

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](#).

ALPROLIX^{MC} – FACTEUR DE COAGULATION RECOMBINANT, PROTÉINE DE FUSION FC

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

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

Alprolix^{MC} (facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc) est un facteur antihémolytique à action prolongée indiqué chez les adultes et chez les enfants atteints de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, aussi appelé maladie de Christmas) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;
- la prophylaxie périopératoire.

L'efficacité d'Alprolix^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques s'appuie principalement sur deux études cliniques, prospectives et internationales menées en mode ouvert. Les études cliniques B-LONG et Kids B-LONG ont été menées respectivement auprès de 123 sujets âgés de 12 ans et plus et de 30 sujets âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B et préalablement traités avec des produits de remplacement de facteur IX.

Les patients âgés de 12 ans et plus recevant Alprolix^{MC} en prophylaxie hebdomadaire ont maintenu un taux annuel de 3,12 hémorragies et ceux le recevant en prophylaxie à intervalle individualisé ont maintenu un taux annuel de 2,40 hémorragies. Les deux groupes traités en prophylaxie ont respectivement consommé 45 UI/kg et 56 UI/kg d'Alprolix^{MC} par semaine.

Les patients âgés de moins de 6 ans et ceux de 6 ans à moins de 12 ans recevant Alprolix^{MC} ont maintenu des taux annuels de 1,09 et 2,13 hémorragies. Les patients ont reçu 60 UI/kg d'Alprolix^{MC} par semaine.

Lors des études B-LONG et Kids B-LONG, 97,3 % et 91,7 % des épisodes hémorragiques ont été résolus avec 2 injections ou moins.

Deux effets indésirables graves possiblement reliés à Alprolix^{MC} ont été documentés, il s'agit d'un caillot formé dans le système collecteur urinaire et d'une colique rénale. Aucun inhibiteur de facteur IX, aucune réaction anaphylactique ni thrombose vasculaire n'a été rapporté au cours des études cliniques.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Alprolix^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Biogen Canada Inc.

Dénomination commune : Eftrenonacog alfa

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 20 mars 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 16 août 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02422905; 500 UI : 02422913; 1 000 UI : 02422921; 2 000 UI : 02422948; 3 000 UI : 02422956

Date de commercialisation du produit au Canada :

- 250 UI : aucun historique d'achat¹
- 500 UI : 11 décembre 2015
- 1 000 UI : 15 janvier 2016
- 2 000 UI : 11 décembre 2015
- 3 000 UI : 15 janvier 2016

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).

¹ Information transmise par monsieur Jason Lee, Biogen Canada, par communication électronique le 1^{er} septembre 2016.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Alprolix^{MC} (facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc ou rFIXFc) est une préparation lyophilisée, apyrogène et stérile d'eftrenonacog alfa. Il se présente sous forme de poudre blanchâtre. Un diluant liquide (solution de chlorure de sodium à 0,325 %) pour la reconstitution est fourni dans une seringue stérile préremplie. Le taux d'activité réel du facteur IX est exprimé en unités internationales (UI) sur l'étiquette de chaque flacon ainsi que sur la boîte.

Alprolix^{MC} est disponible en format de 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI par flacon. Le tableau 1 présente les différents formats d'Alprolix^{MC} disponibles au Canada ainsi que la concentration finale du produit une fois reconstitué.

Une fois reconstitué, le produit contient du chlorure de sodium, de la L-histidine, du mannitol, du polysorbate 20 et du saccharose [Biogen Canada, 2016].

Tableau 1 Concentration en facteur IX recombinant obtenu après la reconstitution d'Alprolix^{MC}

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

2.2 Origine du produit

Alprolix^{MC} est un produit de la technologie de l'ADN recombinant. Il est sécrété par une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) dans un milieu de culture cellulaire particulier ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine [Biogen Canada, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

Alprolix^{MC} est un facteur antihémodolytique (recombinant) à action prolongée indiqué chez les adultes et chez les enfants atteints de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, aussi appelé maladie de Christmas) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;

- la prophylaxie périopératoire [Biogen Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'Alprolix^{MC} ont été étudiées chez des patients préalablement traités âgés de moins de 12 ans et de 12 ans à moins de 18 ans. Les patients de 12 ans à moins de 18 ans ne requièrent aucun ajustement de la posologie. Les patients de moins de 12 ans présentent une récupération progressive plus faible et une clairance plus élevée. Ces données doivent être prises en compte lors de l'administration du produit. Ceux-ci pourraient avoir besoin de doses plus fréquentes ou plus élevées [Biogen Canada, 2016].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Alprolix^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse ou en période de lactation que si les bienfaits escomptés pour la mère en justifient les risques possibles pour le fœtus. Aucune étude sur l'utilisation d'un produit à base de facteur IX pendant la grossesse ou en période de lactation n'a été réalisée. Il n'a pas été établi si Alprolix^{MC} peut avoir un effet sur la capacité de reproduction ou nuire au fœtus chez la femme enceinte, ou s'il passe dans le lait humain [Biogen Canada, 2016].

Gériatrie

Les études cliniques d'Alprolix^{MC} ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes [Biogen Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Alprolix^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, notamment une anaphylaxie, lors de l'exposition au produit ou à l'un de ses composants [Biogen Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X dont la prévalence est estimée à une pour 20 000 à 30 000 naissances de garçons. Cette maladie est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les deux tiers des cas d'hémophilie B sont héréditaires tandis qu'un tiers survient *de novo*. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des saignements dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX : léger (>5 % à <40 %), modéré (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

Le tableau 2 présente les avis d’homologation d’Alprolix^{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 (DATE ORIGINALE D’APPROBATION)	INDICATIONS ACTUELLES APPROUVÉES
Santé Canada ³ (20 août 2014)	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d’hémophilie B pour la prophylaxie de routine, le traitement et la prévention des saignements, et la prophylaxie périopératoire.
FDA ⁴ (28 mars 2014)	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d’hémophilie B pour le contrôle et la prévention des épisodes de saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine.
EMA ⁵ (12 mai 2016)	Indiqué pour la prophylaxie et le traitement des saignements des patients atteints d’hémophilie B.

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

3.5 Orientations d’autres organisations



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

³ Santé Canada. 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).

⁴ Food and Drug Administration (FDA). ALPROLIX [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm390993.htm> (consulté le 3 août 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). Alprolix [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004142/human_med_001973.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 3 août 2016).

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

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

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Alprolix^{MC} se conserve au réfrigérateur (de 2 °C à 8 °C). Le produit peut se conserver à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) pendant une période de six mois [Biogen Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Alprolix^{MC} ne contient aucun agent de conservation. Les flacons d'Alprolix^{MC} doivent être protégés de la lumière et la seringue préremplie ne doit pas être congelée [Biogen Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur IX, du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Alprolix^{MC} doit être administré par perfusion intraveineuse pendant plusieurs minutes [Biogen Canada, 2016].

L'administration d'une unité internationale d'Alprolix^{MC} par kg de poids corporel devrait augmenter l'activité circulante du facteur IX de 1 % (UI/dl) [Biogen Canada, 2016].

Étant donné que la pharmacocinétique (demi-vie, récupération *in vivo*) et la réponse clinique à Alprolix^{MC} peuvent varier d'un patient à l'autre, la formule suivante peut être utilisée pour calculer la dose nécessaire :

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

Posologie pour la prophylaxie

La posologie initiale recommandée pour la prophylaxie de routine est de :

- 50 UI/kg une fois par semaine; ou
- 100 UI/kg tous les 10 à 14 jours.

Ces schémas posologiques peuvent être ajustés selon la réponse du patient [Biogen Canada, 2016].

Posologie pour le traitement et la prévention des saignements

Les posologies recommandées pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques sont les suivantes :

- Hémorragie mineure ou modérée : 30 à 60 UI/kg, à répéter toutes les 48 heures si les symptômes persistent;
- Hémorragie majeure : 80 à 100 UI/kg et envisager une dose supplémentaire de 80 UI/kg au bout de 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant les trois premiers jours. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Alprolix^{MC}, il est possible de réduire la dose et de prolonger l'intervalle entre les doses au bout de trois jours, pour une administration toutes les 48 heures [Biogen Canada, 2016].

Des doses plus élevées ou plus fréquentes peuvent être requises pour les patients âgés de moins de 12 ans [Biogen Canada, 2016].

