INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

Avis

Évaluation de seize produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Transmission au ministre : 14 octobre 2016
Publication officielle : 12 décembre 2016

Québec

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

Chaque produit sanguin a été évalué avec une approche méthodologique qui prend en considération, notamment, les facteurs suivants :

- les indications et l'utilité clinique du produit;
- l'efficacité et la valeur thérapeutique du produit;
- l'innocuité, le mode d'administration et la méthode d'inactivation des pathogènes;
- le coût et les impacts budgétaires.

Équipe de projet

Direction
Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Professionnels scientifiques
Simon Bélanger, M. Sc., MBA
Frédéric Breton, B. Sc.
Andrée Fortin, Ph.D.
Anne Fortin, B. Pharm., M. Sc.
Julie Garon, M.Sc.
Catherine Gravel, M. Sc.
Elena Morarescu, M. Sc.
Geneviève Morrow, Ph. D.
Mélanie Martin, Ph. D.
Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Recherche d'information scientifique
Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Soutien technique
Hélène St-Hilaire

Révision linguistique
Josée De Angelis

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-77340-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de seize produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 463p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

Déclaration d'intérêts

Tous les membres du groupe d'experts ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts.

GROUPE D'EXPERTS – PRODUITS SANGUINS STABLES

Membres

Suzanne Deschênes Dion
- Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Julie Girard
- Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Saguenay - Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Marianne Lavoie, M.D.
- Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

Anne-Sophie Lemay, M.D.
- Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

Benjamin Rioux-Massé, M.D.
- Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

Georges-Étienne Rivard, M.D.
- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

LISTE DES PRODUITS ANALYSÉS

Cinryze[MD] – Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase 2
Berinert[MC] – Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase 27
Panzyga[MC] – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 53
Octagam[MC] 10% – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 86
Gammagard S/D[MC] – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 105
Gammagard Liquid[MC] 10% – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 128
Privigen[MC] – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 158
Gamunex[MC] – Immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse 192
Cuvitru[MC] – Immunoglobulines humaines pour injection sous-cutanée 234
Hizentra[MC] – Immunoglobulines humaines pour injection sous-cutanée 277
Idelvion[MC] – Facteur IX de coagulation recombinant, protéine de fusion albumine 309
BeneFIX[MC] – Facteur IX de coagulation recombinant 334
Rixubis[MC] – Facteur IX de coagulation recombinant 367
Alprolix[MC] – Facteur de coagulation recombinant, protéine de fusion Fc 389
Obizur – Facteur VIII recombinant, séquence porcine 420
TachoSil[MC] – Matrice de collagène recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine 437

CINRYZE[MD] – CONCENTRÉ PLASMATIQUE HUMAIN DE L'INHIBITEUR DE LA C1 ESTÉRASE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires.

Cinryze[MD] est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire.

La littérature scientifique a démontré qu'une prophylaxie avec Cinryze[MD] entraine une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire comparativement à un placebo. De plus, la qualité de vie était significativement améliorée chez les patients ayant reçu Cinryze[MD] en prévention de routine comparativement à celle des patients ayant reçu un placebo.

Au total, 262 patients ont été exposés à Cinryze[MD] par l'intermédiaire de plus de 14 500 injections au cours des études cliniques. L'effet indésirable le plus souvent observé était une éruption cutanée, décrite de manière non spécifique. Entre 2008 et 2011, la base de données Adverse Event Reporting System de la Food and Drug Administration a permis d'identifier dix cas d'événements thrombotiques liés à l'utilisation de Cinryze[MD] chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

Les lignes directrices du World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance recommandent notamment une prophylaxie à long terme avec un concentré plasmatique d'inhibiteur de la C1 estérase ou des androgènes, en fonction des contre-indications, des facteurs de risque d'effets indésirables, de la tolérance et de la réponse au traitement ainsi que de la dose requise pour contrôler les crises d'angio-œdème héréditaire.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Cinryze[MD]

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Inhibiteur de la C1 estérase humaine; poudre pour solution, 500 UI

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 19 octobre 2012

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 30 octobre 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02395371

Date de commercialisation du produit au Canada : 23 mars 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] Benoît Laramée, allergologue, Clinique médicale de Repentigny
- D[r] Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Cinryze[MD] est un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé et nanofiltré de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) [ViroPharma Biologics, 2015].

Cinryze[MD] est présenté dans un emballage contenant deux flacons à usage unique renfermant chacun 500 unités internationales (UI) de C1-INH humain lyophilisé pour reconstitution et deux flacons de 5 ml d'eau stérile pour injection (répondant aux normes de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.)). Après reconstitution, Cinryze[MD] contient les excipients suivants : 4,1 mg/mL de chlorure de sodium, 21 mg/mL de saccharose, 2,6 mg/mL de citrate de sodium, 2,0 mg/mL de L-valine, 1,2 mg/mL de L-alanine et 4,5 mg/mL de L-thréonine [ViroPharma Biologics, 2015].

2.2 Origine du produit

Cinryze[MD] est fabriqué à partir de pools de plasma humain en provenance des États-Unis[1].

3 INDICATION

3.1 Indication

Cinryze[MD] est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Cinryze[MD] chez l'enfant n'ont pas été établies [ViroPharma Biologics, 2015].

Femmes enceintes

Il n'a pas été déterminé si Cinryze[MD] peut provoquer des effets délétères pour la santé du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction [ViroPharma Biologics, 2015].

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été déterminé si Cinryze[MD] est excrété dans le lait humain [ViroPharma Biologics, 2015].

Gériatrie

Aucune étude n'a été effectuée chez la population gériatrique [ViroPharma Biologics, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Cinryze[MD] est contre-indiqué chez les personnes ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate au produit pouvant mettre la vie en danger, y compris une réaction anaphylactique, ou qui sont hypersensibles à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce produit ou de son contenant [ViroPharma Biologics, 2015].

[1] Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Canada) par courriel le 11 juillet 2016.

3.3 Portrait clinique

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les manifestations cliniques de l'angio-œdème héréditaire débutent habituellement vers l'âge de 11 ans [Bork *et al.*, 2006]. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires. Lors d'une crise d'angio-œdème héréditaire, plus de 93 % des patients rapportent un œdème au niveau des extrémités ainsi qu'une douleur abdominale qui peut être accompagnée de vomissement et de diarrhée [Bork *et al.*, 2006]. L'œdème laryngé est moins fréquent, mais potentiellement fatal, et ce, particulièrement chez des patients qui ne reçoivent pas de traitement [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients atteints d'angio-œdème héréditaire subissent au moins une crise laryngée au cours de leur vie [Lumry, 2013; Bork *et al.*, 2006].

Les approches thérapeutiques incluent des traitements sur demande ainsi qu'une prophylaxie à court ou à long terme pour prévenir ou minimiser le nombre et la sévérité des crises d'angio-œdème héréditaire [Betschel *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Les options de prévention et de traitement approuvées au Canada, aux États-Unis et en Europe diffèrent (Tableau 2). Cinryze[MD] a été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) en 2008[2] et par Santé Canada en 2012[3] pour la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents. En 2011, l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medecines Agency*, EMA) a approuvée Cinryze[MD] pour le traitement ainsi que la prévention pré-procédurale et de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents[4].

[2] Food and Drug Administration (FDA). Summary Basis for Regulatory Action – CINRYZE [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2008. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm093617.htm (consulté le 16 juin 2016).

[3] Canada Newswire (CNW). Santé Canada approuve la présentation de drogue nouvelle pour Cinryze™ (Inhibiteur de la C1 [estérase humaine]). Communiqué du 22 octobre 2012. Disponible à : http://www.newswire.ca/fr/news-releases/sante-canada-approuve-la-presentation-de-drogue-nouvelle-pour-cinryze-inhibiteur-de-la-c1-esterase-humaine-510999261.html (consulté le 25 mai 2016).

[4] European Medecines Agency (EMA). Cinryze [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001207/human_med_001448.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 16 juin 2016).

Tableau 2 Avis des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant les indications de Cinryze[MD]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada	▪ La prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire
FDA	▪ La prophylaxie de routine des crises d'angio-œdème chez les adolescents et les adultes atteints d'angio-œdème héréditaire
EMA	▪ Le traitement des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire ▪ La prévention des crises d'angio-œdème lors de procédures médicales, dentaires ou chirurgicales ▪ La prévention de routine chez les patients ayant des crises sévères et fréquentes pour lesquels les traitements oraux sont inadéquats ou chez les patients traités de façon inadéquate

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

3.5 Orientations d'autres organisations

Des lignes directrices canadiennes ont été publiées en 2014 par le Réseau canadien d'angioédème héréditaire (RCAH) dans le but de fournir des recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. La recommandation suivante a notamment été élaborée (niveau d'évidence; force de la recommandation) :

- Les concentrés plasmatiques de C1-INH sont efficaces pour la prophylaxie à long terme chez certains patients (Élevé, Fort) [Betschel *et al.*, 2014].

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue rapide de l'évidence scientifique sur l'efficacité clinique, le coût-efficacité et les lignes directrices publiées sur l'utilisation de la prophylaxie de C1-INH pour les crises d'angio-œdème héréditaire. Les auteurs de ce rapport ont conclu que les études répertoriées ont toutes démontré que les concentrés plasmatiques de C1-INH sont efficaces et relativement sécuritaires dans la prévention à court terme avant une procédure médicale ou invasive et à long terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Ils ont tout de même souligné les nombreuses limites de ces études qui font que les résultats doivent être interprétés avec précaution [CADTH, 2015].

Les lignes directrices du World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance recommande que les patients atteints d'angio-œdème héréditaire soient traités en prophylaxie à court terme avec un concentré plasmatique de C1-INH de 1 heure à 6 heures avant une procédure dentaire, médicale ou chirurgicale. Ces lignes directrices recommandent également la prophylaxie à long terme avec un concentré plasmatique de C1-INH ou des androgènes, en fonction des contre-indications, des facteurs de risque d'effets indésirables, de la tolérance et de la réponse au traitement ainsi que de la dose requise pour contrôler les crises d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2012].

Plusieurs recommandations internationales et documents consensus ont été publiés dans les dernières années concernant la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. Le consensus international sur l'algorithme de diagnostic, de traitement et de

prise en charge de l'angio-œdème héréditaire [Bowen *et al.*, 2010], l'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology [Lang *et al.*, 2012], l'Hereditary Angioedema International Working Group [Cicardi *et al.*, 2012] ainsi que le World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance [Craig *et al.*, 2012] recommandent tous une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande, soit le concentré plasmatique de C1-INH, le C1-INH recombinant, l'ecallantide ou l'icatibant [Cicardi *et al.*, 2012; Craig *et al.*, 2012; Lang *et al.*, 2012; Bowen *et al.*, 2010].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication de Cinryze[MD] comprend trois étapes d'inactivation virale, soit une précipitation au polyéthylène glycol (PEG), une pasteurisation et une nanofiltration séquentielle à travers des filtres de 15 nm [ViroPharma Biologics, 2015]. Ces procédés ont entrainé une réduction moyenne cumulative de la charge virale variant de 8,7 $\log_{10}$ pour les virus non-enveloppés à 19,1 $\log_{10}$ pour les virus enveloppés (Tableau 3)[5]. Ces procédés ont également entrainé une réduction supérieure à 10 $\log_{10}$ des matières semblables au prion [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Cinryze[MD]

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})				
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	VIH	BVDV	PRV	VHA	CPV
Précipitation au PEG	5,1 $\pm$ 0,2	4,4 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,2
Pasteurisation	> 6,1 $\pm$ 0,2	> 6,7 $\pm$ 0,3	> 6,7 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,3
Nanofiltration	> 5,6 $\pm$ 0,2	> 5,5 $\pm$ 0,2	> 6,4 $\pm$ 0,3	> 4,9 $\pm$ 0,2	> 4,5 $\pm$ 0,3
Réduction totale	> 16,8	> 16,7	> 19,1	> 10,5	> 8,7

Abréviations : BVDV : virus de la diarrhée virale bovine, utilisé comme modèle du virus de l'hépatite C (VHC) ; CPV : parvovirus canin, utilisé comme modèle du parvovirus B19; PEG : polyéthylène glycol; PRV : virus de la pseudo-rage, utilisé comme modèle de large virus enveloppé à ADN (virus herpétique); VHA : virus de l'hépatite A; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

[5] Food and Drug Administration (FDA). CINRYZE [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm150480.htm (consulté le 8 juillet 2016).

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Cinryze[MD] doit être entreposé entre 2°C et 25°C et ne doit pas être congelé [ViroPharma Biologics, 2015]. Cinryze[MD] est stable jusqu'à 24 mois lorsque sa température de conservation est respectée et qu'il est entreposé dans son contenant d'origine[6].

5.2 Enjeu d'entreposage

Cinryze[MD] doit être entreposé dans son emballage d'origine pour le garder à l'abri de la lumière [ViroPharma Biologics, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie recommandée pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire est de 1 000 UI de Cinryze[MD] tous les 3 jours ou 4 jours. Cinryze[MD] doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 ml par minute [ViroPharma Biologics, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Reconstitution

Les flacons de produit et de diluant doivent être amenés à température ambiante pour la procédure de reconstitution de Cinryze[MD] et les règles d'asepsie doivent être respectées lors de cette procédure. Pour reconstituer Cinryze[MD], il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone et un dispositif de transfert avec filtre ou une aiguille à deux pointes offerte sur le marché [ViroPharma Biologics, 2015]. Ces fournitures sont fournies au patient via le programme de soutien aux patients OnePath[7].

Administration

Cinryze[MD] doit être administré à température ambiante dans les 3 heures suivant la reconstitution. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration [ViroPharma Biologics, 2015].

Cinryze[MD] peut être administré par un professionnel de la santé ou un aidant. Le patient peut également se l'administrer soi-même. La décision de recourir au traitement à domicile pour un patient relève d'un professionnel de la santé, qui doit veiller à ce que l'aidant ou le patient reçoive une formation appropriée avant l'administration de Cinryze[MD] [ViroPharma Biologics, 2015]. Par le biais du programme de soutien aux patients OnePath (Shire), des formations sur la préparation et l'autoadministration pour les patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont notamment offertes[8]. De plus, des programmes de formation à l'autoadministration des médicaments, indépendants du programme OnePath, sont déjà en place au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec[9].

[6] Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Pharma Canada ULC) par courriel le 21 juillet 2016.
[7] Information transmise par M. Denis Laflamme (Shire Pharma Canada ULC) par courriel le 12 juillet 2016.
[8] Information fournie par le fabricant lors de la soumission du formulaire de demande d'ajout à la Liste.
[9] Information fournie par Dr Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal le 20 juin 2016.

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'angio-œdème héréditaire est causé par un déficit (type I) ou un dysfonctionnement (type II) de C1-INH. Cette glycoprotéine à chaîne unique présente dans le plasma humain appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase à sérine (serpine). Le C1-INH contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont les systèmes fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation. Un déficit ou un dysfonctionnement du C1-INH entraine une activation de la voie de contact, ce qui mène à une accumulation de bradykinine, une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdèmes [Lumry, 2013]. Dans la monographie, il est mentionné qu'au cours d'une étude sur le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire, une hausse importante des taux systémiques de C1-INH antigénique et fonctionnel a été observée dans l'heure suivant l'administration intraveineuse de Cinryze^{MD}. Ce dernier fait augmenter les taux sériques de C1-INH et rétablit temporairement la régulation naturelle des systèmes de contact, du complément et de la fibrinolyse, ce qui permet de maîtriser la formation de l'œdème ou la tendance à former des œdèmes [ViroPharma Biologics, 2015].

7.2 Pharmacocinétique

Selon la monographie, la concentration sérique de C1-INH fonctionnel a doublé en l'espace de 1 à 2 heures après l'administration intraveineuse d'une dose unique de Cinryze^{MD} à des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. La concentration sérique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps (ASC) ont paru augmenter entre l'administration de la dose unique et celle de la dose double, cette augmentation n'était toutefois pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) de C1-INH fonctionnel après l'administration de Cinryze^{MD} était de 56 heures pour la dose unique et de 62 heures pour la dose double. Les paramètres de pharmacocinétiques moyens dérivés des données de concentration corrigées en fonction des valeurs initiales sont présentés dans le tableau 4 [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques moyens suivant l'administration d'une dose unique ou d'une double dose de Cinryze^{MD} chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSE UNIQUE*	DOUBLE DOSE*
C_{max} (unités/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
$ASC_{(0-t)}$ (unités x h/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
$t_{1/2}$ (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance; C_{max} : concentration maximale; $t_{1/2}$: demi-vie.

* Dose unique : 1 000 unités; Double dose : Dose de 1 000 unités suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités 60 minutes plus tard.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité clinique de Cinryze[MD] dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire s'appuient principalement sur les résultats d'une étude contrôlée randomisée (ECR) de phase III (CHANGE Part B) menée à double insu auprès de 24 patients atteints d'angio-œdème héréditaire [Zuraw *et al.*, 2010]. L'effet de la prophylaxie de routine sur la qualité de vie de ces patients a également été évalué [Lumry *et al.*, 2014]. Une analyse *post hoc* a ensuite évalué l'utilisation de Cinryze[MD] dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les enfants et les adolescents [Lumry *et al.*, 2013]. De plus, une étude prospective et ouverte (CHANGE 3) a été réalisée chez 146 patients pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze[MD] dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire [Zuraw et Kalfus, 2012]. Il est à noter qu'à notre connaissance, aucune étude dose-réponse n'a été effectuée pour valider la posologie de Cinryze[MD]. Les forces et les limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 La prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

8.1.1 L'étude randomisée contrôlée CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010]

L'ECR multicentrique de phase III à plan d'étude croisé, CHANGE Part B (aussi nommée LEVP 2005-1/B), visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze[MD] dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par rapport à un placebo. Les participants de l'étude CHANGE Part A étaient admissibles à cette étude s'ils avaient un antécédent clinique d'au moins deux crises d'angio-œdème héréditaire par mois. L'étude s'est déroulée sur deux périodes de 12 semaines consécutives au cours desquelles les 24 participants recrutés ont été randomisés en deux groupes recevant des injections prophylactiques de placebo ou de Cinryze[MD] (1 000 U) tous les 3 jours à 4 jours. Tous les patients étaient éligibles à un traitement de rattrapage de Cinryze[MD] lors d'une crise aiguë d'angio-œdème héréditaire. Au cours de la première période, un patient de chaque groupe s'est retiré. Onze patients ont donc complété les deux périodes de 12 semaines de l'étude. Les événements majeurs survenus au cours de ces périodes selon le traitement administré sont illustrés à la figure 1.

Le paramètre d'efficacité primaire était le nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement, tel que rapporté par le patient, et ce, normalisé pour le nombre de jours de participation à l'étude au cours de cette période. La fréquence moyenne normalisée des crises pour les 22 patients au cours des deux périodes croisées de 12 semaines était de 6,26 pour le groupe Cinryze[MD] et de 12,73 pour le groupe placebo (différence moyenne estimée de 6,47 crises; IC 95 % 4,21 à 8,73; $p < 0,001$). Les paramètres d'efficacité secondaires, soit la sévérité moyenne des crises, la durée moyenne des crises, le nombre d'injections de traitement de rattrapage et le nombre total de jours d'œdème, ont tous été en faveur de l'efficacité de Cinryze[MD] (1 000 U) comparativement au placebo (Tableau 5) dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.

Figure 1 Événements majeurs au cours de l'étude prophylactique CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010].

Les 22 patients ont reçu des injections prophylactiques (points noirs) de placebo ou de Cinryze[MD] au cours d'une période de 12 semaines dans un plan d'étude croisé. Les barres orange représentent le score des crises d'angio-œdème héréditaire quotidiennes. La hauteur des barres indique une crise d'intensité légère, modérée ou grave. Les barres bleues représentent l'administration de traitement de rattrapage de Cinryze[MD] (barre courte: dose de 1 000 UI; barre longue : dose de 2 000 UI).

