

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](#).

BENEFIX^{MC} – FACTEUR IX DE COAGULATION RECOMBINANT

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 la coagulation sanguine. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des hémorragies dont la sévérité dépend principalement de l'activité endogène résiduelle du facteur IX.

BeneFIX^{MC} est une poudre lyophilisée de la protéine nonacog alfa, un facteur IX de coagulation humain recombinant. BeneFIX^{MC} est disponible au Canada, aux États-Unis et en Europe depuis 1997. En 2007, le produit a été reformulé afin de diminuer les risques d'agglutination des globules rouges dans le dispositif d'injection au moment de l'administration. Depuis janvier 2009, seule la version reformulée est distribuée dans le monde entier.

Au Canada, BeneFIX^{MC} est indiqué pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas), y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies lors de chirurgie.

La littérature scientifique a démontré qu'une prophylaxie de BeneFIX^{MC} réduit la fréquence annualisée des hémorragies spontanées chez des patients atteints d'hémophilie B. De plus, l'efficacité du traitement avec BeneFIX^{MC} lors des épisodes hémorragiques a été qualifiée d'excellente ou de bonne dans la majorité des cas.

À ce jour, plus de 8 600 patients ont été exposés à BeneFIX^{MC} dans le monde. Selon les résultats d'une étude de surveillance, l'incidence d'événements indésirables d'intérêt liés à l'utilisation de BeneFIX^{MC} tels le développement d'inhibiteurs, les thromboses, les événements allergiques et l'inefficacité du produit est faible.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : BeneFIX^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Pfizer Canada Inc.

Dénomination commune : Nanocog alpha, facteur IX de coagulation (recombinant), poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 21 mars 1997

Date de la dernière mise à jour de l'avis de conformité de Santé Canada : 14 avril 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02293765; 500 UI : 02293773; 1 000 UI : 02293781; 2 000 UI : 02293803; 3 000 UI : 02392984

Date de commercialisation du produit au Canada : 14 avril 2007

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).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

BeneFIX^{MC} est un facteur IX de coagulation recombinant antihémorragique. Il se présente sous forme d'une poudre lyophilisée, apyrogène et stérile. Le taux d'activité réel en facteur IX est exprimé en unités internationales (UI) et figure sur l'étiquette de chaque flacon [Pfizer Canada, 2016].

BeneFIX^{MC} est fourni dans un flacon à usage unique à teneur nominale de 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI ou 3 000 UI par flacon [Pfizer Canada, 2016].

Chaque flacon est accompagné d'une seringue préremplie de solvant (5 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,234 % injectable pour la reconstitution), d'un piston, d'un adaptateur stérile pour la reconstitution et d'un nécessaire à perfusion stérile [Pfizer Canada, 2016]¹.

Le tableau 1 présente les différents formats de BeneFIX^{MC} disponibles au Canada ainsi que la concentration finale du produit une fois reconstitué [Pfizer Canada, 2016].

Tableau 1 Concentrations en facteur IX recombinant obtenues selon le format de BeneFIX^{MC}

FORMAT DE rFIX LYOPHILISÉ, UI	CONCENTRATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ, UI/ML (5 ML)
250	50
500	100
1 000	200
2 000	400
3 000	600

Abréviations : rFIX : facteur IX de coagulation (recombinant); UI : unités internationales.

Après reconstitution, les concentrations des excipients sont les suivantes : 0,234 % de chlorure de sodium, 8 mM de L-histidine, 0,8 % de sucrose, 208 mM de glycine et 0,004 % de polysorbate 80 [Pfizer Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

BeneFIX^{MC} est fabriqué à partir d'une lignée cellulaire épithéliale issue d'ovaires de hamster chinois (de l'anglais *chinese hamster ovary* ou CHO) [Pfizer Canada, 2016].

¹Depuis sa date originale de mise en marché, en 1997, BeneFIX^{MC} a été reformulé pour diminuer les risques d'agglutination des globules rouges dans la seringue lors de l'administration. Ce changement concerne principalement le diluant, antérieurement constitué d'eau stérile pour injection alors que la version reformulée est diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,234 %. Depuis janvier 2009, seule la version reformulée est distribuée dans le monde entier [PSUR, 2015].

Aucune protéine d'origine humaine ou animale n'est ajoutée au cours des étapes de fabrication et de préparation de BeneFIX^{MC} [Pfizer Canada, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

BeneFIX^{MC} est indiqué pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas), y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies lors de chirurgie [Pfizer Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Enfants et adolescents

BeneFIX^{MC} a fait l'objet d'études d'innocuité, d'efficacité et de pharmacocinétique chez des enfants et des adolescents traités (n = 19) et naïfs (patients non traités précédemment, n = 58) [Pfizer Canada, 2016]. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés à la section 7.2 et les paramètres d'efficacité et d'innocuité sont présentés à la section 8 du présent avis.

Femmes enceintes ou qui allaitent

Aucune étude des effets de BeneFIX^{MC} sur la reproduction et la lactation n'a été effectuée chez les animaux ou les humains. BeneFIX^{MC} doit être administré à une femme enceinte ou qui allaite que s'il est clairement indiqué [Pfizer Canada, 2016].

Personnes âgées

Les essais cliniques de BeneFIX^{MC} comportaient un nombre insuffisant de personnes âgées de 65 ans et plus pour déterminer si elles réagissent différemment des sujets plus jeunes [Pfizer Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

BeneFIX^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement d'autres déficits en facteur de coagulation (p. ex. facteur II, VII ou X), pour le traitement de l'hémophilie A chez des patients porteurs d'inhibiteurs du facteur VIII, pour l'inversion de l'anticoagulation induite par la coumarine, ou pour le traitement des hémorragies causées par de faibles taux de facteurs de coagulation dépendant du foie [Pfizer Canada, 2016].

BeneFIX^{MC} peut être contre-indiqué dans les cas d'antécédents connus d'hypersensibilité aux protéines de hamster [Pfizer Canada, 2016], à son principe actif ou à tout autre excipient entrant dans sa composition [EMA, 2016].

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement substitutif de facteur IX peut augmenter ces risques [EMA, 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

BeneFIX^{MC} a été homologué par Santé Canada en 1997. Il est également approuvé dans 84 pays et est actuellement commercialisé dans 58 pays [PSUR, 2015]. Le tableau 2 présente les avis d'homologation de BeneFIX^{MC} par les agences réglementaires reconnues au Canada, aux États-Unis et en Europe, ainsi que les indications actuelles approuvées par ces dernières.

Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES APPROUVÉES
Santé Canada ³	Indiqué pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B, y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.
FDA ⁴	Contrôle et prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B, incluant la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie B subissant une chirurgie.
EMA ⁵	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX), incluant le contrôle et la prévention des hémorragies dans le cadre chirurgical. BeneFIX ^{MC} peut être utilisé dans tous les groupes d'âge.

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

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

³ Gouvernement du Canada. Détails sur : BENEFIX [site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3583&query=benefix> (consulté le 21 novembre 2016).

⁴ Food and Drug Administration (FDA). Benefix [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm089236.htm> (consulté le 21 novembre 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). BeneFIX [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000139/human_med_000671.jsp&mid=WC0b01ac05 (consulté le 11 juillet 2016).

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

BeneFIX^{MC} n’est pas dérivé du sang humain et est produit par des cellules CHO (de l’anglais *chinese hamster ovary*). Il est établi que la lignée cellulaire CHO, qui a fait l’objet d’une caractérisation complète, est exempte d’agents infectieux [Pfizer Canada, 2016; Harrison *et al.*, 1998]. Les cellules CHO sécrètent le facteur IX recombinant dans un milieu de culture bien défini, exempt de protéines d’origine animale ou humaine. La purification du facteur IX recombinant est effectuée par chromatographie sans utilisation d’anticorps monoclonaux. BeneFIX^{MC} subit un procédé de filtration sur membrane qui élimine les molécules de poids moléculaire apparent supérieur à 70 000 daltons [Bush *et al.*, 1998; Harrison *et al.*, 1998].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]			[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Selon la monographie de produit, BeneFIX^{MC} est intrinsèquement exempt de tout risque de transmission d’agents pathogènes hématogènes humains tels que le VIH (virus de l’immunodéficience humaine), les virus de l’hépatite et les parvovirus [Pfizer Canada, 2016].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

BeneFIX^{MC} peut être conservé, dans son emballage d'origine, au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre 2 °C et 30 °C) [Pfizer Canada, 2016]. La durée de vie de BeneFIX^{MC} est de 24 mois suivant sa fabrication⁶.

5.2 Enjeu d'entreposage

BeneFIX^{MC} ne doit pas être congelé [Pfizer Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

BeneFIX^{MC} doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution [Pfizer Canada, 2016]. La vitesse d'administration doit être lente (un débit de 4 ml par minute est généralement utilisé) et doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient [EMA, 2016].

La posologie doit être adaptée individuellement en tenant compte de l'activité en facteur IX, des paramètres pharmacocinétiques (la demi-vie et la récupération observée) et de l'état clinique du patient. L'estimation de la dose initiale de facteur IX à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Pfizer Canada, 2016] :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \frac{\text{Augmentation de facteur IX désirée (\% ou UI/dL)}}{\text{Récupération (UI/kg par UI/dL)}}$$

Les patients qui figurent à l'extrémité inférieure de la récupération observée du facteur IX peuvent nécessiter une augmentation graduelle de la dose atteignant jusqu'à deux fois la dose initiale calculée empiriquement afin d'obtenir l'élévation souhaitée du taux d'activité circulante en facteur IX [Pfizer Canada, 2016].

