

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](#).

RIXUBIS^{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.

Rixubis^{MC} est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour la répression des épisodes hémorragiques, la prise en charge périopératoire ainsi que la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.

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

Aucun inhibiteur, ni événement thrombotique ou allergique n'a été rapporté lors des études cliniques menées auprès de patients atteints d'hémophilie B préalablement traités. Les effets indésirables considérés reliés à Rixubis^{MC} étaient de la dysgueusie et des douleurs aux extrémités.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Rixubis^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune et forme : Nonacog gamma, poudre lyophilisée pour solution injectable

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 30 septembre 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 5 juillet 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02431920; 500 UI : 02431939; 1 000 UI : 02431947; 2 000 UI : 02431955; 3 000 UI : 02431963

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 avril 2015

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

Rixubis^{MC} est une préparation lyophilisée, apyrogène et stérile du facteur IX de coagulation recombinant.

Rixubis^{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.

Chaque flacon est accompagné d'un dispositif de transfert BAXJECT II et de 5 ml d'eau stérile pour injection.

Le tableau 1 présente les différents formats de Rixubis^{MC} disponibles au Canada ainsi que la concentration finale du produit une fois reconstitué.

Tableau 1 Concentration en facteur IX recombinant obtenue selon le format de Rixubis^{MC}

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

Abréviations : rFIX : facteur IX de coagulation recombinant (Rixubis^{MC} dans ce cas-ci); UI : unités internationales.

Après reconstitution, les concentrations des excipients sont les suivantes : 20 mM de L-histidine, 60 mM de chlorure de sodium, 4 mM de chlorure de calcium, 110 mM de mannitol, 35 mM de saccharose et 0,005 % de polysorbate 80 [Baxalta Canada Corporation, 2016].

2.2 Origine du produit

Rixubis^{MC} est produit par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire épithéliale d'ovaires de hamster chinois (de l'anglais *chinese hamster ovary* ou CHO). Cette dernière co-exprime le facteur IX recombinant (rFIX) et la furine humaine recombinante de type sauvage (rFurin). La furine est une enzyme protéolytique facilitant le clivage complet du propeptide du facteur IX. Cette enzyme est ensuite retirée de la formulation finale.

Aucun matériel (exogène) d'origine humaine ou animale n'est utilisé dans la fabrication, la purification ou la formulation du produit final. Le milieu de croissance est chimiquement défini et le processus en aval n'utilise aucun anticorps monoclonal pour la purification de Rixubis^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

Rixubis^{MC} est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficience congénitale en facteur IX ou maladie de Christmas) pour :

- la répression des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Rixubis^{MC} ont été étudiées chez 23 patients de moins de 12 ans préalablement traités. Chez ces patients, la posologie doit être ajustée puisque la récupération progressive est plus faible et la clairance est plus élevée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

Aucune donnée concernant l'utilisation de Rixubis^{MC} chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'est disponible [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Gériatrie

Les études cliniques portant sur Rixubis^{MC} ne comprenaient pas de sujets âgés de 65 ans ou plus. Il n'a pas été établi s'ils réagissent différemment des sujets plus jeunes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Rixubis^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la substance active, aux excipients ou aux protéines de hamster puisqu'il contient des traces de cellules CHO [Baxalta Canada Corporation, 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 primaire¹ est le traitement standard pour les patients atteints d'hémophilie B sévère [Franchini, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Rixubis^{MC} a été homologué par Santé Canada en 2014. Le tableau 2 présente les avis d'homologation de Rixubis^{MC} par les agences réglementaires reconnues au Canada, aux États-Unis et en Europe, ainsi que les indications approuvées par ces dernières.

Tableau 2 Avis des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant les indications de Rixubis^{MC}

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ²	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour la répression des saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine afin de prévenir ou réduire la fréquence des épisodes de saignements.
FDA ³	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour la répression et la prévention des épisodes de saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine.
EMA ⁴	Indiqué pour le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B.

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le processus de fabrication de Rixubis^{MC} comprend :

- l'utilisation de lignée cellulaire CHO soumise à une série d'analyses de détection virale;
- l'absence de matériel d'origine animale ou humaine dans le processus de fabrication;
- l'intégration de deux étapes de réduction des virus (traitement par solvant et par détergent et nanofiltration à 15 nm).

Les traitements par solvant et par détergent peuvent inactiver certains virus à enveloppe lipidique, tandis que l'étape de la nanofiltration peut supprimer les virus avec et sans enveloppe lipidique [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Selon la monographie, une inactivation complète, inférieure aux limites de détection des

¹ L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].

² Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 7 septembre 2016).

³ Food and Drug Administration (FDA). RIXUBIS [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm358781.htm> (consulté le 7 septembre 2016).