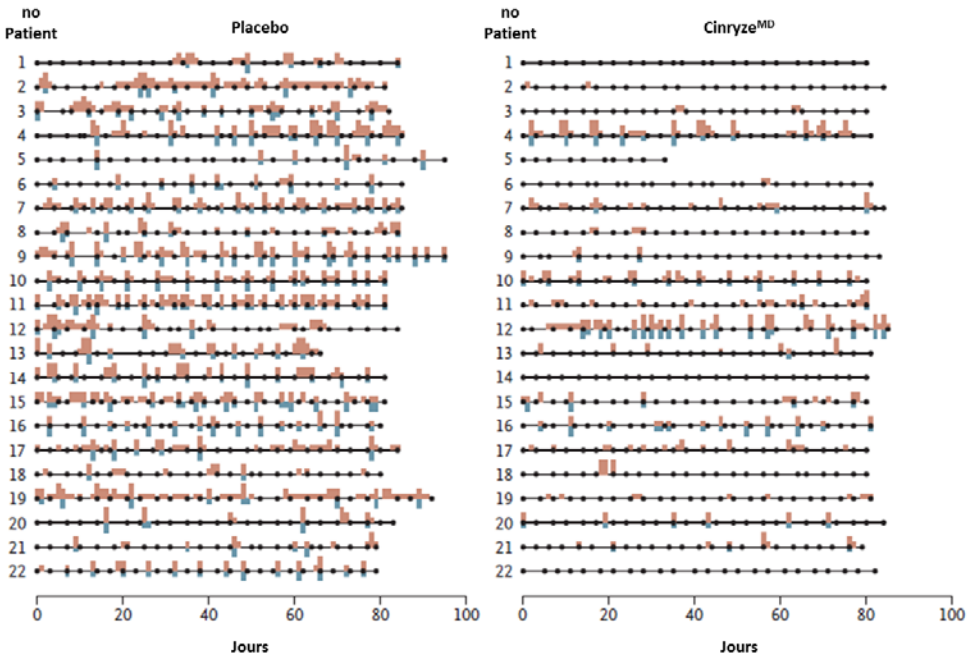


Tableau 5 Paramètres d'efficacité primaire et secondaires de l'étude CHANGE Part B de Zuraw et ses collaborateurs [2010]

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ*	PLACEBO (N = 33)	CINRYZE[MD] (N = 35)	VALEUR P
Nombre de crises d'AOH[†]	12,73	6,26	< 0,001
Score de sévérité des crises[‡]	1,9 ± 0,36	1,3 ± 0,85	< 0,001
Durée des crises (jours)	3,4 ± 1,39	2,1 ± 1,13	0,002
Nombre d'injection de traitement de rattrapage[§]	15,4 ± 8,41	4,7 ± 8,66	< 0,001
Nombre de jours d'œdème	29,6 ± 16,9	10,1 ± 10,73	< 0,001

Abréviation : AOH : Angio-œdème héréditaire.

* Les données présentées sont des moyennes plus ou moins les écarts types.

† Nombre de crises d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement normalisé pour le nombre de jours de participation à l'étude au cours de cette période.

‡ Le score de sévérité est mesuré sur une échelle de 3 points; 1 indique léger, 2 modéré et 3 grave.

§ Onze patients du groupe Cinryze[MD] et 22 patients du groupe placebo ont reçu un traitement de rattrapage.

Des 24 patients ayant participé à cette étude prophylactique, 21 (88 %) ont subi un ou plusieurs effets indésirables. Trois de ces derniers ont été considérés possiblement liés au traitement, soit un prurit et une éruption, des vertiges et de la fièvre.

Les auteurs de cette étude ont conclu que lorsqu'il est administré en prophylaxie, Cinryze[MD] réduit significativement la fréquence des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par rapport à un placebo [Zuraw *et al.*, 2010].

8.1.2 L'analyse de la qualité de vie des patients ayant participé à l'étude CHANGE Part B

Lumry et ses collaborateurs [2014] ont évalué l'effet de la prophylaxie de routine sur la qualité de vie des patients ayant participé à l'étude CHANGE Part B en leur administrant le questionnaire SF-36 (de l'anglais *Short Form Health Questionnaire – 36 questions*) au début et à la fin des deux périodes de 12 semaines. Dans le contexte de cette étude clinique, les scores des dimensions du SF-36[10] étaient significativement améliorés chez les patients ayant reçu Cinryze[MD] en prévention de routine pendant 12 semaines par rapport à ceux ayant reçu le placebo [Lumry *et al.*, 2014].

8.1.3 L'étude ouverte CHANGE 3 de Zuraw et Kalfus [2012]

L'étude prospective, multicentrique, non contrôlée et ouverte CHANGE 3 (aussi nommée LEVP 2006-4) visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Cinryze[MD] dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire auprès de 146 patients âgés de 3 à 82 ans. Ces patients ont reçu Cinryze[MD] (1 000 U) à tous les 3 jours à 7 jours, et ce, sur une période allant jusqu'à 2,6 ans (médiane de 8 mois). La médiane historique de fréquence des crises d'angio-œdème héréditaire estimée par les patients était de 3 (2 à 4) par mois, tandis qu'elle était de 0,19 (0 à 0,64) par mois au cours de l'étude, ce qui représente une diminution de 93,7 % ($p < 0,001$).

Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'effet indésirable. Plus de 85 % des effets indésirables étaient légers ou modérés. Des 101 effets indésirables graves, 99 n'étaient pas considérés liés au traitement et l'association des deux autres effets indésirables au traitement n'est pas connue. Cinq patients ayant tous des facteurs de risque d'événements thrombotiques ont subi des effets indésirables graves de nature thromboembolique (un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, deux accidents cérébrovasculaires et une embolie pulmonaire). Ceux-ci n'ont pas été considérés liés au traitement.

Les auteurs ont conclu qu'une prophylaxie de routine de Cinryze[MD] administrée deux fois par semaine est efficace, durable et sécuritaire pour prévenir les crises d'angio-œdème héréditaire chez la majorité des patients, en soulignant néanmoins que l'angio-œdème héréditaire n'était pas contrôlé chez une petite fraction des patients [Zuraw et Kalfus, 2012].

8.1.4 L'analyse *post hoc* des études cliniques CHANGE

L'étude des patients pédiatriques de Lumry et ses collaborateurs [2013]

Cette analyse avait pour objectif d'évaluer l'utilisation de Cinryze[MD] dans le traitement et la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les enfants et les adolescents ayant participé aux études CHANGE Part A, Part B, 2 et 3. Parmi ces 4 études, 46 enfants ont reçu un total de 2 237 injections intraveineuses de Cinryze[MD]. Le nombre de crises était

[10] Les dimensions du SF-36 sont le fonctionnement physique, limitations du rôle liées à la santé physique, douleurs physiques, fonctionnement ou bien-être sociale, santé mentale, limitations du rôle liées à la santé mentale (rôle émotionnel), la vitalité et la santé générale (36-Item Short Form Survey (SF-36) [site Web]. Disponible à : https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html (consulté le 3 juin 2016)).

réduit de près de 2 fois chez les patients ayant reçu le Cinryze[MD] par rapport au placebo dans l'étude CHANGE Part B évaluant la prévention de routine (n = 4). De plus, le nombre médian de crises est passé de 3,0 (0,5 à 28,0) à 0,39 (0 à 3,36) crises par mois dans l'étude ouverte de prévention de routine (n = 23). Malgré le faible nombre de patients pédiatriques inclus dans ces études, les auteurs ont conclu que Cinryze[MD] est bien toléré et réduit la fréquence des crises chez ces patients [Lumry *et al.*, 2013].

8.2 La prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

8.2.1 L'étude rétrospective de Grant et ses collaborateurs [2012]

Les patients ayant participé à l'étude CHANGE Part A et CHANGE 2 étaient admissibles à une étude qui visait à évaluer Cinryze[MD] administré avant une procédure dentaire, médicale ou chirurgicale dans la prévention des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Un total de 91 procédures a été réalisé chez 41 patients ayant reçu une ou plusieurs doses pré-procédurales de Cinryze[MD]. Parmi ces procédures, deux crises d'angio-œdème héréditaire sont survenues à la suite d'une intervention et ont été traitées avec succès avec Cinryze[MD]. Des 41 patients participant à cette étude, 7 ont rapporté 12 effets indésirables à l'intérieur de 7 jours. Selon les investigateurs, aucun de ces effets indésirables n'a été considéré lié au traitement ou à une crise d'angio-œdème héréditaire. Les auteurs ont conclu que leurs résultats supportent l'efficacité et l'innocuité de Cinryze[MD] administré avant de telles procédures dans la prévention des crises d'angio-œdème héréditaire [Grant *et al.*, 2012].

8.3 Le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Plusieurs études évaluant l'efficacité et l'innocuité clinique de Cinryze[MD] dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire ont été repérées [Lumry *et al.*, 2015; Lumry *et al.*, 2013; Riedl *et al.*, 2013; Riedl *et al.*, 2012; Zuraw *et al.*, 2010]. Toutefois, elles ne sont pas décrites dans le présent avis puisque cette indication n'est pas approuvée par Santé Canada.

8.4 L'efficacité comparative de Cinryze[MD] dans la prévention et le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Aucune étude répertoriée n'a directement comparé l'efficacité et l'innocuité clinique des options thérapeutiques utilisées dans la prévention et le traitement de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire [Bork *et al.*, 2016]. Une comparaison indirecte des options thérapeutiques utilisées dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire est compliquée par divers facteurs, tels que les différents devis expérimentaux et méthodologies utilisés ainsi que le manque d'uniformité dans l'évaluation des paramètres d'efficacité primaire et secondaires. L'annexe B présente un bref aperçu des principaux paramètres d'efficacité primaires et secondaires évalués dans les études cliniques de phase III de traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire par Cinryze[MD] (CHANGE Part A et 2), Berinert[MD] (I.M.P.A.C.T. 1 et 2) et Firazyr[MD] (FAST 1, 2 et 3). Il est à noter que Cinryze[MD] n'est pas approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire, tandis que Firazyr[MD] a été approuvé par Santé Canada en 2014[11], puis a été inscrit sur la liste des médicaments d'exception de la Régie de l'assurance maladie du Québec en 2015[12].

[11] Santé Canada. [Pr]FIRAZYR. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_firazyr_162918-fra.php (consulté le 13 juillet 2016).
[12] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). FIRAZYR[MC] – Angio-œdème héréditaire. Juin 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Firazyr_2015_06_CAV.pdf (consulté le 13 juillet 2016).

8.5 Autres considérations d'innocuité

8.5.1 Effets indésirables signalés lors des études cliniques

Selon la monographie, les effets indésirables signalés comme étant liés à Cinryze[MD] lors de huit études cliniques réalisées chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont présentés dans le tableau 6. Ces données comprennent celles issues de deux études contrôlées contre un placebo (CHANGE Part A et B), de 3 études en mode ouvert (dont CHANGE 2 et 3) et de trois études portant sur un seul sujet recevant le médicament à titre humanitaire. Au total, 262 patients ont été exposés à Cinryze[MD] par l'intermédiaire de plus de 14 500 injections au cours de ces études. L'effet indésirable le plus souvent observé lors des essais cliniques était une éruption cutanée, décrite de manière non spécifique, mais en précisant habituellement qu'elle touchait les membres supérieurs, la poitrine, l'abdomen ou le point d'injection. Aucun cas grave d'éruption cutanée n'a été signalé et aucun n'a entrainé l'arrêt du médicament [ViroPharma Biologics, 2015].

Tableau 6 Effets indésirables soupçonnés d'être liés à Cinryze[MD]

CLASSIFICATION*	FRÉQUENCE : EFFET INDÉSIRABLE†
Métabolisme et nutrition	Peu fréquent : Hyperglycémie
Système nerveux	Peu fréquent : Céphalées, étourdissements
Système vasculaire	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, brûlure veineuse, phlébite, thrombose veineuse
Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux	Peu fréquent : Toux
Appareil digestif	Peu fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Peau et tissu sous-cutané	Fréquent : Éruption cutanée Peu fréquent : Dermatite de contact, érythème, prurit
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Peu fréquent : Arthralgie, enflure des articulations, myalgie
Troubles généraux et touchant le point d'administration	Peu fréquent : Douleur au point de perfusion, éruption cutanée/érythème au point d'injection, gêne thoracique, pyrexie

Source : ViroPharma Biologics, 2015.

* Classification selon le système ou l'organe.

† Définitions des catégories de fréquence : très fréquent (≥ 10 %), fréquent (≥ 1 % à < 10 %), peu fréquent (≥ 0,1 % à < 1 %), rare (≥ 0,01 % à < 0,1 %) et très rare (< 0,01 %).

Événements thrombotiques

L'étude de Gandhi et ses collaborateurs [2012] visait à identifier les rapports d'événements thrombotiques associés à l'utilisation de concentrés plasmatiques de C1-INH chez les patients américains atteints d'angio-œdème héréditaire à partir de la base de données Adverse Event Reporting System (AERS) de la FDA. Dix cas d'événements thrombotiques ont été liés à l'utilisation de Cinryze[MD] chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire (IC_{025} = 2,91)[13] entre 2008 et 2011. La base de données de l'AERS du FDA ne permet pas d'établir un lien cause à effet, mais elle permet toutefois d'identifier une association entre Cinryze[MD] et des événements thrombotiques qui pourrait requérir une surveillance continue et des études pharmacoépidémiologiques [Gandhi *et al.*, 2012].

Dans l'étude ouverte CHANGE 3 menée auprès de 146 patients atteints d'angio-œdème héréditaire ayant reçu Cinryze[MD] en prophylaxie, cinq événements thrombotiques graves (dont un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire et deux accidents vasculaires cérébraux) se sont produits. Les investigateurs ont toutefois jugé qu'aucun de ces événements n'était associé au traitement de Cinryze[MD] [Zuraw et Kalfus, 2012].

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

Berinert[MD], un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé d'inhibiteur de la C1-INH, est actuellement disponible sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Berinert[MD] est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave [CSL Behring Canada, 2014]. Dans la pratique clinique québécoise, Berinert[MD] est également utilisé pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les patients atteints d'angio-œdème héréditaire ainsi que dans la prophylaxie à court terme avant une procédure médicale.

Il existe certaines différences dans la méthode d'administration de Cinryze[MD] et de Berinert[MD], incluant notamment :

- la posologie (une dose fixe de 1 000 UI de Cinryze[MD] et une dose en fonction du poids de 20 UI/kg de Berinert[MD])
- la vitesse de perfusion (1 ml/min pour Cinryze[MD] et 4 ml/min pour Berinert[MD]) [ViroPharma Biologics, 2015; CSL Behring Canada, 2014].

Feussner et ses collaborateurs [2014] ont comparé les caractéristiques biochimiques et le profil de pureté de quatre concentrés de C1-INH, dont Berinert[MD] et Cinryze[MD]. La fonctionnalité de Cinryze[MD] et de Berinert[MD] étaient similaires, tandis que Berinert[MD] avait un meilleur profil de pureté. Des traces plus élevées d'une autre serpine plasmatique ont notamment été détectées dans Cinryze[MD] comparativement à Berinert[MD]. L'impact clinique de celle-ci demeure incertain [Feussner *et al.*, 2014]. Toutefois, il est à noter que cette étude a été financée par la compagnie CSL Behring (fabricant de Berinert[MD]).

[13] L'IC_{025} correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour l'*Information Component.* L'IC_{025} donne une indication sur la corrélation qui existe entre un médicament et un effet indésirable. Lorsque la valeur est positive, cela indique que l'association entre le produit thérapeutique et l'effet indésirable est rapportée dans la base de données plus souvent que ce qui est statistiquement attendu [Gandhi *et al.*, 2012].

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'introduction de Cinryze[MD] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire. Deux scénarios sont présentés. Un premier dans lequel une introduction progressive de Cinryze[MD] sur le marché est envisagée et un second qui considère l'usage des C1-INH en fonction de leur indication respective. L'analyse est effectuée selon une approche épidémiologique et les coûts sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du MSSS. Les principales hypothèses émises aux fins de l'analyse sont les suivantes :

- La prévalence de l'angio-œdème héréditaire est estimée à 1 cas sur 50 000 personnes, soit 0,002 %;
- Environ [redacted] % des patients atteints d'angio-œdème héréditaire sont diagnostiqués. La quasi-totalité de ceux-ci sont atteints d'angio-œdème héréditaire de type I ou II et [redacted] % d'entre eux reçoivent un traitement.
- Parmi ces patients, il est anticipé que [redacted] % pourraient bénéficier d'une prévention de routine avec Cinryze[MD].
- Il est estimé que Cinryze[MD] pourrait détenir [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % 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 [redacted], [redacted] et [redacted] patients. Les parts de marché proviendraient à [redacted] % de son principal comparateur, Berinert[MD], qui figure actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Berinert[MD] est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave. Toutefois, il est tout de même utilisé pour la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.
- Le prix par flacon de 500 UI est de [redacted] $ pour Cinryze[MD], alors qu'il est de [redacted] $ pour Berinert[MD].
- En considérant une posologie de 1 000 UI à tous les 3 jours à 4 jours, le coût d'un traitement de Cinryze[MD] est de [redacted] $. Concernant Berinert[MD], le coût par traitement varie en fonction du poids du patient. Le coût est estimé de [redacted] $ à [redacted] $, selon le poids moyen des patients pour une posologie de [redacted] UI à [redacted] UI tous les 3 jours à 4 jours.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle économique afin de mesurer leur effet sur les résultats présentés dans les tableaux 6 et 7.

Scénario 1 : Introduction progressive de Cinryze[MD] sur le marché

Tableau 6 Impact budgétaire de l'introduction progressive de Cinryze[MD] sur le marché pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire

SCÉNARIO 1	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Utilisation actuelle de Berinert[MD]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Introduction progressive de Cinryze[MD]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	-51 809 $	-104 500 $	-158 082 $	-314 391 $
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-573 707 $
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-102 658 $

Le scénario 1 présenté au tableau 6 réfère à l'utilisation actuelle de Berinert[MD] en prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire et à l'introduction progressive de Cinryze[MD] selon les hypothèses énumérées ci-haut. Ainsi, en tenant compte de l'ensemble de ces considérations, l'ajout de Cinryze[MD] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait générer une réduction des coûts estimée à un total de 314 391 $ pour les trois premières années.

Scénario 2 : Usage des inhibiteurs de la C1 estérase selon leur indication respective

Tableau 7 Impact budgétaire de l'usage exclusif de Cinryze[MD] à la liste des produits du système de sang pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire

SCÉNARIO 2	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Utilisation actuelle de Berinert[MD]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Usage exclusif de Cinryze[MD]				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	-518 095 $	-522 499 $	-526 939 $	-1 567 533 $
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-2 287 084 $
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-1 023 690 $

Considérant que Berinert[MD] n'est pas indiqué par Santé Canada pour la prévention de routine de l'angio-œdème héréditaire, un second scénario dans lequel Cinryze[MD] pourrait s'accaparer 100 % des parts de marché détenues par Berinert[MC] pour cette indication a été analysé. Ainsi, selon ce scénario, une réduction des coûts de plus de 500 000 $ pourrait être envisagée pour chacune des trois premières années suivant l'ajout de Cinryze[MD] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour un total d'un peu plus de 1,5 M$.

11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Des programmes de formation à l'autoadministration, indépendants du programme de la compagnie Shire, OnePath, sont déjà en place au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec[14].

