majorité des cas. Administrar une dose d'entretien après 48 à 72 heures si des saignements persistent.
Hémorragie majeure <i>Hémorragie menaçant le pronostic vital, hémorragie profonde d'un muscle, y compris de l'iliopsoas</i>	60 à 100	50 à 80 UI/kg Répéter toutes les 48 à 72 heures pendant la première semaine. Administrar une dose d'entretien hebdomadaire jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviations : FIX : facteur IX; UI : unité internationale.

* Ces doses suggérées tiennent compte d'un taux de récupération progressive de 1,3 UI/ml et sont donc valables pour les personnes de plus de 18 ans seulement.

Tableau 6 Posologie pour la prise en charge périopératoire*

TYPE D'INTERVENTION	TAUX SANGUIN DE FIX NÉCESSAIRE (% OU UI/DL)	INTERVALLE DES DOSES (HEURES), DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Mineure (y compris extraction dentaire non compliquée)	50 à 80	Une seule dose de 40 à 60 UI/kg devrait suffire dans la majorité des interventions mineures. Au besoin, administrer une dose d'entretien après 48 à 72 heures jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.
Majeure	60 à 100	50 à 80 UI/kg Répéter toutes les 48 à 72 heures pendant la première semaine. Administrer une dose d'entretien 1 à 2 fois par semaine jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie et à la guérison.

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviations : FIX : facteur IX; UI : unité internationale.

* Ces doses suggérées tiennent compte d'un taux de récupération progressive de 1,3 UI/ml et sont donc valables pour les personnes de plus de 18 ans seulement.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Idelvion^{MC} doit être reconstitué suivant une méthode aseptique au moyen du diluant fourni dans la trousse. La solution reconstituée doit être examinée à l'œil nu en recherchant la présence de particules ou un changement de couleur avant de l'administrer. La solution doit être un liquide clair de couleur jaune à incolore et exempt de particules visibles [CSL Behring Canada, 2016].

Une fois reconstitué, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 3 heures à la température ambiante en suivant une méthode aseptique. Idelvion^{MC} ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments [CSL Behring Canada, 2016].

Surveillance et examens de laboratoire

L'activité du facteur IX dans le plasma doit être mesurée au moyen d'une épreuve de coagulation en une étape afin de confirmer l'obtention et le maintien d'un taux suffisant de facteur IX. Le type de réactif utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée (TCA) peut influencer sur les résultats de cette épreuve. Ainsi, il y a tout lieu de penser que le niveau d'activité sera sous-estimé si l'épreuve de coagulation en une étape est réalisée au moyen d'un réactif à base de kaolin ou d'Actin FS. Si l'activité plasmatique en facteur IX attendue n'est pas atteinte, ou si la dose recommandée d'Idelvion^{MC} ne maîtrise pas les hémorragies, un test de Bethesda doit être demandé pour déterminer si des inhibiteurs anti-facteur IX se sont formés [CSL Behring Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