⁴ European Medicines Agency (EMA). Rixubis [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 7 septembre 2016).

tests, a été observée durant le traitement par solvant/détergent des trois différents modèles de virus enveloppés (X-MuLV, BVD et VPR). Il a été démontré que l'étape de la nanofiltration de Rixubis^{MC} éliminait les virus à enveloppe (X-MuLV et BVD) et sans enveloppe (MVM et réovirus-3) du produit [Baxalta Canada Corporation, 2016].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Rixubis^{MC} se conserve de 2 °C à 8 °C pendant 24 mois ou à la température ambiante (inférieur ou égale à 30 °C) pendant 12 mois. Rixubis^{MC} ne doit pas être congelé [Baxalta Canada Corporation, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Rixubis^{MC} ne contient pas d'agent de conservation. Rixubis^{MC} ne doit pas être remis au réfrigérateur une fois sorti de l'entreposage réfrigéré [Baxalta Canada Corporation, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie et la durée du traitement de substitution dépendent de la gravité du déficit en facteur IX, du site et de l'étendue des saignements, ainsi que de l'état clinique du patient, de son âge et des paramètres pharmacocinétiques associés au facteur IX, comme la récupération et la demi-vie. Rixubis^{MC} doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution. La vitesse de perfusion ne doit pas excéder 10 ml par minute [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Calcul de la dose requise

La dose de Rixubis^{MC} nécessaire au traitement d'un épisode hémorragique est déterminée au moyen de la formule suivante :

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

Le calcul de la dose requise de Rixubis^{MC} est basé sur des résultats empiriques voulant qu'une unité internationale de Rixubis^{MC} par kg de poids corporel doive entraîner une augmentation du taux d'activité plasmatique circulant du facteur IX de 0,7 UI/dl (0,7 % de la normale) chez les patients de moins de 12 ans et de 0,9 UI/dl (0,9 % de la normale), allant de 0,5 UI/dl à 1,4 UI/dl chez les patients de 12 ans et plus [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Patients de moins de 12 ans

Pour une récupération de 0,7 UI/dl (0,7 % de la normale), la dose à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

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

Patients de 12 ans et plus

Pour une récupération de 0,9 UI/dl (0,9 % de la normale), la dose à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \frac{\text{Augmentation de facteur IX désirée (\% ou UI/dl)}}{0,9 \text{ (UI/kg par UI/dl)}}$$

Prophylaxie systématique

Rixubis^{MC} peut être administré en prophylaxie systématique pour contrer les hémorragies des patients atteints d'hémophilie B modérée ou grave. La dose recommandée pour les patients préalablement traités est de 60 UI/kg à 80 UI/kg deux fois par semaine pour les patients âgés de moins de 12 ans et de 40 UI/kg à 60 UI/kg deux fois par semaine pour les patients âgés de 12 ans et plus. [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Traitement des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Les tableaux 3 et 4 présentent un guide posologique pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire, respectivement. Il faut s'assurer que le taux d'activité du facteur IX est atteint et maintenu durant la période correspondante [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 3 Posologie de Rixubis^{MC} pour la maîtrise et la prévention des hémorragies

SÉVÉRITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TYPE D'HÉMORRAGIE	TAUX D'ACTIVITÉ CIRCULANTE DE FACTEUR IX REQUIS (% OU UI/DL)	INTERVALLE POSOLOGIQUE (HEURES)	DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Mineure	Hémarthrose sans complication, hémorragie superficielle musculaire ou des tissus mous	20 à 30	12 à 24	1 à 2
Modérée	Hémorragie intramusculaire ou des tissus mous avec dissection, hémorragie des muqueuses ou hématurie	25 à 50	12 à 24	2 à 7
Majeure	Hémorragie pharyngienne, hémorragie rétropharyngienne, hémorragie rétropéritonéale, hémorragie du SNC	50 à 100	12 à 24	7 à 10

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Tableau 4 Posologie de Rixubis^{MC} pour la prise en charge périopératoire

SÉVÉRITÉ DE LA CHIRURGIE	TYPE DE CHIRURGIE	TAUX D'ACTIVITÉ CIRCULANTE DE FACTEUR IX REQUIS (% OU UI/DL)	INTERVALLE POSOLOGIQUE (HEURES)	DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Mineure	Extraction dentaire	30 à 60	24	≥ 1
Majeure	intracrâniennes, intra-abdominales ou intra-thoraciques, prothèses articulaires	80 à 100	8 à 24	7 à 10

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Rixubis^{MC} doit être reconstitué suivant une méthode aseptique avec de l'eau stérile pour injection fournie. La solution reconstituée doit être inspectée afin de déceler toute particule ou altération de la couleur avant l'administration. La solution doit être limpide et incolore.

Rixubis^{MC} doit être administré à température ambiante dans les trois heures suivant la reconstitution. Ce produit ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux et une seringue en plastique doit être utilisée pour administrer ce produit.

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de Rixubis^{MC} par perfusion continue n'ont pas été établies. [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Surveillance et examens de laboratoire

Le taux d'activité du facteur IX doit être surveillé. La dose et la fréquence des perfusions répétées doivent être ajustées, le cas échéant. L'apparition d'inhibiteurs doit être surveillée si le taux d'activité plasmatique prévu de facteur IX n'est pas atteint ou si les saignements ne sont pas maîtrisés par la dose recommandée de Rixubis^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2016].