12 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Cinryze[MD] est actuellement la seule approche thérapeutique approuvée par Santé Canada pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

[14] Information fournie par Dr Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal le 20 juin 2016.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Cinryze[MD]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Sur la base de l'homologation de Santé Canada, Cinryze[MC] est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire.
- ✓ Il est recommandé d'utiliser ce produit avec prudence en raison du risque de thrombose.
- ✓ Le groupe d'expert est conscient que l'introduction de Cinryze[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* risque de le mettre en compétition avec Berinert[MC] qui est une molécule équivalente indiquée pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Cinryze[MD]

FORCES	LIMITES
Zuraw et ses collaborateurs [2010]	
▪ Étude contrôlée randomisée multicentrique ▪ Étude à devis croisée, chaque patient était son propre contrôle ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon	▪ 2 patients se sont retirés de l'étude et 2 patients n'ont pas complété le 2e période de traitement. Les raisons du retrait et les caractéristiques de ces patients ne sont présentées ▪ Analyse « end-point » et non pas en intention de traiter ▪ Les intervalles de confiance ne sont pas présentés pour le paramètre d'efficacité primaire ▪ Les résultats de cette étude pourraient ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire car les patients admissibles devaient avoir un antécédent d'au moins deux crises d'angio-œdème héréditaire par mois ▪ 3 des 22 patients ont rapporté prendre des androgènes au début de cette étude. L'effet potentiellement confondant de cette variable n'a pas été évalué ▪ Le paramètre d'efficacité primaire (nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement) était rapporté par le patient
Lumry et ses collaborateurs [2014]	
▪ Étude contrôlée randomisée multicentrique ▪ Objectif et paramètre d'efficacité primaire clairement présentés ▪ Emploi d'un questionnaire de la qualité de vie validé	▪ 8 des 24 patients ont été exclus de l'analyse ▪ Le questionnaire SF-36 n'a pas été développé dans le contexte de l'angio-œdème héréditaire. La plupart des questions du questionnaire SF-36 faisaient appel à la mémoire des patients au sujet de leur état ressenti au cours des quatre semaines précédant une période de traitement ou la fin de celle-ci.

Zuraw et Kalfus [2012]	
▪ Étude prospective et multicentrique ▪ Grand nombre de patients inclus (n = 146) ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Étude ouverte et non-contrôlée ▪ Comparaison à une fréquence de crises historiques évaluée par le patient ▪ 67 des 146 sujets n'ont pas complété l'étude ▪ Les résultats de cette étude pourraient ne pas s'appliquer à l'ensemble de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire car les patients admissibles devaient avoir un antécédent d'au moins une crise d'angio-œdème héréditaire par mois ▪ Le paramètre d'efficacité primaire (nombre de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire au cours de chaque période de traitement) était rapporté par le patient
Lumry et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectif et paramètres d'efficacité clairement présentés	▪ Analyse *post hoc* du traitement prophylactique provenant d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Faible nombre de patients pédiatriques inclus
Grant et ses collaborateurs [2012]	
▪ Objectif et paramètres d'efficacité clairement présentés	▪ Étude non-contrôlée ▪ Analyse rétrospective des bases de données d'études cliniques préalablement publiées, incluant une étude ouverte

ANNEXE B

Comparaison indirecte des devis expérimentaux et des paramètres d'efficacité de traitement dans les études cliniques de phase III de Cinryze[MD], de Berinert[MD], et de Firazyr[MD]

ÉTUDE	DEVIS	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS, CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	DÉLAI MÉDIAN, H		*P*	2[E] DOSE REQUISE DANS LE GROUPE TRAITEMENT, % PATIENT
				TRAITEMENT	PLACEBO		
Berinert[MD] (20 UI/kg)							
I.M.P.A.C.T.1 [Craig *et al.*, 2009]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	125 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH faciale ou abdominale, modérée à grave	Délai avant le début du soulagement	0,50	1,50	0,0025	18,6 %
			Délai avant la résolution complète	4,92	7,79	0,0237	
I.M.P.A.C.T.2 [Craig *et al.*, 2011]	Ouverte, non contrôlée, MC	57 pts, ≥ 6 ans, tous les types de crises	Délai avant le début du soulagement	0,46	s.o.	s.o.	10,5 %
			Délai avant la résolution complète	15,48	s.o.	s.o.	
Cinryze[MD] (1 000 UI)							
CHANGE A [Zuraw *et al.*, 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	71 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH abdominale, faciale ou génitale, modérée ou grave	Délai avant le début du soulagement	2	> 4	0,02	65,7 %
			Délai avant la résolution complète	12,3	25,0	0,004	
CHANGE 2 [Riedl *et al.*, 2012]	Ouverte, non contrôlée, MC	113 pts, > 1 an, tous les types de crises	Délai avant le début de la résolution complète	0,75	s.o.	s.o.	30,9 %
Firazyr[MD] (30 mg)							
FAST-1 [Cicardi *et al.*, 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	56 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	16,9	< 0,001	22 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,5	4,6	0,14	

			Délai avant un soulagement presque complet	8,5	19,4	0,08	
FAST-2 [Cicardi *et al.*, 2010]	ECR (c. ATX), à double insu, MC	74 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	7,9	< 0,001	17 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,0	12,0	< 0,001	
			Délai avant un soulagement presque complet	10,0	51,0	< 0,001	
FAST-3 [Lumry *et al.*, 2011]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	88 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée modérée, 5 pts, crise laryngée légère	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	1,5	18,5	< 0,001	7 %
			Délai avant un soulagement presque complet des symptômes	8,0	36,0	0,012	

Inspiré de AWTTC, 2013a et 2013b.

Abréviations: AOH : Angio-œdème héréditaire; ATX : acide tranexamique; ECR : Étude contrôlée randomisée; MC : Multicentrique; pts : Patients; s.o. : sans objet.

* La 2^{e} dose correspond à un traitement de rattrapage. Ces données correspondent aux patients ayant reçu une 2^{e} dose à l'intérieur de 48 heures. À l'intérieur de 12 heures, 11 % des patients ayant participé à l'étude FAST-1 et aucun des patients ayant participé à l'étude FAST-2 avaient reçu une 2^{e} dose.

† Le symptôme initial était défini comme le symptôme ayant le score le plus élevé entre l'œdème cutané, la douleur cutanée ou la douleur abdominale selon une échelle visuelle analogue, et ce, avant l'administration du traitement.

RÉFÉRENCES

Agostoni A et Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71(4):206-15.

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMSG Secretariat Assessment Report. C1-esterase inhibitor (Berinert®) 500 units powder and solvent for solution for injection/infusion. Reference number: 1425. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013a. Disponible à : http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber;jsessionid=d3a439f045690fb3ffc7ff746103?resId=961.

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMSG Secretariat Assessment Report. C1 inhibitor (Cinryze®) 500 units powder and solvent for solution for injection. Reference number: 73. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013b. Disponible à : http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=641.

Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10(1):50.

Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. J Emerg Med 2016;50(4):567-80.e1.

Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol 2012;130(3):692-7.

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med 2006;119(3):267-74.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). C1 esterase inhibitor for prophylaxis against hereditary angioedema attacks: A review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Rapid Response Report. Ottawa, ON : CADTH; 2015. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2015/RC0650%20Prophylactic%20C1%20Esterase%20Inhibitor%20Final.pdf.

Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. Allergy 2012;67(2):147-57.

Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363(6):532-41.

Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J 2012;5(12):182-99.

Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy 2011;66(12):1604-11.

Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):801-8.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Berinert[MD] 500 / Berinert[MD] 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2014. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf.

Feussner A, Kalina U, Hofmann P, Machnig T, Henkel G. Biochemical comparison of four commercially available C1 esterase inhibitor concentrates for treatment of hereditary angioedema. Transfusion 2014;54(10):2566-73.

Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: Investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. Pharmacotherapy 2012;32(10):902-9.

Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. Allergy Asthma Proc 2012;33(4):348-53.

Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(6):395-402.

Lumry W, Soteres D, Gower R, Jacobson KW, Li HH, Chen H, Schranz J. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. Pediatr Allergy Immunol 2015;26(7):674-80.

Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. J Pediatr 2013;162(5):1017-22.e1-2.

Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. Allergy Asthma Proc 2014;35(5):371-6.

Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. Am J Manag Care 2013;19(7 Suppl):s103-10.

Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107(6):529-37.

Riedl MA, Lumry WR, Li HH, Craig TJ, Fitts D, Kalfus I, Uknis ME. Nanofiltered C1 esterase inhibitor for treatment of laryngeal attacks in patients with hereditary angioedema. Am J Rhinol Allergy 2013;27(6):517-21.

Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: An open-label trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108(1):49-53.

ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze[MC] (inhibiteur de C1 [humain]). Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : http://www.shirecanada.com/fr/PDF/CINRYZE_PM_FR.pdf.

Zuraw BL et Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. Am J Med 2012;125(9):938.e1-7.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363(6):513-22.

BERINERT^{MC} – CONCENTRÉ PLASMATIQUE HUMAIN DE L'INHIBITEUR DE LA C1 ESTÉRASE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires.

Berinert^{MC} est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave et figure actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

La littérature scientifique a démontré qu'un traitement de Berinert^{MC} entraine une réduction statistiquement significative du délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes des crises d'angio-œdème héréditaire comparativement à un placebo.

Dans un registre de surveillance de Berinert^{MC}, 318 patients ont été exposés à Berinert^{MC} par l'intermédiaire de plus de 15 000 injections intraveineuses. Le taux global d'effets indésirables par injection était de 3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections et des troubles gastro-intestinaux. Neuf événements indésirables ont été considérés possiblement associés au Berinert^{MC}, dont un effet indésirable grave, soit une thrombose veineuse profonde.

Plusieurs organismes et consensus internationaux, dont l'Hereditary Angioedema International Working Group, le World Allergy Organization Hereditary Angioedema International Alliance et le Réseau Canadien d'angioédème héréditaire, recommandent notamment une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande qui incluent le concentré plasmatique de l'inhibiteur de la C1 estérase.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Berinert[MC]

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Concentré plasmatique humain de l'inhibiteur de la C1 estérase; poudre pour solution; 500 UI et 1 500 UI

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 31 mai 2010

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 17 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 500 UI : 02352575; 1 500 UI : 02436078.

Date de commercialisation du produit au Canada : 5 octobre 2010

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Berinert[MC] est un concentré plasmatique humain purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH). La composition de Berinert[MC] 500 et de Berinert[MC] 1500 (volume réduit) est présentée dans le tableau 1. La boîte de la trousse d'administration de Berinert[MC] contient un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial[MC], une seringue et un dispositif de perfusion [CSL Behring Canada, 2014].

Tableau 1 La composition de Berinert[MC] 500 et de Berinert[MC] 1500

COMPOSITION	TENEUR	
	BERINERT[MC] 500	**BERINERT[MC] 1500**
Ingrédient médicinal		
Concentré lyophilisé de C1-INH d'origine humaine	500 UI	1 500 UI
Ingrédients non actifs		
Glycine	85 à 115 mg	25,5 à 34,5 mg
Citrate de sodium	25 à 35 mg	4,5 à 10,5 mg
Chlorure de sodium	70 à 100 mg	21 à 30 mg
Diluant		
Flacon d'eau stérile	10 ml	3 ml

Abréviations: C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; UI : Unités internationales

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé dans la fabrication de Berinert[MC] est recueilli dans des centres aux États-Unis inspectés par les autorités compétentes pertinentes, puis vérifié par CSL Behring [CSL Behring Canada, 2014].

2.3 Teneurs et formats

Chaque flacon de Berinert[MC] 500 contient 500 unités internationales (UI) de C1-INH. Chaque flacon de Berinert[MC] 1500 contient 1 500 UI de C1-INH [CSL Behring Canada, 2014].

3 INDICATION

3.1 Indication

Berinert[MC] est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave[15] [CSL Behring Canada, 2014].

[15] Une crise d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'angio-œdème héréditaire qui résulte en une certaine interférence avec les activités quotidiennes. Une crise d'angio-œdème héréditaire d'intensité grave est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'angio-œdème héréditaire qui rend impossible la pratique des activités quotidiennes [CSL Behring Canada, 2014].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Ni l'efficacité ni l'innocuité de Berinert[MC] n'ont été systématiquement déterminées chez les enfants [CSL Behring Canada, 2014].

Femmes enceintes

Dans le cadre d'une étude de cas rétrospective, 20 femmes enceintes âgées de 20 ans à 35 ans ont reçu des doses répétées de Berinert[MC] allant jusqu'à 3 500 UI par crise. Aucune complication pendant l'accouchement ni d'effet néfaste sur les 34 nouveau-nés n'ont été rapportés. Les avantages et les risques potentiels associés à l'utilisation de Berinert[MC] devraient être pris en considération avant d'administrer ce produit à des femmes enceintes [CSL Behring Canada, 2014].

Femmes qui allaitent

Berinert[MC] n'a pas été évalué chez les mères atteintes d'angio-œdème héréditaire et qui allaitent [CSL Behring Canada, 2014].

Gériatrie

Ni l'efficacité ni l'innocuité de Berinert[MC] n'ont été établies dans la population gériatrique. Les études cliniques sur Berinert[MC] incluaient quatre sujets de plus de 65 ans [CSL Behring Canada, 2014].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Berinert[MC] est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue ou ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave à des préparations de C1-INH ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant [CSL Behring Canada, 2014].

3.3 Portrait clinique

L'angio-œdème héréditaire est une maladie génétique autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000 personnes [Bowen *et al.*, 2010; Agostoni et Cicardi, 1992]. Les manifestations cliniques de l'angio-œdème héréditaire débutent habituellement vers l'âge de 11 ans [Bork *et al.*, 2006]. Cette maladie est caractérisée par la survenue d'œdèmes non inflammatoires sous-cutanés et sous-muqueux transitoires et récidivants ainsi que, moins fréquemment, d'œdème des voies respiratoires. Lors d'une crise d'angio-œdème héréditaire, plus de 93 % des patients rapportent un œdème au niveau des extrémités ainsi qu'une douleur abdominale qui peut être accompagnée de vomissement et de diarrhée [Bork *et al.*, 2006]. L'œdème laryngé est moins fréquent, mais potentiellement fatal, et ce, particulièrement chez des patients qui ne reçoivent pas de traitement [Bork *et al.*, 2012]. Près de la moitié des patients atteints d'angio-œdème héréditaire subissent au moins une crise laryngée au cours de leur vie [Lumry, 2013; Bork *et al.*, 2006].

Les approches thérapeutiques incluent des traitements sur demande ainsi qu'une prophylaxie à court ou à long terme pour prévenir ou minimiser le nombre et la sévérité des crises d'angio-œdème héréditaire [Betschel *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Berinert[MC] a été approuvé par Santé Canada en 2010 pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire[16].

Berinert[MC] a d'abord été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2009 pour le traitement des crises abdominales et faciales, puis pour le traitement des crises laryngées en 2011[17].

Berinert[MC] est utilisé pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en Allemagne depuis plus de 30 ans. Une entente signée par vingt-trois pays européens en 2008 (*Mutual Recognition Procedure*) a permis son utilisation dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en Europe[18]. En 2013, l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medecines Agency*, EMA) a approuvé Berinert[MC] pour une prophylaxie à court terme chez les enfants et les adultes lors de procédures médicales, dentaires ou chirurgicales[19].

Tableau 2 Avis des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe concernant les indications de Berinert[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada	▪ Le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave
FDA	▪ Le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents
EMA	▪ Le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents ▪ La prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire chez les patients adultes et les adolescents lors de procédures médicales, dentaires et chirurgicales.

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

3.5 Orientations d'autres organisations

Plusieurs recommandations internationales et documents consensus ont été publiés dans les dernières années concernant la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. Le consensus international sur l'algorithme de diagnostic, de traitement et de prise en charge de l'angio-œdème héréditaire [Bowen *et al.*, 2010], l'International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology [Lang *et al.*, 2012], l'Hereditary Angioedema International Working Group [Cicardi *et al.*, 2012] ainsi que le World Allergy

[16] Santé Canada. BERINERT[MC]. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_berinert_121221-fra.php (consulté le 16 juin 2016).
[17] Food and Drug Administration (FDA). Berinert – Supporting Documents [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm186264.htm (consulté le 16 juin 2016).
[18] CSL Behring. CSL Behring Receives European Health Authorities' Approval for Self-Administration of Berinert® [site Web]. Communiqué du 25 août 2011. Disponible à : http://www.cslbehring.com/news-room/european-health-authorities-approve-self-adminstration-of-berinert.htm (consulté le 20 avril 2016).
[19] CSL Behring. CSL Behring Receives European Health Authorities' Approval of Berinert® for Short-Term Prophylaxis in Adults and Children [site Web]. Communiqué du 16 avril 2013. Disponible à : http://www.cslbehring.com/newsroom/Berinert-Wins-EMA-Approval-for-Short-Term-Prophy-Label?tabSelections=1255923338766&currentPage=1 (consulté le 20 avril 2016).

Organization Hereditary Angioedema International Alliance [Craig *et al.*, 2012a] recommandent tous une prise en charge thérapeutique rapide des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire avec les traitements sur demande, avec le concentré plasmatique de C1-INH, le C1-INH recombinant, l'ecallantide ou l'icatibant [Cicardi *et al.*, 2012; Craig *et al.*, 2012a; Lang *et al.*, 2012; Bowen *et al.*, 2010].

Des lignes directrices canadiennes sur l'angio-œdème héréditaire ont aussi été publiées en 2014 par le Réseau Canadien d'angio-œdème héréditaire (RCAH) dans le but de fournir des recommandations sur la prise en charge des patients atteints d'angio-œdème héréditaire. La recommandation suivante a notamment été élaborée (niveau d'évidence; force de la recommandation) :

- Les concentrés plasmatiques de C1-INH sont efficaces pour traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire (Élevé, Fort) [Betschel *et al.*, 2014].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les principales mesures complémentaires suivantes sont mises en œuvre pour assurer la sécurité virale du plasma utilisé dans la fabrication de Berinert[MC] :

- la sélection des centres de collecte de plasma;
- la sélection des donneurs;
- la réalisation de tests sur chaque don pour vérifier l'absence de marqueurs viraux (détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2 (VIH-1 et 2);
- la réalisation de tests sur des pools d'échantillons de dons pour vérifier l'absence des génomes viraux du virus de l'hépatite A (VHA), du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC, du VIH-1 ou de titres élevés du virus B19 humain (VB19 ou parvovirus B19). Ce système de test fondé sur l'analyse de pools d'échantillons facilite l'élimination de dons de plasma individuels contaminés;
- le rejet de tout don de plasma en stock soupçonné rétrospectivement de contenir des virus à la suite d'une revue de l'information disponible.

Le processus d'inactivation des virus dans la fabrication de Berinert[MC] comprend trois étapes :

1. le traitement dans une solution aqueuse stabilisée à 60 °C pendant 10 heures (pasteurisation);
2. la chromatographie d'interactions hydrophobes;
3. la nanofiltration à travers deux filtres (20 nm et 15 nm) en séries.

Des études de validation de l'inactivation virale portant sur la formule actuelle de Berinert[MC] destinée à la commercialisation ont été menées afin d'évaluer la capacité du processus de fabrication de Berinert[MC] à inactiver ou éliminer les virus. La réduction moyenne cumulative totale de la charge virale variait de 14,5 $\log_{10}$ à 19,9 $\log_{10}$ ou plus (Tableau 3) [CSL Behring Canada, 2014].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Berinert[MC]

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH-1	VDVB	VPR	VNO	VHA	PVC	VB19
Pasteurisation	≥ 6,6	≥ 9,2	6,3	≥ 7,0	≥ 6,4	1,4	3,9
Chromatographie d'interactions hydrophobes	≥ 4,5	≥ 4,6	≥ 6,5	n.d.	2,8	6,4	n.d.
Nanofiltration	≥ 5,1	≥ 5,3	≥ 7,1	≥ 8,0	≥ 5,3	≥ 7,2	n.d.
Réduction totale	≥ 16,2	≥ 19,2	≥ 19,9	≥ 15,0	≥ 14,5	≥ 15,0	n.a.

Abréviations : n.a. : ne s'applique pas; n.d. : non déterminée; PVC : Parvovirus canin; VB19 : Virus B19; VDVB : Virus de la diarrhée virale des bovins (modèle de virus de l'hépatite C); VHA : Virus de l'hépatite A; VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (aussi modèle pour le VIH-2); VNO : Virus du Nil occidental; VPR : Virus de la pseudo-rage (modèle de virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus herpès)).

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Berinert[MC] se conserve au réfrigérateur ou à la température ambiante (2°C à 25°C) et ne doit pas être congelé. Lorsque sa température de conservation est respectée, Berinert[MC] est stable jusqu'à 30 mois pour Berinert[MC] 500 et 36 mois pour Berinert[MC] 1500 [CSL Behring Canada, 2014].