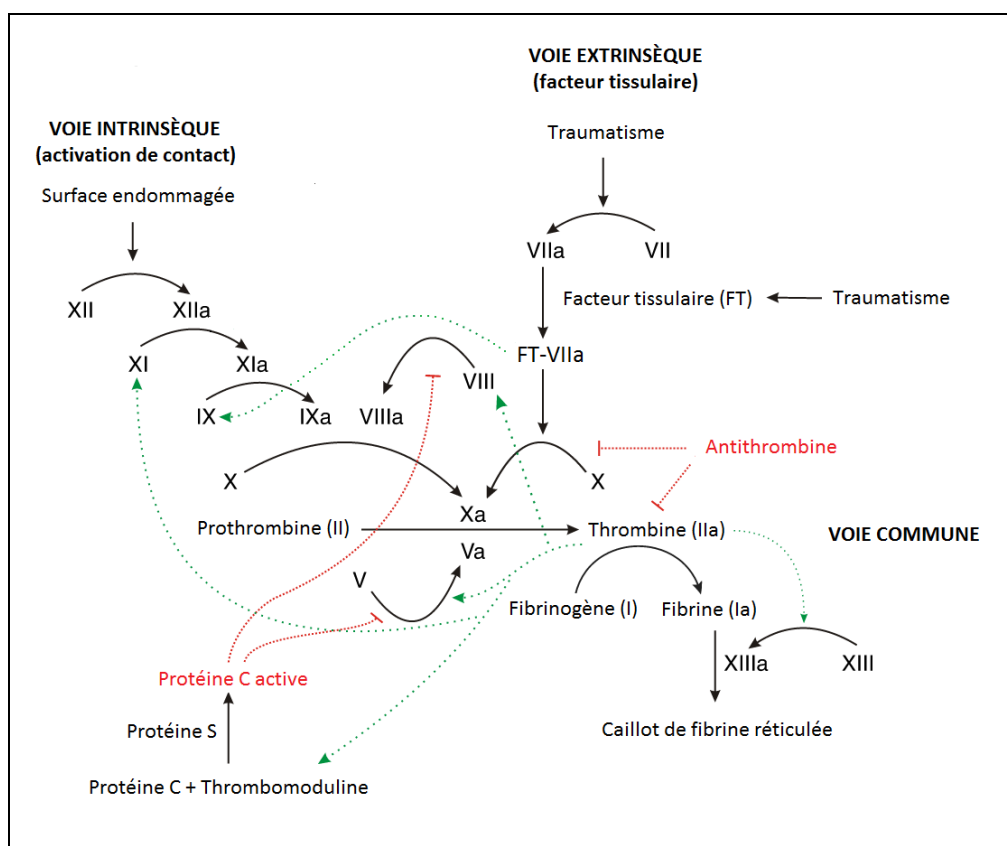
7.1 Mode d'action

Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie intrinsèque, de même que par le complexe activé formé par le facteur VIIa et le facteur tissulaire (FT) dans la voie extrinsèque de la coagulation sanguine. De concert avec le facteur VIII activé, le facteur IX

activé entraîne l'activation du facteur X. Cette séquence d'activation conduit éventuellement à la transformation de la prothrombine en thrombine. À son tour, la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, puis le caillot peut se former (Figure 2) [CSL Behring Canada, 2016].

Idelvion^{MC} est une glycoprotéine issue de la fusion génétique d'un facteur de coagulation IX recombinant et d'une albumine recombinante. La séquence de liaison est dérivée du peptide d'activation du facteur IX natif. Idelvion^{MC} demeure intact dans le sang jusqu'au déclenchement de la cascade de la coagulation. Le mécanisme d'activation normal du facteur IX provoque le clivage et la libération de l'unité d'albumine, facilitant la cascade de coagulation. L'administration d'Idelvion^{MC} augmente donc la quantité de facteur IX dans le plasma et peut corriger temporairement les troubles de la coagulation chez les patients atteints d'hémophilie B [CSL Behring Canada, 2016].

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



Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans Wikipédia, l'encyclopédie libre. Coagulation sanguine, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 11 mai 2016).

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

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Idelvion^{MC} a notamment été étudié après l'injection d'une dose unique de 25 UI/kg, de 50 UI/kg et de 75 UI/kg par voie intraveineuse chez des patients atteints d'hémophilie B lors des études cliniques de phase I, II et III [Santagostino *et al.*, 2016; Martinowitz *et al.*, 2015; Santagostino *et al.*, 2012]. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués selon l'activité du facteur IX dans le plasma, mesurée

au moyen du dosage chronométrique en un temps. Les échantillons de sang utilisés pour les analyses pharmacocinétiques ont été prélevés avant et jusqu'à 336 heures (14 jours) après l'administration du médicament [CSL Behring Canada, 2016].

Les paramètres pharmacocinétiques selon le groupe d'âge obtenus après l'injection d'une dose unique d'Idelvion^{MC} de 50 UI/kg sont présentés dans le tableau 7. La récupération progressive des enfants était légèrement plus faible que celle des adultes, tandis que la clairance des enfants était plus élevée que celle des adultes [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques selon le groupe d'âge après l'injection d'une dose unique d'Idelvion^{MC} de 50 UI/kg

PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE	DONNÉE PHARMACOCINÉTIQUE, MOYENNE ARITHMÉTIQUE (CV)		
	1 À <12 ANS (N = 27)	12 À <18 ANS (N = 8)	≥ 18 ANS (N = 47)
RP (UI/dL)/(UI/kg)	1,01 (22,5)	1,11 (27,7)	1,30 (23,8)
C _{max} (UI/dL)	50,9 (21,8)	55,3 (28,1)	66,6 (26,7)
ASC _{0-inf} (h x UI/dL)	4 788 (31,3)	5 347 (48,2)	7 482 (28,4)
t _{1/2} (h)	91,0 (17,7)	87,3 (35,7)	104,2 (25,4)
TRM (h)	125,8 (17,4)	119 (31,2)	142,8 (22,7)
CL (mL/h/kg)	1,13 (27,1)	1,08 (39,3)	0,731 (26,8)
V _{ss} (dL/kg)	1,38 (21,0)	1,16 (14,0)	1,020 (27,9)
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 5 % (jours)*	n.d.	n.d.	12,0
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 3 % (jours)*	n.d.	n.d.	15,5
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 1 % (jours)*	n.d.	n.d.	21,0

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FIX en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; CV : coefficient de variation; FIX : facteur IX; n.d.: non disponible; RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Intervalle estimatif avant l'obtention d'une activité FIX médiane se maintenant durablement au-dessus du pourcentage fixé.

