

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](#).

OBIZUR – FACTEUR VIII RECOMBINANT, SÉQUENCE PORCINE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

L'hémophilie A acquise est une maladie hémorragique rare caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur de coagulation VIII endogène, qui neutralisent ainsi partiellement ou complètement son action procoagulante.

Obizur est constitué d'une séquence porcine du facteur de coagulation VIII recombinant antihémophilique dépourvue du domaine B. Il est indiqué pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise.

Aucune étude pharmacocinétique officielle d'Obizur n'a été menée auprès de patients atteints d'hémophilie A acquise.

Une étude clinique de phase II/III a évalué l'efficacité et l'innocuité d'Obizur dans le traitement des saignements graves chez vingt-neuf patients atteints d'hémophilie A acquise. Ces patients ont tous eu une réponse positive 24 heures suivant l'administration d'Obizur, dont 85,7 % étaient considérées efficaces et 14,3 % partiellement efficaces.

Aucun effet indésirable grave associé à Obizur n'est survenu au cours de cette étude clinique. Des inhibiteurs anti-FVIII porcin ont été détectés chez deux patients (6,9 %), ce qui a mené à l'arrêt du traitement. Ces effets indésirables ont été considérés comme étant liés à Obizur.

À partir de guides de pratique basés sur leur expérience clinique collective dans le traitement de nombreux patients atteints d'hémophilie A acquise, un groupe d'experts internationaux a notamment suggéré d'utiliser un facteur VIII recombinant ou dérivé du plasma humain ou la desmopressine si les traitements de dérivation ne sont pas disponibles.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Obizur

Nom du demandeur/fabricant : Shire Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Suscotog alfa, poudre pour solution, 500 UI

Date initial de l'avis de conformité de Santé Canada : 14 octobre 2015

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

Identification numérique de drogue (DIN) : 02447401

Date de commercialisation du produit au Canada : 2^e trimestre de 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).

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

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

- D^r Jean St-Louis, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est de l'Île de Montréal (CEMTL)
- D^{re} Margaret Warner, hématologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Obizur est constitué d'une séquence porcine du facteur VIII recombinant antihémophilique dépourvue du domaine B. Le domaine B du facteur VIII porcin, qui n'a pas forcément une activité procoagulante, a été remplacé par un peptide de liaison de 24 acides aminés contenant les 12 premiers acides aminés du domaine B adjacent à la partie C-terminale de la chaîne lourde et les 12 derniers acides aminés du domaine B adjacent à la partie N-terminale de la chaîne légère. Ainsi, les sites de clivage naturels du domaine B du facteur VIII ont été incorporés dans la structure moléculaire d'Obizur. La structure d'Obizur inclut aussi la séquence d'activation originale de la molécule au sein de la chaîne légère, y compris un peptide d'activation de 40 acides aminés [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Obizur est exprimé dans une lignée cellulaire de rein de bébé hamster (BHK) génétiquement modifiée qui sécrète du facteur VIII recombinant porcin dans le milieu de culture cellulaire. Les cellules BHK sont cultivées en présence de sérum bovin fœtal [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Chaque ensemble contient le nombre adéquat de chacun des composants énumérés ci-dessous, selon le format de conditionnement :

- flacon unidose de 500 unités (U) d'Obizur;
- 1 ml d'eau stérile pour injection dans une seringue pré-remplie;
- adaptateur pour flacons avec filtre [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Les ingrédients non-actifs incluent le polysorbate 80, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, le saccharose, le tris et le citrate trisodique [Baxalta Canada Corporation, 2015].

L'activité spécifique d'Obizur est comprise entre 11 000 U/mg et 18 000 U/mg de protéine, selon le dosage chromométrique en un temps qui utilise, comme standard, le concentré de facteur VIII de la 8^e norme internationale de l'Organisation mondiale de la santé [Baxalta Canada Corporation, 2015].

2.2 Origine du produit

Aucun donneur humain n'est nécessaire lors du processus de fabrication d'Obizur¹.

2.3 Teneurs et formats

Obizur est une poudre pour solution injectable par voie intraveineuse (500 U/ml) reconstituée dans 1 ml d'eau stérile pour injection [Baxalta Canada Corporation, 2015].

¹ Information fournie par le fabricant dans le formulaire d'ajout de produit sanguin stable soumis à l'INESSS.