Patient de 15 ans et plus

Chez les patients âgés d'au moins 15 ans, l'administration d'une unité internationale de BeneFIX^{MC} par kg de poids corporel augmente, en moyenne, l'activité circulante en facteur IX de 0,8 UI/dL ($\pm 0,2$ UI/dL; intervalle de 0,4 à 1,4 UI/dL). En supposant une augmentation moyenne du facteur IX de 0,8 UI/dL par UI/kg de poids corporel de facteur IX injecté, l'estimation de la dose à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Pfizer Canada, 2016] :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \frac{\text{Augmentation de facteur IX désirée (\% ou UI/dL)}}{0,8 \text{ (UI/kg par UI/dL)}}$$

Patients de moins de 15 ans

Chez les patients âgés de moins de 15 ans, une unité internationale de BeneFIX^{MC} par kg de

⁶ Information obtenue le 2 août 2016, à la suite d'une communication par courriel avec Madame France Mignault, Première chef – Accès & Politique de la santé, Pfizer Canada Inc.

poids corporel augmente, en moyenne, l'activité circulante en facteur IX de 0,7 UI/dL ($\pm$ 0,3 UI/dL; intervalle de 0,2 à 2,1 UI/dL). En supposant une augmentation moyenne du facteur IX de 0,7 UI/dL par UI/kg de poids corporel de facteur IX injecté, l'estimation de la dose à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Pfizer Canada, 2016] :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \frac{\text{Augmentation de facteur IX désirée (\% ou UI/dL)}}{0,7 \text{ (UI/kg par UI/dL)}}$$

Posologie pour la prophylaxie

BeneFIX^{MC} peut être administré pour la prophylaxie à long terme chez les patients atteints d'une hémophilie B sévère. Dans le cadre d'une étude clinique sur la prophylaxie secondaire systématique, des patients adultes traités précédemment ont reçu une dose moyenne de 40 UI/kg (de 13 à 78 UI/kg) tous les 3 ou 4 jours. Précisons que les patients plus jeunes pourraient avoir besoin de doses plus rapprochées ou plus élevées, telles que décrites précédemment [Pfizer Canada, 2016].

Posologie dans le cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

Le tableau 4 présente un guide posologique pour la prise en charge des épisodes hémorragiques, en fonction de la sévérité et de la localisation de l'hémorragie, ainsi que pour la prise en charge des saignements lors d'interventions chirurgicales [Pfizer Canada, 2016].

Tableau 4 Guide posologique pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ou en cas d'intervention chirurgicale⁷

SÉVÉRITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TYPE ET/OU LOCALISATION DE L'HÉMORRAGIE OU TYPE D'INTERVENTION	TAUX SÉRIQUE D'ACTIVITÉ EN FIX NÉCESSAIRE, % OU UI/DL	INTERVALLE ENTRE LES DOSES, HEURES	DURÉE DU TRAITEMENT, JOURS
Mineure	Hémarthrose sans complication Hémorragie superficielle Muscle ou tissus mous	20 à 30	12 à 24	1 à 2
Modérée	Intramusculaire Tissus mous avec dissection Muqueuse Hématurie Extraction dentaire	25 à 50	12 à 24	2 à 7*
Majeure	Pharyngienne Rétropharyngienne Rétropéritonéale SNC Chirurgicale	50 à 100	12 à 24	7 à 10

Abréviations : SNC : système nerveux central

*Le traitement doit être maintenu jusqu'à l'arrêt des saignements et l'apparition de la cicatrisation, soit de 2 à 7 jours

⁷ Tableau inspiré et modifié de celui de la monographie de produit de BeneFIX^{MC}, lui-même adapté de Roberts et Eberst [1993].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux de reconstitution

BeneFIX^{MC} doit être reconstitué qu'avec le diluant de chlorure de sodium à 0,234 % fourni dans la trousse. Il ne doit pas être mélangé avec une solution de dextrose à 5 % ou à toute autre solution pour usage parentéral.

La solution reconstituée contient du polysorbate 80, connu pour augmenter le taux d'extraction du phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) à partir du polychlorure de vinyle (PVC). Si un contenant en PVC est utilisé, cet effet doit être pris en considération lors de la préparation, de la conservation et de l'administration de BeneFIX^{MC}. La tubulure à perfusion comprise dans la trousse ne contient pas de DEHP.

Une fois reconstituée, la solution devrait être limpide et incolore. Le produit reconstitué ne doit pas être administré si des particules ou un changement de couleur sont observés [Pfizer Canada, 2016].

Enjeux liés à l'administration

BeneFIX^{MC} ne contient aucun agent de conservation et doit être utilisé dans les trois heures suivant sa reconstitution.

BeneFIX^{MC} doit être administré au moyen du nécessaire à perfusion et de la seringue préremplie de diluant inclus dans la trousse, ou d'une seringue stérile en plastique à usage unique. La solution du flacon doit être prélevée à l'aide de l'adaptateur fourni.

Lors de l'injection, il importe de limiter la quantité de sang susceptible d'entrer dans le tube ou la seringue afin de réduire les risques d'une agglutination de globules rouges. Le sang ne doit pas pénétrer dans la seringue. Si une agglutination est observée, jeter le produit et son dispositif d'injection et reprendre l'administration avec un nouvel emballage.

L'innocuité et l'efficacité de la perfusion continue de BeneFIX^{MC} n'ont pas été établies [Pfizer Canada, 2016].

Surveillance et examens de laboratoire

Pour s'assurer que l'activité en facteur IX a atteint un taux satisfaisant, une surveillance précise est recommandée par une méthode de dosage de cette activité, en particulier dans les cas d'intervention chirurgicale.

En raison du risque de réaction allergique, les premières injections de facteur IX (de 10 à 20 injections) doivent se faire sous surveillance médicale dans un centre pouvant procurer les soins nécessaires en cas de réaction allergique. Les patients traités par BeneFIX^{MC} doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur IX [Pfizer Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

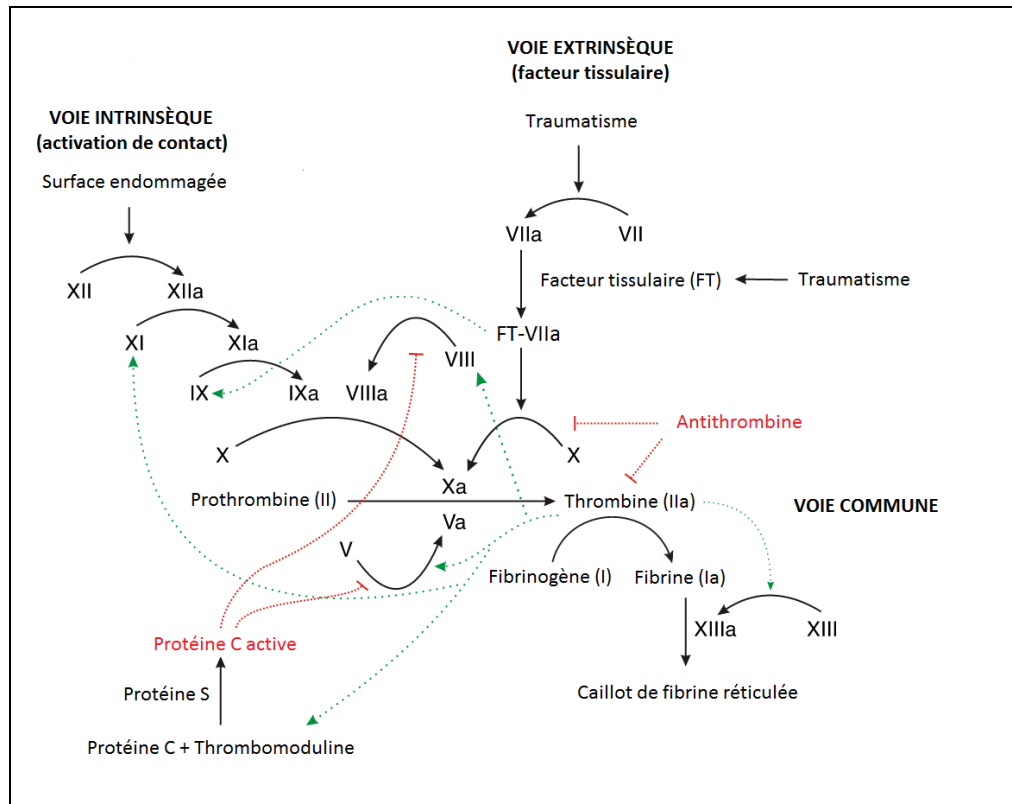
7.1 Mode d'action

Le facteur IX de coagulation est une glycoprotéine faisant partie des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K nommés protéases à sérine. Lors du processus de la coagulation sanguine, le facteur IX est activé par le facteur XI activé (XIa) dans la voie intrinsèque, ainsi que par le complexe formé par le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII activé (VIIa) dans la voie extrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé (IXa), associé au

facteur VIII activé (VIIIa), active le facteur X. Il en résulte la conversion de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) [Pfizer Canada, 2016]. La thrombine (IIa) transforme alors le fibrinogène (I) en fibrine (Ia), ce qui permet la formation du caillot (Figure 1).

L'administration de BeneFIX^{MC} augmente les taux plasmatiques de facteur IX et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients atteints d'un déficit en facteur IX [Pfizer Canada, 2016].

Figure 1 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

Les paramètres pharmacocinétiques de BeneFIX^{MC}, dans sa formulation actuelle, ont été déterminés dans une étude de pharmacocinétique croisée et randomisée menée à double insu chez des patients atteints d'hémophilie B. Les données de pharmacocinétique ont été comparées à la suite de l'administration d'une dose de 75 UI/kg de BeneFIX^{MC}, version reformulée ou originale, chez 24 patients âgés de 12 ans et plus, atteints d'une forme modérée à sévère d'hémophilie B (activité du facteur IX de $\leq 2\%$), et ayant préalablement cumulé au moins 150 jours d'exposition à un produit de substitution du facteur IX [Lambert *et al.*, 2007].