Posologie pour la prophylaxie périopératoire

Les posologies recommandées pour la prophylaxie périopératoire sont les suivantes :

- Chirurgie mineure : 50 à 80 UI/kg, à répéter au besoin après 24 à 48 heures;
- Chirurgie majeure : 100 UI/kg et envisager une dose supplémentaire de 80 UI/kg au bout de 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant les trois premiers jours. Compte tenu de la demi-vie prolongée d'Alprolix^{MC}, il est possible de réduire la dose et de prolonger l'intervalle entre les doses au bout de trois jours, pour une administration toutes les 48 heures [Biogen Canada, 2016].

Des doses plus élevées ou plus fréquentes peuvent être requises pour les patients âgés de moins de 12 ans [Biogen Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Si le produit a été conservé au réfrigérateur, il faut attendre que le flacon d'Alprolix^{MC} et la seringue préremplie de diluant aient atteint la température ambiante avant de les utiliser [Biogen Canada, 2016].

Alprolix^{MC} doit être reconstitué suivant une méthode aseptique au moyen du diluant fourni dans la trousse. La solution reconstituée doit être incolore et claire ou légèrement opalescente, et doit être protégée du soleil. Le produit reconstitué peut se conserver à la température ambiante (de 15°C à 30°C) pendant 3 heures [Biogen Canada, 2016].

L'administration d'Alprolix^{MC} doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue de diluant préremplie qui accompagnent le produit [Biogen Canada, 2016].

Surveillance et examens de laboratoire

Si l'état clinique du patient en indique le besoin, il faut recourir au dosage chronométrique en un temps pour confirmer que des taux adéquats d'activité plasmatique du facteur IX ont été atteints et maintenus. Le type d'activateur utilisé pour la détermination du temps de céphaline activée peut avoir un effet sur les résultats du dosage du facteur IX. L'utilisation d'un réactif à base de kaolin pour le dosage chronométrique en un temps est susceptible de produire une sous-estimation du taux d'activité [Biogen Canada, 2016].

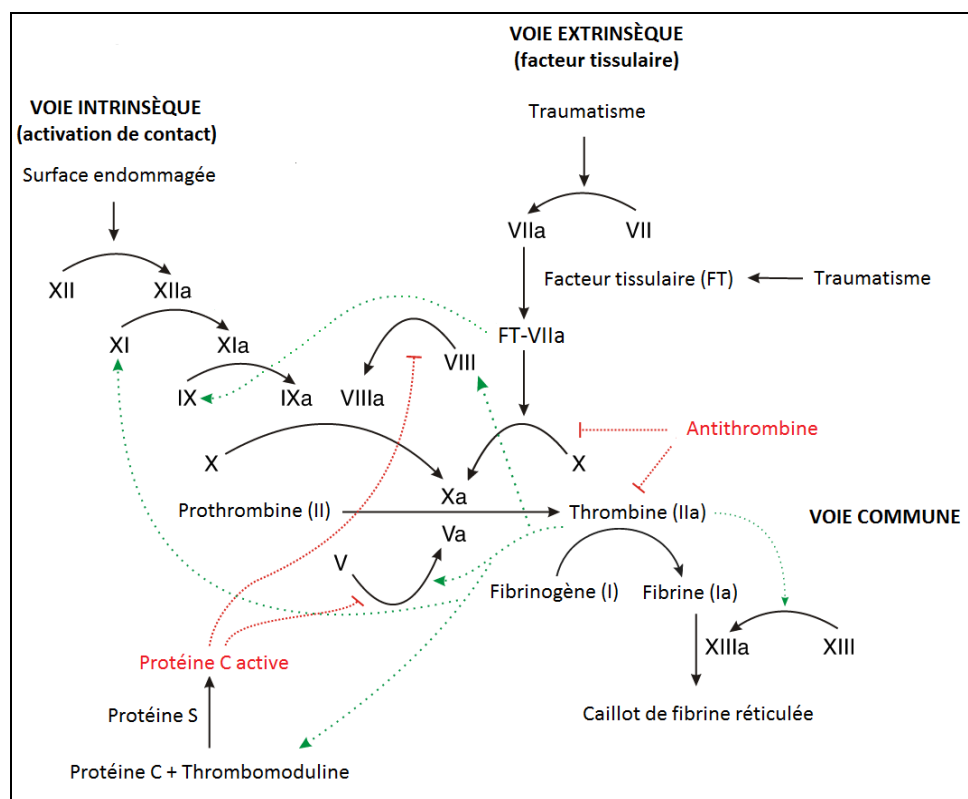
Le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de repérer la formation d'anticorps contre le facteur IX. Advenant que l'utilisation d'Alprolix^{MC} ne réprime pas les hémorragies et que l'activité plasmatique du facteur IX n'atteigne pas le taux prévu, il faut réaliser un dosage pour déterminer si des inhibiteurs de facteur IX sont présents (titrer le taux d'inhibiteurs en unités Bethesda) [Biogen Canada, 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).

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



Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans 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.

Alprolix^{MC} est une protéine de fusion entièrement recombinante, à action prolongée, où le facteur IX de coagulation humain est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). La portion facteur IX d'Alprolix^{MC} possède des caractéristiques structurales et fonctionnelles semblables à celles du facteur IX endogène et favorise l'hémostase en corrigeant le déficit en facteur IX actif [Biogen Canada, 2016].

L'autre portion d'Alprolix^{MC}, la région Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1), se lie au

récepteur néonatal Fc (RnFc). Ce récepteur est exprimé par les cellules endothéliales et les monocytes circulants et fait partie d'une voie naturelle à laquelle est attribuable la longue demi-vie des protéines contenant la région Fc telles les immunoglobulines. Lesdites cellules internalisent les protéines sériques, mais les protéines qui ne se lient pas à ce récepteur de recyclage sont acheminées au lysosome pour y être dégradées. Par contre, l'IgG se lie au RnFc dans des vésicules endosomales acides et est remis en circulation, lui permettant ainsi de prolonger sa demi-vie sérique. Alprolix^{MC} se lie au RnFc, utilisant cette même voie naturelle pour retarder la dégradation lysosomale et obtenir une demi-vie plasmatique plus longue que celle du facteur IX endogène [Biogen Canada, 2016].

Chez les patients atteints d'hémophilie B, l'activité du facteur IX est absente ou considérablement réduite. Alprolix^{MC} est utilisé comme traitement substitutif pour accroître les taux plasmatiques de facteur IX, permettant ainsi de corriger temporairement le manque de ce facteur de coagulation et la prédisposition aux saignements [Biogen Canada, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix^{MC} proviennent principalement de trois études cliniques menées auprès de patients atteints d'hémophilie B sévère (≤ 2 UI/dl). Une étude clinique de phases I/IIa a été menée auprès de 11 patients âgés de 18 ans et plus [Shapiro *et al.*, 2012] et deux études cliniques de phase III ont été menées auprès de 22 patients âgés de 12 ans et plus (étude B-LONG) [Powell *et al.*, 2013] et auprès de 24 patients âgés de moins de 12 ans (Kids-BLONG) [Kulkarni *et al.*, 2015a].

7.2.1 L'étude clinique de phase I/IIa publiée par Shapiro et ses collaborateurs [2012]

Cette étude multicentrique visait à déterminer la pharmacocinétique et l'innocuité d'Alprolix^{MC} chez les patients atteints d'hémophilie B. Les patients admissibles étaient des hommes âgés d'au moins 18 ans et ayant préalablement cumulé au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur IX.

Les paramètres pharmacocinétiques d'activité du facteur IX ont été déterminés suivant l'administration d'une dose de 25 UI/kg à un patient et de doses de 50 UI/kg et 100 UI/kg à cinq patients. Afin de vérifier l'activité du facteur IX, des échantillons de plasma ont été prélevés avant la perfusion et à des intervalles de temps préétablis allant jusqu'à 240 heures suivant la perfusion. Pour la dose de 100 UI/kg, des échantillons ont également été prélevés à 12 jours et 14 jours.