3 INDICATION

3.1 Indication

Obizur est indiqué pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise [Baxalta Canada Corporation, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'Obizur n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Femmes enceintes

Il n'a pas été déterminé si Obizur peut affecter la capacité reproductrice ou être nuisible au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été déterminé si Obizur est excrété dans le lait maternel humain [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Gériatrie

En général, l'hémophilie A acquise est une maladie touchant des patients âgés pouvant présenter plusieurs comorbidités et prendre des médicaments concomitants. D'après les études cliniques menées chez cette population, Obizur est sûr et efficace [Baxalta Canada Corporation, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Obizur est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté des réactions anaphylactiques avérées aux substances suivantes : la substance active du médicament, tout ingrédient contenu dans la préparation, les protéines de hamster ou tout composant du contenant [Baxalta Canada Corporation, 2015].

L'innocuité et l'efficacité d'Obizur n'ont pas été établies chez les patients dont le titre initial d'inhibiteur anti-facteur VIII porcin est supérieur à 20 unités Bethesda (UB)² [Baxalta Canada Corporation, 2015].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie A acquise est une maladie hémorragique rare caractérisée par la présence d'auto-anticorps (aussi appelé inhibiteurs) dirigés contre le facteur VIII de coagulation endogène, qui neutralisent ainsi partiellement ou complètement l'action procoagulante de ce dernier [Shetty et Ghosh, 2015]. L'incidence annuelle mondiale de l'hémophilie A acquise est estimée à près de 1,5 cas par million. Elle touche principalement les sujets âgés, ainsi que les femmes en âge de procréer. Cette condition est idiopathique dans plus de la moitié des cas, tandis qu'elle peut aussi être associée à différentes conditions, telles une maladie

² L'unité Bethesda correspond à la quantité d'inhibiteur requise pour neutraliser 50 % de l'activité d'un facteur de coagulation pendant la période d'incubation (Biology-Online.org. Bethesda unit [site Web]. Disponible à : http://www.biology-online.org/dictionary/Bethesda_unit (consulté le 8 juin 2016)).

auto-immune, un cancer et la grossesse [Shetty et Ghosh, 2015; Collins *et al.*, 2007].

La prise en charge de l'hémophilie A acquise comprend d'abord le contrôle de l'hémorragie et ensuite l'éradication des inhibiteurs. Dans le cas d'épisodes hémorragiques, il est recommandé de débiter par un traitement de dérivation, soit en administrant un facteur VIIa (ou activé) recombinant ou un concentré du complexe prothrombique activé. Ensuite, le recours à différents traitements immunosuppresseurs afin d'éradiquer les inhibiteurs est préconisé [Collins *et al.*, 2013; Collins *et al.*, 2010; Huth-Kuhne *et al.*, 2009].

3.4 Avis des agences réglementaires

En 2015, Obizur a été approuvé par Santé Canada³ pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise.

Il a été approuvé pour le traitement des épisodes de saignement chez les adultes atteints d'hémophilie A acquise par la Food and Drug Administration⁴ des États-Unis en 2014 et l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medicines Agency*, EMA)⁵ en 2015.

3.5 Orientations d'autres organisations

Des recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts internationaux [Huth-Kuhne *et al.*, 2009] à partir de guides de pratique basés sur leur expérience clinique collective dans le traitement de nombreux patients atteints d'hémophilie A acquise. Pour le traitement des épisodes hémorragiques chez ces patients, les experts ont notamment recommandé :

- d'initier un traitement antihémorragique peu importe le titre des inhibiteurs et l'activité résiduelle de facteur VIII;
- d'utiliser un facteur VIIa recombinant ou un concentré de complexe prothrombique activé pour le traitement de saignement grave;
- d'utiliser les agents de dérivation en prophylaxie avant des procédures invasives mineures ou majeures.

Les experts ont également suggéré :

- d'utiliser un facteur VIII recombinant ou dérivé du plasma humain ou la desmopressine si les traitements de dérivation ne sont pas disponibles;
- de considérer une stratégie de traitement alternative après l'échec du traitement de première intention [Huth-Kuhne *et al.*, 2009].

³ Santé Canada. *PrOBIZUR. Sommaire des motifs de décision (SMD)* [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2015-obizur-177290-fra.php> (consulté le 15 juillet 2016).

⁴ Food and Drug Administration (FDA). *OBIZUR* [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm419994.htm> (consulté le 15 juillet 2016).

⁵ European Medicines Agency (EMA). *Obizur* [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002792/human_med_001918.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 15 juillet 2016).