5.2 Enjeu d'entreposage

Berinert[MC] doit être protégé de la lumière [CSL Behring Canada, 2014].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose recommandée de Berinert[MC] pour le traitement des crises abdominales, faciales et laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave est de 20 UI par kg de poids corporel (UI/kg p. c.). Il est recommandé d'administrer :

- Berinert[MC] 500 par injection intraveineuse lente à un débit de 4 ml/minute; et
- Berinert[MC] 1500 par injection intraveineuse lente [CSL Behring Canada, 2014].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Reconstitution

Les flacons de produits et de diluant doivent être à la température ambiante pour la reconstitution de Berinert[MC]. Pour assurer la stérilité du produit, il faut reconstituer et administrer Berinert[MC] au moyen de techniques aseptiques. Pour reconstituer Berinert[MC], il est recommandé d'utiliser le dispositif de transfert à filtre Mix2Vial[MC] fourni avec Berinert[MC], ou une aiguille à deux pointes et une aiguille à filtre stérile avec prise d'air si le dispositif Mix2Vial[MC] n'est pas utilisé, et la seringue fournie avec le produit.

Berinert[MC] ne doit pas être réfrigéré après la reconstitution. Avant l'administration, Berinert[MC] doit être examiné à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration. La solution reconstituée de Berinert[MC] 500 devrait être incolore et claire, tandis que celle de Berinert[MC] 1500 devrait être incolore, claire à légèrement opalescente [CSL Behring Canada, 2014].

Administration

Berinert[MC] ne contient aucun agent de conservation, le produit reconstitué doit donc être administré immédiatement après la reconstitution.

Berinert[MC] ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical et doit être administré au moyen d'une tubulure de perfusion séparée [CSL Behring Canada, 2014].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'angio-œdème héréditaire est causé par un déficit (type I) ou un dysfonctionnement (type II) de C1-INH. Cette protéine sanguine, qui appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase à sérine (serpine), contrôle l'activation de plusieurs cascades, dont les systèmes fibrinolytique, du complément, de contact et de la coagulation. Un déficit ou un dysfonctionnement de C1-INH entraine une activation de ces cascades, ce qui mène à une augmentation de la perméabilité vasculaire et la formation d'œdèmes [Lumry, 2013]. L'administration de Berinert[MC] aux patients avec une déficience en C1-INH remplace les protéines manquantes ou déficientes chez ces patients [CSL Behring Canada, 2014].

7.2 Pharmacocinétique

Selon la monographie, la pharmacocinétique de Berinert[MC] 500 a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte unicentrique et sans témoin chez 40 patients atteints d'angio-œdème héréditaire léger ou grave. Tous les patients ont reçu une injection intraveineuse unique de 500 UI à 1 500 UI de Berinert[MC] 500. La dose médiane était de 1 058 UI (intervalle de 526 à 1 010 UI) et la dose médiane par kg de poids corporel était de 14,5 UI par kg (intervalle de 9,9 à 22,1 UI/kg). Les paramètres de pharmacocinétique médians sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques médians suivant l'administration d'une dose de 500 UI à 1 500 UI de Berinert[MC] 500 chez des patients atteints d'angio-œdème héréditaire.

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	500 UI À 1 500 UI DE BERINERT[MC]
V_{ss}	45,4 ml/kg
CL	1,0 ml/min
$t_{1/2}$	36,1 h

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance systémique; C_{max} : concentration maximale; $t_{1/2}$: demi-vie d'élimination; V_{ss} : Volume de distribution.

Le volume de distribution médian de Berinert[MC] 500 à l'état d'équilibre chez tous les patients était de 45,4 ml/kg de poids corporel, ce qui correspond à 3,2 litres chez un individu pesant 70 kg. La clairance systémique médiane était de 1,0 ml/kg/heure (70 ml/h chez un

individu pesant 70 kg), résultant en une demi-vie d'élimination médiane globale de 36,1 heures [CSL Behring Canada, 2014].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

L'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert[MC] dans le traitement des crises aiguës faciales et abdominales d'angio-œdème héréditaire s'appuient principalement sur les résultats d'une étude contrôlée randomisée menée à double insu auprès de 125 patients atteints d'angio-œdème héréditaire de type I ou II [Craig *et al.*, 2009]. Parmi ces patients, 57 ont également participé à une seconde étude prospective et ouverte qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert[MC] dans le traitement à long terme de tous les types de crises d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2011]. De plus, trois analyses *post hoc* ont été publiées concernant la population pédiatrique [Schneider *et al.*, 2013], le délai d'administration de Berinert[MC] [Craig *et al.*, 2013] et l'administration répétée de Berinert[MC] [Craig *et al.*, 2012b]. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1.1 L'étude contrôlée randomisée I.M.P.A.C.T. 1 de Craig et ses collaborateurs [2009]

L'étude clinique de phase II/III I.M.P.A.C.T.[20] 1 menée à double insu auprès de 125 patients atteints d'angio-œdème héréditaire visait à comparer l'efficacité et l'innocuité clinique de Berinert[MC] administré par voie intraveineuse à une dose de 20 UI/kg p. c. comparativement à un placebo dans le traitement de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité d'une dose plus faible de Berinert[MC], soit 10 UI/kg p. c. Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 6 ans et avaient un diagnostic d'angio-œdème héréditaire de type I ou II confirmé en laboratoire. Ces patients étaient traités lors d'une crise abdominale ou faciale aiguë d'angio-œdème héréditaire modérée ou grave dans les 5 heures suivant le début d'une crise jugée d'intensité modérée par le patient et confirmé par l'investigateur de l'étude. Les patients étaient randomisés dans l'un des trois groupes parallèles : Berinert[MC] à une dose de 20 UI/kg p. c., Berinert[MC] à une dose de 10 UI/kg p. c. ou un placebo. Pour chaque patient, une seule crise abdominale (colique abdominale et non cutanée) ou faciale (non laryngée) a été traitée et évaluée. Les patients étaient observés pour un minimum de 4 heures suivant l'administration du traitement. Lorsqu'un patient rapportait que ses symptômes ne s'amélioraient pas ou que le soulagement était insuffisant après 4 heures, il pouvait recevoir un traitement de rattrapage (20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] pour les patients ayant reçu le placebo; 10 UI/kg p. c. de Berinert[MC] pour ceux ayant reçu 10 UI/kg p. c. de Berinert[MC]; et un placebo pour ceux ayant reçu 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC]). Des 125 patients recrutés, un patient a été exclu des analyses en raison du recours à Berinert[MC] en traitement ouvert avant de recevoir son traitement randomisé.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, tel que déterminé par le patient par réponse à une question standard posée à certains intervalles au cours des 24 heures suivant le début du traitement. Ce délai était significativement plus court chez les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] (0,5 heure) par rapport au placebo (1,5 heures; p = 0,0025) (Tableau 4), tandis que la différence n'était pas significative chez les patients ayant reçu une dose de 10 UI/kg p. c. de Berinert[MC] (1,17 heures par rapport à 1,5 heures pour le placebo;

[20] I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial.

p = 0,2731). Dans l'heure suivant le traitement, plus de 75 % des patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] ont rapporté un soulagement des symptômes par rapport à près de 40 % des patients ayant reçu un placebo.

Les paramètres d'efficacité secondaires, soit le délai de résolution de tous les symptômes, la proportion de patients avec une aggravation de l'intensité des symptômes entre 2 heures et 4 heures suivant le traitement et le nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le traitement, ont tous été en faveur de l'efficacité d'une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] par rapport au placebo (tableau 4).

Les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] ont rapporté moins d'effets indésirables à l'intérieur de 4 heures après le début du traitement comparativement aux patients du groupe placebo (19,6 % contre 43,9 %, respectivement). Les effets indésirables possiblement liés au traitement étaient également moins fréquents chez les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] comparativement aux patients du groupe placebo (10,9 % contre 19,5 %, respectivement).

Les auteurs de cette étude ont conclu que Berinert[MC], administré à une dose de 20 UI/kg p. c., était efficace et sécuritaire pour le traitement des crises abdominales et faciales aiguës d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2009].

Tableau 5 Paramètres d'efficacité primaire et secondaires de l'étude I.M.P.A.C.T. 1

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	PLACEBO (N = 42)	BERINERT[MC]		VALEUR P†
		10 UI/KG P. C. (N = 39)*	20 UI/KG P. C. (N = 43)	
Délai médian entre le traitement et le début du soulagement des symptômes‡, h (écart)	1,50 (0,20-24,00)	1,17 (0,17-24,00)	0,50 (0,17-24,00)	0,0025
Délai médian entre le traitement et le soulagement complet de tous les symptômes§, h (écart)	7,79 (0,33-1486,17)	20,00 (0,47-1486,17)	4,92 (0,47-1486,17)	0,0237
Aggravation de l'intensité des symptômes entre 2 heures et 4 heures suivant le traitement, N (%)	13 (31,0)	8 (20,5)	2 (4,7)	0,0014
Épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le traitement, N médian (écart)	0 (0-16)	0 (0-4)	0 (0-2)	0,0329

* Des 125 patients recrutés, un patient a été exclu des analyses en raison du recours à Berinert[MC] en traitement ouvert avant de recevoir son traitement randomisé.

† Berinert[MC] (20 UI/kg p. c.) contre le placebo.

‡ Le délai avant le début du soulagement des symptômes était établi à 24 heures si le patient recevait un traitement de rattrapage OU un analgésique, un antiémétique, Berinert[MC] en traitement ouvert ou du plasma après 4 heures. Le nombre de patients avec un délai établi à 24 heures était : 17/42 (40,5 %) pour le groupe placebo, 11/39 (28,2 %) pour le groupe Berinert[MC] 10 UI/kg p. c. et 6/43 (14,0 %) pour le groupe Berinert[MC] 20 UI/kg p. c.

§ Excluant l'utilisation d'un traitement de rattrapage, d'analgésique, d'antiémétique, de Berinert[MC] en traitement ouvert ou de plasma avant le début du soulagement des symptômes. Les valeurs manquantes ont été fixées au délai maximal de résolution complète des symptômes, soit 1 486 heures.

8.1.2 L'étude ouverte I.M.P.A.C.T. 2 de Craig et ses collaborateurs [2011]

L'étude prospective, multicentrique, non contrôlée et ouverte I.M.P.A.C.T. 2 visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Berinert[MC] à une dose de 20 UI/kg p. c. dans le traitement à long terme de tous les types de crises d'angio-œdème héréditaire, incluant les crises laryngées, chez 57 patients ayant participé à l'étude I.M.P.A.C.T. 1.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes. Un total de 1 085 crises chez 57 patients, âgés de 10 ans à 53 ans, a été traité au cours d'une période médiane de 24 mois (0 à 51 mois). Le délai médian entre le traitement et le début du soulagement des symptômes était de 0,46 heure (IC95 % : 0,39-0,53) et était comparable pour les crises abdominales, périphériques, faciales et laryngées. Ce délai était également comparable à celui rapporté dans l'étude I.M.P.A.C.T. 1, soit 0,50 heure.

Le paramètre d'efficacité secondaire était le délai de résolution (rapporté par les patients) de tous les symptômes d'angio-œdème héréditaire. Ce délai était de 15,48 heures (IC95 % : 11,64 à 21,59).

Vingt-cinq patients (43,9 %) ont subi au moins un effet indésirable, dont 8 (14,0 %) étaient possiblement liés au traitement. Un patient a été retiré de l'étude en raison d'une réaction au site d'injection.

Les auteurs ont conclu que l'étude I.M.P.A.C.T. 2 a démontré qu'une dose de 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC] est sécuritaire et efficace pour le traitement à long terme de crises successives d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2011].

8.1.3 Les analyses *post hoc* des études I.M.P.A.C.T. 1 et 2

L'analyse de la cohorte pédiatrique de Schneider et ses collaborateurs [2013]

L'objectif de cette analyse était de caractériser la nature des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire et d'évaluer la réponse clinique et la tolérance de Berinert[MC] chez les enfants et les adolescents ayant participé aux études I.M.P.A.C.T. 1 et 2. Parmi les sept patients pédiatriques de l'étude I.M.P.A.C.T. 1 et les neuf patients pédiatriques de l'étude I.M.P.A.C.T. 2 ayant reçu 20 UI/kg p. c. de Berinert[MC], le délai avant le début du soulagement des symptômes était de 0,42 heure et de 0,49 heure, respectivement (Tableau 5). Malgré le faible nombre de patients inclus dans cette analyse, les auteurs ont conclu que le traitement de Berinert[MC] des patients pédiatriques est généralement bien toléré et la réponse au traitement est comparable à celle des adultes [Schneider *et al.*, 2013].

Tableau 6 La réponse au traitement de Berinert[MC] des patients pédiatriques et adultes.

POPULATION	I.M.P.A.C.T. 1	I.M.P.A.C.T. 2	
	PATIENT/CRISE*	PATIENT	CRISE
Délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, h † (n), délai médian (écart)			
Tous les patients	(n = 43), 0,50 (0,17-24,0)	(n = 57), 0,46 (0,17-497,0)	(n = 1 085), 0,37 (0,05-497,0)
10-18 ans	(n = 7), 0,42 (0,17-24,0)	(n = 9), 0,49 (0,24-1,65)	(n = 115), 0,48 (0,05-17,75)
> 18 à <65 ans	(n = 33), 0,68 (0,23-24,0)	(n = 48), 0,45 (0,17-497,0)	(n = 970), 0,35 (0,07-497,0)
≥ 65 ans	(n = 3), 0,48 (0,17-1,00)	-	-
Délai entre le traitement et la résolution complète des symptômes, h‡ (n), délai médian (écart)			
Tous les patients	(n = 43), 4,92 (0,47-1 486)	(n = 57), 15,5 (0,64-497,0)	(n = 1 085), 14,28 (0,17-497,0)
10-18 ans	(n = 7), 8,08 (0,83-52,0)	(n = 9), 14,1 (1,85-23,3)	(n = 115), 12,0 (0,70-71,7)
> 18 à <65 ans	(n = 33), 5,35 (0,47-1 486)	(n = 48), 15,9 (0,64-497,0)	(n = 970), 14,5 (0,17-497,0)
≥ 65 ans	(n = 3), 2,98 (0,83-4,00)	-	-

Abréviations : I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial.

* Une seule crise par patient était évaluée dans l'étude I.M.P.A.C.T 1, ainsi, le nombre de patients correspond au nombre de crises.

† Le délai avant le début du soulagement des symptômes était établi à 24 heures si le patient recevait un traitement de rattrapage OU un analgésique, un antiémétique, Berinert[MC] en traitement ouvert ou du plasma après 4 heures.

‡ Excluant l'utilisation d'un traitement de rattrapage, d'analgésique, d'antiémétique, de Berinert[MC] en traitement ouvert ou de plasma avant le début du soulagement des symptômes. Les valeurs manquantes ont été fixées au délai maximal de résolution complète des symptômes, soit 1 486 heures.

L'étude du temps de réponse au traitement en fonction du temps d'administration de Berinert[MC] de Craig et ses collaborateurs [2013]

Cette analyse visait à évaluer le temps de réponse au Berinert[MC] à une dose de 20 UI/kg p. c. en fonction du délai d'administration (< 6 heures contre ≥ 6 heures suivant le début de la crise) chez les patients ayant participé aux études I.M.P.A.C.T. 1 et 2. Dans l'étude I.M.P.A.C.T. 1, un traitement débutant dans les 6 heures suivant le début de la crise était associé à un soulagement plus rapide des symptômes et à la résolution complète des symptômes plus rapide comparativement au placebo. Les auteurs ont conclu que le traitement précoce des crises d'angio-œdème héréditaire a procuré une meilleure réponse au traitement par rapport à un traitement tardif, ce qui supporte les recommandations internationales de traiter les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire le plus tôt possible [Craig *et al.*, 2013].

Tableau 7 La réponse au traitement en fonction du temps d'administration de Berinert[MC] après le début de la crise d'angio-œdème héréditaire

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	I.M.P.A.C.T. 1				I.M.P.A.C.T. 2	
	< 6 H		≥ 6 H		< 6 H	≥ 6 H
	20 UI/KG P. C. DE BERINERT[MC] (N = 20)	PLACEBO* (N = 24)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT[MC] (N = 22)	PLACEBO* (N = 17)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT[MC] (CRISES = 570)	20 UI/KG P. C. DE BERINERT[MC] (CRISES = 503)
Délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes						
Délai médian, h (Écart)	0,50 (0,17-1,25)	3,00 (0,20-5,90)	0,52 (0,23-5,77)	0,98 (0,25-5,00)	0,42 (0,05-15,33)	0,27 (0,07-7,00)
RRI (IC95 %)	3,362 (1,692 – 6,679)		1,183 (0,620 – 2,257)		-	
Délai entre le traitement et le soulagement complet des symptômes						
Délai médian, h (Écart)	2,78 (0,83-52,00)	8,04 (0,33-76,98)	7,85 (0,47-81,53)	6,17 (0,85-104,92)	12,55 (0,17-96,20)	14,4 (0,33-322,60)
RRI (IC95 %)	4,303 (2,098 – 8,823)		1,609 (0,799 – 3,239)		-	

Abréviations : IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial; RRI : Rapport de risque instantané.

* Si le soulagement ne débutait pas dans les 4 heures, les patients recevaient Berinert[MC] à une dose de 20 UI/kg p. c.

L'analyse de la réponse au traitement à la suite d'administration répétée de Berinert[MC] de Craig et ses collaborateurs [2012b]

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'association entre la réponse au traitement et les traitements répétés de Berinert[MC] à une dose de 20 UI/kg p. c. Parmi les patients ayant participé à l'étude I.M.P.A.C.T. 2, 18 ont reçu Berinert[MC] pour le traitement d'au moins 15 crises aiguës d'angio-œdème héréditaire sur une période moyenne de 34 mois. La fréquence d'administration antérieure de Berinert[MC] n'était pas associée au délai entre le traitement et le début du soulagement des symptômes, au délai entre le traitement et le soulagement complet des symptômes ni à l'intervalle de temps entre les crises d'angio-œdème héréditaire traitées avec Berinert[MC]. Les auteurs ont conclu que la réponse au traitement de Berinert[MC] était efficace chez les patients traités lors de crises successives d'angio-œdème héréditaire [Craig *et al.*, 2012b].

8.1.4 L'efficacité comparative de Berinert[MC] dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Aucune étude répertoriée n'a directement comparé l'efficacité et l'innocuité clinique des options thérapeutiques utilisées dans la prévention et le traitement de crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Idéalement, une étude prospective comparant ces différentes options et évaluant les paramètres d'efficacité à l'aide de critères validés devrait être réalisée. Toutefois, il est peu probable que cette étude soit réalisée en raison de la faible prévalence des patients atteints d'angio-œdème héréditaire et la complexité d'une telle étude, dans le contexte de la condition clinique d'urgence associée à une crise d'angio-œdème héréditaire [Bork *et al.*, 2016].

Une comparaison indirecte des options thérapeutiques utilisées dans le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire est également compliquée par divers facteurs, tels que les différents devis expérimentaux et méthodologies utilisés ainsi que le manque d'uniformité dans l'évaluation des paramètres d'efficacité primaire et secondaires.

L'annexe B présente un bref aperçu des principaux paramètres d'efficacité primaires et secondaires évalués dans les études cliniques de phase III de Berinert[MC] (I.M.P.A.C.T. 1 et 2), ainsi que ceux d'autres options thérapeutiques, soit Cinryze[MC] (CHANGE Part A et 2) et Firazyr[MC] (FAST 1, 2 et 3). Il est à noter que Cinryze[MC] n'est pas actuellement approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire. Firazyr[MC] a été approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire en 2014[21], puis a été inscrit sur la *Liste des médicaments d'exception* de la Régie de l'assurance maladie du Québec en 2015[22].