Parmi les doses thérapeutiques testées, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), le temps de résidence moyen (TRM), le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) et la clairance (CL) d'Alprolix^{MC} étaient indépendants de la dose. Le temps de résidence moyen d'Alprolix^{MC}, toutes doses confondues, était de 71,9 heures (de 53,2 à 85,9 heures), la demi-vie d'élimination de 56,7 heures et la clairance de 3,18 mL/h/kg. Le volume de distribution moyen était de 227 mL/kg. Chaque unité internationale par kg d'Alprolix^{MC} administré augmentait en moyenne l'activité plasmatique du facteur IX de 0,930 UI/dL [Shapiro *et al.*, 2012]. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix^{MC} suivant l'administration de doses de 25 UI/kg, 50 UI/kg et 100 UI/kg chez des patients âgés de 18 ans et plus

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSES			GLOBAL (N = 11)
	25 UI/KG (N = 1)	50 UI/KG (N = 5)	100 UI/KG (N = 5)	
ASC (h x UI/dL)	766	1 700 ± 548	4 020 ± 986	n.d.
t _{1/2} (heures)	53,5	57,6 ± 8,27	56,5 ± 14,1	56,7 ± 10,4
CL (mL/h/kg)	3,56	3,44 ± 0,833	2,84 ± 0,657	3,18 ± 0,745
TRM (heures)	76,2	77,0 ± 6,8	65,9 ± 10,3	71,9 ± 9,66
V _{ss} (mL/kg)	271	262 ± 54,2	183 ± 27,9	227 ± 57,1
Récupération progressive (UI/dL par UI/kg)	0,771	0,870 ± 0,214	1,02 ± 0,113	0,930 ± 0,179
Délai avant l'atteinte de 3 UI/dL (jours)	3,81	6,28 ± 1,11	8,53 ± 1,58	n.d.
Délai avant l'atteinte de 1 UI/dL (jours)	7,34	10,1 ± 1,58	12,3 ± 2,49	n.d.

Abréviations : ASC : aire sous la courbe du temps d'activité du facteur IX; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; TRM : temps de résidence moyen; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

Données présentées sous forme de moyennes (± écart-type)

Les niveaux antigéniques d'Alprolix^{MC} ont été mesurés par la méthode immuno-enzymatique ELISA (en anglais, enzyme-linked immunosorbent assay), à l'aide d'un anticorps spécifique à Alprolix^{MC}. La courbe de la concentration antigénique d'Alprolix^{MC} en fonction du temps a corroboré les données pharmacocinétiques d'activité d'Alprolix^{MC}. L'activité plasmatique d'Alprolix^{MC}, telle que mesurée par l'essai de coagulation en une étape aPTT (en anglais, activated partial thromboplastin time) a corrélé avec les niveaux antigéniques mesurés par ELISA tant chez les patients individuels que pour l'ensemble du groupe ($r^2 = 0,946$, $p > 0,001$). Toutefois, la demi-vie d'élimination ($101 \pm 20,9$ heures) et le temps de résidence moyen ($110 \pm 18,5$ heures) mesurés par les niveaux antigéniques d'Alprolix^{MC} ont été plus longs que ceux mesurés par l'activité plasmatique en facteur IX [Shapiro *et al.*, 2012].

7.2.2 L'étude de phase III B-LONG publiée par Powell et ses collaborateurs [2013]

L'étude B-LONG (décrite plus en détail à la section 8.1 du présent avis) visait notamment à comparer les paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix^{MC} à ceux de BeneFIX^{MC} (Pfizer), un facteur IX recombinant. Les patients étaient âgés de 12 ans et plus. Ils ont d'abord reçu une dose de 50 UI/kg de BeneFIX^{MC} et ont été suivis pendant 96 heures. Après une période sans traitement de 120 heures, les patients ont reçu une dose de 50 UI/kg d'Alprolix^{MC} et ont été suivis pendant 240 heures. La séquence d'analyse a été répétée à la 26^e semaine. L'activité du facteur IX a été mesurée avec un essai de coagulation en une étape aPTT [Powell *et al.*, 2013].

La demi-vie était significativement plus longue pour Alprolix^{MC} que pour BeneFIX^{MC} (82,1 heures contre 33,8 heures, respectivement; $p < 0,001$). La récupération progressive était similaire pour les deux produits ($p = 0,713$). Le délai de temps avant que le niveau de facteur IX atteigne 1 UI/dl était de 11,2 jours pour Alprolix^{MC} et de 5,1 jours pour BeneFIX^{MC} ($p < 0,001$). Les paramètres de pharmacocinétique obtenus à la 26^e semaine étaient similaires à ceux obtenus lors de la première séquence. Les principaux paramètres de pharmacocinétique d'Alprolix^{MC} sont présentés dans le tableau 6 [Powell *et al.*, 2013]

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg à des patients âgés de 12 ans et plus

PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE	MOYENNE [IC à 95 %] (N = 22)
ASC/Dose (h x UI/dL par UI/kg)	31,3 [27,9-35,2]
t _{1/2} (heures)	82,1 [71,4-94,5]
CL (mL/h/kg)	3,2 [2,8-3,6]
TRM (heures)	98,6 [88,2-110,3]
V _{ss} (mL/kg)	314,8 [277,8-356,8]
Récupération progressive (UI/dL par UI/kg)	0,92 [0,77-1,10]
Délai avant l'atteinte de 3 UI/dL (jours)	5,8 [5,1-6,6]
Délai avant l'atteinte de 1 UI/dL (jours)	11,2 [10,2-12,4]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FIX en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; TRM : temps de résidence moyen; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

7.2.3 L'étude clinique de phase III Kids B-LONG réalisée par Kulkarni et ses collaborateurs [2015a]

L'étude Kids B-LONG (décrite plus en détail à la section 8.1.4 du présent avis) visait notamment à évaluer les paramètres pharmacocinétiques et de consommation d'Alprolix^{MC} chez des patients âgés de moins de 12 ans. Les patients admissibles devaient être atteints d'hémophilie B sévère (≤ 2 UI/dL d'activité FIX endogène) et avoir préalablement cumulé au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur IX. Après une période de 72 à 96 heures sans traitement de substitution, les patients ont reçu une dose de 50 UI/kg d'Alprolix^{MC} et les paramètres pharmacocinétiques ont été déterminés (Tableau 7) [Kulkarni *et al.*, 2015a].

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques d'Alprolix^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez des patients âgés de moins de 12 ans

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	<6 ANS (N = 11)	6 ANS À <12 ANS (N = 13)
t _{1/2} (heures)	66,49 [55,86-79,14]	70,34 [60,95-81,17]
CL (mL/h/kg)	4,37 [3,90-4,89]	3,51 [3,01-4,09]
Récupération progressive (UI/dL par UI/kg)	0,59 [0,52-0,68]	0,72 [0,61-0,84]

Abréviations : CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; t_{1/2} : demi-vie d'élimination
Les données sont exprimées en moyenne [IC 95 %].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Données probantes

L'efficacité clinique d'Alprolix^{MC} pour la prévention et le traitement des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B s'appuie principalement sur les études cliniques de phase III B-LONG [Powell *et al.*, 2015a; Powell *et al.*, 2015b; Powell *et al.*, 2013] et Kids B-LONG [Kulkarni *et al.*, 2015a] et sur les résultats préliminaires de l'étude d'extension B-YOND [Fischer *et al.*, 2016; Mahlangu *et al.*, 2016; Kulkarni *et al.*, 2015b; Franchini, 2014]. De plus, une étude clinique chez des patients atteints d'hémophilie B n'ayant pas été préalablement traités est actuellement en cours⁶. Par ailleurs, une étude d'impact sur la qualité de vie des patients traités en prophylaxie avec Alprolix^{MC} a également été réalisée chez les patients de l'étude B-LONG [Wyrwich *et al.*, 2016].

Les forces et les faiblesses des études retenues sont présentées dans l'annexe A.

8.1.1 Étude clinique de phase III B-LONG de Powell et ses collaborateurs [2013]

Cette étude ouverte, non randomisée et internationale a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Alprolix^{MC} pour la prophylaxie, le traitement des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire. Pour être admissible, les sujets devaient être âgés de 12 ans ou plus, être atteints d'hémophilie B sévère (≤ 2 UI/dL de facteur IX endogène) et avoir préalablement cumulé 100 jours d'exposition à un produit de substitution de facteur IX. Un des objectifs de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'administration répétée d'Alprolix^{MC} pour la prévention et le traitement des saignements. Pour cette partie de l'étude, 119 patients ont été répartis en trois groupes de traitement distincts (Tableau 8).

Tableau 8 Groupes de traitement des patients inclus dans l'évaluation de l'efficacité d'Alprolix^{MC}

GROUPE (POPULATION, N)	TYPE DE TRAITEMENT	DOSE, UI/kg	INTERVALLE ENTRE LES DOSES
1 (63)	Prophylaxie, ajustement de la dose au besoin	50*	7 jours
2 (29)	Prophylaxie, ajustement de l'intervalle au besoin	100	10 jours*
3 (27)	Épisodique (sur demande)	20 à 100†	s.o.

Abréviation : s.o. : sans objet

*Valeur initiale (ajustée au besoin en cours d'étude)

†Dose ajustée en fonction de la sévérité du saignement

Les doses administrées aux patients du groupe 1 et les intervalles entre les doses administrées aux patients du groupe 2 étaient ajustés au cours de l'étude dans le but de maintenir un niveau d'activité de facteur IX de 1 UI/dL à 3 UI/dL ou plus au-dessus de la valeur de référence. L'étude a pris fin lorsque 53 patients ont cumulé un minimum de 50 jours d'exposition à Alprolix^{MC} (administration d'au moins une dose au cours d'une période de 24 heures). Au total, 112 patients (93,5 %) ont complété l'étude.