Le United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) a publié des lignes directrices en 2013 en collaboration avec le British Committee for Standards in Haematology [Collins *et al.*, 2013]. L'objectif de celles-ci était de guider la prise en charge des patients avec des inhibiteurs de facteur de coagulation acquis. Ces experts ont notamment élaboré les recommandations suivantes :

- Lorsqu'indiqué, les saignements devraient être traités sans délai avec un facteur VIIa recombinant ou un concentré de complexe prothrombique activé (Grade 1B)⁶. Un traitement hémostatique n'est pas nécessaire pour tous les saignements. Plusieurs saignements sous-cutanés peuvent être pris en charge de façon conservatrice. Si le traitement de dérivation n'est pas efficace, un autre traitement devrait être essayé à une étape précoce (Grade 2C).
- Le remplacement du facteur VIII combiné à la plasmaphérèse et l'immunoabsorption peut être considéré lors de saignement grave ou en cas d'échec du traitement de première intention (Grade 2B).
- L'acide tranexamique devrait être considérée pour tous les traitements, particulièrement ceux impliquant les muqueuses (Grade 2C) [Collins *et al.*, 2013].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication d'Obizur comprend notamment des étapes d'inactivation pour éliminer des particules virales potentielles, soit un traitement par solvant/détergent et une nanofiltration à travers deux filtres de 15 nm ainsi que des étapes de chromatographie en support à ces dernières (Tableau 1) [Lillicrap *et al.*, 2016; Baxalta Canada Corporation, 2015].

⁶ Le système de GRADE a été utilisé pour évaluer les niveaux d'évidence et la force des recommandations. Force de la recommandation : GRADE 1 : Forte; GRADE 2 : Faible. Qualité de l'évidence : A : Élevée; B : Modérée; C : Faible; D : Très faible. Plus de détails sur la nomenclature de GRADE est disponible sur le site Web du British Committee for Standards in Haematology (https://web.archive.org/web/20151201012505/http://www.bcsghguidelines.com/BCSH_PROCESS/EVIDENCE_LEVELS_AND_GRADES_OF_RECOMMENDATION/43_GRADE.html).

Tableau 1 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes selon l'étude de Lillicrap et ses collaborateurs [2016]

ÉTAPES		RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)			
		VIRUS NON ENVELOPPÉS		VIRUS ENVELOPPÉS	
		MVM	REO-3	VPR	X-MULV
Étapes dédiées à l'inactivation virale					
Traitement par solvant/détergent	1	-	-	≥ 5,92 ± 0,01	≥ 5,56 ± 0,26
	2	-	-	≥ 5,96 ± 0,04	≥ 5,51 ± 0,22
Nanofiltration	1	≥ 6,80 ± 0,18	≥ 6,24 ± 0,18	≥ 5,65 ± 0,21	≥ 4,69 ± 0,08
	2	≥ 6,69 ± 0,11	≥ 6,31 ± 0,24	≥ 5,49 ± 0,16	≥ 4,61 ± 0,12
RCV - Étapes dédiées	s.o.	≥ 6,75	≥ 6,28	≥ 11,51	≥ 10,19
Étape de support					
Chromatographie HP SP	1	1,21 ± 0,16	2,81 ± 0,16	1,83 ± 0,09	1,62 ± 0,23
	2	1,15 ± 0,21	2,55 ± 0,36	1,12 ± 0,17	1,98 ± 0,10
Chromatographie HP Q	1	1,18 ± 0,20	1,45 ± 0,09	1,12 ± 0,19	1,79 ± 0,06
	2	1,03 ± 0,16	1,63 ± 0,23	1,18 ± 0,12	1,78 ± 0,07
RCV - Étapes de support	s.o.	2,29	4,22	2,63	3,59
RCV - Totale	s.o.	≥ 9,04	≥ 10,50	≥ 14,14	≥ 13,78

Abréviations : HP : haute performance; MVM : Minute Virus of Mice; Q : quaternaire; RCV : réduction de la charge virale; REO-3 : réovirus-3; s.o. : sans objet; SP : sulfopropyl; VPR : virus de la pseudo-rage; XMRV : rétrovirus xénotrope de la leucémie murine (de l'anglais xenotropic murine leukemia virus-related virus).

*N correspond au nombre de fois que l'étape est réalisée.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Obizur se conserve au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) avant l'emploi et ne doit pas être congelé [Baxalta Canada Corporation, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons d'Obizur doivent être entreposés dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière [Baxalta Canada Corporation, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose, la fréquence posologique et la durée du traitement avec Obizur dépendent de la gravité de l'épisode hémorragique, des taux cibles de facteur VIII et de l'état clinique du patient. Pour maintenir le taux plasmatique thérapeutique, une dose initiale de 200 U/kg est

administrée lors d'un épisode hémorragique par perfusion intraveineuse lente en bolus, à un débit de 1 ml à 2 ml par minute.