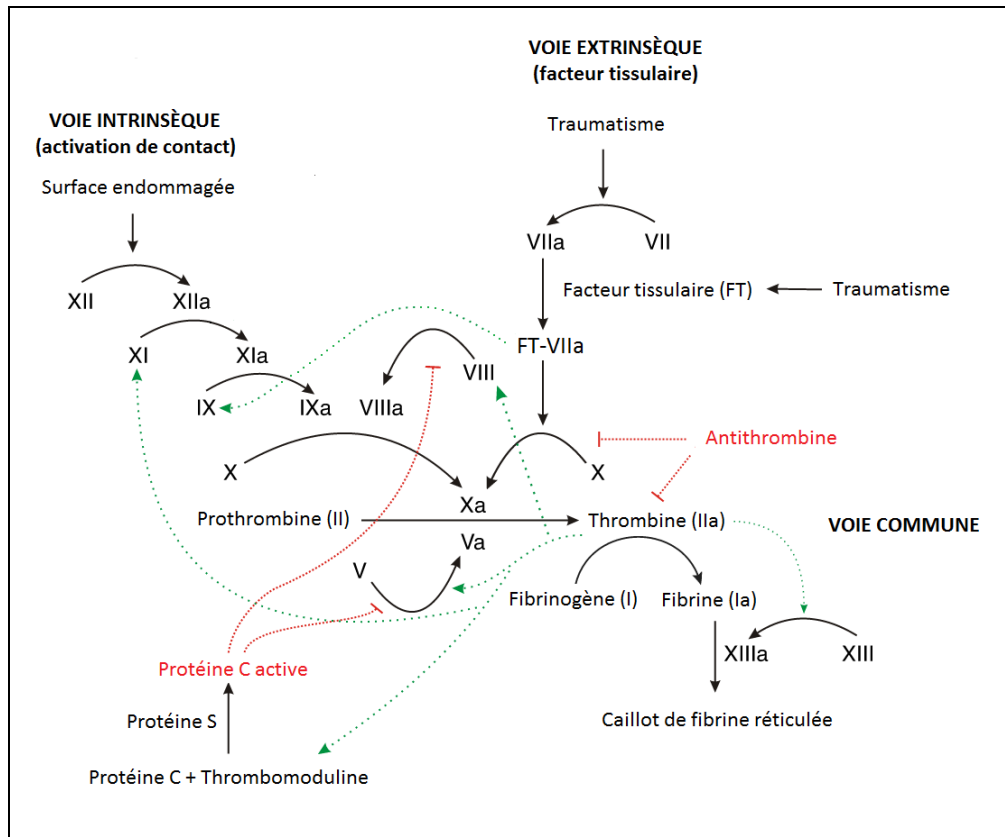
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le facteur IX de coagulation est une glycoprotéine faisant partie des facteurs de coagulation dépendant 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). La thrombine (IIa) transforme alors le fibrinogène (I) en fibrine (Ia), ce qui permet la formation du caillot (Figure 1).

Chez les patients atteints d'hémophilie B, l'activité du facteur IX est absente ou considérablement réduite. Afin de corriger ce déficit, Rixubis^{MC} remplace temporairement le facteur IX manquant nécessaire à une hémostase efficace [Baxalta Canada Corporation, 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 Rixubis^{MC} proviennent principalement de deux études cliniques, la première a été menée auprès de 28 patients âgés de 12 ans à 65 ans et la seconde auprès de 23 patients âgés de moins de 12 ans [Urasinski *et al.*, 2015; Windyga *et al.*, 2014b].

7.2.1 Étude clinique de phase I/III réalisée par Windyga et ses collaborateurs [2014b]

Cette étude clinique multicentrique de phase I/III visait principalement à déterminer les paramètres pharmacocinétiques de Rixubis^{MC} et à démontrer leur équivalence à ceux de BeneFIX^{MC} chez des patients âgés de 12 ans à 65 ans atteints d'hémophilie B sévère à modérée, préalablement traités. Pour ce volet de l'étude, un groupe de 28 patients a été randomisé et a reçu à l'aveugle une dose unique de 75 UI/kg $\pm$ 5 UI/kg de Rixubis^{MC} ou de BeneFIX^{MC}. Des échantillons de plasma ont été prélevés à des intervalles prédéfinis jusqu'à 72 heures suivant l'injection. Après une période sans traitement de 5 jours à 7 jours, l'analyse a été répétée avec la même dose de Rixubis^{MC}. L'activité du facteur IX a été mesurée avec un essai de coagulation en une étape.

L'intervalle de confiance à 90 % de l'aire sous la courbe de l'activité du facteur IX des sujets ayant reçu Rixubis^{MC} était de 103 % à 109 % par rapport à celle déterminée pour les sujets

ayant reçu BeneFIX^{MC}. La répétition de l'analyse chez 23 patients a confirmé les paramètres pharmacocinétiques établis suivant la première dose de Rixubis^{MC} (Tableau 5) [Windyga *et al.*, 2014b].

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de Rixubis^{MC} suivant l'administration de deux doses de 75 UI/kg chez les patients de 12 ans à 65 ans atteints d'hémophilie B

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	ÉVALUATION INITIALE (N = 25)	RÉPÉTITION DE L'ÉVALUATION (N = 23)
RP ((UI/dl)/(UI/kg))	0,87 ± 0,22	0,95 ± 0,25
C _{max} (UI/dl)	66,22 ± 15,80	72,75 ± 19,73
ASC ₀₋₇₂ ((UI x h)/dl)	1 067,81 ± 238,42	1 156,15 ± 259,44
t _{1/2} (h)	26,70 ± 9,55	25,36 ± 6,86
TRM (h)	30,82 ± 7,26	29,88 ± 4,16
CL (dl/h/kg)	0,0644 ± 0,0133	0,0602 ± 0,0146
V _{ss} (dl/kg)	2,02 ± 0,77	1,79 ± 0,45

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; h : heures; RP : récupération progressive; 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.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± les écarts types.