L'étude clinique de phase I de Santagostino et ses collaborateurs [2012]

Un des objectifs de cette étude prospective, multicentrique et ouverte était d'évaluer le profil pharmacocinétique suivant l'administration d'une dose unique de 50 UI/kg d'Idelvion^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie B. Des 26 patients recrutés, 25 ont participé à l'étude et l'ont complété. Un patient a été retiré de l'étude avant de recevoir Idelvion^{MC} en raison d'un épisode hémorragique grave. Quatre patients n'ont pas été inclus dans les analyses puisqu'un traitement sur demande a été reçu (n = 2), une erreur de collecte de données est survenue (n = 1) ou en raison de la qualité de l'échantillon (n = 1) [Santagostino *et al.*, 2012].

Quinze patients de cette étude ont également reçu une dose de 50 UI/kg de leur traitement antérieur, soit un concentré plasmatique humain de facteur IX (n = 5) ou un facteur IX recombinant (BeneFIX^{MC}, n = 10). Après l'administration d'une dose unique de 50 UI/kg

d'Idelvion^{MC}, une demi-vie augmentée de plus de 5 fois, une aire sous la courbe plus étendue, une clairance plus faible et une récupération progressive accrue ont été observées en comparaison aux paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'administration des traitements antérieurs [Santagostino *et al.*, 2012]. La récupération progressive moyenne (% de CV) d'Idelvion^{MC} était de 1,30 (23,8 %) par rapport à 1,00 (25,7 %) pour les traitements antérieurs. Ainsi, 1 UI/kg d'Idelvion^{MC} produit une hausse moyenne de 1,30 UI/dL de la quantité de facteur IX dans le sang [CSL Behring Canada, 2016].

De plus, sept patients ont reçu une dose de 25 UI/kg d'Idelvion^{MC} et huit patients ont reçu une dose de 75 UI/kg d'Idelvion^{MC}. Le profil pharmacocinétique de ces dosages est brièvement présenté dans le tableau 8 [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 8 Profil pharmacocinétique après l'injection d'une dose unique d'Idelvion^{MC} de 25 UI/kg ou de 75 UI/kg

PROFIL PHARMACOCINÉTIQUE	25 UI/KG (N = 7)	75 UI/KG (N = 8)
Activité moyenne du FIX au 14 ^e jour (%)	2,97	6,65
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 1 % (jours)*	16,5	27

Abréviations : FIX : Facteur de coagulation IX; UI : unité internationale

* Selon des simulations pharmacocinétiques populationnelles [CSL Behring Canada, 2016].

L'étude clinique de phase III de Santagostino et ses collaborateurs [2016]

Un des objectifs de cette étude clinique de phase III était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques. Des 63 patients recrutés, 52 ont participé à cette évaluation, tandis que 11 l'avaient déjà fait lors d'une étude précédente. La récupération progressive était de 1,27 (UI/dL)/(UI/kg), la demi-vie de 101,7 heures, l'aire sous la courbe de 7 176 heures par UI/dL et la clairance de 0,769 mL/heure par kg. Ces données étaient similaires aux données rapportées dans les études cliniques de phase I et II [Santagostino *et al.*, 2016; Martinowitz *et al.*, 2015; Santagostino *et al.*, 2012]. De plus, après l'administration de doses répétées, les résultats de pharmacocinétiques pour une dose de 50 UI/kg d'Idelvion^{MC} étaient similaires aux résultats initiaux et n'ont pas montré d'effet de dépendance ni d'accumulation [Santagostino *et al.*, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité d'Idelvion^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques s'appuient principalement sur une étude clinique de phase III ouverte menée auprès de 63 patients atteints d'hémophilie B [Santagostino *et al.*, 2016]. Une étude clinique de phase I/II ouverte a également évaluée l'efficacité et l'innocuité d'Idelvion^{MC} chez 17 patients atteints d'hémophilie B [Martinowitz *et al.*, 2015]. À noter que ces études ont été réalisées chez des patients atteints d'hémophilie B préalablement traités. Des études sont présentement en cours chez des patients n'ayant pas été préalablement traités⁹.

⁹ Information transmise par la compagnie CSL Behring Canada lors d'une rencontre avec le fabricant le 10 juin 2016.

L'étude clinique de phase III de Santagostino et ses collaborateurs [2016]

Cette étude prospective, internationale, ouverte et non-contrôlée visait notamment à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Idelvion^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques auprès de 63 patients atteints de l'hémophilie B. Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, âgés de 12 ans à 65 ans, être atteints d'hémophilie B avec une activité du facteur IX inférieure ou égale à 2 %, avoir au moins 150 jours d'exposition à un autre facteur IX de remplacement et ne pas avoir d'inhibiteurs détectables ou d'antécédents d'inhibiteurs. Les patients étaient assignés au groupe 1 de prophylaxie ou au groupe 2 de traitement sur demande. Seuls les patients qui recevaient déjà un traitement sur demande étaient éligibles pour le groupe 2.