Le dosage chronométrique en un temps doit être effectué pour confirmer que des taux adéquats de facteur VIII ont été atteints et sont maintenus :

- 30 minutes et 3 heures après l'administration de la dose initiale d'Obizur;
- 30 minutes après l'administration des doses subséquentes.

Les doses subséquentes doivent être administrées toutes les 4 heures à 12 heures, selon la réponse clinique et les taux mesurés de facteur VIII. Ces derniers ne doivent pas dépasser 200 % de la normale (Tableau 2) [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Tableau 2 Taux plasmatiques de facteur VIII sanguin ciblés

TYPE D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	ACTIVITÉ MINIMALE DU FACTEUR VIII SANGUIN CIBLÉE (% DE LA NORMALE)	
	POUR UN SAIGNEMENT	POUR UNE GUÉRISON
Saignement léger superficiel intramusculaire et articulaire d'un membre	50 % - 100 %	50 % - 100 %
Saignement intramusculaire modéré à grave	100 % - 200 %	50 % - 100 %
Saignement rétropéritonéal, gastro-intestinal ou intracrânien		

Source : Tableau adapté de la monographie d'Obizur [Baxalta Canada Corporation, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Une fois à température ambiante, Obizur doit être reconstitué en utilisant des techniques aseptiques. Obizur doit être administré à la température ambiante, et ce, dans les 3 heures suivant la reconstitution. Obizur ne doit pas être administré s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur [Baxalta Canada Corporation, 2015].

L'activité du facteur VIII déterminée par dosage chronométrique en un temps peut être affectée par le type de réactif (temps de céphaline activé) et la norme de référence utilisés. La variabilité observée de ce test concorde avec celle observée pour le facteur VIII recombinant standard [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Le test chromogène utilisé pour évaluer l'activité du facteur VIII engendre une récupération de 40 % à 60 % de la valeur nominative. Cette divergence doit être prise en considération lorsque le test chromogène est utilisé dans le suivi des patients [Baxalta Canada Corporation, 2015].

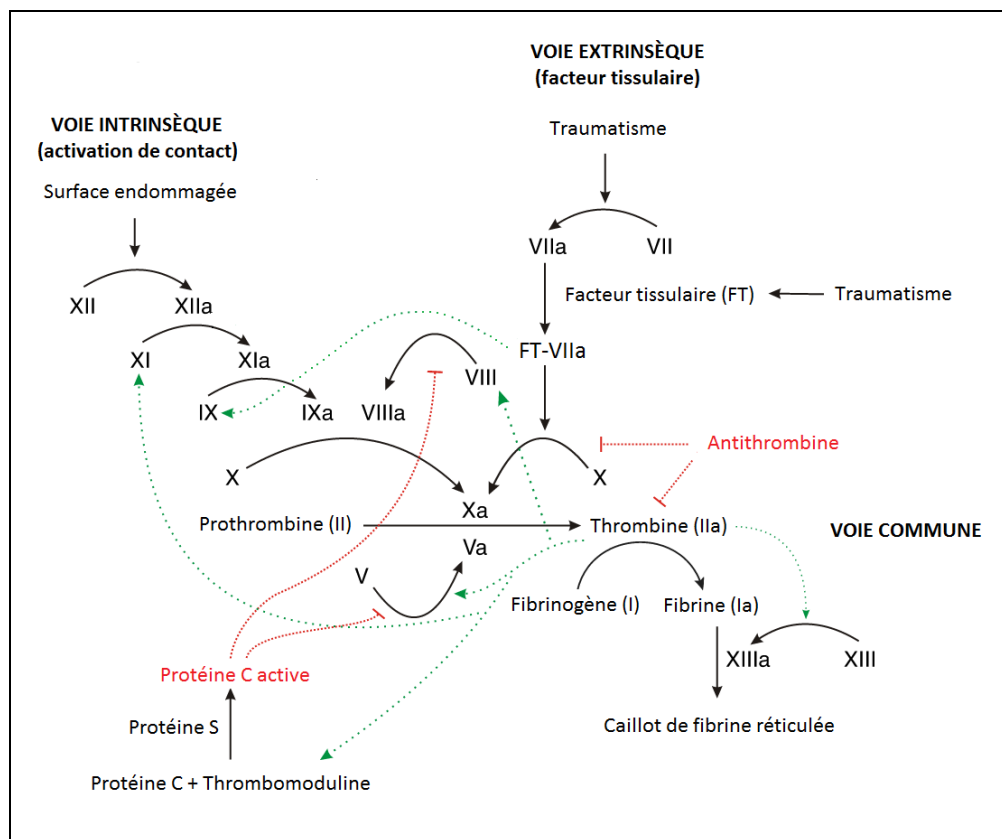
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Les patients atteints d'hémophilie A acquise sont porteurs de gènes normaux du facteur VIII, mais produisent des inhibiteurs contre le facteur VIII endogène. Ces inhibiteurs neutralisent le facteur VIII humain présent dans le plasma et créent ainsi un déficit fonctionnel de cette protéine procoagulante [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Obizur permet de remplacer temporairement le facteur VIII endogène inhibé qui est nécessaire pour une hémostase efficace chez les patients atteints d'hémophilie A acquise [Baxalta Canada Corporation, 2015]. Une fois activé, Obizur, tout comme le facteur de coagulation VIII humain forme un complexe avec le facteur IX activé (IXa) ce qui mène à l'activation du facteur X et entraîne ultérieurement la création d'un caillot de fibrine qui favorise la coagulation (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.