7.2.2 Étude clinique de phase II/III réalisée par Urasinski et ses collaborateurs [2015]

Cette étude clinique de phase II/III visait notamment à déterminer les paramètres pharmacocinétiques de Rixubis^{MC} chez des patients âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B sévère à modérée, préalablement traités. Pour ce volet de l'étude, les 23 patients ont reçu une dose unique de 75 UI/kg ± 5 UI/kg de Rixubis^{MC}. Des échantillons de plasma ont été prélevés à des intervalles prédéfinis jusqu'à 72 heures suivant l'injection.

La récupération progressive moyenne de Rixubis^{MC} déterminée initialement pour l'ensemble des patients était de 0,67 ± 0,16 (UI/dl)/(UI/kg) et est demeurée stable lors des injections à 5, 13 et 26 semaines. L'analyse par groupe d'âge a démontré une récupération progressive plus élevée chez les patients âgés de 6 ans à 12 ans et une demi-vie plus longue chez les patients âgés de moins de 6 ans (Tableau 6). Une clairance et un volume de distribution à l'état d'équilibre plus élevés ont été observés chez les patients âgés de moins de 6 ans comparativement à ceux âgés de 6 ans à 12 ans lorsqu'ils étaient normalisés en fonction du poids corporel.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Rixubis^{MC} suivant l'administration d'une dose de 75 UI/kg chez des patients âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	GROUPE D'ÂGE		
	< 6 ANS (N = 11)	6 ANS À < 12 ANS (N = 12)	TOTAL (N = 23)
RP ((UI/dl)/(UI/kg))	0,59 ± 0,13	0,73 ± 0,16	0,67 ± 0,16
ASC _{0-inf} (UI x h/dl)	723,7 ± 119,00	886,0 ± 133,66	808,4 ± 149,14
t _{1/2} (heures)	27,67 ± 2,658	23,15 ± 1,582	25,31 ± 3,130
TRM (heures)	30,62 ± 3,266	25,31 ± 1,830	27,85 ± 3,726
CL (dl/h/kg)	0,1058 ± 0,01650	0,0874 ± 0,01213	0,0962 ± 0,01689
CL (dl/h)	1,731 ± 0,3683	2,689 ± 0,4152	2,231 ± 0,6223
V _{ss} (dl/kg)	3,225 ± 0,5223	2,209 ± 0,3165	2,695 ± 0,6662
V _{ss} (dl)	51,93 ± 5,836	67,37 ± 6,608	59,99 ± 9,973

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; RP : récupération progressive; 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.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± les écarts types.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité de Rixubis^{MC} pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B s'appuient sur trois études cliniques [Urasinski *et al.*, 2015; Solano Trujillo *et al.*, 2014; Windyga *et al.*, 2014b]. Une quatrième étude appuie l'efficacité et l'innocuité de Rixubis^{MC} dans un contexte de prise en charge périopératoire [Windyga *et al.*, 2014a].

Les forces et les limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques

8.1.1 Étude clinique de phase I/III réalisée par Windyga et ses collaborateurs [2014b]

Cette étude contrôlée, multicentrique et ouverte visait notamment à déterminer l'efficacité hémostatique, l'innocuité et l'immunogénicité de Rixubis^{MC} chez 73 patients atteints d'hémophilie B. Les patients admissibles étaient âgés de 12 ans à 65 ans, atteints d'hémophilie B sévère à modérée (≤ 2 UI/dl de facteur IX endogène) préalablement soumis à 150 jours d'exposition et sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX. Les patients ont été répartis en deux groupes de traitement, soit une prophylaxie ou un traitement sur demande avec Rixubis^{MC} (Tableau 7).

Tableau 7 Groupes de traitement dans l'étude de Windyga et ses collaborateurs [2014b]

GROUPE (PATIENTS, N)	TYPE DE TRAITEMENT	DOSE, UI/KG	FRÉQUENCE DES INJECTIONS
1 (59)	Prophylaxie, ajustement de la dose au besoin	50	2x/semaine
2 (14)	Épisodique (sur demande)	Selon la sévérité	variable

Parmi les patients du groupe 1, 55 ont complété l'étude (93 %) alors que tous les patients du groupe 2 l'ont complété. La durée médiane de traitement a été de 7,7 mois et le nombre médian de jours d'exposition a été de 52 jours (administration d'au moins une dose au cours d'une période de 24 heures).

Efficacité hémostatique

Les paramètres d'efficacité hémostatique évalués étaient le taux annualisé de saignements selon le site (articulaire ou non) et la cause (spontanée ou induite), le nombre de saignements et le nombre d'infusions nécessaires au traitement du saignement. Le taux annualisé de saignements du groupe recevant la prophylaxie a été comparé à un contrôle historique provenant de 276 patients atteints d'hémophilie B traités sur demande en moyenne 19,6 mois, tiré de la littérature. Au cours de l'étude, 56 patients ont reçu la prophylaxie de Rixubis^{MC} pendant au moins 3 mois à une dose médiane de 50,5 UI/kg et ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Le tableau 8 présente les taux de saignement annualisé selon le site et la cause. Les taux moyens de saignement annualisé étaient de 1,72 saignement spontané et de 2,85 saignements articulaires. Le taux moyen global de saignement annualisé du groupe recevant la prophylaxie de Rixubis^{MC} était significativement plus faible que celui du contrôle historique ($4,26 \pm 5,80$ contre $20,0 \pm 39,4$; $P < 0,001$), représentant une réduction des saignements de 79 % [Windyga *et al.*, 2014b].