Les patients admissibles au groupe 2 devaient avoir eu au moins deux épisodes hémorragiques par mois non induits par un traumatisme dans les 3 mois à 6 mois précédant l'étude. Vingt-trois patients ont reçu un traitement sur demande sur une période de 26 semaines. Après cette période, 19 patients ont reçu une prophylaxie hebdomadaire d'Idelvion^{MC} à une dose médiane de 40,3 UI/kg (écart type (ET) : 37,6 à 50,6 UI/kg) pour le reste de l'étude (médiane de 45,1 semaines, ET : 17,3 à 74 semaines). Le paramètre d'efficacité primaire était l'efficacité d'Idelvion^{MC} à prévenir les épisodes hémorragiques, tel qu'évalué par une comparaison intra-individuelle de la fréquence annualisée des hémorragies¹⁰ spontanées pendant la prophylaxie de 7 jours avec la fréquence annualisée des hémorragies pendant le traitement sur demande. La médiane de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 15,43 pendant la période de traitement sur demande tandis qu'elle était de 0 pendant la période de prophylaxie, ce qui correspond à une réduction de 100 % ($p < 0,0001$) (Tableau 9). Cinq patients du groupe 2 n'ont pas complété l'étude en raison d'effets indésirables ($n = 1$), de perte au suivi ($n = 3$) ou d'une violation du protocole ($n = 1$).

Les patients du groupe 1 ($n = 40$) ont reçu une prophylaxie hebdomadaire de routine d'Idelvion^{MC} à une dose initiale variant de 35 UI/kg à 50 UI/kg, telle que décidée par le médecin traitant, et ce, sur une période d'au moins 26 semaines. Après cette période, les patients pouvaient passer à une prophylaxie d'Idelvion^{MC} à une dose de 75 UI/kg à tous les 10 jours ou 14 jours s'ils satisfaisaient les critères suivants : aucun saignement spontané dans les quatre semaines précédentes, recevoir 40 UI/kg ou moins d'Idelvion^{MC} pour passer à 14 jours ou 50 UI/kg ou moins d'Idelvion^{MC} pour passer à 10 jours. Des 40 patients, 28 satisfaisaient ces critères et ont passé à une prophylaxie de 75 UI/kg à tous les 10 jours ($n = 7$) ou 14 jours ($n = 21$). La médiane de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 0 pour les trois intervalles de traitement prophylactique et la moyenne de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 0,83, 0,56 et 0,65 pour une prophylaxie d'Idelvion^{MC} à tous les 14 jours, 10 jours et 7 jours, respectivement. Les fréquences annualisées des hémorragies totales et articulaires étaient similaires pour les trois intervalles de traitement prophylactique. Trois patients du groupe 1 n'ont pas complété l'étude en raison d'effets indésirables ($n = 1$) ou d'un retrait de l'étude par le sujet ($n = 2$).

Un total de 358 épisodes hémorragiques ont été traités avec Idelvion^{MC} au cours de cette étude. La probabilité de succès du traitement, définie comme deux doses d'Idelvion^{MC} ou

¹⁰ La fréquence annualisée des hémorragies correspond à $365,25 \times (\text{nombre d'épisodes hémorragiques}) / (\text{nombre de jours de la période de traitement d'intérêt})$ [Santagostino *et al.*, 2016].

moins pour atteindre l'hémostase, était de 98,6 % (Tableau 9). L'efficacité d'Idelvion^{MC} dans le traitement des épisodes hémorragiques a été jugée comme excellente ou bonne par l'investigateur ¹¹ dans 94,1 % des cas [Santagostino *et al.*, 2016].

Tableau 9 Traitement des épisodes hémorragiques dans l'étude de Santagostino et ses collaborateurs [2016]

ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	GROUPE 1 PROPHYLAXIE (N = 40)	GROUPE 2 (N = 23)		GLOBAL (N = 63)
		TRAITEMENT (N = 23)	PROPHYLAXIE (N = 19)	
Nombre de patients avec des épisodes hémorragiques nécessitant un traitement	30	23	11	53
Nombre d'épisodes hémorragiques nécessitant un traitement	101	220	37	358
Type d'épisodes hémorragiques, n (%)				
Spontané	48 (47,5)	145 (65,9)	11 (29,7)	204 (57,0)
Traumatisme	48 (47,5)	67 (30,5)	25 (67,6)	140 (39,1)
Post-chirurgie	0	0	0	0
Indéterminé	5 (5,0)	8 (3,6)	1 (2,7)	14 (3,9)
Injection pour traiter l'épisode hémorragique, n (%)*				
1 injection	93 (92,1)	208 (94,5)	34 (91,9)	335 (93,6)
2 injections	8 (7,9)	9 (4,1)	1 (2,7)	18 (5,0)
Plus de 2 injections	0	3 (1,4)	2 (5,4)	5 (1,4)
1 ou 2 injections	101 (100,0)	217 (98,6)	35 (94,6)	353 (98,6)
Probabilité de succès† (IC95 %)	n.c.	98,6 (94,3 à 99,7)	94,6 (76,9 à 98,9)	98,6 (96,2 à 99,5)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.c. n'a pas été calculé.