7.2 Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique officielle d'Obizur n'a été menée auprès de patients atteints d'hémophilie A acquise [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Selon le rapport de l'étude de Kruse-Jarres et ses collaborateurs [2015] (présenté à la section 9.1.1) et le rapport d'évaluation d'Obizur de l'Agence européenne des médicaments, neuf patients atteints d'hémophilie A acquise ont accepté de participer à une analyse de pharmacocinétique. La demi-vie d'Obizur chez cinq de ces patients lorsqu'ils ne souffraient pas de saignement était de $3,3 \pm 0,4$ heures à $3,5 \pm 1,0$ heures, selon le test utilisé. Toutefois, la demi-vie d'Obizur était de 10 heures (2,6 à 28,6 heures) chez ces neuf patients au cours d'une phase de saignement [EMA, 2015]. Par ailleurs, Kempton et ses collaborateurs [2012] ont évalué la pharmacocinétique et l'innocuité d'Obizur chez neuf patients atteints d'hémophilie A congénitale. La demi-vie d'Obizur variait de $10,63 \pm 0,77$ heures à $12,86 \pm 5,32$ heures, tandis que la clairance variait de $476,25 \pm 150,12$ ml/h à $545,49 \pm 375,80$ ml/h, selon les tests utilisés [Kempton *et al.*, 2012].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité d'Obizur dans le traitement des épisodes hémorragiques s'appuient sur une étude clinique de phase II/III menée auprès de 29 patients atteints d'hémophilie A acquise [Kruse-Jarres *et al.*, 2015].

Les forces et limites de cette étude sont présentées à l'annexe A.

8.1 Le traitement des épisodes hémorragiques

8.1.1 L'étude de phase II/III de Kruse-Jarres et ses collaborateurs [2015]

Cette étude internationale, prospective, ouverte et non-contrôlée visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Obizur dans le traitement des saignements graves chez vingt-neuf patients atteints d'hémophilie A acquise (âge médian de 70 ans). Les patients admissibles étaient âgés de 18 ans ou plus et souffraient d'un saignement grave nécessitant une hospitalisation⁷. Un traitement préalable avec un facteur VII recombinant activé ou un concentré de complexe prothrombique activé n'était pas un critère d'exclusion, ceci à condition qu'une période sans traitement respectivement de 3 heures ou 6 heures soit respectée avant l'injection d'Obizur. Les critères d'exclusion incluaient notamment un titre d'inhibiteur anti-Obizur supérieur à 20 UB et un nombre de plaquettes inférieur à 100 000/ μ l.

Treize des vingt-neuf patients présentaient une comorbidité : six étaient atteints d'un cancer, trois d'une maladie auto-immune, trois d'une infection et un patient était atteint d'une maladie auto-immune en plus d'avoir un cancer. Onze patients ont reçu des agents hémostatiques dans le mois précédent le traitement avec Obizur : trois ont reçu un facteur recombinant VII activé, trois un concentré de complexe prothrombique activé et trois de l'acide tranexamique. Tous les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur au cours de l'étude, soit des corticostéroïdes seuls ou avec cyclophosphamide ou rituximab. Parmi les vingt-neuf patients traités, un patient a été exclu des analyses d'efficacité puisque le laboratoire central n'a pas pu confirmer son diagnostic d'hémophilie A acquise. Les taux

⁷ Saignement grave menaçant pour les fonctions vitales d'un organe, nécessitant une transfusion, compromettant la viabilité d'un muscle ou l'intégrité neurovasculaire ou ayant un impact sur une articulation majeure.

d'activité du facteur VIII ainsi que les titres d'auto-anticorps contre le facteur VIII et des inhibiteurs anti-Obizur mesurés au cours de l'étude sont résumés dans le tableau 3.