Tableau 8 Taux de saignement annualisé des patients atteints d'hémophilie B traités en prophylaxie avec Rixubis^{MC}

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX DE SAIGNEMENT ANNUALISÉ	
	MOYENNE (ÉCART-TYPE)	MÉDIANE (MIN; MAX)
Articulaire	2,85 (4,25)	0,00 (0,0; 21,5)
Non-articulaire	1,41 (2,87)	0,00 (0,0; 10,7)
Spontané	1,72 (3,26)	0,00 (0,0 ; 15,6)
Induit*	1,70 (2,80)	0,00 (0,0 ; 10,7)
Indéterminé	0,84 (2,64)	0,00 (0,0 ; 12,7)
Taux global de saignement annualisé	4,26 (5,80)	1,99 (0,0 ; 23,4)

*Hémorragie induite par une blessure ou un traumatisme

Au total, 249 épisodes de saignements sont survenus au cours de l'étude, dont 134 chez les 14 patients du groupe de traitement sur demande et 115 chez 32 des 59 patients recevant la prophylaxie de Rixubis^{MC}. La plupart des épisodes de saignements (84,7 %) ont été traités

avec une ou deux injections de Rixubis^{MC} et la majorité (61,4 %) ont été maîtrisés à l'aide d'une seule injection.

L'efficacité hémostatique a été évaluée selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation (excellente, bonne, correcte, absente)⁵. Celle-ci a été qualifiée de bonne à excellente dans 96 % des cas. Pour la majorité des saignements mineurs (63,4 %), l'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente. L'efficacité hémostatique de la majorité des saignements modérés et majeurs a été qualifiée de bonne (62,6 % et 66,7 % respectivement) [Windyga *et al.*, 2014b].

Qualité de vie des patients

Les patients âgés de 17 ans et plus du groupe recevant la prophylaxie de Rixubis^{MC} ont répondu au questionnaire SF-36⁶ permettant d'évaluer la qualité de vie au début de l'étude et après une période de suivi de 6 mois. Une amélioration significative de la qualité de vie reliée à la santé a été rapportée pour la composante physique du formulaire (P = 0,0189). Cette amélioration était principalement due à une réduction statistiquement significative des douleurs corporelles et des limites à travailler dues à la douleur (P = 0,0146) ainsi qu'à une augmentation de la capacité à effectuer une activité physique sans risque pour la santé (P = 0,0162) [Windyga *et al.*, 2014b].

Innocuité

Rixubis^{MC} s'est montré sécuritaire et a été bien toléré par les 73 patients. Un total de 90 effets indésirables est survenu chez 37 patients (50,7 %) au cours de l'étude. Trois effets indésirables ont été considérés reliés à Rixubis^{MC} (une dysgueusie à deux reprises chez le même patient et des douleurs aux extrémités chez un second patient). Aucun décès, réaction allergique sévère, cas d'anaphylaxie, événement thrombotique ou effet secondaire grave relié à Rixubis^{MC} n'a été rapporté. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur ou d'anticorps spécifique au facteur IX. Aucun anticorps contre la lignée cellulaire CHO ou la furine recombinante n'a été détecté. Les auteurs ont donc conclu que Rixubis^{MC} est sécuritaire et efficace [Windyga *et al.*, 2014b].

8.1.2 Étude clinique comparative réalisée par Solano Trujillo et ses collaborateurs [2014]

Cette étude clinique, prospective et comparative avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Rixubis^{MC} et d'Immunine^{MC} administrés en prophylaxie aux mêmes patients atteints d'hémophilie B. Les patients ont été recrutés en planifiant prospectivement leur migration d'une étude prétraitement sous prophylaxie avec Immunine^{MC} vers une étude évaluant Rixubis^{MC}. Les patients admissibles étaient des adultes et des adolescents (12 à 64 ans) et des enfants (moins de 12 ans) atteints d'hémophilie B sévère ou modérée (activité FIX ≤ 2 %) préalablement traités.

Au total, 44 patients ayant préalablement complété un traitement avec Immunine^{MC} ont été recrutés pour l'étude prospective évaluant Rixubis^{MC}, dont 12 enfants et 32 adultes étaient âgés de 12 ans et plus. Les patients adultes ont reçu une posologie de 42 UI/kg à 63 UI/kg de

⁵ Excellente : Soulagement complet de la douleur et arrêt des signes objectifs de saignements après une seule dose et aucune perfusion additionnelle requise pour contrôler le saignement; Bonne : Soulagement définitif de la douleur ou amélioration des signes de saignements après une seule perfusion; Correcte : Soulagement léger ou probable de la douleur et légère amélioration des signes de saignements après une seule infusion; Absente : Aucune amélioration ou condition qui se détériore.

⁶ Selon le questionnaire SF-36, une augmentation du score représente une amélioration de la qualité de vie (36-Item Short Form Survey (SF-36) [site Web]. Disponible à : https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html (consulté le 12 juillet 2016)).