⁶ ClinicalTrials.gov. Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B (PUPs B-LONG) [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2016. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02234310> (consulté le 7 juillet 2016).

Efficacité hémostatique

Le paramètre d'efficacité primaire était le taux annuel de saignement⁷. Les traitements prophylactiques ont significativement réduit le taux annuel de saignement chez les patients des groupes 1 et 2 (diminutions respectives de 83 % et de 87 %) comparativement aux patients du groupe 3 ($p < 0,001$) (Tableau 9) [Powell *et al.*, 2013].

Tableau 9 Réduction du taux de saignement annuel chez les patients traités par prophylaxie comparativement aux patients traité sur demande

GROUPE (POPULATION, N)	TAUX DE SAIGNEMENTS ANNUEL [IC à 95 %]	RÉDUCTION DU TAUX DE SAIGNEMENT ANNUEL*, %	VALEUR P*
1 (61)	3,12 (2,46 à 3,95)	83	<0,001
2 (26)	2,40 (1,67 à 3,47)	87	<0,001
3 (27)	18,67 (14,01 à 24,89)	s.o.	s.o.

Abréviation : IC : intervalle de confiance

*Réduction du taux de saignement annuel calculé en fonction du groupe 3 (traitement sur demande)

Les patients des groupes 1, 2 et 3 qui présentaient les plus hauts taux de saignement annuel avant l'étude (≥ 36 épisodes de saignement) ont présenté des taux annuels respectifs de 2,05, 2,76 et 29,43 saignements en cours d'étude.

Les participants sous prophylaxie en cours d'étude, mais qui étaient traités sur demande avant leur recrutement, ont présenté des taux de saignement annuel plus faibles que lors des 12 mois précédant l'étude (groupe 1 : 2,5 contre 23,0 saignements; groupe 2 : 1,9 contre 25,0 saignements). Cette réduction du taux annuel de saignement n'a pas été observée chez les participants qui ont continué de recevoir un traitement épisodique sur demande (groupe 3 : 17,7 contre 18,0 saignements) [Powell *et al.*, 2013].

Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient notamment la dose hebdomadaire d'Alprolix^{MC} (groupe 1), l'intervalle posologique (groupe 2), le nombre d'injections et la dose d'Alprolix^{MC} nécessaires pour traiter un épisode de saignement.

Les patients du groupe 1 traités en prophylaxie hebdomadaire ont reçu une dose médiane d'Alprolix^{MC} de 45 UI/kg (dose initiale de 50 UI/kg) et les patients du groupe 2 traités en prophylaxie avec une dose fixe ont reçu Alprolix^{MC} à un intervalle médian de 12,5 jours (intervalle initial de 10 jours).

Un total de 636 épisodes de saignement est survenu au cours de la période d'efficacité. Une injection a suffi pour traiter l'épisode de saignement dans 90,4 % des cas et 97,3 % ont été résolus avec 2 injections ou moins [Powell *et al.*, 2013].

Innocuité

Au cours de l'étude, 5 243 doses d'Alprolix^{MC} ont été administrées, correspondant à 5 144 jours d'exposition au traitement. Cinquante-cinq patients ont été exposés au produit pendant au moins 50 jours [Powell *et al.*, 2013].

Un événement indésirable grave considéré lié à l'utilisation d'Alprolix^{MC} a été rapporté chez

⁷ Le taux annuel de saignement par patient a été calculé en divisant le nombre d'épisodes de saignement par patient par le nombre de jour de la période d'efficacité, multiplié par 365,25 [Powell *et al.*, 2013].

un patient. Ce patient, ayant des antécédents d'hématurie douloureuse, a développé un caillot obstructif dans le système de collecte urinaire (uropathie obstructive). Le caillot s'est résorbé à la suite d'une prise en charge médicale et le participant a poursuivi l'étude.

Aucun inhibiteur du facteur IX n'a été détecté. Aucun événement thrombotique vasculaire, d'hypersensibilité sérieuse ou d'anaphylaxie n'a été rapporté.

Conclusion

Les auteurs ont tiré trois conclusions de cette étude. Premièrement, la fusion avec le fragment Fc ne nuit pas à l'activité du facteur IX. Deuxièmement, la demi-vie prolongée d'Alprolix^{MC} permet une prophylaxie efficace avec des injections à intervalle d'une à deux semaines. Troisièmement, le potentiel de conserver un niveau de facteur IX plus élevé ou d'allonger l'intervalle entre les doses pourrait inciter les patients atteints d'hémophilie B à adopter la prophylaxie [Powell *et al.*, 2013].

8.1.2 Analyse *post-hoc* de l'étude B-LONG publiée par Powell et ses collaborateurs [2015a]

Cette analyse *post-hoc* avait pour objectif de comparer les posologies prophylactiques utilisées précédemment par les patients à celles utilisées lors de l'étude B-LONG. Cette analyse ciblait principalement les patients ayant participé à l'étude B-LONG pour une durée minimale de six mois et ayant reçu Alprolix^{MC} en prophylaxie. Pour ce faire, les données de 39 patients recueillies avant et pendant l'étude ont été analysées afin de comparer les dosages, la consommation hebdomadaire en facteur IX et les taux de saignement annuel. La posologie et les taux de saignement des trois derniers mois de l'étude ont été considérés dans les analyses, soit après que la posologie se soit stabilisée.

Des 26 patients évaluable du groupe 1, l'administration hebdomadaire médiane de facteur IX précédant l'étude était significativement plus élevée que celle d'Alprolix^{MC} (80,4 UI/kg contre 38,6 UI/kg; $p < 0,001$). Des 13 patients évaluable du groupe 2, l'administration hebdomadaire de facteur IX précédant l'étude était de 75,9 UI/kg tandis que celle au cours des trois derniers mois de l'étude B-LONG était de 53,3 UI/kg ($p = 0,414$) (Tableau 10) [Powell *et al.*, 2015a].

Tableau 10 Administration hebdomadaire de facteur IX pré-étude et pendant les trois derniers mois de l'étude chez les patients des groupes 1 et 2

GROUPE	SOUS-GROUPE PRÉ-ÉTUDE (N)	ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE MÉDIANE DE FIX (UI/KG/SEMAINE)		VALEUR P
		PRÉ-ÉTUDE	B-LONG (ALPROLIX ^{MC})	
1	Prophylaxie (26)	80,4	38,6	< 0,001
	rFIX (14)	105,1	42,5	< 0,001
	pdFIX (12)	54,5	37,6	0,110
	Dosés 2x/semaine (19)	88,1	36,4	ND
2	Prophylaxie (13)	75,9	53,3	0,414
	rFIX (11)	83,9	51,6	0,054
	Dosés 2x/semaine (8)	64,8	56,5	ND
	Dosés 3x/semaine (5)	83,9	49,9	ND

Abréviations : FIX : facteur IX; pdFIX : produits de facteur IX dérivés du plasma; rFIX : produits de facteur IX recombinants

Des 38 patients évaluable ayant reçu une prophylaxie pré-étude, le taux de saignement annuel moyen au cours de l'étude B-LONG était plus faible que celui pré-étude. Cette

différence était statistiquement significative pour les patients recevant une prophylaxie hebdomadaire en cours d'étude (5,5 contre 2,9 saignements; $p = 0,047$) [Powell *et al.*, 2015a].

Conclusion

Selon les auteurs, ces résultats ont indiqué que les patients recevant Alprolix^{MC} peuvent réduire de manière importante la fréquence des perfusions et la quantité de facteur IX administré, et subissent moins d'épisodes de saignements comparativement à leur prophylaxie précédente [Powell *et al.*, 2015a].

Les patients de l'étude clinique de phase III ont reconnu les avantages d'Alprolix^{MC}. Lorsque ceux-ci ont eu le choix de continuer les traitements d'Alprolix^{MC} sur une étude d'extension après l'étude B-LONG, ou de retourner au traitement avec leur médication précédente (facteur IX à demi-vie plus courte), aucun des patients n'a choisi de retourner au facteur IX précédent [Miguelino et Powell, 2014].