L'étude comparative des options thérapeutiques lors de crises laryngées d'angio-œdème héréditaire de Bork et ses collaborateurs [2016]

Étant donné qu'une réponse thérapeutique rapide est requise lors d'une crise laryngée d'angio-œdème héréditaire, il est important de déterminer quelle option thérapeutique permet d'obtenir une réponse optimale. Ainsi, Bork et ses collaborateurs [2016] ont révisé et comparé les données des études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité des options thérapeutiques utilisées dans le traitement des crises laryngées d'angio-œdème héréditaire (Cinryze[MC], Berinert[MC], Firazyr[MC], Ruconest[MC] et Kalbitor[MC]). Ils ont répertorié un total de 881 crises laryngées d'angio-œdème héréditaire dans douze études admissibles. Étant donné que Ruconest[MC] et Kalbitor[MC] ne sont pas homologués par Santé Canada, seuls les résultats des paramètres d'efficacité de Berinert[MC], de Cinryze[MC] et de Firazyr[MC] sont présentés dans le tableau 7. En bref, 60 % à 100 % des patients ont rapporté un soulagement de leurs symptômes dans l'heure suivant le traitement, tandis que 77 % à 100 % étaient soulagés dans les 4 heures. Le délai médian avant le début du soulagement des crises laryngées variait de 15 minutes à près de 2 heures pour l'ensemble des options thérapeutiques, le délai le plus court ayant été observé chez les patients ayant reçu Berinert[MC]. Les auteurs mentionnent que les résultats pour Cinryze[MC] et Berinert[MC] doivent être comparés et interprétés avec précaution, et ce, notamment en raison des différents devis expérimentaux et temps de collecte de données des paramètres d'efficacité [Bork *et al.*, 2016].

[21] Santé Canada. [Pr]FIRAZYR. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_firazyr_162918-fra.php (consulté le 13 juillet 2016).
[22] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). FIRAZYR[MC] – Angio-œdème héréditaire. Juin 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juin_2015/Firazyr_2015_06_CAV.pdf (consulté le 13 juillet 2016).

Tableau 8 Les paramètres d'efficacité de Berinert[MC], de Cinryze[MC] et de Firazyr[MC] dans le traitement des crises laryngées d'angio-œdème héréditaire

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	CONCENTRÉ PLASMATIQUE C1-INH				ICATIBANT	
	BERINERT[MC]			CINRYZE[MC]	FIRAZYR[MC]	
	I.M.P.A.C.T. 2	BORK ET BARNSTEDT		CHANGE 2	FAST 1 ET 2	FAST 3
	20 U/KG, CRISES = 48	500 UI, CRISES = 48	1 000 UI, CRISES = 145	1 000 UI, CRISES = 84	30 MG, CRISES = 61	30 MG, CRISES = 21
Début du soulagement (% des crises)						
À l'intérieur de 1 h	93,8	100	99,5	59,5	62,3	s.o.
À l'intérieur de 4 h	100	100	100	77,4	s.o.	s.o.
Délai entre le début des crises et la résolution complète des symptômes						
Délai médian, h	15,0	16,0	9,0	s.o.	s.o.	s.o.
IC95 %	9,5-26,8	16,0-17,5	9,0-9,0	s.o.	s.o.	s.o.
*Délai entre le traitement et la résolution complète des symptômes**						
Délai médian, h	8,4	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	6,0
IC95 %	6,2-21,5	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	2,2-24,3

Source : Tiré de [Bork *et al.*, 2016].

Abréviations : C1-INH : Inhibiteur de la C1 estérase; IC95 %: Intervalle de confiance à 95 %; I.M.P.A.C.T. : International Multicenter Prospective Angioedema C1-INH Trial; s.o. : sans objet.

* Définition de la résolution complète des symptômes : symptôme minimal ou soulagement quasiment complet des symptômes.

8.2 La prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Aucune étude repérée n'a évalué Berinert[MC] dans la prévention de routine des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire.

8.3 La prévention à court terme des crises aiguës d'angio-œdème héréditaire

Quelques études évaluant de façon rétrospective l'administration de Berinert[MC] avant une procédure médicale, dentaire ou lors d'un accouchement pour prévenir les crises aiguës d'angio-œdème héréditaire ont été repérées [Gavigan *et al.*, 2014; Farkas *et al.*, 2012; Bork *et al.*, 2011]. Toutefois, elles ne sont pas décrites dans le présent document puisque Berinert[MC] n'est pas homologué par Santé Canada pour cette indication.

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Le registre de surveillance de Berinert[MC]

Un registre a été ouvert de 2010 à 2014, le Patient Registry Study of Berinert[MC] in Normal Clinical Practice, dans le but de compiler les données d'innocuité et d'utilisation de Berinert[MC]. Busse et ses collaborateurs [2015] ont analysé les données de surveillance active des trois premières années et Riedl et ses collaborateurs [2016] ont rapporté les données finales de ce registre. Il est à noter que les critères servant à définir les événements indésirables ont été raffinés dans cette dernière publication faisant en sorte que les signes et les symptômes non sérieux des crises d'angio-œdème héréditaire n'étaient plus classifiés

comme des effets indésirables, permettant ainsi une analyse spécifique de la tolérance et de l'innocuité de Berinert[MC] [Riedl *et al.*, 2016].

L'analyse intérim à 3 ans du registre de Busse et ses collaborateurs [2015]

Un total de 135 patients provenant de 27 sites aux États-Unis et 4 sites en Europe a rapporté avoir reçu au moins une dose de Berinert[MC] (3 196 injections intraveineuses). Parmi ces patients, 67,4 % ont reçu Berinert[MC] en traitement sur demande, 8,9 % en prophylaxie et 23,0 % en traitement sur demande et en prévention de crises d'angio-œdème héréditaire. Vingt-sept patients ont rapporté un total de 299 événements indésirables, ce qui représente un taux global d'événement par injection de 9 %. Six (2,0 %) événements indésirables étaient considérés associés au Berinert[MC], dont cinq étaient possiblement associés (nausée, vomissement, douleur thoracique non-cardiaque, embolie graisseuse et fatigue) et un probablement associé (thrombose veineuse profonde). Au total, deux événements thromboemboliques ont été rapportés chez deux patients présentant des facteurs de risque pro-thrombotiques. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'évidence qui suggère que Berinert[MC] est un facteur de risque indépendant causant des événements thromboemboliques [Busse *et al.*, 2015].

L'analyse des données finales du registre de Riedl et ses collaborateurs [2016]

Un total de 318 patients provenant de 30 sites aux États-Unis et 7 sites en Europe a rapporté avoir reçu au moins une dose de Berinert[MC] (15 000 injections intraveineuses). Parmi ces patients, 67 % ont reçu Berinert[MC] en traitement sur demande, 4 % en prophylaxie et 29 % en traitement sur demande et en prévention de crises d'angio-œdème héréditaire. Seuls les patients ayant contribué aux données prospectives (n = 296) ont été inclus dans l'analyse d'innocuité. Quatre-vingt-cinq patients (28,7 %) ont rapporté un total de 252 effets indésirables, ce qui représente un taux global d'événements par injection de 3 %. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des infections (12,8 % des sujets) et des troubles gastro-intestinaux (5,7 % des sujets). Neuf (3,6 %) événements indésirables subis par six sujets ont été considérés possiblement associés au Berinert[MC], dont des maux de tête (4 événements chez 3 sujets), un épisode de reflux gastro-œsophagien, un hématome, une douleur thoracique non cardiaque et de la fatigue ainsi qu'un effet indésirable sérieux, soit une thrombose veineuse profonde. Cette thrombose était localisée à un membre supérieur, affectant également la poitrine, chez une femme âgée de 36 ans portant une canule d'accès à la veine sous-clavière. Les auteurs ont conclu que leur analyse des données du registre a démontré l'innocuité de Berinert[MC] dans la pratique clinique [Riedl *et al.*, 2016].

8.4.2 Surveillance après la commercialisation

Selon la monographie, les effets indésirables suivants, répertoriés selon le système de classes d'organes, ont été attribués à Berinert[MC] à la suite de son utilisation après sa commercialisation :

- Troubles du système immunitaire : Réactions allergiques et anaphylactiques incluant les tachycardies, hyper ou hypotension, bouffées vasomotrices, urticaire, dyspnée, céphalée, étourdissement, nausée et, dans quelques rares cas, l'atteinte d'un choc anaphylactique;
- Troubles généraux/ensemble de l'organisme : Douleur ou réactions au site d'injection, frissons et fièvre [CSL Behring Canada, 2014].

8.4.3 Événements thrombotiques

Des événements thromboemboliques ont été signalés lors de l'utilisation de Berinert[MC] à la dose recommandée à la suite du traitement de crises d'angio-œdème héréditaire. Ces événements incluent : thrombose de l'artère basilaire, microembolies pulmonaires multiples et thrombose. De plus, des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients qui recevaient Berinert[MC] à des doses élevées non conformes à son indication durant une chirurgie cardiaque. Ils incluent : thrombose de l'artère carotide, thrombose cérébrale, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rénale, thrombose du sinus sagittal, thrombose de la veine cave inférieure, thrombose de la veine cave supérieure, thrombose de la veine jugulaire interne et thrombose veineuse périphérique [CSL Behring Canada, 2014].

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

Aucun produit équivalent au Berinert[MC] n'est actuellement disponible sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des crises d'angio-œdème héréditaire.

Cinryze[MC] (concentré plasmatique humain de C1-INH) est approuvé par Santé Canada pour la prévention de routine des crises d'angio-œdème héréditaire chez les adultes et les adolescents atteints d'angio-œdème héréditaire [ViroPharma Biologics, 2015].

Il existe certaines différences dans la méthode d'administration de Cinryze[MC] et de Berinert[MC], incluant notamment :

- la posologie (une dose fixe de 1 000 UI de Cinryze[MC] et une dose en fonction du poids de 20 UI/kg de Berinert[MC])
- la vitesse de perfusion (1 ml/min pour Cinryze[MC] et 4 ml/min pour Berinert[MC]) [ViroPharma Biologics, 2015; CSL Behring Canada, 2014].

Feussner et ses collaborateurs [2014] ont comparé les caractéristiques biochimiques et le profil de pureté de quatre concentrés de C1-INH, dont Berinert[MC] et Cinryze[MC]. La fonctionnalité de Cinryze[MC] et de Berinert[MC] étaient similaires, tandis que Berinert[MC] avait un meilleur profil de pureté [Feussner *et al.*, 2014]. Des traces plus élevées d'une autre serpine plasmatique ont notamment été détectées dans Cinryze[MC] comparativement à Berinert[MC]. L'impact clinique de celle-ci demeure incertain [Feussner *et al.*, 2014]. Toutefois, il est à noter que cette étude a été financée par la compagnie CSL Behring (fabricant de Berinert[MC]).

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Des programmes de formation à l'autoadministration, indépendants du programme de la compagnie Shire, OnePath, sont déjà en place au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec[23].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Berinert[MC] est actuellement le seul concentré plasmatique humain de C1-INH approuvé par Santé Canada pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave[24].

[23] Information fournie par Dr Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal le 20 juin 2016.
[24] Santé Canada. BERINERT[MC]. Sommaire des motifs de décision (SMD) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_berinert_121221-fra.php (consulté le 16 juin 2016).

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Berinert[MC]

La recommandation de l'INESSS

- X 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

- ✓ Sur la base de l'homologation de Santé Canada, Berinert[MC] est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angio-œdème héréditaire d'intensité modérée ou grave.
- ✓ Il est recommandé d'utiliser ce produit avec prudence en raison du risque de thrombose.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Berinert[MC]

FORCES	LIMITES
Craig et ses collaborateurs [2009]	
▪ Étude contrôlée, randomisée, internationale menée à double-insu ▪ La taille d'échantillon est justifiée ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Le paramètre d'efficacité primaire était basé sur le jugement du patient, selon son appréciation de la diminution des symptômes
Craig et ses collaborateurs [2011]	
▪ Étude multicentrique ▪ Objectifs et paramètres d'efficacité bien présentés ▪ Analyse en intention de traiter ▪ Analyse de sous-groupes	▪ Étude ouverte et non contrôlée ▪ Le paramètre d'efficacité primaire était basé sur le jugement du patient, selon son appréciation de la diminution des symptômes
Schneider et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Analyse *post hoc* d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Échantillon de petite taille
Craig et ses collaborateurs [2013]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Analyse *post hoc* d'une étude contrôlée randomisée et d'une étude prospective ouverte ▪ Les patients des études I.M.P.A.C.T. n'ont pas été randomisés selon un traitement précoce ou tardif. Ces études n'étaient pas planifiées pour évaluer l'effet du temps d'administration de Berinert[MC] sur les paramètres d'efficacité
Craig et ses collaborateurs [2012b]	
▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés ▪ Justification du choix du nombre de crises pour les analyses	▪ Analyse *post hoc* d'une étude prospective ouverte
Bork et ses collaborateurs [2016]	
▪ Objectifs bien présentés	▪ Étude descriptive ▪ Comparaison indirecte des résultats de 12 études ▪ Paramètres d'efficacité rapportés par les patients ▪ Les résultats doivent être comparés et interprétés avec précaution en raison des

	différents devis expérimentaux, paramètres évalués et des temps de collecte de données
Busse et ses collaborateurs [2015]	
▪ Analyse intérim du registre international de Berinert[MC] ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Étude de registre (non contrôlée, rétrospective et prospective) ▪ Les patients participants au registre pourraient ne pas être représentatifs de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire
Riedl et ses collaborateurs [2016]	
▪ Analyse des données finales du registre international de Berinert[MC] ▪ Objectifs et résultats principaux bien présentés	▪ Étude de registre (non contrôlée, rétrospective et prospective) ▪ Les patients participants au registre pourraient ne pas être représentatifs de la population atteinte d'angio-œdème héréditaire

ANNEXE B

Comparaison indirecte des devis expérimentaux et des paramètres d'efficacité de traitement dans les études cliniques de phase III de Berinert[MC], de Cinryze[MC] et de Firazyr[MC]

ÉTUDE	DEVIS	NOMBRE DE PATIENTS INCLUS, CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	DÉLAI MÉDIAN, H		*P*	2[E] DOSE REQUISE DANS LE GROUPE TRAITEMENT (% PATIENT)
				TRAITEMENT	PLACEBO		
Berinert[MC] (20 UI/kg)							
I.M.P.A.C.T.1 [Craig *et al.*, 2009]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	125 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH faciale ou abdominale, modérée à grave	Délai avant le début du soulagement	0,50	1,50	0,0025	18,6 %
			Délai avant la résolution complète	4,92	7,79	0,0237	
I.M.P.A.C.T.2 [Craig *et al.*, 2011]	Ouverte, non contrôlée, MC	57 pts, ≥ 6 ans, tous les types de crises	Délai avant le début du soulagement	0,46	s.o.	s.o.	10,5 %
			Délai avant la résolution complète	15,48	s.o.	s.o.	
Cinryze[MC] (1 000 UI)							
CHANGE A [Zuraw *et al.*, 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	71 pts, ≥ 6 ans, crise aiguë d'AOH abdominale, faciale ou génitale, modérée ou grave	Délai avant le début du soulagement	2	> 4	0,02	65,7 %
			Délai avant la résolution complète	12,3	25,0	0,004	
CHANGE 2 [Riedl *et al.*, 2012]	Ouverte, non contrôlée, MC	113 pts, > 1 an, tous les types de crises	Délai avant le début de la résolution complète	0,75	s.o.	s.o.	30,9 %
Firazyr[MC] (30 mg)							
FAST-1 [Cicardi *et al.*, 2010]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	56 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	16,9	< 0,001	22 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,5	4,6	0,14	
			Délai avant un soulagement presque complet	8,5	19,4	0,08	
FAST-2 [Cicardi *et al.*, 2010]	ECR (c. ATX), à double insu, MC	74 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée, modérée à grave	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	0,8	7,9	< 0,001	17 %*
			Délai avant un soulagement clinique significatif du symptôme initial†	2,0	12,0	< 0,001	

			Délai avant un soulagement presque complet	10,0	51,0	< 0,001	
FAST-3 [Lumry *et al.*, 2011]	ECR (c. placebo), à double insu, MC	88 pts, ≥ 18 ans, crise aiguë d'AOH abdominale ou cutanée modérée, 5 pts, crise laryngée légère	Délai avant l'amélioration du premier symptôme	1,5	18,5	< 0,001	7 %
			Délai avant un soulagement presque complet des symptômes	8,0	36,0	0,012	

Inspiré de AWTTC, 2013a et 2013b.

Abréviations : AOH : angio-œdème héréditaire ; ATX : acide tranexamique; ECR : Étude contrôlée randomisée; MC : Multicentrique; pts : Patients; s.o. : sans objet.

* La 2^{e} dose correspond à un traitement de rattrapage à l'intérieur de 48 heures, tandis que 11 % des patients ayant participé à l'étude FAST-1 et aucun des patients ayant participé à l'étude FAST-2 ont reçu une 2^{e} dose à l'intérieur de 12 heures.

† Le symptôme initial était défini comme le symptôme ayant le score le plus élevé entre l'œdème cutané, la douleur cutanée ou la douleur abdominale selon une échelle visuelle analogue, et ce, avant l'administration du traitement.

RÉFÉRENCES

Agostoni A et Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71(4):206-15.

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMSG Secretariat Assessment Report. C1-esterase inhibitor (Berinert®) 500 units powder and solvent for solution for injection/infusion. Reference number: 1425. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013a. Disponible à : http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber;jsessionid=d3a439f045690fb3ffc7ff746103?resId=961.

All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). AWMSG Secretariat Assessment Report. C1 inhibitor (Cinryze®) 500 units powder and solvent for solution for injection. Reference number: 73. Llandough, Royaume-Uni : AWTTC; 2013b. Disponible à : http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=641.

Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10(1):50.

Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ. Efficacy of different medical therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor deficiency. J Emerg Med 2016;50(4):567-80.e1.

Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol 2012;130(3):692-7.

Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: A retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112(1):58-64.

Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs, and course. Am J Med 2006;119(3):267-74.

Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol 2010;6(1):24.

Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, Rojavin M. Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: Findings from the ongoing international Berinert patient registry. J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3(2):213-9.

Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: Consensus report of an International Working Group. Allergy 2012;67(2):147-57.

Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363(6):532-41.

Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J 2012a;5(12):182-99.

Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, Levy R, Janss G, Jacobson KW, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. Allergy Asthma Proc 2012b;33(4):354-61.

Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, Keinecke HO, Bernstein JA. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111(3):211-5.

Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 hereditary angioedema attacks—Final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. Allergy 2011;66(12):1604-11.

Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):801-8.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Berinert^{MD} 500 / Berinert^{MD} 1500. Inhibiteur de la C1 estérase, humaine. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2014. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Berinert/FR/Berinert-Monographie-de-produit.pdf.

Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, Nebenfuhrer Z, Temesszentandrasi G, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—A long-term survey. Allergy 2012;67(12):1586-93.

Feussner A, Kalina U, Hofmann P, Machnig T, Henkel G. Biochemical comparison of four commercially available C1 esterase inhibitor concentrates for treatment of hereditary angioedema. Transfusion 2014;54(10):2566-73.

Gavigan G, Yang WH, Santucci S, Harrison R, Karsh J. The prophylactic use of C1 inhibitor in hereditary angioedema patients undergoing invasive surgical procedures: A retrospective study. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10(1):17.

Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;109(6):395-402.

Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. Am J Manag Care 2013;19(7 Suppl):s103-10.

Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B(2) receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: The FAST-3 trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107(6):529-37.

Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: Berinert registry data. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4(5):963-71.

Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: An open-label trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108(1):49-53.

Schneider L, Hurewitz D, Wasserman R, Obtulowicz K, Machnig T, Moldovan D, et al. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: A pediatric cohort from the I.M.P.A.C.T. studies. Pediatr Allergy Immunol 2013;24(1):54-60.

ViroPharma Biologics. Monographie de produit : Cinryze[MC] (inhibiteur de C1 [humain]). Lexington, MA : ViroPharma Biologics, Inc.; 2015. Disponible à : http://www.shirecanada.com/fr/PDF/CINRYZE_PM_FR.pdf.

Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. N Engl J Med 2010;363(6):513-22.

PANZYGA[MC] – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Panzyga[MC] est une préparation liquide et stérile pour perfusion intraveineuse contenant 10 % d'immunoglobulines humaines. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsqu'il est causé par un défaut de certaines cellules du système immunitaire, il s'agit de déficit immunitaire primaire et lorsqu'il est acquis à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000.

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble caractérisé par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps présents à leur surface. Chez les adultes, il est généralement chronique et a une incidence estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants. Chez les enfants, le purpura thrombopénique immunologique apparaît sous une forme aiguë qui se résorbe en six mois pour les deux tiers d'entre eux.