* Une 2^e dose d'Idelvion^{MC} était administrée, au besoin, au moins 24 heures après la 1^{ère} dose pour atteindre l'hémostase, tel que jugé par le patient et/ou le médecin traitant.

† La probabilité de succès est dérivée d'un modèle de mesures répétées (exprimées en pourcentage) et est définie comme la probabilité d'atteindre l'hémostase avec 1 ou 2 injections.

Parmi 347 effets indésirables rapportés chez 54 patients (85,7 %), 11 (5 patients) étaient possiblement liés à Idelvion^{MC}. De plus, deux patients se sont retirés de l'étude en raison d'effets indésirables, soit une hypersensibilité et une céphalée. Aucun inhibiteur ni anticorps non-neutralisants contre Idelvion^{MC} ou les protéines de cellule hôte CHO n'a été détecté.

Les auteurs de cette étude ont conclu qu'Idelvion^{MC} était sécuritaire et efficace dans la

¹¹ Chaque épisode hémorragique était évalué sur une échelle de 4 points par l'investigateur environ 24 heures après le traitement : Excellente : soulagement de la douleur et/ou amélioration non équivoque des signes objectifs d'hémorragie et aucune perfusion supplémentaire nécessaire pour l'obtention de l'hémostase; Bonne : soulagement indéniable de la douleur et/ou nette amélioration des signes d'hémorragie environ 8 heures après la première perfusion, mais nécessité d'une seconde perfusion non exclue; Modérée : effet favorable probable ou léger, et plus de deux perfusions nécessaires pour l'obtention de l'hémostase; Médiocre ou nulle : amélioration nulle ou aggravation, intervention hémostatique supplémentaire nécessaire [CSL Behring Canada, 2016].

prévention et le traitement des épisodes hémorragiques des patients atteints d'hémophilie B à une dose de 40 UI/kg hebdomadaire et 75 UI/kg à toutes les deux semaines. Le profil pharmacocinétique amélioré d'Idelvion^{MC} a permis un intervalle de traitement prophylactique allant jusqu'à 14 jours [Santagostino *et al.*, 2016], en maintenant l'activité du facteur IX au-dessus de la cible de 1 UI/dl, telle que recommandée par les lignes directrices de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].

L'étude clinique de phase I/II de Martinowitz et ses collaborateurs [2015]

Cette étude prospective et ouverte visait notamment à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Idelvion^{MC} pour la prévention des épisodes hémorragiques au cours d'une prophylaxie hebdomadaire ainsi qu'à évaluer l'efficacité hémostatique d'Idelvion^{MC} pour le traitement sur demande des épisodes hémorragiques. Treize patients ont reçu Idelvion^{MC} en prophylaxie à une dose médiane hebdomadaire de 55 UI/kg sur une période de 37 à 48 semaines et quatre patients ont reçu des traitements sur demande sur une période de 15 à 22 semaines [Martinowitz *et al.*, 2015].

Un total de 85 épisodes hémorragiques est survenu : sept des treize patients (53,8 %) recevant une prophylaxie et les quatre patients recevant le traitement sur demande ont subi des épisodes hémorragiques. Ces derniers ont été traités avec succès avec une (95,3 %) ou deux doses (4,7 %) d'Idelvion^{MC}. L'efficacité d'Idelvion^{MC} dans le traitement des épisodes hémorragiques a été jugée excellente ou bonne¹² par l'investigateur dans 96,5 % des cas. La moyenne de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 21,74 pour les patients recevant Idelvion^{MC} sur demande, tandis qu'elle était de 1,26 pour les patients recevant une prophylaxie d'Idelvion^{MC}. Deux patients n'ont pas complété l'étude en raison d'une transition vers l'étude clinique de phase III de Santagostino et ses collaborateurs [2016] présentée précédemment [Martinowitz *et al.*, 2015].

Les auteurs de cette étude ont conclu qu'une prophylaxie hebdomadaire d'Idelvion^{MC} était efficace pour prévenir les épisodes hémorragiques et qu'un traitement sur demande d'Idelvion^{MC} était efficace pour traiter les épisodes hémorragiques [Martinowitz *et al.*, 2015].