Une dose initiale de 200 U/kg d'Obizur a été administrée par voie intraveineuse pour le traitement des saignements graves. Les doses subséquentes d'Obizur étaient établies par l'investigateur selon le statut clinique du patient et les taux de facteur VIII mesurés. Deux patients ont reçu Obizur en prophylaxie lors d'une procédure chirurgicale [EMA, 2015], tandis que les autres patients l'ont reçu dans un contexte clinique d'urgence lors d'un saignement menaçant la vie ou un membre [Kruse-Jarres *et al.*, 2015].

Tableau 3 Caractéristiques du facteur VIII des patients ayant participé à l'étude de Kruse-Jarres et ses collaborateurs [2015]

CARACTÉRISTIQUES DU FACTEUR VIII	N PATIENTS	MÉDIANE	ÉCARTS
Activité du facteur VIII	29	3 %	0 % à 30 %
Titre des inhibiteurs contre le facteur VIII	28	31 UB	4 UB à 651 UB
Titre des inhibiteurs contre Obizur ($\geq 0,6$ UB)	10	4 UB	0,8 UB à 29 UB
Réactivité croisée des anticorps inhibiteurs*		8,7 %	0,6 % à 138,1 %†

Abréviation: UB : unités Bethesda

* Le pourcentage de réactivité croisée : (titre d'inhibiteurs contre le facteur VIII porcin/ titre d'inhibiteurs contre le facteur VIII humain) x 100.

† Le sujet dont la réactivité croisée des anticorps inhibiteurs était de 138,1 % ne remplissait pas les critères d'admissibilité pour le titre d'inhibiteur anti-Obizur inférieur à 20 UB. Il était de 29 UB pour ce sujet. Toutefois ce dernier a répondu positivement au traitement avec Obizur avant que son titre d'inhibiteurs anti-Obizur soit disponible. Par conséquent, le sujet a pu compléter l'étude.

La réponse clinique au traitement avec Obizur a été évaluée par l'investigateur en utilisant une échelle ordinale en quatre points basée sur les niveaux d'activité du facteur VIII et de l'état clinique du patient. Une réponse hémostatique positive était définie comme un contrôle du saignement efficace (saignement arrêté, contrôle clinique, activité du facteur VIII supérieure ou égale à 50 %) ou partiellement efficace (saignement diminué, stabilisation ou amélioration clinique, autre raison pour un saignement, activité du facteur VIII supérieure ou égale à 20 %). Les vingt-neuf patients ont eu une réponse positive 24 heures suivant l'administration d'Obizur (100 %, intervalle de confiance 95 % : 88,1 % à 100 %). Parmi ces réponses positives, 85,7 % ont été considérées comme efficaces et 14,3 % partiellement efficaces. Le saignement primaire a été contrôlé chez 94 % (16/17) des patients ayant reçu Obizur en première intention et 73 % (8/11) des patients ayant initialement reçu un autre agent hémostatique.

Le contrôle global du saignement primaire à la dernière dose d'Obizur n'a pas été considéré comme étant un succès chez quatre patients retirés de l'étude après l'évaluation à 24 heures pour les raisons suivantes :

- un troisième saignement non contrôlé;
- retrait du support médical par la famille en raison d'une extension/transformation potentiellement hémorragique d'une atteinte neurologique initiale;
- une septicémie à la suite d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique qui avait pour buts une décompression biliaire et le remplacement d'un endoprothèse;

- la présence d'anticorps contre Obizur [Kruse-Jarres *et al.*, 2015].

Après la dose initiale de 200 U/kg d'Obizur, les doses subséquentes étaient notamment établies selon l'activité du facteur VIII. Le taux de facteur VIII médian mesuré avant l'administration d'Obizur était de 3 % (0 % à 30 %), tandis qu'il était de 203 % (22 % à 540 %) immédiatement après l'administration d'Obizur et de 108 % (2 % à 369 %) à l'évaluation de 24 heures. Une réduction de 41,2 % a été observée entre la dose médiane initiale d'Obizur et la dose médiane subséquente administrée dans les premiers 24 heures ($n = 26$; $p < 0,01$). De plus, une réduction de 65,4 % a été observée entre la dose médiane d'Obizur administrée dans les premiers 24 heures et les périodes de 24 heures suivantes ($n = 24$, $p < 0,0001$). Enfin, au cours du traitement avec Obizur, la dose médiane totale administrée était de 1 580 U/kg, la dose médiane par injection était de 116,5 U/kg et la durée médiane du traitement était de 6,5 jours. Le nombre total de doses d'Obizur requises pour contrôler le saignement variait de 1 à 57 doses (médiane de 12,5 doses).