8.1.3 Étude B-LONG, volet périopératoire publié par Powell et ses collaborateurs [2015b]

Ce volet de l'étude B-LONG avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'Alprolix^{MC} chez des sujets devant subir une intervention chirurgicale majeure. Les paramètres évalués incluaient la posologie et la quantité d'Alprolix^{MC} administrée, la perte de sang totale estimée par l'investigateur, les besoins en transfusion et la sévérité des épisodes de saignement. Bien que ne figurant pas dans les objectifs de l'étude, la réponse hémostatique dans le contexte de chirurgies mineures ayant eu lieu au cours de l'étude a également été évaluée.

Au total, 12 patients subissant 14 chirurgies majeures ont été inclus dans l'étude. Les chirurgies orthopédiques ont été les plus fréquentes ($N = 11$). Les patients ont été suivis sur une période de 14 jours à partir du moment de l'administration de la dose préopératoire d'Alprolix^{MC}. Quinze chirurgies mineures ont également été réalisées chez 13 patients pendant la durée de l'étude.

Hémostase périopératoire

Douze (85,7 %) des 14 chirurgies majeures ont requis une seule injection d'Alprolix^{MC} pour la durée de l'intervention. Au cours de la période de suivi, les patients ont reçu en moyenne 10,6 injections d'Alprolix^{MC} et la quantité médiane d'Alprolix^{MC} administrée fut de 432,3 UI/kg (de 98,6 à 1 084,7 UI/kg). Douze (85,7 %) des 14 chirurgies majeures n'ont pas requis de transfusion sanguine.

La réponse hémostatique a été évaluée par le chirurgien ou l'investigateur selon une échelle à 4 niveaux (réponse excellente, bonne, correcte, faible à aucune)⁸. Celle-ci a été qualifiée d'excellente pour 13 des chirurgies majeures et de bonne pour la 14^e. L'hémostase a également été qualifiée d'excellente pour 10 des 12 chirurgies mineures évaluables. Les deux autres ont été qualifiées de bonne et de correcte [Powell *et al.*, 2015b].

Innocuité

Aucun effet secondaire n'a été relié à l'administration d'Alprolix^{MC}. Aucun patient n'a

⁸ Excellente : Perte de sang peropératoire et postopératoire similaire ou inférieure à celle attendue chez une personne dont l'hémostase est normale; Bonne : Perte de sang peropératoire et postopératoire légèrement supérieure à celle attendue mais pas de manière significative; Correcte : Perte de sang peropératoire et postopératoire supérieure aux attentes et nécessitant un traitement additionnel; Faible à aucune : Perte de sang peropératoire ou postopératoire substantiellement supérieure aux attentes, requérant une intervention, inexpliquée par un problème autre que l'hémophilie.

développé d'inhibiteur du facteur IX, n'a présenté de réaction anaphylactique ou d'événement thrombotique lors de l'étude [Powell *et al.*, 2015b].

Conclusion

Selon les auteurs, ces résultats ont confirmé l'innocuité et l'efficacité d'Alprolix^{MC} dans la prise en charge périopératoire de patients atteints d'hémophilie B sévère à modérément sévère [Powell *et al.*, 2015b].

8.1.4 Étude clinique de phase III Kids B-LONG réalisée par Kulkarni et ses collaborateurs [2015a]

Cette étude ouverte, non contrôlée et internationale, a été menée dans le but d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Alprolix^{MC} chez des garçons de moins de 12 ans atteints d'hémophilie B.

Trente patients (15 patients âgés de moins de 6 ans et 15 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans) atteints d'hémophilie B sévère (≤ 2 UI/dl de facteur IX endogène) et ayant préalablement cumulé au moins 50 jours d'exposition à un produit de substitution de facteur IX ont été recrutés. Tous les patients recevaient une prophylaxie pour l'hémophilie B précédant l'étude. Les patients ont reçu Alprolix^{MC} en prophylaxie pendant une période de 50 semaines (durée médiane de 49,4 semaines). Vingt-sept patients (90 %) ont complété l'étude.

Effacité pour la prévention et le traitement des épisodes de saignements

Pendant les 12 mois précédant l'étude, les patients âgés de moins de 6 ans et ceux âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont présenté respectivement des taux médians de 3,0 (0 à 17) et 2,0 (0 à 72) saignements annuels. Lors de l'étude, ces patients ont maintenu des taux médians de 1,09 (0 à 2,90) et 2,13 (0 à 4,17) saignements annuels, respectivement (Tableau 11) [Kulkarni *et al.*, 2015a].

Tableau 11 Taux médians de saignement annuel des patients recevant une prophylaxie d'Alprolix^{MC}

TYPE ET LOCALISATION DES SAIGNEMENTS	PATIENTS <6 ANS N = 15	PATIENTS DE 6 À <12 ANS N = 15	GLOBAL N = 30
Global	1,09 (0,00, 2,90)	2,13 (0,00, 4,17)	1,97 (0,00, 3,13)
Spontanés	0,00 (0,00, 1,09)	0,00 (0,00, 2,09)	0,00 (0,00, 1,16)
Articulaires	0,00 (0,00, 0,00)	1,06 (0,00, 2,09)	0,00 (0,00, 1,12)
Articulaires spontanés	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 1,04)	0,00 (0,00, 0,00)

Les données sont exprimées en médiane (écart interquartile).

La posologie prophylactique d'Alprolix^{MC} au cours de l'étude a été comparée à celle de BeneFIX^{MC} précédant l'étude. Les patients âgés de moins de 6 ans sont passés d'une posologie hebdomadaire médiane de 110,5 UI/kg à 59,2 UI/kg alors que ceux âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont passés d'une posologie hebdomadaire médiane de 100,0 UI/kg à 60,6 UI/kg.

Un total de 60 épisodes de saignement est survenu au cours de l'étude. Une injection a suffi pour traiter l'épisode de saignement dans 75 % des cas et 91,7 % ont été résolu avec deux injections ou moins. L'efficacité de la première injection d'Alprolix^{MC} pour traiter un épisode de saignement a été jugée bonne à excellente par les patients dans 88,7 % des cas [Kulkarni *et al.*, 2015a].

Hémostase périopératoire

Aucune chirurgie majeure n'a été réalisée au cours de l'étude. Deux patients ont subi trois chirurgies mineures. Aucune perte de sang n'a été rapportée pendant et après les chirurgies et la réponse hémostatique a été qualifiée d'excellente lors des trois interventions [Kulkarni *et al.*, 2015a].

Innocuité

Au cours de l'étude, un seul effet secondaire relié à Alprolix^{MC} a été rapporté, soit une perte d'appétit chez un sujet. Aucun effet secondaire grave n'a été relié à Alprolix^{MC}. Aucun inhibiteur ou anticorps anti-rFIXFc n'a été détecté. Aucun cas d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité grave n'a été relié à Alprolix^{MC}. Aucun événement thrombotique ni décès n'a eu lieu au cours de l'étude [Kulkarni *et al.*, 2015a].

Conclusion

Les auteurs ont conclu que les effets indésirables rencontrés étaient similaires à ceux attendus chez des enfants atteints d'hémophilie B sévère et qu'une prophylaxie hebdomadaire d'Alprolix^{MC} est efficace dans la prévention et le traitement des épisodes de saignement [Kulkarni *et al.*, 2015a].

8.1.5 Étude d'extension B-YOND

B-YOND est une étude ouverte, non randomisée et internationale, menée dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation prolongée d'Alprolix^{MC} chez les patients ayant complété les études B-LONG et Kids B-LONG. Cette étude incluait quatre groupes de traitement (Tableau 12). Les patients provenant de l'étude Kids B-LONG pouvaient joindre un des trois groupes de prophylaxie et ceux provenant de l'étude B-LONG pouvaient joindre le groupe de leur choix. Les patients étaient libres de changer de groupe de traitement en cours d'étude.

Tableau 12 Groupes de traitement de l'étude d'extension B-YOND

GROUPE	TYPE DE TRAITEMENT	DOSE, UI/kg	INTERVALLE ENTRE LES DOSES
1	Prophylaxie hebdomadaire (ajustement de la dose au besoin)	20 à 100	7 jours
2	Prophylaxie individualisée (ajustement de l'intervalle au besoin)	100	8 à 16 jours ou 2x/mois
3	Prophylaxie modifiée (Posologie personnalisée pour les patients chez qui la prophylaxie optimale n'a pas été obtenue en utilisant soit la prophylaxie hebdomadaire ou individualisée)	Variable	
4	Traitement sur demande	Variable*	

*Selon le type et la sévérité de l'épisode hémorragique

Les résultats préliminaires de l'étude B-YOND proviennent de données recueillies en date du 17 octobre 2014. Le paramètre primaire était le développement d'inhibiteurs du facteur IX alors qu'un des paramètres secondaires était le taux de saignement annuel. Des paramètres additionnels concernaient l'incidence des effets indésirables ainsi que l'évaluation du traitement des épisodes de saignements.