Dans cette étude, la version reformulée de BeneFIX^{MC} (reconstitué avec un diluant de chlorure de sodium à 0,234 %) s'est révélée équivalente sur le plan pharmacocinétique au produit antérieurement commercialisé (reconstitué avec de l'eau stérile pour injection). Les paramètres pharmacocinétiques ont fait l'objet d'un suivi chez 23 des 24 patients chez lesquels des doses répétitives de BeneFIX^{MC} (reformulé) ont été administrées pour le traitement d'épisodes hémorragiques ou en prophylaxie sur une période allant jusqu'à 6 mois. Ces paramètres sont demeurés inchangés par rapport aux valeurs initiales [Lambert *et al.*, 2007]. Le tableau 5 présente les paramètres pharmacocinétiques de BeneFIX^{MC}, dans sa forme originale et actuelle (reformulé), ainsi qu'à la suite de l'administration répétée de BeneFIX^{MC} reformulé sur une période de 6 mois, selon l'étude de Lambert et ses collaborateurs [2007] et la monographie de produit [Pfizer Canada, 2016]. Les statistiques pour la récupération progressive (RP) ont également été analysées par groupe d'âge, soit pour les patients âgés de 15 ans ou moins et ceux âgés de plus de 15 ans. L'analyse par groupe d'âge montre une récupération progressive plus faible chez les sujets de 15 ans et moins par rapport aux sujets âgés de plus de 15 ans [Lambert *et al.*, 2007].

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de BeneFIX^{MC}, version originale et version reformulée, suivant l'administration d'une dose de 75 UI/kg chez des patients atteints d'hémophilie B

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	BENEFIX ^{MC}				
	ORIGINAL (N = 24)	REFORMULÉ (N = 24)	REFORMULÉ, DONNÉES APRÈS 6 MOIS (N = 23)	SUJETS DE ≤ 15 ANS (N = 7)	SUJETS DE >15 ANS (N = 16)
RP [(UI/dL)/(UI/kg)]	0,683 $\pm$ 0,182	0,726 $\pm$ 0,200	0,764 $\pm$ 0,176	0,66 $\pm$ 0,16	0,78 $\pm$ 0,19
C _{max} (UI/dL)	51,2 $\pm$ 13,6	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2	n.d.	n.d.
ASC _{0-inf} (h·UI/dL)	880 $\pm$ 220	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205	n.d.	n.d.
t _{1/2} (h)	23,4 $\pm$ 5,2	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5	n.d.	n.d.
CL (mL/h/kg)	n.d.	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04	n.d.	n.d.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité rFIX en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; RP : récupération progressive; N : nombre; n.d. : donnée non disponible; t_{1/2} : demi-vie; UI : unité internationale.

Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ écart types

Les documents informatifs du produit BeneFIX^{MC} (dernière mise à jour en date du 19 juillet 2016) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) présente également les résultats d'un modèle de pharmacocinétique de population développé à partir des données recueillies chez 73 patients âgés de 7 mois à 60 ans. Les paramètres calculés à l'aide du modèle final sont présentés dans le tableau 6. Les nourrissons et les enfants ont présenté une clairance plus élevée, un volume de distribution plus important, une demi-vie plus courte et une récupération plus faible que les adolescents et les adultes. La phase terminale de pharmacocinétique n'a pas été étudiée, en raison d'une absence de données de pharmacocinétique au-delà de 24 heures chez les sujets pédiatriques de moins de 6 ans [EMA, 2016].

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de BeneFIX^{MC} calculés à partir des extrapolations bayésiennes individuelles de population par groupe d'âge chez des patients atteints d'hémophilie B

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	GROUPE D'ÂGE				
	NOURISSONS <2 ANS (N = 7)	ENFANTS 2 À <6 ANS (N = 16)	ENFANTS 6 À 12 ANS (N = 1)	ADOLESCENTS 12 À <18 ANS (N = 19)	ADULTES 18 À 60 ANS (N = 30)
RP [(UI/dL)/(UI/kg)]	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20
t _{1/2} (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
CL (mL/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6

Abréviations : CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; h : heure; RP : récupération progressive; N : nombre; t_{1/2} : demi-vie; UI : unité internationale.

Les données sont exprimées en moyenne ± écart types

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Une recherche documentaire a permis de recenser 7 publications traitant de l'efficacité et de l'innocuité de BeneFIX^{MC} pour la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B, soit :

- une étude clinique prospective et multicentrique menée auprès de patients précédemment traités avec un concentré plasmatique de facteur IX humain purifié (pdFIX) [Roth *et al.*, 2001];
- une étude clinique prospective et multicentrique évaluant BeneFIX^{MC} dans le contexte chirurgical chez des patients précédemment traités [Ragni *et al.*, 2002];
- une étude clinique prospective et internationale menée auprès de patients naïfs (non traités précédemment) [Shapiro *et al.*, 2005];
- une étude croisée randomisée démontrant la bioéquivalence de la version reformulée de BeneFIX^{MC} au produit antérieurement commercialisé chez des patients précédemment traités [Lambert *et al.*, 2007];
- une étude clinique prospective, multicentrique et internationale menée auprès d'enfants âgés de moins de 6 ans [Monahan *et al.*, 2010];
- une étude clinique de phase IV randomisée comparant deux régimes prophylactiques au traitement sur demande [Valentino *et al.*, 2014];

- une étude prospective et multicentrique comparant une prophylaxie hebdomadaire au traitement sur demande chez des adultes et des adolescents précédemment traités [Kavakli *et al.*, 2016].

Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A. Des tableaux récapitulatifs présentant un aperçu de ces études et de leurs principaux résultats en fonction du type de traitement, soit traitement sur demande (Tableau B1), traitement prophylactique (Tableau B2) ou pour la prise en charge périopératoire (Tableau B3), sont présentés à l'annexe B. Chacune de ces études est décrite dans les sections suivantes.

L'étude de Roth et ses collaborateurs [2001]

L'objectif de cette étude clinique prospective et internationale était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité (notamment, la thrombogénicité) de BeneFIX^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie B. Pour être admissibles, les patients devaient être atteints d'une forme modérée à sévère d'hémophilie B (activité facteur IX de <5 UI/dL) et avoir été précédemment traités avec un concentré plasmatique de facteur IX humain purifié (pdFIX). Au total, 57 sujets âgés de 4 ans à 56 ans (âge médian de 23 ans) ont été recrutés dans 20 centres en Amérique du Nord et en Europe. De ces derniers, 50 sujets ont complété l'étude d'une durée de 24 mois. BeneFIX^{MC} était utilisé au besoin pour traiter une hémorragie (traitement sur demande, n = 55), en prophylaxie (n = 47) ou pour la prise en charge des saignements lors d'une intervention chirurgicale (n = 20).

Les paramètres d'efficacité du traitement sur demande étaient le nombre de perfusions requises pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement par le sujet ou l'investigateur, selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation basée sur la comparaison de la réponse à celle obtenue lors d'utilisations antérieures de pdFIX pour une procédure ou un saignement similaire⁸. Au total, 1 796 hémorragies chez 55 sujets ont été traitées avec 2 758 perfusions de BeneFIX^{MC}. La dose moyenne administrée était de 46,56 UI/kg (± 23,48 UI/kg). La plupart des épisodes hémorragiques (80,9 %) ont été résolus avec une seule perfusion et la majorité des réponses au traitement (90,9 %) ont été qualifiées « excellente » ou « bonne » par les sujets ou l'investigateur.

L'efficacité du traitement prophylactique était évaluée tous les 3 mois par les investigateurs selon une échelle de 3 niveaux d'appréciation basée sur la survenue de saignements spontanés⁹. Au total, 47 sujets ont utilisé BeneFIX^{MC} en prophylaxie (intermittente ou de routine). La dose moyenne administrée était de 38,0 UI/kg (± 17,06 UI/kg). Vingt-huit (28) des participants à ce volet de l'étude utilisaient BeneFIX^{MC} en prophylaxie intermittente pour la prévention de saignements anticipés lors d'activités physiques occasionnelles. Dix-neuf sujets ont reçu BeneFIX^{MC} en prophylaxie de routine à raison d'une dose moyenne de 40,3 UI/Kg (de 13 à 78 UI/kg) administrée de 2 à 3 fois par semaine. Parmi ceux-ci, 16 sujets ont rapporté un total de 203 hémorragies, incluant 64 causées par une blessure et 139 de nature spontanée. Des 139 saignements spontanés, 61 % se sont produits plus de 72 heures après la dernière perfusion, alors que 19 % sont survenues dans les 48 premières heures suivant la perfusion. Dans l'ensemble, 93 % des réponses au traitement prophylactique ont

⁸Excellente : amélioration aussi importante et rapide que la meilleure réponse liée à l'utilisation de pdFIX; Bonne : amélioration aussi importante et rapide que la plupart des réponses liées à l'utilisation de pdFIX; Modérée : amélioration pas aussi bonne que la plupart des réponses liées à l'utilisation de pdFIX; Absence de réponse : aucune amélioration [Roth *et al.*, 2001].

⁹Excellente : aucun saignement spontané d'aucune sorte, aucun changement de posologie nécessaire; Efficace : aucun saignement musculosquelettique spontané, aucun changement de posologie nécessaire; Inadéquante : prévention des saignements inadéquante nécessitant un changement de posologie [Roth *et al.*, 2001].

été jugées « excellentes » ou « efficaces ».

Les paramètres d'efficacité de la prise en charge périopératoire étaient l'estimation de la perte de sang peropératoire et l'évaluation de l'hémostase par les investigateurs et le chirurgien selon la même échelle utilisée lors de l'évaluation de la réponse du traitement sur demande. Au total, 432 perfusions (dose moyenne de 66,25 UI/kg $\pm$ 29,47 UI/kg) ont été administrées lors de 27 procédures chirurgicales pratiquées chez 20 patients. L'hémostase a été jugée « excellente » ou « bonne » pour 98 % des perfusions administrées. Les estimations de perte de sang étaient comparables à celle attendue chez les individus sans trouble de la coagulation.