Aucune publication d'études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga[MC] n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Toutefois, trois rapports d'études cliniques impliquant 91 patients ont été soumis à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis des autres organisations sur l'utilisation de Panzyga[MC] pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique. Toutefois, il existe des recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Panzyga[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobulines humaines; solution pour perfusion intraveineuse, 100 mg/ml

Date de l'avis de conformité de Santé Canada : 24 juin 2016

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

Identification numérique de drogue (DIN) : 02456087

Date de commercialisation du produit au Canada : 1 août 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, l'expert consulté est :

- D[r] Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Panzyga[MC] est une préparation liquide et stérile pour perfusion intraveineuse contenant 10 % d'immunoglobulines humaines. Il est préparé à partir de lots de plasma humain regroupant au moins 3 500 dons. Chaque millilitre de solution contient 100 mg de protéines dont au moins 96 % sont des immunoglobulines. La distribution des sous-classes d'immunoglobulines G (IgG) de Panzyga[MC] est comparable à celle du plasma humain non dénaturé. L'ajout de glycine permet de stabiliser le produit (Tableau 1). Panzyga[MC] contient une quantité d'immunoglobulines A (IgA) d'au plus 0,3 mg/ml [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 1 Composition du produit Panzyga[MC]

COMPOSANT	CONCENTRATION
Immunoglobulines G (IgG) humaines	10 % p/v
Glycine	15 mg/ml à 19,5 mg/ml
IgA	≤ 0,3 mg/ml

Source : Octapharma Canada, 2016b.

Abréviations: IgA : Immunoglobuline A; p/v : poids/volume.

Panzyga[MC] peut contenir des traces des produits utilisés lors du processus d'inactivation des pathogènes (tri-n-butyl phosphate et octoxynol) (ce processus est présenté à la section 4). Selon le fabricant, il n'y aurait pas de toxicité associée à leur présence [Octapharma Canada, 2016b].

Panzyga[MC] est offert en six formats à usage unique contenant 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 300 ml de produit. Aucun élément du conditionnement de Panzyga[MC] ne contient de latex [Octapharma Canada, 2016b].

2.2 Origine du produit

Le produit Panzyga[MC] destiné au marché canadien sera fabriquée à partir de plasma de source étasunienne collecté dans des centres approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et de plasma récupéré[25] par les États-Unis[26].

3 INDICATION

3.1 Indication

Panzyga[MC] est indiqué pour le traitement des patients atteints :

- d'un déficit immunitaire primaire;
- d'un déficit immunitaire secondaire;
- de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

[25] Le plasma récupéré est fractionné et utilisé pour produire de l'albumine, des immunoglobulines intraveineuses et d'autres produits thérapeutiques (Société canadienne du sang. Le plasma [site Web]. Ottawa, ON : Société canadienne du sang; 2016. Disponible à : https://blood.ca/fr/sang/plasma (consulté le 31 août 2016)).

[26] Information transmise par le fabricant le 15 avril 2016.

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 15 ans)

Traitement de substitution pour le déficit immunitaire

Panzyga[MC] a fait l'objet d'études chez 25 enfants âgés de 2 ans à 15 ans. Les données relatives aux paramètres pharmacocinétiques, à l'efficacité et à l'innocuité étaient comparables à celles obtenues chez des sujets adultes. Aucun ajustement de dose n'a été nécessaire pour obtenir la concentration sérique cible d'IgG [Octapharma Canada, 2016b].

Traitement du purpura thrombopénique immunologique

L'innocuité et l'efficacité de Panzyga[MC] n'ont pas été étudiées chez les enfants atteints de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

L'innocuité de Panzyga[MC] durant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été étudiée au cours des études cliniques [Octapharma Canada, 2016b].

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Les études cliniques sur Panzyga[MC] ne comprenaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si ces derniers réagissent différemment des sujets moins âgés. Les patients âgés de plus de 65 ans pourraient être exposés à un risque accru d'effets indésirables, comme des effets thromboemboliques ou des manifestations rénales aiguës [Octapharma Canada, 2016b].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Panzyga[MC] est contre-indiqué chez les patients ayant déjà eu une réaction anaphylactique ou systémique grave suite à l'administration d'une préparation d'immunoglobulines humaines et chez ceux présentant un déficit sélectif en IgA associé à la présence d'anticorps dirigés contre les IgA [Octapharma Canada, 2016b].

L'utilisation d'immunoglobulines humaines intraveineuses fait l'objet d'une importante mise en garde à propos de la possibilité d'évènements thromboemboliques, comme l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde [Octapharma Canada, 2016b].

3.3 Portrait clinique

3.3.1 Déficit immunitaire primaire

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes.

Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Les déficits immunitaires primaires traités lors des essais cliniques avec Panzyga[MC] sont le déficit immunitaire commun variable et l'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

3.3.2 Déficit immunitaire secondaire

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014]. Aucun patient atteint de déficit immunitaire secondaire n'a été traité avec Panzyga[MC] lors des essais cliniques pour lesquels la documentation a été soumise à l'INESSS.

L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction du taux d'infections et de leur gravité [Cherin *et al.*, 2016].

3.3.3 Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie caractérisée par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entrainent leur destruction par les phagocytes mononucléés. Chez l'adulte, il débute insidieusement sans évènement prédécesseur et devient généralement chronique, alors que chez l'enfant, il est passager et se résorbe en six mois chez les deux tiers d'entre eux [Provan *et al.*, 2010]. L'efficacité de Panzyga[MC] a été évaluée pour le traitement des adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Chez l'adulte, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique chronique est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Le traitement de première intention du purpura thrombopénique immunologique est l'utilisation de corticostéroïde. Compte tenu de leur capacité à augmenter rapidement la numération plaquettaire, les immunoglobulines sont utilisées pour empêcher une hémorragie ou permettre au patient de subir une intervention chirurgicale [Provan *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2007].

3.4 Avis des agences réglementaires

Panzyga[MC] a été homologué par Santé Canada en juin 2016[27]. Cependant, les agences américaines et européennes n'ont pas encore publié leurs recommandations[28] (Tableau 2).

La mise en marché de Panzyga[MC] a été autorisée en Allemagne le 24 février 2016. Panzyga[MC] est approuvé dans 16 autres pays membres de l'Union Européenne (Autriche, Danemark, Finlande, Angleterre, Suisse, Norvège, Pologne, Islande, Croatie, Portugal, Hongrie, Hollande, Italie, Lettonie, Malte, Estonie). Une demande de mise en marché de Panzyga[MC] est présentement en évaluation dans 11 autres pays européens[29].

Tableau 2 Avis des agences réglementaires du Canada, des États-Unis et d'Europe concernant les indications de Panzyga[MC].

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES HOMOLOGUÉES POUR PANZYGA[MC]
Santé Canada[†]	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire Purpura thrombopénique immunologique
FDA	Panzyga[MC] est présentement en évaluation[‡]
EMA	Panzyga[MC] n'est pas homologué[‡]
MHRA[§]	Déficit immunitaire primaire Purpura thrombopénique immunologique Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et pour qui la prophylaxie aux antibiotiques ne fonctionne pas Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélomes multiples qui n'ont pas répondu à la vaccination contre le pneumocoque Enfants et adolescents atteints du syndrome de l'immunodéficience acquise et ayant des infections bactériennes récurrentes Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques Syndrome de Guillain Barré Maladie de Kawasaki

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medecines Agency*); FDA : Food and Drug Administration; MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency de l'Angleterre.

[†] Monographie de produit canadienne : Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

[‡] Information transmise par le fabricant lors d'une rencontre ayant eu lieu à l'INESSS le 10 juin 2016. Dernière vérification faite le 15 août 2016.

[§] Monographie de Panzyga[MC] publiée en Angleterre [Octapharma, 2016].

[27] Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp (consulté le 15 août 2016).

[28] Information transmise par le fabricant lors d'une rencontre ayant eu lieu à l'INESSS le 10 juin 2016.

[29] Heads of Medicines Agencies (HMA). MRI (Mutual Recognition Information) Product Index. Product Name in the RMS: Panzyga [site Web]. Disponible à : http://mri.medagencies.org/human/product/details/46526 (consulté le 15 juillet 2016).

3.5 Orientations d'autres organisations

Aucune instruction relative à l'utilisation de Panzyga[MC] dans le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire et du purpura thrombopénique immunologique n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Cependant, il existe des recommandations qui s'appliquent à toutes les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse.

3.5.1 Déficit immunitaire primaire et secondaire

Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infection bactérienne [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent notamment l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire, telles que l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

3.5.2 Purpura thrombopénique immunologique

Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volet multiple pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à 20×10^9/l et elle peut être considérée en présence d'un purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].

Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsqu'il est en phase aiguë et qu'il est accompagné de complications hémorragiques majeures ou de saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].

La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elle suggère que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].

Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec une numération plaquettaire inférieure à 30 x 10^9/l [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

L'inactivation des pathogènes est assurée pendant le processus de fabrication de Panzyga[MC] grâce à trois étapes (Tableau 3) :

- Un traitement par solvant/détergent permet l'inactivation des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C [Octapharma Canada, 2016b].
- Une nanofiltration (20 nm) permet l'élimination des virus enveloppés et des virus non-enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19 [Octapharma Canada, 2016b].
- La chromatographie par échange d'ions permet l'élimination des virus non-enveloppés [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 3 Réduction des pathogènes pendant la fabrication de Panzyga[MC]

[redacted]	[redacted]					
	[redacted]			[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : [Octapharma Canada, 2016a].

[redacted]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

La stabilité du produit Panzyga[MC] dépend de la température à laquelle il est conservé (Tableau 4) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 4 Stabilité et conservation de Panzyga[MC]

TEMPÉRATURE	STABILITÉ
Entre 2°C et 8°C	24 mois à compter de la date de fabrication
Inférieure ou égale à 25°C	6 mois à compter du moment où il est entreposé à cette température

Source : Monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

5.2 Enjeu d'entreposage

Panzyga[MC] ne doit pas être congelé ni être exposé à la lumière [Octapharma Canada, 2016b].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Panzyga[MC] est une préparation d'immunoglobulines prête à l'emploi, qui peut être administrée uniquement par voie intraveineuse. La posologie à utiliser dépend de l'indication à traiter et du poids du patient (Tableau 5) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 5 Recommandations pour la dose et le débit de perfusion à utiliser lors de l'administration de Panzyga[MC] selon l'indication

INDICATION	DOSE (mg/Kg)	FRÉQUENCE	DÉBIT MAXIMAL (ml/Kg/min)	REMARQUE
DIP et DIS	200 à 800[*]	3 semaines ou 4 semaines	0,08[†]	Patients recevant un premier traitement depuis plus de 8 semaines.
			0,12[‡]	Patients ayant reçu 4 à 6 traitements à un intervalle de 3 à 4 semaines.
			0,14[§]	Patients ayant reçu plus de 6 traitements à un intervalle de 3 à 4 semaines.
PTI	1 000[‖]	2 jours consécutifs	0,08[†]	Le traitement peut être renouvelé en cas de rechute.

Source : Monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

[*] Avec le temps, il est possible d'adapter la posologie pour obtenir une concentration minimale d'IgG d'au moins 5 g/l et les réponses cliniques souhaitées.

[†] Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min et 0,08 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

[‡] Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min, 0,08 ml/kg/min et 0,12 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

[§] Étapes d'augmentation du débit suggérées : 0,01 ml/kg/min, 0,02 ml/kg/min, 0,04 ml/kg/min, 0,08 ml/kg/min et 0,14 ml/kg/min. Le débit initial doit être maintenu 30 minutes et il peut ensuite être augmenté graduellement à intervalles de 15 minutes à 30 minutes selon la tolérance du patient.

[‖] Dose totale de 2 000 mg/kg.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés au produit

Avant d'utiliser Panzyga[MC], il doit être amené à la température ambiante. La solution doit être homogène. Elle ne doit pas contenir de particule ou de précipité ni avoir une couleur anormale [Octapharma Canada, 2016b].

Enjeux liés à la perfusion

L'interaction de Panzyga[MC] avec d'autres médicaments est inconnue. La perfusion doit être administrée à l'aide d'un cathéter intraveineux distinct [Octapharma Canada, 2016b].

Enjeux liés à la condition du patient

Les patients doivent être bien hydratés avant d'amorcer une perfusion de Panzyga[MC]. La perfusion de Panzyga[MC] doit être administrée au débit le plus faible possible chez les

patients présentant des facteurs de risque d'évènement thromboembolique, d'insuffisance rénale et de méningite aseptique. L'administration d'une surdose peut causer une surcharge liquidienne, notamment chez les sujets âgés et ceux souffrant d'insuffisance rénale [Octapharma Canada, 2016b].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

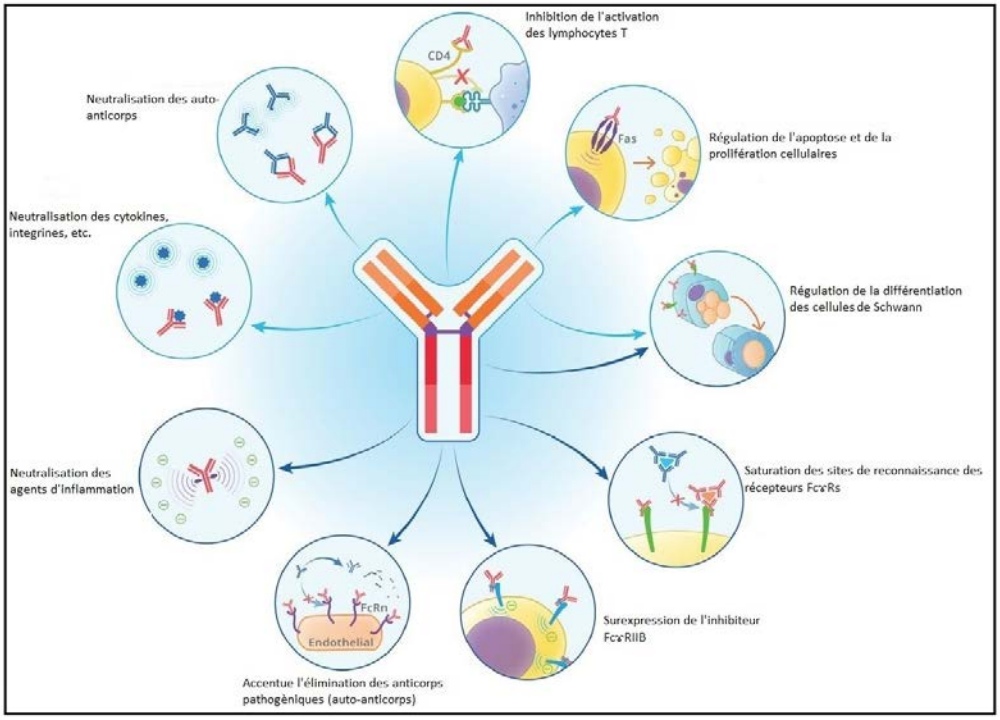
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines, renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : figure adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante Fc des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

7.2.1 Traitement du déficit immunitaire primaire

Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés chez 50 patients ayant participé à l'étude clinique NGAM-01 (NCT01012323, voir la section 8.1). Les sujets ont reçu des perfusions de Panzyga[MC] à une fréquence de trois ou quatre semaines pendant un an. Les échantillons pour l'analyse des paramètres pharmacocinétiques ont été recueillis entre la septième et la neuvième perfusion de Panzyga[MC] (Tableau 6). Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques étaient comparables chez les enfants (2 ans à 11 ans), les adolescents (12 ans à 15 ans) et les adultes (16 ans à 75 ans) [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Panzyga[MC] suivant l'administration d'une dose de 200 mg/kg à 800 mg/kg chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire.

PARAMÈTRE	INTERVALLE DE TRAITEMENT			
	3 SEMAINES (N = 21)		4 SEMAINES (N = 29)	
	MOYENNE	MÉDIANE (ÉTENDUE)	MOYENNE	MÉDIANE (ÉTENDUE)
C_{max} (g/l)	21,8*	[redacted]	17,4*	[redacted]
T_{max} (h)	3,0	[redacted]	2,5	[redacted]
ASC_{τ} (h x g/l)	7581*	[redacted]	7578*	[redacted]
C_{min} (g/l)	n.d.	[redacted]	n.d.	[redacted]
$T_{1/2}$ (jours)	36,6†	[redacted]	42,6‡	[redacted]

Source :Monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2013b].*

Abréviations : ASC_{τ} : aire sous la courbe de concentration-temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale; C_{min} : concentration minimale; n.d. : non disponible; T_{max} : temps requis pour atteindre la concentration maximale; $T_{1/2}$: temps de demi-vie.

* Valeur de la moyenne géométrique.

† N = 20.

‡ N = 27.

7.2.2 Traitement du déficit immunitaire secondaire

Aucune étude pharmacocinétique officielle de Panzyga[MC] n'a été effectuée chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire [Octapharma Canada, 2016b].

7.2.3 Traitement du purpura thrombopénique immunologique

Aucune étude pharmacocinétique officielle de Panzyga[MC] n'a été effectuée chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique [Octapharma Canada, 2016b].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Aucune publication de résultats des études cliniques évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga[MC] n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Toutefois, trois rapports d'étude clinique ont été soumis à l'INESSS. Les principaux résultats de ces études sont rapportés dans la monographie canadienne de Panzyga[MC] et sont brièvement décrits dans cette section. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 Traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire

Deux études cliniques avaient comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Panzyga[MC] dans le traitement de patients atteints de déficit immunitaire primaire. Il s'agit d'un essai prospectif à devis ouvert, multicentrique, non contrôlé et sans comparateur (NGAM-01, NCT01012323) ainsi que de l'étude de prolongation de ce dernier (NGAM-05, NCT01313507).

Pour être admissibles, les patients devaient être atteints de déficit immunitaire commun variable ou d'agammaglobulinémie liée au chromosome X et recevoir depuis au moins six mois un traitement de substitution des immunoglobulines par voie intraveineuse. Au total, 51 patients âgés de 2 ans à 65 ans ont participé à l'étude NGAM-01 (âge moyen de 26,8 ans). Le groupe de patients était composé de 18 femmes et de 33 hommes, tous caucasiens. Une dose de 200 mg/kg à 800 mg/kg de Panzyga[MC] a été administrée aux patients à un intervalle de trois semaines à quatre semaines sur une période d'un an. Le débit maximal autorisé pour l'administration de Panzyga[MC] était de 0,08 ml/kg/min. La concentration minimale d'IgG sérique était d'au moins 6,8 g/l pour les deux intervalles de traitement [Octapharma Canada, 2016b].

Le paramètre d'évaluation primaire était le taux annuel d'infections bactériennes graves par personne. Pour cette étude, la définition d'infection bactérienne grave incluait la pneumonie bactérienne, la bactériémie/sepsie, l'ostéomyélite/arthrite septique, l'abcès viscéral et la méningite bactérienne. Le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient s'est élevé à 0,08 %. Les principaux résultats de cette étude figurent dans les tableaux 7 et 8 [Octapharma Canada, 2016b].

Tableau 7 Sommaire des infections bactériennes observées chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire traités avec Panzyga[MC].

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	INFECTION BACTÉRIENNE	PATIENT, N (%)	INFECTION, N	TEMPS MÉDIAN DE RÉSOLUTION, JOUR (ÉTENDUE)	TAUX ANNUEL D'IB PAR PERSONNE (IC[*])
Enfants, 2 ans à 11 ans (N = 13)	Grave	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Autres infections[‡]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adolescents, 12 ans à 15 ans (N = 12)	Grave	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Autres infections[‡]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adultes, 16 ans à 75 ans (N = 26)	Grave	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Autres infections[‡]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tous (N = 51)	Grave	[redacted]	4	[redacted]	0,080 (0,503)[†]
	Autres infections[‡]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3,682 (5,119)[§]

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013b] et monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : IB : infection bactérienne; IC : intervalle de confiance; N : nombre.

[*] Intervalle de confiance, seule la limite supérieure est présentée.

[†] Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % unilatéral.

[‡] Survenue d'une infection, peu importe le type sévérité. N'inclut pas les infections bactériennes graves.

[§] Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % unilatéral.

Tableau 8 Sommaire des paramètres d'évaluation secondaire observés chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire.