Résultats préliminaires obtenus chez des patients âgés de 12 ans et plus participant à l'étude d'extension B-YOND

Parmi les 115 patients ayant complété l'étude B-LONG, 93 patients (81 %) ont accepté de participer à l'étude d'extension B-YOND. Au moment de l'analyse préliminaire, 18 participants avaient complété l'étude⁹, 68 la poursuivaient et 7 en avait été retirés. Du début de l'étude B-LONG jusqu'au 17 octobre 2014, 68 patients (73 %) avaient cumulé au moins 100 jours d'exposition à Alprolix^{MC} et la durée médiane de traitement était de 27,6 mois [Mahlangu *et al.*, 2016; Mahlangu *et al.*, 2015].

Efficacité hémostatique

L'analyse préliminaire de l'étude B-YOND, a montré que les patients âgés de 12 ans et plus sous prophylaxie hebdomadaire, sous prophylaxie individualisée, sous prophylaxie modifiée et ceux sous traitement au besoin ont respectivement maintenu des taux médians de 2,28, 2,25, 2,42 et 11,27 saignements annuels. Les taux de saignement annuel par type de saignement sont présentés au tableau 13.

Tableau 13 Taux médians de saignement annuel des patients âgés de 12 ans et plus participants à l'étude B-YOND

TYPES DE SAIGNEMENTS	PROPHYLAXIE HEBDOMADAIRE (N = 50)	PROPHYLAXIE INDIVIDUALISÉE (N = 30)	PROPHYLAXIE MODIFIÉE (N = 13 [*])	TRAITEMENT SUR DEMANDE (N = 15)
Spontanés	0,82 (0,00 à 2,65)	0,68 (0,00 à 2,58)	0,41 (0,00 à 1,84)	4,66 (1,17 à 16,87)
traumatisme	0,50 (0,00 à 1,74)	0,89 (0,00 à 1,59)	1,75 (0,56 à 2,76)	1,47 (0,00 à 5,25)
Articulaire	0,86 (0,00 à 3,01)	1,58 (0,43 à 4,47)	0,92 (0,42 à 2,03)	8,95 (2,95 à 16,14)
Articulaire spontané	0,40 (0,00 à 2,05)	0,40 (0,00 à 1,75)	0,00 (0,00 à 0,56)	2,80 (0,58 à 11,00)
Global	2,28 (0,44 à 3,76)	2,25 (0,87 à 4,47)	2,42 (1,26 à 5,40)	11,27 (6,41 à 19,62)

^{*}Un des patients dans le groupe de prophylaxie modifiée ne satisfaisait pas le critère de période d'efficacité et a été exclu.

Les épisodes de saignements ont été résolus avec une injection d'Alprolix^{MC} dans 87,3 % des cas et avec deux injections ou moins dans 97,2 % des cas [Mahlangu *et al.*, 2016].

Innocuité

Les patients âgés de 12 ans et plus n'ont présenté aucun inhibiteur du facteur IX. Trois effets indésirables (une douleur à la poitrine qui n'était pas d'origine cardiaque, une hématurie et une uropathie obstructive) et un effet indésirable grave (une colique néphrétique) ont été considérés reliés à l'utilisation d'Alprolix^{MC}. Aucune réaction allergique sévère ou événement thromboembolique n'a été observé [Mahlangu *et al.*, 2015].

⁹ Patients qui ont cessé leur participation à l'étude sans la discontinuer prématurément. Tous les participants avaient l'opportunité de continuer dans l'étude jusqu'à 4 ans ou jusqu'à ce qu'Alprolix^{MC} soit commercialement disponible dans leur pays respectif.

Conclusion

Selon les auteurs, les données préliminaires de l'étude B-YOND chez les patients âgés de 12 ans et plus ont confirmé l'innocuité à long terme d'Alprolix^{MC} et le maintien de faible taux de saignement annuel avec une posologie prophylactique hebdomadaire, à intervalle de deux semaines ou plus chez certains patients [Mahlangu *et al.*, 2016].

Résultats préliminaires des enfants âgés de moins de 12 ans participant à l'étude d'extension B-YOND

L'ensemble des 23 patients ayant complété l'étude Kids B-LONG ont participé à l'étude d'extension B-YOND. Au moment de l'analyse préliminaire, deux participants avaient complété l'étude, 21 la poursuivaient et aucun n'avait été retiré. Du début de l'étude Kids B-LONG jusqu'au 17 octobre 2014, la durée médiane de traitement était de 95,3 semaines et les patients avaient cumulé une médiane de 94 jours d'exposition à Alprolix^{MC} [Fischer *et al.*, 2016].

Efficacité hémostatique

L'analyse préliminaire de l'étude B-YOND, a montré que les patients âgés de moins de 6 ans ont maintenu un taux médian de 0,00 saignement annuel. Les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans sous prophylaxie hebdomadaire, sous prophylaxie individualisée et sous prophylaxie modifiée ont respectivement maintenu des taux médians de 2,65, 2,37 et 3,13 saignements annuels. Les taux de saignement annuel par type de saignement sont présentés au tableau 14.

Tableau 14 Taux médian de saignement annuel des patients âgés de moins de 12 ans et participants à l'étude B-YOND

TYPE DE SAIGNEMENT	PROPHYLAXIE HEBDOMADAIRE		PROPHYLAXIE INDIVIDUALISÉE	PROPHYLAXIE MODIFIÉE
	<6 ANS, N = 9	6 À <12 ANS, N = 10	6 À <12 ANS, N = 5	6 À <12 ANS, N = 1
Spontané	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 3,15)	0,00 (0,00 à 0,90)	0,00
traumatisme	0,00 (0,00 à 0,00)	0,97 (0,00 à 2,14)	1,18 (0,90 à 1,99)	3,13
Articulaire	0,00 (0,00 à 1,30)	1,23 (0,00 à 3,15)	0,91 (0,00 à 0,99)	3,13
Articulaire spontané	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 1,61)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00
Global	0,00 (0,00 à 1,30)	2,65 (1,07 à 3,21)	2,37 (1,99 à 6,28)	3,13

Les épisodes de saignements ont été résolus avec une injection d'Alprolix^{MC} dans 80 % des cas et avec deux injections ou moins dans 95 % des cas [Fischer *et al.*, 2016; Kulkarni *et al.*, 2015b].

Innocuité

Les patients n'ont présenté aucun inhibiteur du facteur IX. Aucune réaction allergique sévère ou événement thromboembolique n'est survenu. Les effets indésirables rencontrés étaient typiques d'une population de patients pédiatriques atteints d'hémophilie B [Fischer *et al.*, 2016].

Conclusion

Les données préliminaires de l'étude B-YOND confirment l'innocuité à long terme et le maintien de faible taux de saignement annuel chez les patients âgés de moins de 12 ans recevant Alprolix^{MC} en prophylaxie [Fischer *et al.*, 2016].

Résultats préliminaires de l'hémostase périopératoire de l'étude d'extension B-YOND

Un des volets de l'étude B-YOND consistait à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Alprolix^{MC} dans le contexte périopératoire. Au cours de l'étude d'extension B-YOND, 40 chirurgies ont été réalisées :

- 15 chirurgies majeures chez 8 patients (dont 7 patients âgés d'au moins 12 ans et un patient âgés de moins de 12 ans);
- 25 chirurgies mineures chez 17 patients âgés d'au moins 12 ans [Ozelo *et al.*, 2015].

Parmi les chirurgies majeures, les chirurgies orthopédiques ont été les plus fréquentes (N = 9). Les patients ont été suivis à partir du jour de l'opération (incluant la dose préopératoire d'Alprolix^{MC}) jusqu'à la dernière dose postopératoire.

Hémostase périopératoire des chirurgies majeures

Treize des quinze chirurgies majeures ont requis une seule injection d'Alprolix^{MC} pour la durée de la chirurgie. Chez les patients âgés de 12 ans et plus subissant une chirurgie majeure, la dose médiane totale d'Alprolix^{MC} administrée le jour de la chirurgie était de 135,9 UI/kg (de 60,6 à 317,9 UI/kg). Le nombre total de perfusions requises le jour de la chirurgie était de 2 (1 à 3) perfusions. Des 14 chirurgies majeures effectuées dans ce groupe d'âge, 12 ont requis une seule perfusion d'Alprolix^{MC}. Chez le patient pédiatrique âgé de moins de 12 ans, une seule perfusion de 99,4 UI/kg a été requise le jour de l'intervention de la chirurgie majeure.