Au cours de l'étude, 7 362 doses de BeneFIX^{MC} ont été administrées pour l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques, des traitements sur demande, en prophylaxie ou pour la prise en charge périopératoire, pour un total cumulé de 20 923 634 UI de BeneFIX^{MC} administré chez 56 patients. La durée médiane de l'étude était de 741 jours (de 30 à 856 jours). Aucune évidence de transmission virale ou de preuve que BeneFIX^{MC} puisse augmenter la production de thrombine n'a été rapportée. Un faible titre d'inhibiteur transitoire a été détecté chez un sujet atteint d'une forme sévère d'hémophilie B. Neuf sujets ont rapporté 55 événements indésirables liés au traitement, dont 4 sujets qui ont développé des signes ou des symptômes de réactions allergiques mineures à BeneFIX^{MC}. Les autres événements indésirables étaient similaires à ceux rapportés avec l'utilisation de pdFIX [Roth *et al.*, 2001].

L'étude de Ragni et ses collaborateurs [2002]

L'étude de Ragni et ses collaborateurs [2002] est un essai clinique prospectif international, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement aigu, à court terme, d'intensité élevée de BeneFIX^{MC} pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie B. À cette fin, 28 sujets âgés de 3 ans à 69 ans (médiane de 35,5 ans), précédemment traités avec un produit de substitution du facteur IX et nécessitant une intervention chirurgicale ont été recrutés dans douze centres aux États-Unis et en Europe. La cohorte était constituée de sujets atteints d'une forme légère (n = 3, activité FIX $\geq$ 5 UI/dl), modérée (n = 6, activité FIX de 1 à 4 UI/dl) ou sévère d'hémophilie B (n = 17, activité FIX < 1 UI/dl), ainsi que de femmes porteuses hétérozygotes (n = 2, activité FIX de 2,8 UI/dl). Au total, 36 interventions chirurgicales ont été évaluées.

Les paramètres d'efficacité incluaient l'estimation de la perte de sang peropératoire et postopératoire, la durée des saignements, les besoins en transfusion, la présence d'hématome ou d'autres symptômes d'hémorragie. L'évaluation subjective de la réponse au traitement était également effectuée selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation basée sur la comparaison de la réponse à celle obtenue lors d'utilisations antérieures de produit de substitution du facteur IX, pour une procédure ou un saignement similaire¹⁰. La dose préopératoire administrée variait de 25,0 UI/kg à 155,0 UI/kg, avec une activité post-perfusion de 58,0 UI/dL à 155,0 UI/dL. Selon les auteurs, les pertes de sang peropératoire étaient similaires à celles attendues chez des individus sans trouble de la coagulation. Une transfusion postopératoire a été requise chez trois sujets (5 procédures représentant 13,9 %

¹⁰Excellente : réponse satisfaisante, avec une amélioration aussi rapide et importante que la meilleure réponse obtenue avec d'autres produits de FIX; Bonne : réponse satisfaisante, avec une amélioration aussi rapide et importante que la plupart des réponses obtenues avec d'autres produits de FIX; Modérée : réponse moins que satisfaisante et pas aussi importante que la plupart des réponses obtenues avec d'autres produits de FIX; Absence de réponse : aucune amélioration [Ragni *et al.*, 2002].

des interventions chirurgicales), incluant deux patients subissant des arthroplasties totales du genou et un greffé du foie. La réponse clinique a été jugée « excellente » ou « bonne » dans 97,1 % des procédures chirurgicales évaluées.

Aucun signe de thrombogénicité, d'activation de la coagulation, de transmission virale ou d'hémorragies périopératoires n'a été rapporté. Aucun anticorps dirigé contre le facteur IX n'a été détecté chez les sujets à l'étude, avec un maximum de 74 jours d'exposition et une dose individuelle cumulative allant jusqu'à 385 800 UI. Une faible réponse transitoire d'inhibiteurs s'est développée chez un sujet. Aucun changement de traitement n'a été nécessaire et la situation s'est résolue après 15 mois. Quatre sujets ont rapporté un ou plusieurs effets indésirables, notamment des éruptions cutanées, des maux de tête, des éternuements, une toux sèche et une phlébite locale. Chez ce dernier sujet, la phlébite était associée à une cellulite deux jours postopératoire, liée soit à l'administration de BeneFIX^{MC} soit à l'anesthésie.

D'après les résultats, l'administration peropératoire de BeneFIX^{MC} a permis d'atteindre des niveaux hémostatiques de facteur IX chez les patients atteints d'hémophilie B nécessitant une intervention chirurgicale. L'estimation des pertes de sang peropératoire et postopératoire était similaire à celles attendues. Selon les auteurs, ces résultats préliminaires justifient l'utilisation de BeneFIX^{MC} dans le contexte chirurgical [Ragni *et al.*, 2002].

L'étude de Shapiro et ses collaborateurs [2005]

Cet essai clinique international, mené en mode ouvert, avait comme objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de BeneFIX^{MC} chez des patients naïfs (non traités précédemment) atteints d'une forme modérée à sévère d'hémophilie B (activité FIX ≤ 3 UI/dL). Soixante-trois patients âgés de moins d'un mois à 14 ans, recrutés dans un des 41 centres participants, ont reçu BeneFIX^{MC} sur demande pour le traitement d'épisodes hémorragiques ($n = 54$), en prophylaxie de routine ou occasionnelle ($n = 42$) ou pour une prise en charge périopératoire ($n = 23$). La durée médiane de l'étude était de 37 mois (de 4 mois à 64 mois).

L'efficacité du traitement sur demande était évaluée par le patient, le tuteur ou l'investigateur selon la même échelle de 4 niveaux d'appréciation que celle utilisée par Roth et ses collaborateurs [2001]. Les 54 participants à ce volet de l'étude ont utilisé 1 505 perfusions à une dose médiane de 62,7 UI/kg (de 8,2 UI/kg à 292 UI/kg) pour traiter un total de 997 hémorragies. La majorité des hémorragies (75 %) a nécessité une seule perfusion de BeneFIX^{MC} et la réponse a été qualifiée «excellente» ou «bonne» dans 94,1 % des cas. Une « absence de réponse » a été observée lors de 1 % des saignements. Ces derniers se sont résolus avec des traitements additionnels.

L'évaluation de la prophylaxie de routine était effectuée par l'investigateur tous les 3 mois, selon une échelle à 3 niveaux d'appréciation¹¹. Des 42 sujets participants à ce volet de l'étude :

- 24 suivaient une prophylaxie de routine à raison d'au moins 2 perfusions de BeneFIX^{MC} par semaine à une dose moyenne de 72,5 UI/kg ($\pm 37,1$ UI/kg);

¹¹ Excellente : prévention complète des saignements musculosquelettiques spontanés, aucun changement de posologie nécessaire; Efficace : prévention adéquate des saignements musculosquelettiques spontanés telle que démontrée par une diminution de l'incidence attendue pour ce type de saignement; Inadéquate : prévention inadéquate des saignements nécessitant un changement de posologie [Shapiro *et al.*, 2005].

- 8 suivaient une prophylaxie d'une dose de 75,9 UI/kg ($\pm$ 17,9 UI/kg) hebdomadaire;
- 10 utilisaient BeneFIX^{MC} en prophylaxie intermittente en prévision d'activité physique ou de risque accru de saignements.

Au total, 172 intervalles prophylactiques ont été évalués et 91,3 % des réponses ont été qualifiées « excellente » et 6,4 % qualifiées « efficace ». Une meilleure prévention des épisodes hémorragiques a été obtenue avec la prophylaxie de 2 perfusions ou plus par semaine avec 94,1 % des réponses qualifiées « excellente » contre 84,9 % chez les sujets recevant une dose hebdomadaire. Des 32 patients traités par prophylaxie de routine, 5 (16 %) n'ont eu aucun saignement et 27 (84 %) ont rapporté un total de 246 épisodes hémorragiques, dont 71 % étaient causés par un traumatisme, 23 % étaient de nature spontanée et 6 % d'étiologie inconnue. La majorité des hémorragies spontanées (89 %) ont eu lieu plus de 48 heures suivant la dernière dose administrée. La proportion de patients ayant rapporté un saignement spontané dans les premières 48 heures suivant une perfusion était plus faible chez ceux traités à raison de 2 doses ou plus par semaine (13 %) que chez ceux traités par une dose hebdomadaire unique (25 %).

Les paramètres d'efficacité hémostatique dans le contexte chirurgical étaient l'estimation de la perte de sang et l'évaluation de la réponse hémostatique, par l'investigateur et le chirurgien, selon la même échelle d'appréciation que pour le traitement sur demande. Trente interventions chirurgicales chez 23 patients ont été évaluées. Près de 97 % des réponses hémostatiques ont été qualifiées « excellente » ou « bonne ». Les pertes de sang estimées étaient similaires à celles anticipées chez des patients avec une hémostase normale.

Au total, 5 741 189 UI de BeneFIX^{MC} ont été administrées lors de 5 032 perfusions, pour un cumulatif de 4 858 jours d'exposition à BeneFIX^{MC}. Des 63 participants, 11 (17 %) ont rapporté 22 événements indésirables liés à BeneFIX^{MC} ou d'étiologie inconnue. Parmi ceux-ci, 8 manifestations de type allergique ont été rapportées chez 5 patients incluant une respiration sifflante (1), une éruption cutanée (1), de l'urticaire (3) de la dyspnée (2) et de la rigidité (1). Deux de ces patients ont développé des inhibiteurs du facteur IX, corroborés par des résultats positifs d'anticorps dirigés contre le facteur IX. Ces deux patients n'ont pas complété l'étude. Des agglutinations de globules rouges ont été observées chez deux patients et se sont résolues sans séquelle. Aucune complication thrombotique n'a été rapportée.

Les auteurs ont conclu que les résultats de leur étude ont montré que BeneFIX^{MC} est sécuritaire et efficace pour le traitement et la prévention des saignements chez les patients naïfs atteints d'hémophilie B [Shapiro *et al.*, 2005].

L'étude croisée de Lambert et ses collaborateurs [2007]

L'objectif de cette étude croisée et randomisée, menée à double insu chez des patients atteints d'hémophilie B, était de démontrer la bioéquivalence des paramètres pharmacocinétiques, d'efficacité et d'innocuité de la version reformulée de BeneFIX^{MC} au produit antérieurement commercialisé. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés de 12 ans ou plus, être atteints d'une forme modérée à modérément sévère d'hémophilie B (activité FIX de $\leq$ 2 %), et avoir préalablement cumulé au moins 150 jours d'exposition à un produit de substitution du facteur IX.