Rixubis^{MC} et les patients pédiatriques ont reçu une posologie de 43 UI/kg à 75 UI/kg de Rixubis^{MC} deux fois par semaine. Tous les patients ont reçu Rixubis^{MC} en prophylaxie pour un minimum de trois mois. Les patients adultes et pédiatriques ont respectivement cumulé de 50 à 74 jours d'exposition et de 50 à 58 jours d'exposition à Rixubis^{MC} [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

Efficacité hémostatique

Parmi les 44 patients traités en prophylaxie avec Rixubis^{MC}, 21 n'ont présenté aucun saignement au cours de l'étude. Les patients pédiatriques et adultes ont respectivement présenté des taux de saignements annuels de 2,0 et 2,3 lors de la prophylaxie avec Rixubis^{MC}. La réponse thérapeutique a été évaluée à la résolution des épisodes de saignement par le traitement. Celle-ci a été qualifiée de bonne ou excellente pour 100 % des saignements chez les patients pédiatriques et pour 94,8 % des saignements chez les patients adultes (Tableau 9) [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

Tableau 9 Efficacité hémostatique et thérapeutique de Rixubis^{MC}

TYPES D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX DE SAIGNEMENTS ANNUALISÉS	
	MOYENNE (ÉCART-TYPE)	MÉDIANE (MIN, MAX)
PATIENTS < 12 ANS (N = 12)		
Articulaire	0,3 (0,78)	0,0 (0,0; 2,0)
Non-articulaire	1,7 (2,35)	0,9 (0,0; 7,8)
Spontané	0,3 (0,77)	0,0 (0,0; 2,0)
Induit*	1,7 (2,05)	0,9 (0,0; 5,9)
Indéterminé	0,0 (0,00)	0,0 (0,0; 0,0)
Taux global de saignement annualisé	2,0 (2,38)	1,9 (0,0; 7,8)
PATIENTS ≥ 12 ANS (N = 32)		
Articulaire	1,5 (2,66)	0,0 (0,0; 10,0)
Non-articulaire	0,8 (1,53)	0,0 (0,0; 6,6)
Spontané	0,9 (1,95)	0,0 (0,0; 10,0)
Induit*	1,2 (2,23)	0,0 (0,0; 9,4)
Indéterminé	0,2 (0,79)	0,0 (0,0; 0,41)
Taux global de saignement annualisé	2,3 (3,27)	0,9 (0,0; 11,2)

*Hémorragie induite par une blessure ou un traumatisme

Innocuité

Rixubis^{MC} s'est montré sécuritaire chez des patients préalablement traités avec un facteur IX dérivé du plasma. Un total de 51 effets indésirables se sont produits chez 25 des 44 patients (56,8 %) : 19 patients ont rapporté des effets indésirables légers et 12 ont rapporté des effets secondaires modérés. Deux effets indésirables (deux épisodes de dysgueusie chez un même patient) ont été considérés reliés à Rixubis^{MC}. Aucun décès, aucune réaction allergique sévère, réaction anaphylactique, événement thrombotique ou effet secondaire grave en lien avec Rixubis^{MC} n'a été observé. Aucun des 44 patients n'a développé d'inhibiteur ou d'anticorps spécifique associé au traitement [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

Les auteurs ont conclu que cette étude présente les évidences directes d'une transition efficace et sécuritaire d'un facteur IX dérivé du plasma à un facteur IX recombinant, Rixubis^{MC}, pour le traitement et la prévention des saignements chez des patients préalablement traités de tous âges [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

8.1.3 Étude clinique de phase II/III réalisée par Urasinski et ses collaborateurs [2015]

Cette étude clinique, prospective et internationale avait notamment comme objectif d'évaluer l'efficacité hémostatique, l'innocuité et l'immunogénicité de Rixubis^{MC} chez des patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans. Les patients devaient être atteints d'hémophilie B sévère à modérée, être préalablement traités et ne devaient pas présenter d'antécédents d'inhibiteur ni de réaction allergique au facteur IX.

Au total, 23 patients pédiatriques ont été recrutés, dont 11 enfants âgés de moins de 6 ans et 12 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Tous les patients ont reçu une prophylaxie de Rixubis^{MC} pour au moins trois mois à raison de deux injections par semaine. La durée médiane de l'étude a été de 7,52 mois (de 7,23 mois à 8,28 mois) et la dose médiane administrée a été de 55,51 UI/kg (de 46,4 à 70,2 UI/kg) [Urasinski *et al.*, 2015].

Efficacité hémostatique

Pendant la durée de la prophylaxie, 9 patients n'ont présenté aucun saignement (39,1 %) et 20 patients n'ont présenté aucun saignement spontané (86,9 %). Quatorze patients ont été traités pour 26 saignements. La majorité des épisodes de saignements est survenue à la suite de traumatismes (88,5 %), tel qu'en témoigne le taux médian de 1,9 saignement annuel induit. Les taux médian de saignement annuel ont été de 2,0 pour les patients âgés de moins de 6 ans et de 1,8 pour les patients âgés de 6 ans à 12 ans (Tableau 10) [Urasinski *et al.*, 2015].

Tableau 10 Taux de saignement annualisé des patients pédiatriques atteints d'hémophilie B traités en prophylaxie avec Rixubis^{MC} dans l'étude de Urasinski et ses collaborateurs [2015]

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TAUX DE SAIGNEMENT ANNUALISÉ MÉDIANE (Q25; Q75)*		
	PATIENTS < 6 ANS (N = 11)	PATIENTS DE 6 ANS À 12 ANS (N = 12)	TOTAL (N = 23)
Articulaire	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,6)
Non-articulaire	2,0 (0,0; 3,6)	0,0 (0,0; 2,9)	1,9 (0,0; 3,6)
Spontané	0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)	0 (0,0; 0,0)
Induit [†]	1,9 (0,0; 3,6)	1,8 (0,0; 5,0)	1,9 (0,0; 4,0)
Taux global de saignement annualisé	2,0 (0,0; 3,9)	1,8 (0,0; 7,1)	2,0 (0,0; 4,2)

* Quartile 25 et quartile 75

[†]Épisode hémorragique induit par une blessure ou un traumatisme

Les saignements ont été résolus avec un maximum de deux injections de Rixubis^{MC} dans 88,5 % des cas. L'efficacité hémostatique a été évaluée à la résolution des saignements selon l'échelle décrite par Windyga [2014b]. Celle-ci a été qualifiée de bonne ou excellente dans 96,2 % des épisodes de saignements et dans 100 % des saignements mineurs.