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	ABSENCE DU TRAVAIL OU DE L'ÉCOLE		HOSPITALISATION		PRISE D'ANTIBIOTIQUE		ÉPISODE DE FIÈVRE	
	PATIENT, N (%)	JOUR*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	JOUR*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	TRAITEMENT*†, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)	PATIENT, N (%)	ÉPISODE DE FIÈVRE*, N (TAUX ANNUEL PAR PATIENT)
Enfants 12 ans à 15 ans (N = 13)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adolescents 12 ans à 15 ans (N = 12)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adultes, 16 ans à 75 ans (N = 26)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tous (N = 51)	25 (49,0)	183 (3,643)	1 (2,0)	4 (0,08)	42 (82,4)	[redacted]	11 (21,6)	[redacted]

Abréviation : N : nombre.

* Nombre total.

† Pour le traitement ou la prophylaxie.

Les effets indésirables observés à un taux supérieur à 5 % dans cette étude clinique étaient : la céphalée, la douleur abdominale, la fièvre, la nausée et la fatigue [Octapharma Canada, 2016b]. Les tableaux 9 et 10 résument les données sur les effets indésirables obtenus lors de l'étude clinique NGAM-01. [redacted] Cinq patients ont subi un effet indésirable grave pendant l'étude, mais aucun de ces effets n'a été jugé en lien avec Panzyga[MC] [Octapharma AG, 2013b].

Tableau 9 Résumé des effets indésirables observés au cours de l'étude NGAM-01 menée auprès de patients atteints de déficit immunitaire primaire.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013b].

Abréviation : N : nombre.

[*] Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

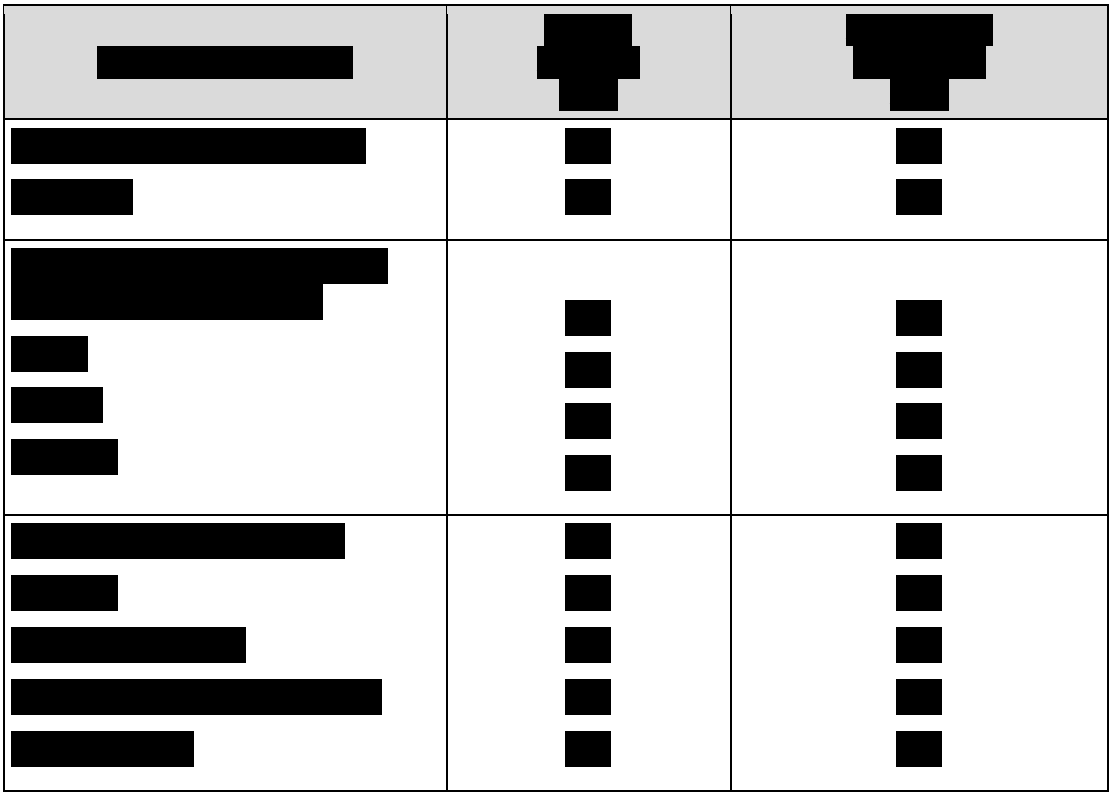
[†] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

[‡] Les effets indésirables significatifs étaient définis comme ceux menant à des résultats hématologiques et des tests de laboratoire anormaux ainsi que tout évènement menant à une intervention incluant le retrait de l'étude, la réduction de la dose et l'utilisation de la thérapie conjointe additionnelle.

[§] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

[‖] Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

Tableau 10 Effets indésirables possiblement[*] ou probablement[†] liés à Panzyga[MC] observés au cours de l'étude NGAM-01 et survenus chez au moins 2 patients.



Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013b].

Abréviations : N : nombre; n.d. : non disponible.

[*] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

[†] Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

[‡] Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

[§] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

Les sujets ayant terminé l'étude clinique NGAM-01 et ayant pu supporter une vitesse de perfusion de 0,08 ml/kg/min ont été invités à participer à une étude de prolongation (NGAM-05, NCT01313507) qui avait pour objectif de déterminer la tolérabilité de l'administration de Panzyga[MC] à un débit de 0,14 ml/kg/min. Sur les 50 patients ayant terminé l'étude clinique NGAM-01, 21 patients ont poursuivi le traitement pour une durée de trois mois, [redacted] [Octapharma Canada, 2016b].

Des 21 patients, quatre (19 %), soit deux enfants et deux adultes, ont subi des effets indésirables pouvant être possiblement[30] ou probablement[31] liés à Panzyga[MC]. Les réactions les plus fréquentes étaient la nausée (9,5 %) et la céphalée (9,5 %) [Octapharma Canada, 2016b]. Les tableaux 11 et 12 résument les données sur les effets indésirables obtenues lors

[30] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

[31] Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

de l'étude clinique NGAM-05. [Octapharma AG, 2013a].

Tableau 11 Résumé des effets indésirables observés au cours de la prolongation de l'étude clinique NGAM-01 (étude NGAM-05).

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013a].

Abréviations : N : nombre; n.d. : non disponible.

* Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

† Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

‡ Les effets indésirables significatifs étaient définis comme ceux menant à des résultats hématologiques et des tests de laboratoire anormaux ainsi que tout évènement menant à une intervention incluant le retrait de l'étude, la réduction de la dose et l'utilisation de thérapie conjointe additionnelle.

§ Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

‖ Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

Tableau 12 Effets indésirables possiblement[*] ou probablement[†] liés à Panzyga[MC] observés au cours de l'étude NGAM-05.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2013a].

Abréviation : N : nombre.

* Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

† Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

‡ Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

§ Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

8.2 Traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire secondaire.

Aucune étude évaluant l'efficacité et l'innocuité de Panzyga[MC] n'a été effectuée chez les patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.3 Traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Une étude (NGAM-02, NCT01349790) avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Panzyga[MC] pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Il s'agit d'un essai prospectif à devis ouvert, multicentrique, non contrôlé et sans comparateur [Octapharma Canada, 2016b].

Pour être admissible, les patients devaient avoir un diagnostic confirmé de purpura thrombopénique immunologique depuis au moins 12 mois et une numération plaquettaire d'au plus de 20 x 10^9/l. Il pouvait y avoir ou non présence de saignement. Au total, 40 patients âgés de 19 ans à 72 ans (âge moyen de 36,7 ans) ont participé à l'étude clinique NGAM-02. Le groupe était composé de 23 hommes (57 %) et de 17 femmes (43 %). Panzyga[MC] a été administré en deux doses de 1 g/kg pendant deux jours consécutifs (dose totale de 2 g/kg). Le débit maximal autorisé pour l'administration de Panzyga[MC] était de 0,08 ml/kg/min [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2015]. La numération plaquettaire a été mesurée du jour 1 au jour 8, puis au jour 15 et au jour 22 et l'intensité des saignements était déterminée selon l'échelle de Buchanan[32] [Buchanan et Adix, 2002]. Les 40 patients ont reçu la première dose de Panzyga[MC], mais quatre patients ont été exclus du groupe d'analyse parce qu'ils n'étaient pas éligibles à l'étude dû à des violations majeures du protocole [redacted]

Le paramètre d'évaluation primaire était l'augmentation de la numération plaquettaire à une valeur de 50 x 10^9/l ou plus dans les sept jours suivant la première perfusion de Panzyga[MC]. Le but était de démontrer que l'administration de Panzyga[MC] entraine un taux de réponse supérieur à 60 % tel qu'exigé par la FDA [2013]. Cette réponse est également utilisée comme critère d'évaluation pour d'autres préparations d'immunoglobulines [Dash *et al.*, 2014]. Des 36 patients ayant participé à l'ensemble de l'étude, 29 patients ont atteint une numération plaquettaire de 50 x 10^9/l ou plus dans les sept jours suivant la première perfusion (taux de réponse de 81 %, intervalle de confiance à 95 % de 64 % à 92 %). La moyenne de la numération plaquettaire maximale rapportée chez ces 36 patients s'est élevée à 236,9 x 10^9/l ± 205,18 x 10^9/l. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

[32] Saignement mineur : un maximum de 100 pétéchies et/ou un maximum de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses.
Saignement léger : plus de 100 pétéchies et/ou plus de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses.
Saignement modéré : plusieurs saignements visibles des muqueuses qui ne nécessitent pas d'attention médicale immédiate ni d'intervention.
Saignement sévère : saignement des muqueuses ou hémorragie interne suspectée qui nécessite une intervention médicale immédiate ou une intervention [Buchanan et Adix, 2002].

Tableau 13 Paramètres d'efficacité de Panzyga[MC] pour le traitement des patients atteints du purpura thrombopénique immunologique en fonction des niveaux de réponse.

NIVEAU DE RÉPONSE	PATIENT AYANT RÉPONDU AU TRAITEMENT (N = 36)		DÉLAI MÉDIAN DE RÉPONSE, JOUR (IC95 %)	DURÉE MÉDIANE DE LA RÉPONSE, JOUR (IC95 %)
	N (%)	IC95 %		
Réponse[*] ≥ 50 x 10^9/l (jour 1 à jour 8)	29 (80,6)[†]	65,98 à 91,81[†]	2 (1 à 2)	14[‡] (10 à 17)
Réponse alternative[§] ≥ 30 x 10^9/l (> 7 jours)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Réponse complète[‖] ≥ 100 x 10^9/l (> 7 jours)	18 (50,0)	32,92 à 67,08	[redacted]	[redacted]
Absence ou perte de réponse[¶] < 30 x 10^9/l ou apparition de saignement	15[**] (41,7)	25,51 à 59,24	[redacted]	[redacted]

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; s.o. : sans objet.

[*] Selon le paramètre d'efficacité primaire.

[†] La valeur d'efficacité primaire a aussi été analysée pour un sous-groupe de patients excluant ceux qui avaient eu une violation majeure au protocole qui aurait pu influencer la valeur du paramètre d'efficacité. Dans ce sous-groupe de 33 patients, 27 patients (81,8 %) ont répondu à Panzyga[MC] (IC95 % de 64,54 % à 93,02 %).

[‡] La durée moyenne de la réponse telle que définie selon le paramètre d'efficacité primaire était de 12,4 ± 5,8 jours.

[§] Augmentation de la numération plaquettaire supérieure ou égale à 30 x 10^9/l et au moins égale au double de la valeur mesurée avant la première perfusion. L'augmentation doit être confirmée au moins à deux occasions espacées d'une période de sept jours. Il doit y avoir absence de saignement.

[‖] Augmentation de la numération plaquettaire supérieure ou égale à 100 x 10^9/l et au moins égale au double de la valeur mesurée avant la première perfusion. L'augmentation doit être confirmée au moins à deux occasions espacées d'une période de sept jours. Il doit y avoir absence de saignement.

[¶] Numération plaquettaire inférieure à 30 x 10^9/l ou augmentation de la numération plaquettaire équivalente à moins de deux fois celle mesurée avant la première perfusion ou présence de saignement. La valeur de la numération plaquettaire doit être confirmée à deux occasions espacées d'une période d'un jour.

[**] La valeur inclut les patients qui n'ont pas répondu au traitement en plus des patients qui ont répondu au traitement et qui ont ensuite eu une détérioration de leur numération plaquettaire ou une apparition de saignement.

Tableau 14 Évolution des saignements globaux des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique à la suite du traitement avec Panzyga[MC]

INTENSITÉ DES SAIGNEMENTS GLOBAUX	PATIENT, N (%)		
	0 h À 24 h AVANT LA PREMIÈRE PERFUSION (N = 36)	JOUR 8 (N = 34)[*]	JOUR 22 (N = 36)
Aucun	13 (36,1)	31 (91,2)	[redacted]
Mineur[†]	[redacted]	2 (5,9)	[redacted]
Léger[‡]	[redacted]	1 (2,9)	[redacted]
Modéré[§]	[redacted]	0	[redacted]
Sévère[‖]	[redacted]	0	[redacted]

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de produit [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviation : N : nombre de patients.

[*] Données manquantes pour deux patients.

[†] Maximum de 100 pétéchies et/ou un maximum de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses [Buchanan et Adix, 2002].

[‡] Plus de 100 pétéchies et/ou plus de cinq ecchymoses ayant un diamètre supérieur à 3 cm. Aucun saignement des muqueuses [Buchanan et Adix, 2002].

[§] Plusieurs saignements visibles des muqueuses qui ne nécessitent pas d'attention médicale immédiate ou d'intervention [Buchanan et Adix, 2002].

[‖] Saignement des muqueuses ou hémorragie interne suspectée qui nécessitent une intervention médicale immédiate ou une intervention [Buchanan et Adix, 2002].

Les effets indésirables observés à un taux supérieur à 5 % dans cette étude clinique étaient : la céphalée, la fièvre, la nausée, le vomissement, l'étourdissement et l'anémie [Octapharma Canada, 2016b]. Les tableaux 15 et 16 résument les données sur les effets indésirables obtenus lors de l'étude clinique NGAM-02 [Octapharma AG, 2015].

[redacted] Un effet indésirable était associé à Panzyga[MC], soit une méningite aseptique d'intensité modérée [redacted] [Octapharma Canada, 2016b; Octapharma AG, 2015].

[redacted]

[redacted] [Octapharma AG, 2015].

[redacted]

[redacted] [Octapharma AG, 2015].

Tableau 15 Résumé des effets indésirables observés au cours de l'étude portant sur l'innocuité de Panzyga[MC] dans le traitement de patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Sources : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015] et monographie de Panzyga[MC] [Octapharma Canada, 2016b].

Abréviation : n.d. : non disponible.

[*] Nombre total de patients inclus dans l'étude clinique.

[†] Nombre total de perfusions administrées pendant l'étude clinique.

[‡] Effets indésirables non graves et qui ont nécessité soit un changement de dose ou de produit ou une autre action ou une thérapie additionnelle.

[§] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

[‖] Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

Tableau 16 Effets indésirables possiblement[*] ou probablement[†] liés à Panzyga[MC] observés au cours de l'étude NGAM-02 et survenus chez au moins deux patients.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : rapport d'étude clinique [Octapharma AG, 2015].

Abréviation : N : nombre.

[*] Un effet indésirable était jugé possiblement lié à Panzyga[MC] si le rapport contenait suffisamment d'information pour accepter la relation causale (pas impossible).

[†] Un effet indésirable était jugé probablement lié à Panzyga[MC] si le rapport incluait des bonnes raisons et suffisamment d'information pour envisager la relation causale (concevable).

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Mises en garde sur l'utilisation de préparations d'immunoglobulines

L'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- de la possibilité qu'elles contiennent des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et, le cas échéant, provoquer la destruction de globules rouges et, dans de rares cas, l'hémolyse;
- des cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;
- du risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lors de l'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines contenant du sucrose;
- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire même un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité d'interférence avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes

érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entrainer un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [Octapharma Canada, 2016b].

8.4.2 Avis d'Héma-Québec

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associée à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses. Cet avis souligne que l'hémolyse a été principalement rapportée chez les patients de groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2 g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.3 Avis de Santé Canada

Récemment, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'évènements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

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

Il s'agit de la première demande d'ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour Panzyga[MC]. D'autres préparations d'immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse figurent sur cette liste : Gammagard S/D[MC] (Shire Pharma Canada), Gammagard Liquid[MC] (Shire Pharma Canada), Privigen[MC] (CSL Behring), Octagam[MC] (Octapharma Canada) et Gamunex[MC] (Grifols Canada). Cependant, les indications approuvées par Santé Canada diffèrent selon la préparation choisie. Une comparaison de ces préparations d'immunoglobulines est présentée au tableau 17.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de leur utilisation dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique) et du purpura thrombopénique immunologique sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Panzyga[MC] est exempt de sel et de sucre [Octapharma Canada, 2016b]. Selon le fabricant son prix de vente constituerait une valeur ajoutée.

Tableau 17 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC*]	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PIDC, SGB	DIP, DIS, PTI, PIDC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†]
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10[§]	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004[‖]	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml[‖] glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml[‖]	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14[‖]	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1- fractionnement 2- traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250[‖]	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016b; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; S/D : solvant/détergent; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

[*] Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

[†] Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

[‡] Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

[§] Après reconstitution.

[‖] Pour une solution à 10 %.

12 IMPACTS BUDGÉTAIRES

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Panzyga[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, d'un déficit immunitaire secondaire et de purpura thrombopénique immunologique. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon un avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses, bien que ces produits ne soient pas identiques et qu'ils se distinguent par certaines caractéristiques, ils sont considérés comme interchangeables pour la majorité des indications et des patients.
- Les principaux comparateurs retenus sont les immunoglobulines intraveineuses inscrite à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit : Gammagard Liquid[MC], Gammagard S/D[MC], Gamunex[MC], Privigen[MC] et Octagam[MC].
- Le prix soumis de Panzyga[MC] est de [redacted] $ par gramme alors que le prix moyen pondéré de l'ensemble des comparateurs est de [redacted] $ par gramme[33].
- En 2015, selon Héma-Québec, la quantité annuelle d'immunoglobulines intraveineuses utilisée au Québec était de [redacted] g.
- Basé sur les données de la Société canadienne du sang, le marché des immunoglobulines intraveineuses devrait augmenter annuellement de 4,75 %, 5 % et 5,25 % pour les trois prochaines années suivant l'ajout potentiel de Panzyga[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Il est estimé que Panzyga[MC] pourrait détenir [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché détenues par l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Ces parts de marché proviendraient à part égale des principaux comparateurs mentionnés ci-haut.
- 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 17 réfère aux coûts liés à l'usage actuel des immunoglobulines intraveineuses qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout de Panzyga[MC] en plus de ceux de ses comparateurs à la suite d'une répartition des parts de marché.

[33] En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

Tableau 17 Impact budgétaire de l'ajout de Panzyga[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire, d'un déficit immunitaire secondaire ou de purpura thrombopénique immunologique

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nouveau scénario				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	-2 248 703 $	-4 722 275 $	-7 455 291 $	**-14 426 269 $**
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			-21 521 206 $
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			-6 280 325 $

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Panzyga[MC] pourrait réduire les coûts en immunoglobulines intraveineuses d'environ 14 426 269 $ pour les trois premières années.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Panzyga[MC]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Panzyga[MC] demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ L'analyse d'impact budgétaire est positive. Si le prix de vente utilisé lors de l'évaluation de l'impact budgétaire demeure inchangé, des impacts financiers positifs sont anticipés pour le réseau de la santé.
- ✓ Panzyga[MC] est indiqué pour les déficits immunitaires primaires et secondaires ainsi que pour le purpura thrombopénique immunologique. Il n'est pas indiqué pour les maladies neurologiques. Une mise en garde est faite concernant la possibilité que ce produit soit utilisé hors indication.
- ✓ Le débit de perfusion élevé pour certaines indications constitue une valeur ajoutée.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Panzyga[MC]

FORCES	LIMITES
Déficit immunitaire primaire	
NGAM-01 (NCT01012323) [Octapharma AG, 2013b]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective. ▪ 50 sujets ont complété l'étude. ▪ Phase III.	▪ Étude non contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ Étude à devis ouvert.
NGAM-05 (NCT01313507) [Octapharma AG, 2013a]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective.	▪ Étude de prolongation d'une étude clinique de phase III (NGAM-01). ▪ Étude à devis ouvert. ▪ Étude non-contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ Un des critères de sélection des 21 patients choisis était qu'ils devaient bien tolérer la perfusion à 0,08 ml/kg/min faite pendant l'étude NGAM-01.
Purpura thrombopénique immunologique	
NGAM-02 (NCT01349790) [Octapharma AG, 2015]	
▪ Étude multicentrique. ▪ Étude prospective. ▪ Phase III.	▪ Étude à devis ouvert. ▪ Étude non-contrôlée et sans groupe comparateur. ▪ 9 des 40 patients n'ont pas complété l'étude. ▪ L'étude devait comporter 80 patients, mais le recrutement a été arrêté à 40 patients dû au déménagement de l'usine de fabrication de Panzyga[MC].