Les résumés de congrès de Kenet et ses collaborateurs

Cette étude clinique de phase III visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme d'Idelvion^{MC} pour la prévention et le traitement sur demande des épisodes hémorragiques chez des enfants âgés de 12 ans et moins atteints d'hémophilie B sévère (facteur IX inférieur ou égal à 2 %) ayant été préalablement traités. Un total de 27 enfants a été recruté, dont 12 étaient âgés de moins de 6 ans.

Les paramètres d'évaluation primaires étaient le profil pharmacocinétique et le nombre de sujets qui développent des inhibiteurs. La demi-vie d'Idelvion^{MC} était plus de 5 fois supérieure à celle des produits standards de facteur IX, supportant ainsi l'intervalle de traitement prophylactique aux 7 à 14 jours. Aucun sujet n'a développé d'inhibiteurs. La médiane de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 0,00 et était similaire entre les groupes d'enfants âgés de moins de 6 ans et de 6 ans et plus. La dose médiane de prophylaxie hebdomadaire était de 46 UI/kg. Globalement, 97 % (IC 95 % : 92 % à 99 %) des saignements ont été traités avec 1 ou 2 injections

¹² L'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques était évaluée sur une échelle de 4 points par l'investigateur, en tenant compte du nombre d'injections et de la douleur rapportée par le patient après le traitement.

d'Idelvion^{MC} et 96 % des traitements ont été considérés efficaces par les investigateurs. Aucun effet indésirable associé à Idelvion^{MC} n'a été rapporté. Pour l'étude d'extension présentement en cours, 24 sujets ont continué leur traitement prophylactique, dont 63 % ont opté pour un intervalle de traitement prophylactique aux 10 ou 14 jours.

Les auteurs ont conclu qu'Idelvion^{MC} est associé à un profil pharmacocinétique, une innocuité, une tolérabilité et une efficacité favorables pour la prévention et le traitement sur demande des épisodes hémorragiques chez des enfants âgés de 12 ans et moins atteints d'hémophilie B sévère [Kenet *et al.*, 2016; Kenet *et al.*, 2015].

8.1 La prévention des hémorragies périopératoires

Selon la monographie d'Idelvion^{MC}, sept sujets ont reçu Idelvion^{MC} au cours de neuf interventions chirurgicales dans le cadre de trois études cliniques¹³. L'investigateur a adapté la dose aux valeurs pharmacocinétiques et à la réponse clinique obtenues par le patient. L'analyse de l'efficacité d'Idelvion^{MC} lors d'une prise en charge périopératoire a porté sur sept interventions réalisées chez cinq patients préalablement traités (âgés de 12 à 61 ans) qui subissaient une intervention chirurgicale majeure ou mineure, y compris des opérations dentaires. Deux des quatre opérations dentaires ont été réalisées chez des enfants de moins de 12 ans [CSL Behring Canada, 2016].

Idelvion^{MC} a été administré par bolus intraveineux seulement. L'innocuité d'une perfusion continue n'a pas été évaluée. L'hémostase a été évaluée par le chercheur ou le chirurgien à la fermeture de la plaie (évaluation peropératoire), 72 heures après l'opération ou lors de la sortie de l'hôpital et à la fin de la sous-étude en périopératoire au moyen d'une échelle en 4 points (excellente, bonne, modérée et nulle). Pour les 9 interventions visées par l'évaluation peropératoire de la réponse hémostatique, la cote a été excellente (n = 8). Chez 1 patient ayant subi une extraction dentaire, l'hémostase n'a pas été évaluée après l'intervention. Soixante-douze heures après l'opération ou lors de la sortie de l'hôpital, la cote était excellente dans sept cas sur neuf et bonne dans deux cas sur neuf [CSL Behring Canada, 2016].

8.2 Autres considérations d'innocuité

Étude clinique en cours

Selon la monographie, lors d'une étude clinique en cours, des inhibiteurs à bas titre contre le facteur IX ont été rapportés chez un patient qui n'a pas été préalablement traité. Il n'y a pas suffisamment de données pour fournir des informations sur l'incidence d'inhibiteurs chez les patients qui n'ont pas été préalablement traités [CSL Behring Canada, 2016].

Hypersensibilité

Idelvion^{MC} contient des traces de protéines de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Il est possible qu'un patient traité par ce produit développe une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines [CSL Behring Canada, 2016].

¹³ Les neuf interventions chirurgicales étaient les suivantes : double mastectomie, 2 mises en place de prothèse du genou, 1 hémorésection, 1 rhinoplastie et 4 opérations dentaires, dont 3 jugées majeures et 1 jugée mineure [CSL Behring Canada, 2016].

Interactions médicamenteuses

Il n'y a pas d'interaction connue entre Idelvion^{MC} et d'autres médicaments. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée [CSL Behring Canada, 2016].