Des 5 patients présentant une atteinte articulaire lors du recrutement, 3 patients ont présenté une amélioration de l'état de celle-ci à la fin de l'étude. Aucune articulation atteinte n'a présenté d'aggravation et aucun patient n'a présenté de nouvelle atteinte articulaire [Urasinski *et al.*, 2015].

Innocuité

Aucun des effets indésirables survenus n'a été relié à Rixubis^{MC}. Parmi les patients âgés de 6 ans à 12 ans, 4 effets indésirables graves (chez 3 patients) non-reliés à Rixubis^{MC} sont survenus : une hémorragie sous-cutanée, une fracture de l'humérus, une infection reliée à un cathéter et un épisode d'hémarthrose. Aucun des patients n'a présenté de réaction allergique sévère, d'événement thrombotique, de développement d'inhibiteur ou d'anticorps dirigés contre le facteur IX, la furine recombinante ou contre les protéines de cellules CHO [Urasinski *et al.*, 2015].

En résumé, selon les auteurs, les résultats de l'étude ont démontré que Rixubis^{MC} administré en prophylaxie et pour le traitement des épisodes hémorragiques est efficace et sécuritaire chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B [Urasinski *et al.*, 2015].

8.2 Prise en charge périopératoire

8.2.1 Étude clinique de phase III réalisée par Windyga et ses collaborateurs [2014a]

Cette étude multicentrique et non-contrôlée a été menée en mode ouvert. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Rixubis^{MC} dans un contexte chirurgical. Les patients devaient être atteints d'hémophilie B sévère à modérée (≤ 2 UI/dl de facteur IX endogène), être âgés de 12 ans à 65 ans et avoir préalablement été traités avec Rixubis^{MC} dans une autre étude. Les patients nécessitant une chirurgie, une chirurgie dentaire ou une autre procédure invasive étaient admissibles, et ce, que l'intervention soit élective ou urgente, mineure ou majeure.

L'étude a été conçue en deux segments, soit une procédure préopératoire et un protocole intra et postopératoire. Avant l'intervention, les patients ont reçu une dose préopératoire de Rixubis^{MC} pour atteindre une activité de facteur IX de 80 % à 100 % de la normale en prévision d'une chirurgie majeure, et de 30 % à 60 % en prévision d'une chirurgie mineure. Pour les chirurgies majeures, l'activité du facteur IX a été maintenue entre 80 % et 100 % jusqu'à la guérison de la plaie, puis entre 30 % et 60 % de la normale pour 7 jours à 14 jours supplémentaires. Pour les chirurgies mineures, l'activité du facteur IX a été maintenue entre 30 % et 60 % pour un minimum de 24 heures.

Précédant la chirurgie, la perte de sang moyenne et maximale a été anticipée pour chaque intervention chirurgicale en fonction d'un individu avec une hémostase normale de même sexe, âge et stature que le patient à l'étude. Parmi les 14 patients recrutés, 13 provenaient de l'étude clinique de phase I/III réalisée par Windyga et ses collaborateurs [2014b]. Au total, 11 chirurgies majeures (7 chirurgies orthopédiques, 2 chirurgies abdominales, 1 chirurgie dentaire et l'excision d'un neurofibrome) et 3 chirurgies mineures (2 chirurgies dentaires et une injection intra-articulaire) ont été réalisées.

Au cours de l'étude, les patients qui ont subi une chirurgie majeure et une chirurgie mineure ont respectivement reçu en moyenne 1 265 UI/kg (de 415 à 2 965 UI/kg) et 291 UI/kg (55 à 601 UI/kg) de Rixubis^{MC}. Après la dose initiale, l'activité moyenne du facteur IX est passée de 6,6 % à 107,6 % pour les patients en attente d'une chirurgie majeure et de 3,6 % à 81,4 % pour les patients en attente d'une chirurgie mineure [Windyga *et al.*, 2014b].

Perte de sang intra et postopératoire

La perte de sang intraopératoire moyenne des patients a été de 236,8 ml (soit de 300,9 ml pour les interventions majeures et de 1,7 ml pour les interventions mineures). Celle-ci était cohérente avec les prédictions pour les interventions majeures (480,5 ml) et était inférieure aux prédictions pour les interventions mineures (10,0 ml). Toutefois, la perte de sang postopératoire moyenne à la suite d'une chirurgie majeure fut de 784,4 ml pour les 7 patients qui se sont fait installer un drain, ce qui est supérieure à la moyenne maximale prédite (715,9 ml). Quatre d'entre eux excédaient la perte de sang maximale prédite et des analyses ont permis de déterminer qu'une activité faible de facteur IX postopératoire (2 patients) et l'utilisation d'un drain qui n'était pas prévu pouvaient être en cause [Windyga *et al.*, 2014b].