BeneFIX^{MC} reformulé a été administré aux participants tel que prescrit par les investigateurs, soit pour le traitement d'épisodes hémorragiques ou en prophylaxie (occasionnelle, de

routine ou liée à une intervention chirurgicale) et ce, jusqu'à l'accumulation d'au moins 30 jours d'exposition sur une période maximale de 12 mois.

Les paramètres d'efficacité du traitement sur demande étaient le nombre de perfusions requises pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement par le sujet, le personnel soignant ou l'investigateur selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation¹². Au total, 95 hémorragies chez 15 sujets ont été traitées avec 124 doses de BeneFIX^{MC} reformulé sur une période de 6 à 12 mois. La dose médiane administrée était de 87,4 UI/kg (de 30,3 UI/kg à 147,2 UI/kg). Plus de 80 % des hémorragies ont été résolues avec une seule dose. La réponse au traitement lors d'une première perfusion a été jugée « excellente » ou « bonne » pour 85,3 % des hémorragies traitées.

Les paramètres d'efficacité du traitement prophylactique étaient le nombre d'épisodes hémorragiques et le moment de leur occurrence par rapport à la dernière dose administrée. Au total, 17 sujets ont reçu BeneFIX^{MC} reformulé en prophylaxie de routine, sur une période moyenne de 25,6 semaines (de 9,3 à 40,0 semaines). La majorité des sujets (58,8 %) recevaient une prophylaxie de deux perfusions par semaine, avec une dose médiane de 51,7 UI/kg (de 13,9 à 184,2 UI/kg). Des 17 sujets traités, 6 (35,3 %) n'ont eu aucun épisode hémorragique alors que 11 sujets ont rapporté un total de 26 hémorragies, dont 19 causées par une blessure (73,1 %), 6 de nature spontanée (23,1 %) et une de cause inconnue (3,8 %). La majorité de ces hémorragies (73,1 %) a eu lieu plus de 48 heures après la dernière perfusion de BeneFIX^{MC}. Un taux de 0,72 saignement spontané par année et un taux global de 3,11 saignements annualisés ont été rapportés.

D'après la comparaison des résultats aux données historiques de la version originale de BeneFIX^{MC} [Roth *et al.*, 2001], la plupart des hémorragies a requis une seule perfusion de BeneFIX^{MC} (81 % contre 81,1 % pour la version originale et reformulée, respectivement) et la réponse au traitement initial était « excellente » ou « bonne » pour la plupart des épisodes hémorragiques (91 % contre 85,3 % pour la version originale et reformulée, respectivement). De plus, les épisodes de saignement étaient bien contrôlés par la prophylaxie de routine, avec une faible fréquence d'apparition des saignements et une tendance d'occurrence en lien avec le moment de la dernière perfusion prophylactique administrée (79,3 % contre 73,1 % des hémorragies survenant plus de 48 heures après la dernière perfusion pour BeneFIX^{MC} original et reformulé, respectivement).

Au total, 1 179 doses de BeneFIX^{MC} reformulé ont été administrées pour l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques, des traitements sur demande ou en prophylaxie, pour un total cumulé de 5 199 532 UI de BeneFIX^{MC} administrées et plus de 1 161 jours d'exposition au produit chez 34 patients. Aucune manifestation de type allergique ou thromboembolique n'a été rapportée. Aucun inhibiteur de facteur IX ni d'anticorps dirigé contre le facteur IX et aucune transmission virale n'a été observé au cours de l'étude. Trois sujets ont rapporté des événements indésirables d'intensité légère possiblement liés au traitement, soit des maux de tête, des nausées, des étourdissements et une dysgueusie. Un sujet, avec des antécédents d'agglutination de globules rouges en lien avec l'administration du produit d'origine, a rapporté deux incidents du même type, une pour chacune des deux premières

¹²Excellente : réponse dramatique avec soulagement rapide de la douleur et diminution claire de la taille du site de l'hémorragie ou de l'articulation; Bonne : soulagement de la douleur ou délai de la réduction de la taille du site de l'hémorragie ou perfusion supplémentaire requise; Modérée : réponse probable ou légère, nécessitant plusieurs injections supplémentaires; Absence de réponse : aucune amélioration [Lambert *et al.*, 2007].

administrations du produit reformulé. Pour ce sujet, 38 perfusions ultérieures ont été administrées sans récurrence d'agglutination de globules rouges. Aucun événement indésirable grave lié à l'administration de BeneFIX^{MC} reformulé n'a été observé.

Selon les auteurs, les résultats ont montré que la version reformulée de BeneFIX^{MC} est bioéquivalente à sa version originale, en termes de paramètres pharmacocinétiques, d'efficacité et d'innocuité [Lambert *et al.*, 2007].

L'étude de Monahan et ses collaborateurs [2010]

L'étude clinique de Monahan et ses collaborateurs [2010] est un essai prospectif et international, mené en mode ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de BeneFIX^{MC} chez des enfants atteints d'hémophilie B, notamment dans le cadre de la prophylaxie de routine. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés de moins de 6 ans, être atteints d'une forme sévère d'hémophilie B (activité FIX de <1 %) et n'avoir aucun antécédent d'inhibiteur de facteur IX. Au total, 25 sujets âgés de 0,6 an à 4 ans (âge médian de 2 ans) ont été recrutés et ont reçu au moins une dose de BeneFIX^{MC} en traitement sur demande (n = 4), en prophylaxie (n = 22) ou pour la prise en charge des saignements lors d'une intervention chirurgicale (n = 2). La durée médiane de participation à l'étude était de 31,3 semaines (de 7,9 à 65,3 semaines). Des 25 sujets, 23 ont complété l'étude.

Les paramètres d'efficacité du traitement sur demande étaient le nombre de perfusions requises pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement selon l'échelle de 4 niveaux d'appréciation publiée par Lambert et ses collaborateurs [2007]. Au total, 44 hémorragies chez 15 sujets ont été traitées. La dose moyenne administrée était de 69,4 UI/kg ($\pm$ 22,3 UI/kg). La plupart des épisodes hémorragiques ayant eu lieu en cours de la prophylaxie (89 %) ont été résolus avec une ou deux perfusions. La réponse au traitement a été qualifiée « excellente » ou « bonne » pour 89 % des hémorragies traitées.

Les paramètres d'efficacité de la prophylaxie de routine étaient la fréquence des épisodes hémorragiques, incluant le nombre total de saignement, par étiologie (spontané ou induit) et par site (articulaire ou non), ainsi que le moment de leur occurrence par rapport à la dernière dose administrée. Vingt-deux sujets ont reçu BeneFIX^{MC} en prophylaxie à raison d'une à deux perfusions par semaine. Les doses administrées variaient de 33 UI/kg à 105 UI/kg (Tableau 5). La dose médiane administrée était de 57,6 UI/kg (de 27,9 à 187,2 UI/kg). Au total, 44 épisodes hémorragiques ont été rapportés chez 15 sujets. La plupart étaient causés par une blessure (84 %), concernaient un site autre qu'articulaire (73 %) et ont eu lieu plus de 48 heures après la dernière perfusion administrée (61 %). Des 22 sujets sous prophylaxie, 20 (91 %) ont rapporté un seul épisode hémorragique ou moins. Le taux de saignement annuel pendant la prophylaxie était de 0,58 pour les saignements spontanés et de 1,0 pour les saignements articulaires, pour un taux global de 3,7 saignements annuels. Quatre enfants initialement traités sur demande ont par la suite été traités par prophylaxie. Collectivement, avant qu'ils soient traités par prophylaxie, ces quatre enfants ont eu des taux de saignements annuels de 3,9 pour les saignements spontanés et de 3,1 pour les saignements articulaires, pour un taux global de 15,6 saignements annuels.

Deux enfants ont également reçu BeneFIX^{MC} pour une prise en charge périopératoire. Au total, 24 perfusions à une dose médiane de 97,1 UI/kg (de 59,3 UI/kg à 130,5 UI/kg) ont été administrées. Les pertes de sang étaient minimales (≤ 20 mL) et aucune transfusion n'a été requise.

Au total, 1 028 perfusions de BeneFIX^{MC} ont été administrées chez les 25 enfants participants à l'étude, pour un total cumulé de 1 067 549 UI de BeneFIX^{MC} administré et plus de 1 016 jours d'exposition au produit. Aucune évidence de transmission virale ou de thrombose n'a été rapportée. Des événements indésirables liés à BeneFIX^{MC} ont été rapportés chez 2 des 25 enfants participants (8 %), soit une éruption cutanée légère et une réaction allergique associée à un développement d'un faible titre d'inhibiteur chez un enfant naïf. Ce dernier a manifesté une seconde réaction allergique après 2 mois, à la suite d'une administration de BeneFIX^{MC} pour le traitement d'un épisode hémorragique spontané. La réaction allergique était manifestée par une toux légère, une éruption cutanée modérée et de l'urticaire. Le sujet a poursuivi le traitement sur demande à une dose plus élevée en utilisant une prémédication d'antihistaminique et de corticostéroïde, sans manifestation allergique. Deux sujets ont manifesté un événement associé à l'hémophilie, soit un léger hématome cutané, possiblement liés au traitement de BeneFIX^{MC}.

Selon les auteurs, cette étude a montré que la prophylaxie de routine avec BeneFIX^{MC}, à raison d'une ou deux perfusions par semaine, est sécuritaire et efficace chez les enfants de moins de 6 ans atteints d'hémophilie B [Monahan *et al.*, 2010].