La réponse hémostatique a été évaluée selon une échelle à 4 niveaux (réponse excellente, bonne, correcte, faible à aucune) décrite précédemment [Windyga *et al.*, 2014].

L'hémostase de 14 chirurgies majeures a été évaluée et qualifiée d'excellente dans 13 cas et de bonne dans 1 cas. La perte de sang peropératoire a été de 0 à 5 000 ml et la perte de sang postopératoire de 0 à 300 ml. Un seul patient a nécessité la transfusion de produits sanguins lors d'une transplantation de foie. C'est ce même patient qui a présenté une perte de sang peropératoire de 5 000 ml [Ozelo *et al.*, 2015].

Hémostase périopératoire des chirurgies mineures

Dix-huit des chirurgies mineures ont requis une seule injection d'Alprolix^{MC}, trois ont requis deux injections et quatre en n'ont requis aucune. La dose médiane totale requise le jour de la chirurgie était de 79,8 (de 38,5 à 200,0) UI/kg. L'hémostase de dix chirurgies mineures a été évaluée et qualifiée d'excellente dans neuf cas et de bonne dans un cas [Ozelo *et al.*, 2015].

Innocuité

L'analyse de l'innocuité d'Alprolix^{MC} a été réalisée chez les patients ayant subi une chirurgie majeure pendant la période de l'étude B-YOND et ceux ayant subi une chirurgie majeure au cours de l'étude B-LONG dont la période de réhabilitation s'est déroulée pendant la période de l'étude B-YOND. Aucun effet secondaire n'a été relié à Alprolix^{MC} [Ozelo *et al.*, 2015].

Conclusion

Les auteurs ont conclu que ces résultats démontrent que la perte de sang peropératoire et postopératoire était comparable à celle attendue chez des patients d'hémostase normale et qu'Alprolix^{MC} est bien toléré et est efficace pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie B sévère [Ozelo *et al.*, 2015].

8.1.6 L'étude clinique de phase I/IIa de Shapiro et ses collaborateurs [2012]

L'étude réalisée par Shapiro [2012], décrite à la section 7.2.1, avait comme objectif primaire d'évaluer l'innocuité d'Alprolix^{MC} sur une période de 30 jours. Celle-ci a été évaluée par un examen physique, les signes vitaux, des électrocardiogrammes, le développement d'effets indésirables, le développement d'anticorps neutralisant et le changement des résultats de laboratoire au cours de l'étude.

L'analyse de l'innocuité a inclu 14 patients. Deux effets indésirables reliés au traitement (dysgueusie et céphalée) ont été rencontrés chez un patient recevant une dose de 50 UI/kg. Aucun résultat n'a évolué de manière cliniquement significative au niveau des analyses de laboratoire, des intervalles QT¹⁰ ou des signes vitaux. Aucune réaction allergique n'a été détectée. Aucun échantillon n'a présenté d'inhibiteur de facteur IX ou d'anticorps anti-Alprolix^{MC}. Aucune thrombose ne s'est produite au cours de l'étude [Shapiro *et al.*, 2012].

8.1.7 Analyse de l'impact sur la qualité de vie publiée par Wyrwich et ses collaborateurs [2016]

Cette analyse *post-hoc* de l'étude B-LONG avait pour objectifs de décrire et d'interpréter les changements de qualité de vie reliés à la santé, tels que mesurés à l'aide du formulaire Haem-A-QoL (de l'anglais, Haemophilia-specific Adult Quality of Life)^{11,12}.

Les patients âgés de 17 ans et plus des groupes recevant la prophylaxie ont rempli le formulaire au début de l'étude (évaluation initiale) et après 26 semaines de prophylaxie avec Alprolix^{MC}. La majorité des 51 patients inclus dans l'étude (n = 38) était du groupe de prophylaxie hebdomadaire (groupe 1), et 13 faisaient partie du groupe de prophylaxie individualisée (groupe 2). Les domaines de la « santé physique » et des « sports et loisirs » avaient préalablement été identifiés par les auteurs comme des domaines clés affectant la qualité de vie des hémophiles, et pour lesquels des valeurs seuils de variations significatives de la qualité de vie avaient été définies [Wyrwich *et al.*, 2015]¹³. Précisons qu'une diminution du score représente une amélioration de la qualité de vie. Après 26 semaines de prophylaxie, une réduction de la valeur de ces deux domaines ainsi que du score total ont été observées autant chez les patients ayant reçu une prophylaxie hebdomadaire qu'une

¹⁰ L'intervalle QT représente la mesure du temps de dépolarisation et de repolarisation des ventricules (Milhomme D. L'intervalle QT – Un indice de dangerosité. Sauriez-vous le calculer ? Perspective infirmière 2011;4(8):45-8. Disponible à : https://www.oiiq.org/sites/default/files/uploads/pdf/publications/perspective_infirmieres/2011_vol08_n04/14_Intervalle-QT.pdf (consulté le 7 septembre 2016)).

¹¹ Informations supplémentaires sur le site Web de Haemo-QoL (Institute and Clinic for Medical Psychology, University Hospital Hamburg-Eppendorf), disponible à : <http://haemoqol.de/>.

¹² Le formulaire Haem-A-QoL est un outil d'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'hémophilie réservé aux patients de 17 ans et plus. Le formulaire consiste en 46 questions permettant d'évaluer 10 domaines de la qualité de vie relié à la santé. Le formulaire rend une note de 0 à 100 pour chaque domaine et pour la note finale, qui représente la moyenne des 10 domaines. Une valeur plus élevée représentant une plus grande atteinte de la qualité de vie; par conséquent, une variation négative par rapport au départ représente une amélioration au cours de l'étude [Von Mackensen, 2007].

¹³ Des valeurs seuils fixées à une baisse minimale de 10 points pour les domaines de la « santé physique » et des « sports et loisirs » et à une baisse minimale de 7 points sur le « score totale » représentent une amélioration significative de la qualité de vie [Wyrwich *et al.*, 2015].

prophylaxie individualisée (Tableau 15). Ces réductions étaient significatives pour les patients du groupe de prophylaxie hebdomadaire. Pour ce groupe, les réductions du « score total » étaient généralement significatives tant chez les patients recevant une prophylaxie précédant l'étude ($-5,5 \pm 6,7$; $p = 0,0026$) que chez ceux recevant un traitement épisodique sur demande précédant l'étude ($-7,5 \pm 10,7$; $p = 0,0135$). Pour les patients du groupe de prophylaxie individualisée, la réduction était significative pour le domaine de la « santé physique » ($p = 0,0010$) [Wyrwich *et al.*, 2016].

Tableau 15 Variation de la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie B après 26 semaines de prophylaxie avec Alprolix^{MC}

GROUPE DE TRAITEMENT	DOMAINE DE QUALITÉ DE VIE	N	VARIATION MOYENNE ± ÉCART-TYPE	VALEUR P*
Prophylaxie hebdomadaire (groupe 1)	Santé physique	38	$-12,9 \pm 17,6$	$<0,0001$
	Sports et loisirs	30	$-12,1 \pm 21,2$	0,0039
	total	34	$-6,5 \pm 8,7$	0,0001
Prophylaxie individualisée (groupe 2)	Santé physique	13	$-15,8 \pm 13,2$	0,0010
	Sports et loisirs	9	$-5,8 \pm 29,4$	NS
	total	12	$-4,0 \pm 7,3$	NS

Abréviation : NS : non significatif.

* Une valeur $P < 0,05$ a été considérée significative

Les patients des groupes 1 et 2 ont présenté une amélioration significative de leur qualité de vie dans des proportions de 44,1 % et 41,7 % avec une prophylaxie d'Alprolix^{MC} (Tableau 16) [Wyrwich *et al.*, 2016].

Tableau 16 Proportion des patients de l'étude B-LONG qui ont présenté une amélioration significative de qualité de vie avec Alprolix^{MC}

GROUPE DE TRAITEMENT	PATIENTS PRÉSENTANT UNE AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE		
	SANTÉ PHYSIQUE	SPORTS ET LOISIRS	« SCORE TOTAL »
Prophylaxie hebdomadaire (groupe 1)	57,9 %	56,7 %	44,1 %
Prophylaxie individualisée (groupe 2)	69,2 %	44,4 %	41,7 %

Abréviations : HRQoL : Changement de la qualité de vie relié à la santé

Conclusion

Selon les auteurs, cette analyse *post-hoc* de l'étude B-LONG a indiqué que la prophylaxie avec Alprolix^{MC} procure une amélioration significative de la qualité de vie reliée à la santé chez les patients, telle que mesurée par le formulaire Haem-A-QoL. Étant donné qu'une amélioration significative de la qualité de vie a également été observée chez une importante proportion de patients ayant reçu une prophylaxie précédant l'étude les résultats de l'étude ont suggéré qu'Alprolix^{MC} peut améliorer la qualité de vie des patients traités en prophylaxie avec des facteurs IX présentant une demi-vie plus courte [Wyrwich *et al.*, 2016].