Selon le rapport d'évaluation d'Obizur de Santé Canada et de l'Agence européenne des médicaments, un total de 264 effets indésirables a été rapporté chez 27 des 29 patients ayant participé à cette étude, dont la majorité était de sévérité légère (50,4 %) ou modérée (37,9 %) [EMA, 2015; Santé Canada, 2015]. Aucun effet indésirable grave associé à Obizur n'est survenu. Toutefois, des inhibiteurs anti-FVIII porcin ont été détectés chez deux patients (6,9 %), ce qui a mené à l'arrêt de leur traitement. Ces effets indésirables ont été considérés comme étant liés à Obizur.

Sept décès sont survenus au cours de cette étude, dont trois cas de septicémie fatale, trois décès suivant une hémorragie et un décès causé par une insuffisance rénale. Malgré le fait que trois des sept décès aient été associés à une hémorragie, aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement avec Obizur ou à l'échec de ce dernier. Chacun de ces cas a également été évalué par un comité de surveillance et de suivi indépendant.

Les auteurs de cette étude ont conclu qu'Obizur est une nouvelle option de traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise qui est moins susceptible à l'inactivation par les inhibiteurs contre le facteur VIII humain et dont l'évaluation objective de l'efficacité et l'innocuité est facilitée par la surveillance en temps réel de l'activité du facteur VIII [Kruse-Jarres *et al.*, 2015].

8.2 Autres considérations liées à l'innocuité

8.2.1 Immunogénicité

Anticorps dirigés contre Obizur

Une surveillance est nécessaire pour détecter la présence d'anticorps contre Obizur. Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'Obizur, la présence d'anticorps contre le facteur VIII porcin doit être soupçonnée. Un ajustement de la dose ou d'autres options thérapeutiques doivent être envisagés [Baxalta Canada Corporation, 2015].

Tous les patients de l'étude clinique de phase II/III de Kruse-Jarres et ses collaborateurs [2015] ont été soumis à un test de détection des inhibiteurs anti-facteur VIII porcin. Parmi les 29 patients traités avec Obizur, le test était initialement négatif chez 19 patients. Parmi ces derniers, 5 (26 %) ont produit des anticorps anti-facteur VIII porcin après l'exposition à Obizur. Des dix patients porteurs d'anticorps anti-facteur VIII porcin au début de l'étude, deux (20 %) ont présenté une augmentation du titre et huit (80 %) ont présenté une

diminution jusqu'à un titre d'anticorps non détectable (< 0,6 UB/mL) [Baxalta Canada Corporation, 2015; Kruse-Jarres *et al.*, 2015].

Anticorps dirigés contre une protéine de lysats des cellules BHK

Les anticorps de liaison dirigés contre une protéine de lysats de cellules BHK ont été mesurés au moyen de l'essai d'immunoabsorption enzymatique (ELISA). Tous les échantillons prélevés et soumis au dosage des anticorps anti-protéine BHK étaient négatifs [Baxalta Canada Corporation, 2015].

9 PRODUIT COMPARABLE INSCRIT SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Il n'existe actuellement pas de produit équivalent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Un facteur VIII recombinant porcin dérivé du plasma (Hyate :C) a déjà été utilisé au Québec, mais ce produit a été retiré du marché en 2004 en raison de préoccupations concernant sa sécurité virale [Lillicrap *et al.*, 2016].

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Obizur est le seul traitement de substitution approuvé par Santé Canada pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise provoquée par les anticorps dirigés contre le facteur VIII humain⁸.

11 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'introduction d'Obizur à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise. L'analyse est effectuée selon une approche épidémiologique et les coûts sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- La prévalence de l'hémophilie A acquise est estimée à 1 à 1,5 cas par million d'individus par an au Québec, soit 0,00015 % à 0,0002 %.
- Environ les 2/3 de ces patients atteints d'hémophilie A acquise reçoivent un traitement.
- Il est estimé qu'Obizur pourrait détenir ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, ce qui correspondrait respectivement à ■■■, ■■■ et ■■■ patients. Les parts de marché proviendraient à parts égales des deux principaux comparateurs, soit NiaStase^{MC} et FEIBA^{MC}, qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Le modèle considère un épisode hémorragique par patient atteint d'hémophilie A acquise et une durée de traitement similaire avec le produit à l'étude et les comparateurs, soit 5 jours.