Événements thrombotiques

Dans le cadre de trois études cliniques, sept sujets ont reçu Idelvion^{MC} au cours de neuf interventions chirurgicales. Aucun signe clinique de complication thrombotique n'a pas été observé chez ces patients [CSL Behring Canada, 2016].

Fonction rénale

Le syndrome néphrotique a été observé à la suite d'efforts d'induction de tolérance immunitaire en utilisant des produits qui contiennent du facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B qui ont des inhibiteurs contre le facteur IX. L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation d'Idelvion^{MC} pour l'induction de tolérance immunitaire n'ont pas été établies [CSL Behring Canada, 2016].

9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Trois facteurs IX recombinants, soit Alprolix^{MC}, BeneFIX^{MC} et Rixubis^{MC}, figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Alprolix^{MC}, comme Idelvion^{MC}, est un facteur IX recombinant avec une demi-vie prolongée. Alprolix^{MC} est une protéine de fusion recombinante dans laquelle le facteur IX de coagulation humain est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) [Biogen Canada, 2015]. Certaines des différences entre ces produits, soit les indications et la demi-vie, sont présentées dans le tableau 10. Par ailleurs, un concentré humain de facteur IX, Immunine^{MC}, figure à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Tableau 10 Facteurs IX homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B

NOM COMMERCIAL	COMPOSITION	ORGANISME HÔTE	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA	DEMI-VIE MOYENNE, HEURE
<i>Facteur IX recombinant à durée de vie prolongée</i>				
Idelvion ^{MC} [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Idelvion ^{MC} est indiqué : ▪ en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques; ▪ en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.	1 an à <12 ans : 91,0 12 ans à <18 ans : 87,3 ≥18 ans : 104,2
Alprolix ^{MC} [Biogen Canada, 2015]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à la région Fc de l'IgG1	Lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Alprolix ^{MC} est indiqué : ▪ en prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des saignements; ▪ la prophylaxie périopératoire.	<6 ans : 66,5 6 à <12 ans : 70,3 ≥12 ans : 82,0
<i>Facteur IX recombinant</i>				
BeneFIX ^{MC} [Pfizer Canada, 2016]	Facteur IX recombinant	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, BeneFIX ^{MC} est indiqué pour : ▪ réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques; ▪ la prophylaxie systématique; ▪ réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.	<2 ans : 15,6 2 ans à <6 ans : 16,7 6 à 12 ans : 16,3 12 à >18 ans : 21,5 18 à 60 ans : 23,9
Rixubis ^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2015]	Facteur IX recombinant	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Rixubis ^{MC} est indiqué pour : ▪ la répression des épisodes hémorragiques ▪ la prise en charge périopératoire; ▪ la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.	<6 ans : 27,7 6 à <12 ans : 23,2 ≥12 ans : 26,7

Facteur IX, concentré plasmatique humain				
Immunine VH ^{MC} [Corporation Baxter, 2013]	Facteur IX humain, concentré plasmatique traité à la vapeur, IMMUNO	Humain	Chez les patients atteints d'un déficit congénital ou acquis en facteur IX, Immunine ^{MC} VH est indiqué pour : le traitement curatif et préventif des hémorragies	>12 ans : 17,42

Abréviations : CHO : lignée dérivée de cellules épithéliales ovariennes de hamster chinois (de l'anglais *chinese hamster ovary*) ; HEK : lignée dérivée de cellules rénales embryonnaires humaines (de l'anglais *human embryonic kidney*) ; IgG1 : Immunoglobuline G1

*Demi-vie calculée pour l'administration d'une dose de 50 UI/kg de poids corporel pour Idelvion^{MC} et Alprolix^{MC}, et d'une dose de 75 UI/kg de poids corporel pour BeneFIX^{MC} et Rixubis^{MC}

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Le fabricant s'attend à ce que la technologie innovante d'Idelvion^{MC} au niveau de la fusion d'albumine fournisse un profil pharmacocinétique significativement supérieur (demi-vie, clairance, aire sous la courbe) comparé aux produits de facteur IX actuellement homologués au Canada. Le fabricant mentionne qu'Idelvion^{MC} offre les avantages suivants pour les patients atteints d'hémophilie B :

- Le potentiel de réduire la quantité annuelle d'UI requise comparé au facteur IX de demi-vie standard et prolongée actuellement homologué.
- Pour les patients utilisant une prophylaxie avec des produits de demi-vie standard, Idelvion^{MC} réduit le nombre d'injections intraveineuses annuelles requis à 26 injections avec une administration aux deux semaines et 52 injections avec une administration hebdomadaire par rapport à 104 injections pour les traitements standards.
- Le potentiel d'atteindre et maintenir un creux sérique de facteur IX à 5 % ou plus par rapport à la normale, utilisant une dose de départ de 25 UI/kg à tous les 7 jours ou 50 UI/kg à tous les 14 jours, permettant la transition du niveau de sévérité de la déficience du facteur IX du patient de sévère (moins de 1 %) à faible (supérieur ou égale à 5 %)¹⁴.