L'étude clinique croisée de phase IV de Valentino et ses collaborateurs [2014]

L'objectif de cette étude clinique randomisée et internationale, menée en mode ouvert, était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de BeneFIX^{MC} selon deux posologies prophylactiques en comparaison à la thérapie sur demande. Au total, 50 hommes âgés de 6 ans à 65 ans, atteints d'hémophilie B sévère ou modérée (activité FIX de moins de 2 %) et ayant cumulé au moins 12 épisodes hémorragiques en 12 mois, incluant au moins 6 hémarthroses, ont été recrutés. L'étude comportait quatre périodes. Au début de l'étude, les sujets recevaient BeneFIX^{MC} sur demande pour une période de 16 semaines (période 1). Par la suite, les sujets étaient répartis aléatoirement pour recevoir un des deux régimes prophylactiques, soit une dose de 50 UI/kg à raison de 2 perfusions par semaine ou une dose de 100 UI/kg une fois par semaine, pour une durée de 16 semaines (période 2). Au cours des 8 semaines suivantes, BeneFIX^{MC} était à nouveau administré sur demande uniquement (période 3). Les sujets étaient par la suite assignés au traitement prophylactique alternatif pendant 16 semaines supplémentaires (période 4). Des 50 participants, 41 (82 %) ont complété l'étude.

Le paramètre d'efficacité primaire était le taux de saignements annualisé (Tableau 7). Les deux traitements prophylactiques ont permis d'obtenir une réduction significative du nombre de saignements annuels comparativement au traitement sur demande, avec une réduction de 30,5 saignements par an (IC95 % de -36,5 à -24,5; $p < 0,0001$) pour la dose de 100 UI/kg hebdomadaire et de 32,5 saignements par an (IC95 % de -38,5 à -26,6; $p < 0,0001$) pour la dose de 50 UI/kg administrée deux fois par semaine. Aucune différence significative entre les deux posologies prophylactiques n'a été observée ($p = 0,217$).

Tableau 7 Taux de saignements annualisés observés chez des patients atteints d'hémophilie B traités avec BeneFIX^{MC} par prophylaxie ou sur demande

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX DE SAIGNEMENTS ANNUALISÉS, MOYENNE (± ÉCART TYPE)			
	1 ^{er} TRAITEMENT SUR DEMANDE (N = 50)	TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE		2 ^e TRAITEMENT SUR DEMANDE (N = 43)
		100 UI/KG, 1 FOIS PAR SEMAINE (N = 44)	50 UI/KG, 2 FOIS PAR SEMAINE (N = 44)	
Articulaire	25,4 (± 19,1)	3,6 (± 8,3)	1,9 (± 4,5)	24,3 (± 21,5)
Traumatique	12,5 (± 13,5)	0,9 (± 3,0)	1,2 (± 2,4)	11,2 (± 14,2)
Spontané	21,8 (± 20,2)	3,5 (± 8,9)	1,7 (± 4,2)	19,99 (± 22,2)
Total* (IC95 %)	35,1 (28,8 à 41,4)	4,6 (2,1 à 7,2)	2,6 (-0,1 à 5,3)	n.d.

Abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : donnée non disponible

*Calculée selon la méthode des moindres carrés

La majorité des saignements (78 %), tous types confondus, ont été résolus à l'aide d'une seule perfusion. La plupart des saignements articulaires (77,7 %), des saignements des tissus mous et des muscles (81,4 %), ainsi que des épisodes hémorragiques touchant de multiples sites (80 %) ont été résolus avec une perfusion. Cinq saignements articulaires (moins de 1 % des saignements) ont nécessité plus de quatre perfusions de BeneFIX^{MC}.

Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 30 sujets (60 %), les maux de tête, les blessures accidentelles, l'arthralgie et la douleur étant les événements les plus fréquemment rapportés. Aucun signe de thrombose, de développement d'inhibiteurs, de réaction allergique ou d'agglutination de globules rouges n'a été observé. Un sujet a rapporté une sensation de brûlure légère pendant l'injection de BeneFIX^{MC}. La situation s'est rétablie sans nécessiter de traitement particulier.

Selon les auteurs, cette étude a montré que le traitement prophylactique de BeneFIX^{MC} réduit significativement le taux de saignements annualisé comparativement à un traitement sur demande de BeneFIX^{MC}. Une prophylaxie hebdomadaire de 100 UI/kg de BeneFIX^{MC} peut être une option sécuritaire et efficace comparativement à la prophylaxie de 50 UI/kg administrée deux fois par semaine [Valentino *et al.*, 2014].

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

L'objectif de cette étude internationale, menée en mode ouvert, était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement prophylactique hebdomadaire de BeneFIX^{MC} comparativement au traitement sur demande chez des sujets atteints d'hémophilie B modérée à sévère. Au total, 25 hommes âgés de 12 ans à 65 ans (âge moyen de 31,3 ans) atteints d'hémophilie B sévère ou modérée (activité FIX de moins de 2 %) ont été recrutés. Ceux-ci devaient avoir cumulé au moins 100 jours d'exposition et 12 épisodes hémorragiques au cours des 12 derniers mois, incluant au moins 6 hémarthroses. L'étude comportait une période de traitement sur demande de 26 semaines suivi d'une prophylaxie de 100 UI/kg hebdomadaire de BeneFIX^{MC} pour une période de 52 semaines. Le paramètre d'efficacité primaire était le taux de saignements annualisé. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, notamment, l'évaluation de la réponse au traitement sur demande par le sujet,

le personnel soignant ou l'investigateur selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation¹³, le nombre de perfusion nécessaire pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que le nombre de saignement ayant lieu dans les 48 heures suivant une dose du traitement prophylactique.

Des saignements ont été rapportés chez 64 % des patients lors de la prophylaxie et chez 100 % des patients lors du traitement sur demande. Moins de saignements ont été rapportés pendant la période de prophylaxie (90 saignements en 12 mois) que pendant la période de traitement sur demande (417 saignements en 6 mois). Les taux moyens de saignements annualisés étaient plus faibles lors de la prophylaxie que du traitement sur demande, indépendamment de la cause (spontanée ou traumatique) ou du site (articulaire, tissu mou et musculaire ou autres), avec une différence significative du taux moyen global, soit 3,6 saignements contre 32,9 saignements, par année, pour la prophylaxie et le traitement sur demande, respectivement ($p < 0,0001$) (Tableau 8).

Tableau 8 Taux de saignements annualisés observés chez des patients atteints d'hémophilie B traités avec BeneFIX^{MC} par prophylaxie ou sur demande

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX DE SAIGNEMENT ANNUALISÉ, MOYENNE (± ÉCART TYPE)	
	TRAITEMENT SUR DEMANDE (N = 25)	PROPHYLAXIE 100 UI/KG HEBDOMADAIRE (N = 25)
Spontané	23,1 (± 17,1)	2,1 (± 4,1)
Traumatique	9,9 (± 14,5)	1,0 (± 1,6)
Articulaire	27,7 (± 16,9)	2,1 (± 3,2)
Tissu mou ou muscle	5,1 (± 7,5)	0,5 (± 1,5)
Autres sites	1,4 (± 2,6)	1,0 (± 2,3)
Global	32,9 (± 17,4)*	3,6 (± 4,6)*

*Valeur $p < 0,0001$

Au total, 659 perfusions sur demande ont été administrées pour traiter 507 épisodes hémorragiques. La dose médiane administrée était de 50 UI/kg (de 24 UI/kg à 83 UI/kg). La plupart des hémorragies (82,1 %) ont été résolues à l'aide d'une seule perfusion et la plupart des réponses au traitement (88,4 %) ont été qualifiées « excellente » ou « bonne » à la première perfusion.

Pendant la prophylaxie, trois épisodes hémorragiques ont eu lieu dans les 48 heures suivant la dernière perfusion. Chez deux patients, le saignement s'est produit dans une articulation préidentifiée et une dose inadéquate (déviation du protocole) a été administrée chez un troisième patient avec une condition prédisposante responsable du saignement.

Au total, 10 événements indésirables considérés liés au traitement de BeneFIX^{MC} ont été observés chez 3 sujets. Un premier sujet a rapporté un malaise léger et une irritation de la gorge à quatre reprises pendant la période de traitement sur demande. Ces événements se sont dissipés sans traitement particulier. Un second sujet a développé un diabète sucré, une

¹³ Excellente : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures suivant la perfusion, sans administration de dose supplémentaire; Bonne : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures suivant la perfusion, avec l'administration d'au moins une perfusion supplémentaire pour compléter la résolution de l'épisode hémorragique; Modérée : amélioration légère ou probable débutant après 8 heures suivant la perfusion, avec l'administration d'au moins une perfusion supplémentaire pour compléter la résolution de l'épisode hémorragique; Absence de réponse : aucune amélioration entre les perfusions ou dans l'intervalle de 24 heures suivant une perfusion, ou détérioration de la condition du patient [Kavakli *et al.*, 2016].

hyperlipidémie et deux périodontites pendant la période de prophylaxie, tous considérés d'intensité légère et traités par médication concomitante. Un troisième patient a eu une grave chute de pression artérielle pendant la période de traitement sur demande. Cet événement indésirable jugé sévère a nécessité un traitement qui a entraîné le retour de valeurs normales dans l'heure suivant celui-ci. Aucun sujet n'a développé d'inhibiteur de facteur IX au cours de l'étude. Aucun événement thrombotique n'a été rapporté.

Selon les auteurs, les résultats de cette étude ont suggéré qu'une prophylaxie hebdomadaire de 100 UI/kg de BeneFIX^{MC} est une option efficace et sécuritaire pour les patients atteints d'hémophilie B, impliquant ainsi des injections moins fréquentes [Kavakli *et al.*, 2016].

Autres considérations d'innocuité

Selon la monographie du produit, des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées avec tous les produits à base de facteur IX, y compris BeneFIX^{MC}. Ces incidents sont fréquemment survenus en étroite association temporelle avec l'apparition d'inhibiteurs de facteur IX [Pfizer Canada, 2016].

Un syndrome néphrotique a été signalé à la suite de l'induction d'une immunotolérance par des produits à base de facteur IX chez des patients atteints d'hémophilie B porteurs d'inhibiteurs de facteur IX et ayant des antécédents de réactions allergiques à ce facteur de coagulation. L'innocuité et l'efficacité de BeneFIX^{MC} employé pour induire une immunotolérance ne sont pas établies [Pfizer Canada, 2016].

Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de troubles thrombotiques chez des patients auxquels on administrait une perfusion continue de BeneFIX^{MC} par un cathéter veineux central, y compris le syndrome de la veine cave supérieure, potentiellement mortel, chez les nouveau-nés gravement malades. Des cas de thrombophlébite périphérique et de thrombose veineuse profonde ont également été signalés. Dans certains de ces cas, BeneFIX^{MC} avait été administré par perfusion continue, qui n'est pas un mode d'administration approuvé [Pfizer Canada, 2016].

Conformément aux exigences de l'Agence européenne des médicaments (de l'anglais *European Medicines Agency* ou EMA), une étude prospective observationnelle, non-interventionnelle, a été menée entre 2002 et 2009 afin d'évaluer l'innocuité de BeneFIX^{MC} dans le contexte médical usuel. L'étude a été menée auprès de 218 patients atteints d'hémophilie B provenant de neuf pays européens. Selon les résultats, l'incidence d'événements indésirables d'intérêt était faible. Notamment, le développement d'inhibiteurs a été observé chez 2 patients (0,9 %), une thrombose chez un patient (0,5 %), des événements allergiques chez 8 patients (3,7 %), et un effet thérapeutique moins efficace qu'anticipé chez 5 patients (2,2 %) [Berntorp *et al.*, 2012].

L'EMA a publié, dans son résumé des caractéristiques du produit de BeneFIX^{MC} (dernière mise à jour le 19 juillet 2016), un tableau récapitulatif énumérant les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients précédemment traités et les effets indésirables identifiés après sa mise sur le marché. Les fréquences reposent sur les effets indésirables apparus sous traitement, toutes causes confondues, lors d'essais cliniques regroupés portant sur 224 sujets [EMA, 2016]. Ce tableau est présenté à l'annexe C.

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

En plus de BeneFIX^{MC}, deux autres facteurs IX recombinants, soit Alprolix^{MC} et Rixubis^{MC}, figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Alprolix^{MC} est un facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, constitué d'une protéine de fusion entièrement 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, 2016]. Un second facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, soit Idelvion^{MC}, constitué d'une protéine de fusion à l'albumine, est actuellement en évaluation pour être ajouté sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Certaines des différences entre ces produits, soit les indications et la demi-vie, sont présentées dans le tableau 9. Par ailleurs, un concentré humain de facteur IX, Immunine^{MC}, figure à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Benefix^{MC} est disponible au Canada, aux États-Unis et en Europe depuis 1997. Selon les estimations, plus de 8 600 patients ont été exposés à BeneFIX^{MC} dans le monde [PSUR, 2015].

Tableau 9 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, 2016]	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
<i>Facteur IX, concentré plasmatique humain</i>				
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}.

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

BeneFIX^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le groupe d'experts reconnaît la pertinence de BeneFIX^{MC} au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Roth et ses collaborateurs [2001]	
Étude clinique prospective multicentrique internationale	- Comparaison indirecte de l'efficacité de BeneFIX à d'autres produits de substitution du facteur IX (pdFIX) (étude non comparative) - Efficacité hémostatique évaluée selon les expériences antérieures de traitement au pdFIX (biais possible d'interprétation) - Évaluation subjective de l'efficacité - Patients préalablement traités et sans antécédent d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B
Ragni et ses collaborateurs [2002]	
Étude prospective multicentrique	- Évaluation subjective de l'efficacité - Patients préalablement traités et sans antécédent d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B
Shapiro et ses collaborateurs [2005]	
- Étude prospective multicentrique internationale (États-Unis, Canada, Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni) - Étude en intention de traiter	Patients naïfs (non préalablement traités) qui pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B
Lambert et ses collaborateurs [2007]	
Étude croisée contrôlée randomisée (pour l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques)	- Comparaison indirecte de l'efficacité du produit original (études précédemment publiées) et du produit reformulé (présente étude), potentiellement à l'origine de différence entre les résultats - Évaluation subjective de l'efficacité
Monahan et ses collaborateurs [2010]	
Étude prospective multicentrique internationale	- Étude menée en mode ouvert - Patients préalablement traités et sans antécédent d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B

Valentino et ses collaborateurs [2014]	
▪ Étude clinique de phase IV contrôlée randomisée multicentrique internationale (Canada, États-Unis et Europe) ▪ Répartition aléatoire effectuée par un système électronique ▪ Enregistrement des épisodes hémorragiques et des paramètres associés sur agenda électronique par le sujet ▪ Analyse en intention de traiter ▪ Justification de la taille de l'étude ▪ Étude clinique enregistrée (NCT01335061)	▪ Étude menée en mode ouvert ▪ Courte durée de l'étude pouvant ne pas être suffisante pour évaluer l'innocuité du produit à l'étude ▪ Évaluation des taux de saignements annualisés basée sur des données récoltées sur une période de 16 semaines
Kavakli et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude prospective, multicentrique internationale (17 centres au Canada, en Europe, en Asie et au Mexique) ▪ Justification de la taille de l'étude ▪ Étude clinique enregistrée (NCT01335061)	▪ Étude menée en mode ouvert ▪ Patients préalablement traités et sans antécédent d'inhibiteurs. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie B ▪ Échantillon de petite taille

ANNEXE B

Tableau B1 Études traitant de l'efficacité de BeneFIX^{MC} en traitement sur demande chez des patients atteints d'hémophilie B

ÉTUDE	POPULATION, N (ACTIVITÉ FIX ENDOGENE)	DURÉE MÉDIANE DU TRAITEMENT SAIGNEMENTS TOTAUX, N INFUSIONS TOTALES ADMINISTRÉES, N	DOSE MÉDIANE, UI/KG NOMBRE MÉDIAN DE PERFUSIONS PAR PATIENT, N QUANTITÉ MÉDIANE TOTALE PAR PATIENT, UI	NOMBRE D'INFUSIONS AVANT L'ARRÊT DES SAIGNEMENTS, %	APPRÉCIATION DE LA RÉPONSE DE LA PREMIÈRE INFUSION, %*
Roth <i>et al.</i> , 2001	55 PPT (<5 UI/dL) Âge : de 4 à 56 ans	741 (30 à 856) jours 1 796 saignements 2 758 perfusions	42,80 (6,5 à 224,6) UI/kg 41,0 (3 à 196) perfusions 118 440 (7 200 à 810 200) UI	1 infusion : 80,9 2 infusions : 11,6 ≤3 infusions : 7,5	Excellente/Bonne : 90,9 Modérée : 7,1 Absence de réponse : 0,7 Non évaluée : 1,3
Shapiro <i>et al.</i> , 2005	54 PN (≤3 UI/dL) Âge : de 1 mois à 14 ans	37 (4 à 64) mois 997 saignements 1 505 perfusions	62,7 (8,2 à 292,0) UI/kg 19,0 (1 à 108) perfusions 20 515 (690 à 240 293) UI	1 infusion : 75,0 2 infusions : 14,9 ≤3 infusions : 10,0	Excellente/Bonne : 94,1 Modérée : 2,9 Absence de réponse : 1,0 Non évaluée : 2,0
Lambert <i>et al.</i> , 2007	15 PPT (≤2 UI/dL) [†] Âge : ≥12 ans	32 (0,14 à 60,71) semaines 95 saignements [‡] 124 perfusions	87,4 (30,3 à 147,2) UI/kg 5 (1 à 27) perfusions 22 380 (3 920 à 166 760) UI	1 infusion : 87,1 2 infusions : 11,6 ≤3 infusions : 7,4	Excellente/Bonne : 85,3 Modérée : 12,6 Absence de réponse : 0 Non évaluée : 2,1
Monahan <i>et al.</i> , 2010	22 (≤1 UI/dL) [†] Âge : <6 ans	31,3 (7,9 à 65,3) semaines 44 saignements 68 perfusions	58,2 (27,5 à 115,2) UI/kg 2 (0 à 12) perfusions n.d.	1 à 2 infusions : 89 ≥2 infusions : 11	Excellente/Bonne : 89 Modérée : 11 Absence de réponse : 0
Kavakli <i>et al.</i> , 2016	25 (≤2 UI/dL) Âge : 12 à 65 ans	78,4 (± 1,2) semaines [‡] 417 saignements 659 perfusions	50 (24 à 83) UI/kg 24 (3 à 80) perfusions n.d.	1 infusion [§] : 82,1 2 infusions [§] : 13,6 ≤3 infusions [§] : 4,4	Excellente [§] : 53,1 Bonne [§] : 34,9 Modérée [§] : 10,8 Absence de réponse [§] : 0,6 Non évaluée [§] : 0,2

Abréviations : É.T. : écart type; FIX : facteur IX de coagulation; PN : Patients naïfs; PPT : patients précédemment traités;

*Définitions des niveaux d'appréciation variables selon les études

[†]Le traitement sur demande comprend l'administration de BeneFIX^{MC} pour traiter les épisodes hémorragiques, qu'elles aient lieu lors d'un traitement sur demande ou pendant une prophylaxie

[‡]Valeurs moyenne

[§]Valeurs pour tous les saignements traités au cours de l'étude, que ce soit sous prophylaxie ou lors du traitement sur demande

Tableau B2 Études traitant de l'efficacité de BeneFIX^{MC} en prophylaxie chez des patients atteints d'hémophilie B