Hémostase périopératoire

L'efficacité hémostatique de Rixubis^{MC} a été évaluée intraopératoire⁷, postopératoire^{8,9} et au congé de l'hôpital. L'efficacité hémostatique intraopératoire a été qualifiée d'excellente et celle postopératoire (et au congé) a été qualifiée d'excellente ou bonne pour toutes les interventions [Windyga *et al.*, 2014b].

Innocuité

Parmi les patients, 6 (42,9 %) ont rapportés 14 effets indésirables. Aucune complication hémorragique n'a été rapportée pendant l'étude. Aucun des 14 patients atteints d'hémophilie B traités avec Rixubis^{MC} en contexte périopératoire n'a subi d'effet secondaire grave, de réaction allergique sévère ou d'événement thrombotique. Aucun anticorps ou inhibiteur de facteur IX n'a été détecté [Windyga *et al.*, 2014b].

En résumé, les auteurs ont conclu que les résultats de cette étude démontrent que Rixubis^{MC} est sécuritaire et efficace pour la gestion périopératoire des patients atteints d'hémophilie B sévère à modérée [Windyga *et al.*, 2014b].

⁷ Efficacité hémostatique intraopératoire évaluée par la perte sanguine : excellente : ≤ 100 % de celle anticipée; bonne : 101-150 %; correcte : > 150 %; aucune : hémorragie incontrôlée.

⁸ Efficacité hémostatique post-opératoire selon le volume de sang collecté par le drain : excellente : ≤ 100 % à celui anticipé; bonne : 101-150 %; correcte : > 150 %; aucune : saignement incontrôlé.

⁹ Efficacité hémostatique postopératoire subjective pour les patients sans drain : excellente : efficacité supérieure ou égale à celle attendue; bonne : efficacité probablement aussi bonne que celle attendue; correcte : efficacité clairement sous-optimale; aucune : saignements incontrôlés.

8.3 Autres considérations d'innocuité

Selon la monographie de produit, les effets indésirables suivants ont également été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance [Baxalta Canada Corporation, 2016] :

- Troubles du système immunitaire : hypersensibilité (notamment avec des symptômes comme la dyspnée et le prurit);
- Troubles cutanés et du tissu sous-cutané : urticaire, éruption cutanée.

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

En plus de Rixubis^{MC}, deux autres facteurs IX recombinants, soit Alprolix^{MC} et BeneFIX^{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 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 caractéristiques de ces produits sont présentées dans le tableau 11. Par ailleurs, un concentré plasmatique 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

La co-expression du facteur IX et de la furine humaine dans la lignée cellulaire CHO permet la maturation du facteur IX recombinant par le clivage du propeptide du facteur IX [Baxalta Canada Corporation, 2016; Wasley *et al.*, 1993]

Tableau 11 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</i>				
BeneFIX ^{MC} [Pfizer Canada, 2016]	Facteur IX recombinant (nonacog alfa)	Lignée cellulaire 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, 2016]	Facteur IX recombinant (nonacog gamma)	Lignée cellulaire CHO	Chez les patients atteints de l'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 recombinant à durée de vie prolongée</i>				
Idelvion ^{MC} [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine (Albutrépénonacog alfa)	Lignée cellulaire 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 (Eftrenonacog alfa)	Lignée cellulaire HEK	Chez les patients atteints de l'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, concentré plasmatique humain</i>				
Immunine VH ^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2015]	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

Rixubis^{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

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Rixubis^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence 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 Rixubis^{MC}

FORCES	LIMITES
Windyga et ses collaborateurs [2014b]	
- Étude prospective et internationale - La portion pharmacocinétique était réalisée en comparaison à un groupe témoin et la répartition était aléatoire à simple insu	- Étude ouverte et à répartition non-aléatoire - Le protocole de l'étude a été modifié en cours d'étude afin d'inclure les patients traités sur demande - 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 - Groupe limité de patients traités au besoin
Solano Trujillo et ses collaborateurs [2014]	
- Étude prospective - Comparaison successive des 2 traitements chez les mêmes patients	- 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 - Groupe limité de patients de moins de 12 ans - Nombre d'épisodes de saignements n'est pas divulgué - L'échelle d'efficacité hémostatique n'est pas décrite
Urasinski et ses collaborateurs [2015]	
Étude prospective et internationale	- Étude sans groupe témoin - 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
Windyga et ses collaborateurs [2014a]	
Prospective, internationale, contrôlée	- Étude ouverte 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 - Les valeurs témoins sont des anticipations de la perte de sang dans des conditions similaires chez des patients dont l'hémostase est normale - Groupe de patients limité

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Product Monograph: Rixubis. Recombinant coagulation factor IX (rFIX), Nonacog gamma. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>.
- Baxalta Canada Corporation. Product Monograph: Immunine VH (Factor IX Concentrate (Human), Vapor Heated, IMMUNO). Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>.
- 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.
- 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.cslobehring.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.
- Pfizer Canada. Monographie du produit: BeneFIXMD. 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.
- Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, et al. Safe switching from a pdFIX (Immunine®) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 2014;20(5):674-81.
- Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: A prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015;21(2):196-203.
- Wasley LC, Rehemtulla A, Bristol JA, Kaufman RJ. PACE/furin can process the vitamin K-dependent pro-factor IX precursor within the secretory pathway. *J Biol Chem* 1993;268(12):8458-65.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: A prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia* 2014a;20(5):651-8.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia* 2014b;20(1):15-24.