11 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Idelvion^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ou de maladie de Christmas :

- en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Les principaux comparateurs d'Idelvion^{MC} sont les facteurs IX de coagulation recombinants BeneFix^{MC} et Alprolix^{MC}, tous deux inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Toutefois, comme Alprolix^{MC} est actuellement en distribution limitée par Héma-Québec, BeneFix^{MC} sera considéré comme le principal comparateur.
- En 2015, selon Héma-Québec, la quantité annuelle de BeneFix^{MC} distribuée était de [REDACTED] UI.

¹⁴ Information transmise par le fabricant dans la lettre de demande.

- Il est estimé que ■■■ % des unités distribuées sont utilisées pour la prophylaxie et le traitement des patients atteints d'hémophilie B.
- Basé sur les données de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patient équivalente au taux de croissance de la population québécoise, soit de 0,74 %, est anticipée.
- Le prix d'Idelvion^{MC} est de ■■■ \$ par unité, alors que celui de BeneFix^{MC} est de ■■■ \$ par unité¹⁵.
- Compte tenu, du régime posologique d'Idelvion^{MC}, il est anticipé que quatre fois moins d'unités de ce produit serait utilisé annuellement par rapport à son principal comparateur.
- Il est estimé qu'Idelvion^{MC} pourrait détenir ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché détenues par BeneFix^{MC} au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

Le scénario de base présenté au tableau 11 réfère aux coûts liés à l'usage actuel de BeneFix^{MC} qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout d'Idelvion^{MC} en plus de ceux de BeneFix^{MC} à la suite d'une répartition des parts de marché.

Tableau 11 Impact budgétaire de l'ajout d'Idelvion^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme facteur IX de coagulation (recombinant) selon les indications reconnues par Santé Canada

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Nouveau scénario				
Coûts	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Impact net	352 683 \$	621 762 \$	894 805 \$	1 869 250 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			1 424 472 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			5 037 618 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Idelvion^{MC} pourrait engendrer des coûts supplémentaires en facteur IX de coagulation recombinant d'environ 1 869 250 \$ pour les trois premières années. Notons que ces coûts pourraient être sujets à changement advenant l'ajout d'autres facteurs IX à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

¹⁵ En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Idelvion^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- X Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation d'Idelvion^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ La demi-vie du produit constitue un avantage pour les usagers.
- ✓ Le temps de conservation du produit à 25°C constitue un enjeu potentiel.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Idelvion^{MC}

FORCES	LIMITES
Santagostino et ses collaborateurs [2012]	
▪ Étude prospective et multicentrique ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés ▪ Analyses en intention de traiter	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire ▪ Les patients étaient préalablement traités et ne devaient pas avoir d'inhibiteurs ou d'antécédents d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B
Santagostino et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude prospective et multicentrique ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés ▪ Analyses en intention de traiter	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire ▪ Les patients étaient préalablement traités et ne devaient pas avoir d'inhibiteurs ou d'antécédents d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B
Martinowitz et ses collaborateurs [2015]	
▪ Étude prospective réalisée dans deux centres ▪ Analyses en intention de traiter	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire ▪ Manque de cohérence entre l'objectif et les paramètres d'efficacité primaire et secondaires

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit : Rixubis. Concentré de facteur IX (FIXr) recombinant, Nonacog gamma. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/RIXUBIS.pdf.
- Biogen Canada. Monographie de produit : Alprolix^{MC}. Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2015. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/Alprolix-Product-Monograph-19Nov2015_F.pdf.
- Corporation Baxter. Monographie – IMMUNINE VH (Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO). Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2013. Disponible à : http://www.baxter.ca/fr/downloads/product_information/IMMUNINE_PM_2013Oct25_FR.pdf.
- CSL Behring Canada. IDELVION, Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf>.
- Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. *Expert Rev Hematol* 2014;7(5):573-81.
- Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Alvarez-Roman MT, Halimeh S, et al. Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated children with hemophilia B: Efficacy and safety from a phase 3 pivotal clinical trial. *Haemophilia* 2016;22(Suppl 2):22-3 [abstract P004].
- Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Alvarez-Roman M, Halimeh S, et al. Efficacy, pharmacokinetics (PK) and safety results of a phase 3 clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated children with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2015;13(Suppl 2):227-8 [abstract OR346].
- Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015;21(6):784-90.
- Pfizer Canada. Monographie du produit: BeneFIX^{MD}. Facteur IX de coagulation (recombinant), DCI = Nonacog alfa. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201604/BENEFIX_PM_184948_14Apr2016_F.pdf.
- Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
- Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 2012;120(12):2405-11.
- 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.