ÉTUDE	POPULATION, N (ACTIVITÉ FIX ENDOGENE), ÂGE	INFUSIONS PAR SEMAINE, N (DOSE, UI/KG) POPULATION, N DURÉE DU TRAITEMENT	TAUX DE SAIGNEMENTS ANNUALISÉS (TSA) MOYEN	TYPE D'HÉMORRAGIE	APPRÉCIATION DE LA PROPHYLAXIE, %*
Roth <i>et al.</i> , 2001	47 PPT (<5 UI/dL) Âge : 4 à 56 ans	2 à 3 (40,3 UI/kg [†]) : 19 Prophylaxie intermittente : 28 24 (1 à 492) jours	TSA : n.d.	Spontanés : 68,4 % Traumatique : 31,5 % Dans les premières 48 h : 19 %	Excellente/Efficace : 93 [§] Inadéquate : 7 [§]
Shapiro <i>et al.</i> , 2005	42 PN (≤3 UI/dL) Âge : <1 mois à 14 ans	≥2 (72,5 UI/kg [†]) : 24 1 (75,9 UI/kg [†]) : 8 Prophylaxie intermittente : 10 71,5 (1 à 212) jours	TSA : n.d.	Spontanés : 22,8 % Traumatiques : 71,1 % Indéterminés : 6,1 % Dans les premières 48 h : 11 %	Excellente : 91,3 Efficace : 6,4 Inadéquate : 1,7 Non évaluée : 0,6
Lambert <i>et al.</i> , 2007	20 PPT (≤2UI/dL) Âge : ≥12 ans	1 à >3 (51,7 UI/kg [†]) : 17 Prophylaxie intermittente : 3 25,6 (9,3 à 40,0) semaines ^{†‡}	TSA : 3,11	Spontanés : 23,1 % Traumatiques : 73,1 % Indéterminés : 3,8 % Dans les premières 48 h : 26,9 %	n.d.
Monahan <i>et al.</i> , 2010	22 (≤1 UI/dL) Âge : <6 ans	1 (42 à 105 UI/kg) : 9 1 à 2 (100 UI/kg) : 1 2 (33 à 87 UI/kg) : 12 6,6 (1,9 à 11,4) mois [†]	TSA : 3,7	Spontanés : 15,9 % Traumatiques : 84,1 % Dans les premières 48 h : 39 %	n.d.
Valentino <i>et al.</i> , 2014	47 (≤2 UI/dL) Âge : 6 à 65 ans	SD : 50 P1 : 1 (100 UI/kg) : 44 P2 : 2 (50 UI/kg) : 44 32 semaines en prophylaxie et 34 semaines sur demande	TSA SD : 35,1 TSA P1 : 4,6 TSA P2 : 2,6	SD [§] Spontanés : 21,8 Traumatiques : 12,5 P1 [§] Spontanés : 3,5 Traumatiques : 0,9 P2 [§] Spontanés : 1,7 Traumatiques : 1,2	n.d.
Kavakli <i>et al.</i> , 2016	25 (≤2 UI/dL) Âge : 12 à 65 ans	SD : 25 P1 : (100 UI/kg) : 25 78,4 (± 1,2) semaines [†]	TSA SD : 33,6 TSA P1 : 2,0	Spontanés : 23,1 Traumatiques : 9,9 Spontanés : 2,6 Traumatiques : 1,0	n.d.

Abréviations : FIX : facteur IX de coagulation; h : heures; P1 : prophylaxie 1; P2 : prophylaxie 2; PN : patients naïfs (non précédemment traités); PPT : patients précédemment traités; SD : traitement sur demande; TSA : taux de saignements annualisés

*Définition des niveaux d'appréciation variable selon l'étude

†Valeur moyenne

‡Résultats pour les 17 patients sous prophylaxie de routine (26 épisodes hémorragiques chez 11 des 17 patients sous prophylaxie de routine à raison de 2 infusions par semaine)

§Résultats pour les 19 patients sous prophylaxie de routine à raison d'une dose moyenne de 40,3 UI/kg administrée 2 à 3 fois par semaine

§Taux moyen de saignements annualisé

Tableau B3 Études traitant de l'efficacité de BeneFIX^{MC} pour la prise en charge périopératoire chez des patients atteints d'hémophilie B

ÉTUDE	POPULATION, N (ACTIVITÉ FIX ENDOGENE) CHIRURGIES, N	TYPE DE CHIRURGIE (N)	DOSE MÉDIANE, UI/KG NOMBRE MÉDIAN D'INFUSION, N QUANTITÉ MÉDIANE TOTALE PAR PATIENT, UI	ESTIMATION DE LA PERTE DE SANG CHIRURGIE AVEC BESOIN TRANSFUSIONNEL, N (%) PATIENTS TRANSFUSÉS, N (%)	APPRÉCIATION DE LA RÉPONSE, %*
Roth <i>et al.</i> , 2001	20 PPT (<5 UI/dL) 27 chirurgies	Dentaires (11) Orthopédiques (9) Retrait d'ongle incarné (2) Vasectomie (1) Biopsie de ganglion (1) Excisions (3)	60,4 (13,8 à 169,0) UI/kg 10,0 (1 à 96) doses 33 500 (2 200 à 423 700) UI	Comparable à celle de sujets sans trouble de la coagulation n.d. n.d.	Excellente/Bonne : 98,0
Ragni <i>et al.</i> , 2002	28 PPT <5 UI/dL (23) ≥5 UI/dL (3) 28 UI/dL (2)† 36 chirurgies Âge médian : 35,5 ans (3 à 69 ans)	Majeures Orthopédiques (11) Générales (6)‡ Dentaires (6) Mineures Dentaires (7) Débridement de peau/muscle (5) Vasectomie (1)	Dose moyenne pré- chirurgie : 25 UI/kg à 155 UI/kg	Comparable à celle de sujets sans trouble de la coagulation 5 (13,9) 3 (10,7)	Excellente/Bonne : 97,1
Shapiro <i>et al.</i> , 2005	23 PN (≤3 UI/dL) 30 chirurgies	Dentaires (1) Accès veineux permanent (12) Circoncision (7) Autres (10)	70,0 (29,3 à 260,0) UI/kg 6 (1 à 40) infusions 6 130 (2 000 à 31 580) UI	Comparable à celle de sujets sans trouble de la coagulation n.d. n.d.	Excellente/Bonne : 96,7 Modérée : 0 Absence de réponse : 0 Non évaluée : 3,3
Monahan <i>et al.</i> , 2010	2 (≤1 UI/dL) Âge : <6 ans	Accès veineux permanent (1) Circoncision (1)	97,1 (59,3 à 130,5) UI/kg 24 infusions n.d.	Minimale (≤20 mL) Aucune transfusion nécessaire	Très utile/utile : 100

Abréviations : FIX : facteur IX de coagulation; PN : patients naïfs (non précédemment traités); PPT : patients précédemment traités

*Définition des niveaux d'appréciation variable selon l'étude

†Femme hétérozygote

‡Incluant hernie inguinale (n = 3), transplantation de foie (n = 1), débridement de peau ou de muscle (n = 1) et ablation de la rate (n = 1)

ANNEXE C

Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et identifiés après la mise sur le marché de BeneFIX^{MC} [EMA, 2016]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite au site de perfusion ^a	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Inhibition du facteur IX ^b	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ^c		Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Céphalée ^d	Sensation vertigineuse ; dysgueusie	Somnolence ; tremblement	
Affections oculaires			Défauts visuels ^e	
Affections cardiaques			Tachycardie ^f	
Affections vasculaires		Phlébite ; bouffées vasomotrices ^g	Hypotension ^h	Syndrome de la veine cave supérieure ^{i,*} ; thrombose veineuse profonde* ; thrombose* ; thrombophlébite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux ^j			
Affections gastro-intestinales		Vomissement ; nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^k ; urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Infarctus rénal ^l	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Gêne thoracique ^o ; réaction au site de perfusion ⁿ ; douleur au site de perfusion ^m		Réponse thérapeutique inadéquate*
Investigations				Récupération en facteur IX inadéquate ^{p,*}
* EI identifié après la mise sur le marché ^a y compris cellulite ^b formation transitoire d'inhibiteurs de faible titre ^c y compris hypersensibilité médicamenteuse, angioedème, bronchospasme, respiration asthmatiforme, dyspnée et laryngospasme ^d y compris migraine, céphalée d'origine sinusienne ^e y compris scotome scintillant et vision trouble ^f y compris fréquence cardiaque augmentée, tachycardie sinusale ^g y compris bouffées de chaleur, sensation de chaleur, chaleur cutanée ^h y compris pression artérielle diminuée ⁱ syndrome de la veine cave supérieure (VCS) chez des nouveau-nés dans un état critique, pendant une perfusion continue de BeneFIX via un cathéter veineux central ^j y compris toux productive ^k y compris éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse ^l développé chez un patient positif aux anticorps de l'hépatite C 12 jours après une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique. ^m y compris douleur au site d'injection, gêne au site de perfusion ⁿ y compris prurit au site de perfusion, érythème au site de perfusion ^o y compris douleur thoracique et oppression thoracique ^p Terme tel que rapporté. Aucun PT de MedDRA 17.1 n'a été identifié.				

*Tableau tiré du résumé des caractéristiques du produit publié par l'EMA [2016], mise à jour le 19 juillet 2016.

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.
- Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia* 2012;18(4):503-9.
- Biogen Canada. Monographie de produit : Alprolix®. Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/16August2016-Alprolix_PM_Fr.pdf.
- Bush L, Webb C, Bartlett L, Burnett B. The formulation of recombinant factor IX: Stability, robustness, and convenience. *Semin Hematol* 1998;35(2 Suppl 2):18-21.
- 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>.
- European Medicines Agency (EMA). BeneFIX : EPAR - Product Information. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000139/human_med_000671.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. *Expert Rev Hematol* 2014;7(5):573-81.
- Harrison S, Adamson S, Bonam D, Brodeur S, Charlebois T, Clancy B, et al. The manufacturing process for recombinant factor IX. *Semin Hematol* 1998;35(2 Suppl 2):4-10.
- Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016;22(3):381-8.
- Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13(3):233-43.
- Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16(3):460-8.
- 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.

PSUR. Nonacog alfa, 23rd Periodic Safety Update Report (PSUR). Reporting period: 11 August 2014 through 10 August 2015. ATC code: B02BD09. Date of the report: 07-October-2015. Worldwide Safety & Regulatory. 2015.

Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia* 2002;8(2):91-7.

Roberts HR et Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7(6):1269-80.

Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: Safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001;98(13):3600-6.

Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005;105(2):518-25.

Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014;20(3):398-406.