8.2 Autres considérations d'innocuité

La monographie résume les effets indésirables du produit (Tableau 17). Des effets indésirables ont été signalés chez 14 des 153 patients (9,2 %) ayant participé aux études cliniques [Biogen Canada, 2016].

Tableau 17 Effets indésirables associés à l'utilisation d'Alprolix^{MC} et signalés chez les patients présentant au moins un événement indésirable

TROUBLE*	RÉACTION INDÉSIRABLE†	PATIENTS, N (%)	CATÉGORIE DE FRÉQUENCE
Troubles du système nerveux	Céphalée	2 (1,3)	Fréquente
	Étourdissements	1 (0,7)	Peu fréquents
	Dysgueusie	1 (0,7)	Peu fréquente
Troubles gastro-intestinaux	Paresthésie orale	2 (1,3)	Fréquente
	Mauvaise haleine	1 (0,7)	Peu fréquente
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue	1 (0,7)	Peu fréquente
	Douleur au point de perfusion	1 (0,7)	Peu fréquente
Troubles cardiaques	Palpitations	1 (0,8)	Peu fréquentes
Troubles rénaux et urinaires	Uropathie obstructive	2 (1,3)	Fréquente
	Hématurie	1 (0,7)	Peu fréquente
	Colique rénale	1 (0,7)	Peu fréquente
Troubles vasculaires	Hypotension	1 (0,7)	Peu fréquente
Troubles métaboliques et nutritionnels	Diminution de l'appétit	1 (0,7)	Peu fréquente

* Classification de systèmes, de classes ou d'organes de MedDRA¹⁴

† Terme privilégié par MedDRA.

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

En plus d'Alprolix^{MC}, deux autres facteurs IX recombinants, soit BeneFIX^{MC} et Rixubis^{MC}, figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. BeneFIX^{MC} est le premier facteur IX recombinant commercialisé alors que Rixubis^{MC}, plus récent, est produit par la co-expression du facteur IX et de la furine humaine. Cette dernière permet la maturation du facteur IX recombinant par le clivage du propeptide du facteur IX. Un quatrième facteur IX recombinant, Idelvion^{MC}, est actuellement en évaluation pour être ajouté sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Idelvion^{MC} est constitué d'une protéine de fusion avec l'albumine et présente une demi-vie prolongée. Certaines des caractéristiques de ces produits sont présentées dans le tableau 18. Par ailleurs, un concentré plasmatique humain de facteur IX, Immunine^{MC} VH, figure à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

¹⁴ MedDRA, une terminologie médicale standardisée, a été développé pour faciliter, sur le plan international, le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)). Welcome to MedDRA [site Web]. Disponible à : <http://www.meddra.org/> (consulté le 21 juin 2016)).

Tableau 18 Produits de facteurs IX homologués ou en cours d'homologation par Santé Canada

NOM COMMERCIAL (FABRICANT)	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 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 recombinant à durée de vie prolongée</i>				
Idelvion ^{MC} [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine (Albutrénonacog 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 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; ▪ en prophylaxie périopératoire.	<6 ans : 66,5 6 à <12 ans : 70,3 ≥12 ans : 82,0
<i>Facteur IX, concentré plasmatique humain</i>				
Immunine ^{MC} VH [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}

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Alprolix^{MC} est actuellement le seul facteur IX recombinant à action prolongée inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Alprolix^{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 d'Alprolix^{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 d'Alprolix^{MC}

FORCES	LIMITES
Powell et ses collaborateurs [2013]	
▪ Étude prospective et internationale ▪ Nombre important de patients pour une étude portant sur l'hémophilie; ▪ Un taux élevé de patients a complété l'étude (94 %); ▪ 55 patients ont cumulé 50 jours ou plus d'exposition.	▪ Étude ouverte, à répartition non aléatoire; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX; ▪ Biais apparent dû à l'autosélection des patients vers le groupe de traitement de leur choix.
Powell et ses collaborateurs [2015a]	
	▪ Faible nombre de patients; ▪ Les données de traitement précédant l'étude sont basées sur les informations rapportées par les patients; ▪ Les variations de taux de saignement précédant l'étude et en cours d'étude pourraient être partiellement expliquées par l'assiduité au traitement entre la réalité et le contexte d'une étude clinique.
Powell et ses collaborateurs [2015b]	
▪ Étude prospective et internationale	▪ Étude ouverte, à répartition non aléatoire; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Différences de traitements dues aux pratiques cliniques locales; ▪ Le moment de l'échantillonnage n'était pas le même pour tous les patients.
Kulkarni et ses collaborateurs [2015b]	
▪ Étude prospective et internationale	▪ Étude ouverte et non contrôlée; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX; ▪ Les données pharmacocinétiques recueillies sont limitées.

Mahlangu et ses collaborateurs [2016]	
▪ 93 % des patients de l'étude B-LONG ont joint l'étude B-YOND ▪ Étude d'extension à long terme ▪ Étude prospective et internationale	▪ Étude ouverte et à répartition non aléatoire; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX.
Fischer et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude d'extension à long terme ▪ Étude prospective et internationale	▪ Étude ouverte et à répartition non aléatoire; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX.
Ozelo et ses collaborateurs [2014]	
▪ Étude d'extension à long terme ▪ Étude prospective et internationale	▪ Étude ouverte et à répartition non aléatoire; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX.
Shapiro et ses collaborateurs [2012]	
▪ Étude prospective et multicentrique	▪ Faible nombre de patients; ▪ Étude ouverte; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur IX.
Wyrwich et ses collaborateurs [2016]	
	▪ Faible nombre de patients dans chacun des groupes; ▪ Aucun ajustement statistique n'a été incorporé pour les comparaisons multiples; ▪ L'analyse a été réalisée sur une population en cours d'étude et peut ne pas refléter la réalité; ▪ Définition de patient bénéficiant d'une amélioration significative de la qualité de vie déterminée par le même auteur, sur les patients de la même étude.

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.
- Biogen Canada. ALPROLIX (eftrénonacog alfa). Facteur IX de coagulation à action prolongée, protéine de fusion Fc recombinante - Méthode d'inactivation des virus. Biogen Canada Inc.; 2013.
- Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Fiche d'évaluation d'un nouveau produit sanguin pour ajout à la liste des produits du système du sang du Québec : Alprolix. Québec, Qc : CCNMT; 2014.
- 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>.
- Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Bennett CM, Perry DJ, Barnes C, et al. Clinical outcomes in children with hemophilia B treated long term with recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) prophylaxis: Interim results of the B-YOND extension study. Haemophilia 2016;22(Suppl 2):47-8 [abstract P045].
- Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. Expert Rev Hematol 2014;7(5):573-81.
- Kulkarni R, Fischer K, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. Kids B-LONG: Safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-acting recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously treated children with hemophilia B. Dallas, TX : 67th Annual Meeting of the National Hemophilia Foundation; 2015a.
- Kulkarni R, Nolan B, Bennett CM, Fischer K, Perry DJ, Barnes C, et al. Clinical outcomes in children with hemophilia B treated long term with rFIXFc: Interim results of the B-YOND extension study. Blood 2015b;126(23):1093.
- Mahlangu J, Shapiro AD, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Oldenburg J, et al. Extended-interval prophylaxis with recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in adults/adolescents with haemophilia B: Interim results of the B-YOND extension study. Haemophilia 2016;22(Suppl 2):46-7 [abstract P044].
- Mahlangu J, Shapiro AD, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Oldenburg J, et al. Extended-interval prophylaxis with rFIXFc in adults and adolescents with hemophilia B: Interim results of

- the B-YOND extension study. *Blood* 2015;126(23):1088 [abstract].
- Miguelino MG et Powell JS. Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1073-83.
- Ozelo MC, Mahlangu J, Chan GCF, Holmstrom M, Novitzky N, Perry DJ, et al. Perioperative management of hemostasis with recombinant FIX Fc fusion protein in subjects undergoing surgery in the B-YOND study. *Blood* 2015;126(23):1083 [abstract].
- 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.
- Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol* 2015a;168(1):113-23.
- Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015b;168(1):124-34.
- Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.
- Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood* 2012;119(3):666-72.
- Von Mackensen, S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13(Suppl 2):38-43.
- 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* 2014;20(5):651-8.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Augustine P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: Results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22(6):866-72.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Augustine P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21(5):578-84.