⁸ Information fournie par le fabricant dans le formulaire d'ajout de produit sanguin stable soumis à l'INESSS.

- Le prix par unité est de ■■■ \$ pour Obizur et de ■■■ \$ pour FEIBA^{MC}, alors qu'il est de ■■■ \$ par milligramme pour NiaStase^{MC}. Les coûts ont été calculés pour un patient de 70 kg.
- Basé sur les régimes posologiques de chacun des traitements présentés au tableau 4, le coût de traitement d'un épisode hémorragique par patient est de ■■■ \$ avec Obizur, de ■■■ \$ avec NiaStase^{MC} et de ■■■ \$ avec FEIBA^{MC}.
- Les différentes analyses de laboratoire nécessaire aux suivis médicaux des patients sous thérapie anti-hémophilique ont été considérées dans l'analyse. Leur coût est établi selon le Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2016-17.
- Les coûts liés à la gestion des effets indésirables, tels que les événements thromboemboliques, ont aussi été considérés.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

Le scénario de base présenté au tableau 4 réfère aux coûts liés à l'usage actuel des agents utilisés dans la prise en charge des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise, soit NiaStase^{MC} et FEIBA^{MC}. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout d'Obizur en plus de ceux de ses deux comparateurs à la suite d'une répartition des parts de marché.

Tableau 4 Impact budgétaire de l'ajout d'Obizur à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A acquise

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Nouveau scénario				
Coûts	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Impact net	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
	Pour 3 ans, coût les plus élevés			■■■ \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Obizur^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait générer des coûts supplémentaires estimés à un total de ■■■ \$ pour les trois premières années.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Obizur

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ La pertinence du produit est reconnue. Toutefois, un cadre d'utilisation serait nécessaire pour assurer son utilisation optimale.
- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation d'Obizur demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui (l'hémophilie A acquise étant une maladie rare). Toutefois, l'applicabilité dans le contexte réel de soin de l'étude pivot est questionnée.

ANNEXE A

Forces et limites de l'étude retenue selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Obizur

FORCES	LIMITES
Kruse-Jarres et ses collaborateurs [2015]	
▪ Étude internationale, prospective ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Étude ouverte et non contrôlée ▪ Parmi les 29 patients, 2 ont reçu Obizur en prophylaxie avant une chirurgie et non pas lorsqu'ils souffraient d'un saignement grave nécessitant une hospitalisation, tel qu'indiqué dans les critères d'admissibilité ▪ Des 29 patients recrutés, 18 ont complété l'étude ▪ Très grande variation dans le nombre de dose administrée pour contrôler le saignement ▪ Dans la monographie, il est indiqué que les taux plasmatiques de facteur VIII ne doivent pas dépasser 200 % de la normale. Certains patients ont présentés une activité de facteur VIII particulièrement élevée au cours de l'étude: - o dans les premières 24 heures, dont 7/29 patients avec un pic d'activité entre 400 % et 700 % et 17/29 entre 200 % et 400 % - o après les premières 24 heures, dont 8/29 patients avec un pic d'activité entre 200 % et 400 % ▪ Manque de précision sur le paramètre d'efficacité primaire ▪ Seuls des patients avec un traitement efficace ont été impliqués dans l'analyse de pharmacocinétique.

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit : Obizur. Facteur antihémophilique (recombinant), séquence porcine. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/OBIZUR%20-%20FR.pdf.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
- Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: A guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013;162(6):758-73.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-7.
- European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Obizur. International non-proprietary name: susoctocog alfa. EMA/627966/2015. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002792/WC500196886.pdf.
- Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-75.
- Kempton CL, Abshire TC, Deveras RA, Hoots WK, Gill JC, Kessler CM, et al. Pharmacokinetics and safety of OBI-1, a recombinant B domain-deleted porcine factor VIII, in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2012;18(5):798-804.
- Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21(2):162-70.
- Lillicrap D, Schiviz A, Apostol C, Wojciechowski P, Horling F, Lai CK, et al. Porcine recombinant factor VIII (Obizur; OBI-1; BAX801): Product characteristics and preclinical profile. *Haemophilia* 2016;22(2):308-17.
- Santé Canada. Sommaire des motifs de la décision (SMD) portant sur Obizur [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd-smd-2015-obizur-177290-fra.php> (consulté le 20 mai 2016).
- Shetty SD et Ghosh K. Challenges and open issues in the management of acquired hemophilia A (AHA). *Blood Cells Mol Dis* 2015;54(3):275-80.