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Overview of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Technology Overview 50. Ottawa, ON : ACMTS / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/298_Intravenous_Immunoglobulin_CIPD_to_e.pdf.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013;174(2):203-11.

American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf.

Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.

BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Buchanan GR et Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr 2002;141(5):683-8.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. Autoimmun Rev 2016;15(1):71-81.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

Dash CH, Gillanders KR, Stratford Bobbitt ME, Gascoigne EW, Leach SJ. Safety and efficacy of Gammaplex® in idiopathic thrombocytopenic purpura (ClinicalTrials.gov - NCT00504075). PLoS One 2014;9(6):e96600.

Food and Drug Administration (FDA). Final review memo of original BLA efficacy supplement seeking a new indication – Chronic ITP. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-bio-gen/documents/document/ucm343981.pdf.

Héma-Québec. Circulaire. Lancement de IGIVnex^MC. HQ-06-029. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2006. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/06-029.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179(2):146-60.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013.

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Octapharma. Summary of product characteristics: Panzyga^MC. Manchester, Royaume-Uni : Octapharma Ltd.; 2016. Disponible à : http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1456464618777.pdf.

Octapharma AG. Prospective, open-label, non-controlled, multicenter, phase III clinical study to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) in primary immune thrombocytopenia. (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2015.

Octapharma AG. Clinical study to evaluate the safety and tolerability of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) administered at high infusion rates to patients with primary immunodeficiency diseases (extension of study NGAM-01). (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2013a.

Octapharma AG. Clinical study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics and safety of immunoglobulin intravenous (human) 10 % (NewGam) in patients with primary immunodeficiency diseases. (Rapport d'étude clinique. Document confidentiel). Lachen, Suisse : Octapharma AG; 2013b.

Octapharma Canada. Demande d'examen d'un médicament thérapeutique : Panzyga[MC]. Document confidentiel. Toronto, ON : Octpharma Canada Inc.; 2016a.

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016b. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;1(8541):1075-7.

Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php.

OCTAGAM[MC] 10% – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, qui se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes entrainant la destruction des plaquettes par la rate. Son taux d'incidence est estimé à 4,8 cas pour 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas pour 100 000 habitants chez les adultes.

Octagam[MC] 10% est une préparation d'immunoglobulines G humaines, approuvée au Canada pour le traitement des patients affectés par un syndrome d'immunodéficience primaire ou secondaire, des cas modérés à graves du syndrome de Guillain-Barré chez les adultes et les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Bien que des données pharmacocinétiques n'aient pas été établies chez ces derniers patients, l'efficacité et l'innocuité d'Octagam[MC] 10% ont été analysées et confortées par Santé Canada.

À la lumière des résultats d'études cliniques, des rapports officiels des organismes réglementaires nationaux et internationaux et des articles scientifiques publiés, les informations recueillies sur Octagam[MC] 10% ont démontré son efficacité, sa tolérabilité et son innocuité chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique.

Par ailleurs, du fait de sa teneur en maltose (10 %) et en immunoglobulines A (0,2 mg/ml), des réserves ont été émises sur l'utilisation du produit Octagam[MC] 10% chez les patients diabétiques et les patients ayant une hypersensibilité aux immunoglobulines A.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Octagam[MC] 10%

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline intraveineuse (humaine); Solution pour perfusion, 100 mg/ml

Date de l'avis de conformité de Santé Canada : 13 février 2012

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 3 novembre 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 02380145

Date de commercialisation du produit au Canada : 4 avril 2013

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Un millilitre d' Octagam[MC] contient 100 mg de protéines constituées d'au moins 96 % d'immunoglobulines G (IgG) (Tableau 1).

Tableau 1 Composition quantitative du produit Octagam[MC] 10%

COMPOSANT	QUANTITÉ DANS 1 mL
IgG	≥ 96 mg
Maltose	90 mg
Triton X-100	5 µg
TNBP	1 µg
Eau pour injection	1 ml
IgA	≤ 0,4 mg

Source : Monographie d'Octagam[MC] 10% [Octapharma Canada, 2014].

Abréviations: IgA: immunoglobuline A, IgG: Immunoglobuline G; TNBP: tri (n-butyl) - Phosphate

Le produit Octagam[MC] 10% ne contient pas de latex[34].

Le produit Octagam[MC] 10% est distribué en quatre formats de 2 g, 5 g, 10 g, et 20 g contenus respectivement dans des flacons de 20 ml, 50 ml, 100 ml et 200 ml [Octapharma Canada, 2014].

2.2 Origine du produit

Chaque préparation d'Octagam[MC] 10% provient d'un bassin contenant au moins 3 500 dons de plasma humain frais congelé. Octagam[MC] 10 % est fait à partir des dons de plasma provenant des États-Unis et collectés dans les centres approuvés par la Food and Drug administration (FDA)[35].

3 INDICATION

3.1 Indication

Octagam[MC] 10%, est indiqué pour les patients atteints d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) présentant un risque hémorragique élevé et les patients devant subir une intervention chirurgicale, afin de corriger leur nombre de plaquettes sanguines [Octapharma Canada, 2014]. De plus, depuis le 3 novembre 2016, Octagam[MC] 10% est également indiqué pour les syndromes d'immunodéficience primaire et secondaire et les cas modérés à graves du syndrome de Guillain-Barré chez les adultes[36].

[34] Communication personnelle du fabricant le 28 septembre 2016.
[35] Communication personnelle du fabricant le 20 juillet 2016.
[36] Avis de conformité concernant un supplément à une présentation de drogue nouvelle émis par Santé Canada le 3 novembre 2016 (Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp).

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Aucune donnée spécifique aux patients âgés de moins de 18 ans n'est disponible pour Octagam[MC] 10% [Octapharma Canada, 2014].

Femme enceinte et femme qui allaite

L'innocuité d' Octagam[MC] 10% chez la femme enceinte et celle qui allaite n'ont pas été établies [Octapharma Canada, 2014].

Gériatrie

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus ayant fait l'objet d'essais cliniques est limité [Octapharma Canada, 2014].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Octagam[MC] 10 % est contre-indiqué pour les patients :

- présentant une hypersensibilité à ce médicament, ou à un des ingrédients de sa formulation, ou à un composant du récipient;
- qui ont des antécédents de réaction allergique à une préparation contenant des immunoglobulines humaines ou à un des composants du produit Octagam[MC] 10%;
- qui présentent un déficit en immunoglobulines A (IgA) avec production connue d'anticorps anti-IgA [Octapharma Canada, 2014].

Avant l'utilisation du produit, les facteurs de risque suivants doivent être identifiés chez le patient : l'insuffisance rénale préexistante, le diabète, l'hypovolémie, la surcharge pondérale, les médications néphrotoxiques concomitantes et l'âge de 64 ans et plus [Octapharma Canada, 2014].

3.3 Portrait clinique

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, et pour laquelle les corticostéroïdes représentent le traitement de première intention. Lorsque l'hémorragie s'amplifie, l'utilisation des immunoglobulines est indiquée. Le purpura thrombopénique immunologique se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes, qui entrainent la destruction des plaquettes par la rate [Marti-Carvajal *et al.*, 2009]. Sous sa forme chronique, cette affection peut susciter une baisse anormale du nombre de plaquettes sanguines pouvant aller en dessous de 20×10^9 plaquettes par litre de sang [Robak *et al.*, 2010]. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a déclaré 6 090 adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique chronique et 268 cas aigus chez les enfants. L'incidence du purpura thrombopénique immunologique est estimée à 4,8 cas sur 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas sur 100 000 habitants chez les adultes [Blackhouse, 2008]. Des études réalisées chez les adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique ont démontré l'efficacité des immunoglobulines G administrées par voie intraveineuse en guise de traitement [Robak *et al.*, 2010; Varga *et al.*, 2006].

3.4 Avis des agences réglementaires

Octagam[MC] 10% a initialement été homologué par Santé Canada en 2012 pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Depuis le

3 novembre 2016, Octagam[MC] 10% est également approuvé par Santé Canada pour les syndromes d'immunodéficience primaire et secondaire et les cas modérés à graves du syndrome de Guillain-Barré chez les adultes[37]. Octagam[MC] 10% est également approuvé pour différentes indications aux États-Unis et dans plusieurs pays européens (Tableau 2).

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada*	Purpura thrombopénique immunologique chronique, syndromes d'immunodéficience primaire et secondaire et les cas modérés à graves du syndrome de Guillain-Barré chez les adultes[38]
FDA [2014]	Purpura thrombopénique immunologique chronique
EMA [2012]	Déficit immunitaire primaire ▪ Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales ▪ Déficit immunitaire commun d'expression variable ▪ Déficit immunitaire combiné sévère ▪ Syndrome de Wiskott Aldrich Déficit immunitaire secondaire ▪ Leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes ▪ Infection par le VIH en pédiatrie Purpura thrombopénique immunologique Avant une opération chirurgicale Syndrome de Guillain-Barré La greffe de moelle osseuse allogénique
MHRA [2011]	Déficit immunitaire primaire ▪ Agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales ▪ Déficit immunitaire commun d'expression variable ▪ Déficit immunitaire combiné sévère Déficit immunitaire secondaire ▪ Leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes ▪ Infection par le VIH en pédiatrie Purpura thrombopénique immunologique

[37] Avis de conformité concernant un supplément à une présentation de drogue nouvelle émis par Santé Canada le 3 novembre 2016 (Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp).
[38] Ibid.

	Avant une opération chirurgicale Syndrome de Guillain-Barré La greffe de moelle osseuse allogénique Maladie de Kawasaki Polyradiculo-neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais European Medecines Agency); FDA : Food and Drug Administration, MHRA; Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (Angleterre)

* En attente de l'homologation pour le traitement des patients atteints de polyradiculo-neuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC).

3.5 Orientations d'autres organisations

En 2013, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a émis un avis sur l'utilisation du produit Octagam[MC] 10 %. Cet avis souligne d'une part, la présence de maltose dans Octagam[MC] comme un élément préoccupant quant à son impact sur les patients diabétiques (possibilité de fausser les résultats de la glycémie par la présence du maltose pouvant causer des conséquences graves chez les patients). D'autre part, l'avis relève la présence d'une teneur élevée en immunoglobulines A dans le produit, ce qui pourrait augmenter le risque et l'intensité des effets indésirables.

Purpura thrombopénique immunologique

Il existe des recommandations faites par d'autres organisations qui s'appliquent à toutes les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Le traitement des patients atteints du purpura thrombopénique immunologique a fait l'objet de recommandations émises par les institutions nommées ci-dessous :

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à 20 x 10^9/l et en cas de purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].
- Le réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples, pour le traitement des patients atteints du purpura thrombopénique immunologique en phase aiguë et qui ont des complications hémorragiques majeures ou des saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].
- La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elles suggèrent que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].

- Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec un nombre de plaquettes inférieur à 30 x 10^9/l [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Octagam[MC] 10% est soumis à une double inactivation des virus (Tableau 3). Deux procédés établis sont intégrés à son processus de fabrication, à savoir la méthode solvant-détergent et un traitement pH 4 spécifique [Octapharma Canada, 2014]. À ces étapes s'ajoute le fractionnement à l'éthanol à froid, qui constitue une étape importante du processus de fabrication en induisant également la réduction des pathogènes [FDA, 2014].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication du produit Octagam[MC] 10%

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})				
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	VIH - 1	VPR	VSB	VEM	PVP
Fractionnement à l'éthanol à froid	≥ 4,81	≥ 6,28	≥ 7,13	≥ 7,13	≥ 6,53
Traitement solvant-détergent	≥ 4,93	5,23	≥ 6,77	Sans objet	
Traitement spécifique pH 4	≥ 4,33	≥ 6,71	6,71	5,07	< 1*
Réduction totale	≥ 14,07	≥ 18,22	≥ 20,61	≥ 12,20	≥ 6,53

Source : FDA, 2014.

Abréviations : VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine-1; VPR : Virus pseudorabique (Pseudorabies virus); VSB : Virus Sindbis; VEM : Virus de l'encéphalomyélite murine; PVP : Parvovirus porcin.

*Non calculé pour le facteur de réduction totale logarithmique en base 10.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Le produit Octagam[MC] 10% peut être conservé à une température entre 2°C et 8°C pendant 24 mois à compter de la date de fabrication. Le produit peut être conservé à une température de 25°C pendant un maximum de neuf mois [Octapharma Canada, 2016a].

5.2 Enjeu d'entreposage

Le produit Octagam[MC] 10% ne doit être ni congelé, ni exposé à la lumière [Octapharma Canada, 2014].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Purpura thrombopénique immunologique

L'administration du produit Octagam[MC] 10% se fait par voie intraveineuse à un débit initial de 1 mg/kg/minute (0,01 ml/kg/minute) pendant les trente premières minutes. Si le produit

est bien toléré, le débit peut être progressivement augmenté pour atteindre un seuil maximum de 12 mg/kg/minute (0,12 ml/kg/minute). Pour effectuer le traitement immunomodulateur du purpura thrombopénique immunologique, il est recommandé d'administrer une dose totale de 2 g/kg au patient. Celle-ci doit être répartie en deux doses de 1 g/kg (10 ml/kg) sur deux jours consécutifs. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 20 minutes après l'administration du produit [Octapharma Canada, 2014].

Syndrome de Guillain-Barré

Sur la base des données tirées d'un examen systématique des immunoglobulines intraveineuses, la dose totale d' Octagam 10% pourrait être de 2 g/kg (20 ml/kg) administrée en doses fractionnées sur deux à cinq jours consécutifs [Octapharma Canada, 2016a].

Traitement de remplacement dans les immunodéficiences primaires

Des doses variant entre 100 mg/kg et 600 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines sont recommandées [Octapharma Canada, 2016a].

Traitement de remplacement dans les immunodéficiences secondaires

La dose recommandée est de 0,2 à 0,4 g/kg de poids corporel toutes les 3 à 4 semaines [Octapharma Canada, 2016a].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Le produit Octagam^{MC} 10% doit être porté à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation. Il ne peut être utilisé s'il contient des particules ou présente une coloration anormale. Certains effets indésirables graves du médicament peuvent être imputables au débit de perfusion. Par ce fait, la diminution du débit ou l'arrêt de la perfusion entraine généralement la disparition rapide des symptômes [Octapharma Canada, 2014].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

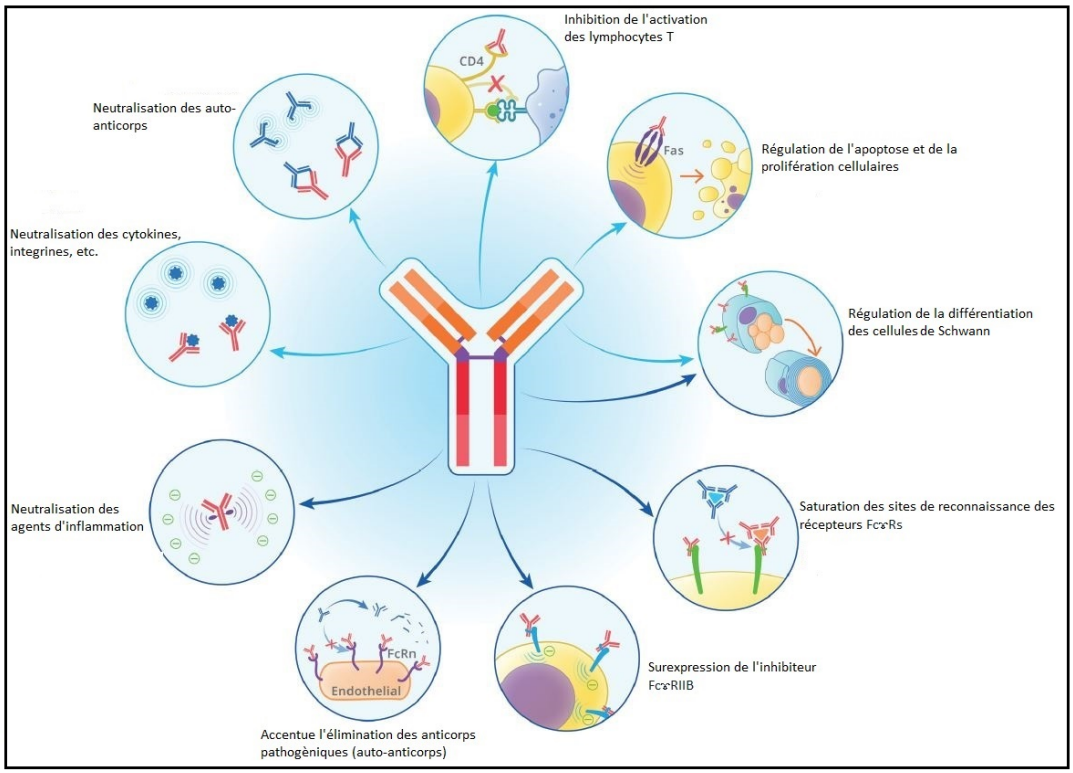
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en recouvrant un agent pathogène ou une particule étrangère. De ce fait, la région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1 [Nikolov *et al.*, 2016].

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des IgG pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : figure adaptée de l'article de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante (Fc) des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Octagam[MC] 10% n'a pas fait l'objet d'une étude formelle chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. Toutefois des données de pharmacocinétique ont été générées pour Octagam[MC] 5% chez des patients atteints de déficits immunitaires primaires. La différence de concentration entre les deux produits ne permet néanmoins pas de faire valoir ces données pour le produit Octagam[MC] 10%.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Une seule étude menée sur Octagam[MC] 10% a été repérée tandis que plusieurs études ont été repérées sur l'utilisation d'Octagam[MC] 5%. Cependant, ces études ne seront pas considérées dans cet avis.

8.1 Étude NCT00426270[39] portant sur le traitement du purpura thrombopénique immunologique : Robak et ses collaborateurs [2010]

L'efficacité et l'innocuité d'Octagam[MC] 10% ont été établies lors d'une étude prospective de phase III [Robak *et al.*, 2010]. L'étude a été menée auprès de 116 patients affectés par le purpura thrombopénique immunologique et comptant un nombre de plaquettes inférieur ou égale à 20 x 10^9 /l. Les patients étaient répartis en deux cohortes dont l'une constituée de 66 patients atteints du purpura thrombopénique immunologique chronique (cohorte 1) et la seconde de 49 patients ayant reçu le diagnostic dans les six mois précédant l'étude.

Le paramètre d'efficacité primaire consistait à l'obtention d'un nombre de plaquettes supérieur ou égal à 50 x 10^9 /l, en réponse au traitement d'Octagam[MC] 10%. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le temps nécessaire pour observer une réponse clinique, le nombre maximal de plaquettes obtenu, l'intensité du saignement et la stabilité du nombre de plaquettes en réponse au traitement. Afin d'établir l'intensité du saignement chez les patients, les investigateurs ont utilisé une échelle comportant six points d'évaluation : aucun saignement, saignement mineur, saignement léger, saignement modéré, saignement sévère, saignement menaçant le pronostic vital ou fatal [Robak *et al.*, 2010; Buchanan et Holtkamp, 1984].

Efficacité d'Octagam[MC] 10%

Dans les deux cohortes, une réponse clinique a été observée dans les six jours suivants l'administration de la dose initiale d'Octagam[MC] 10%. Le paramètre d'efficacité primaire a été rencontré par 80 % des patients (IC95 % : 72,7 % - 87,3 %), se traduisant par l'élévation du nombre de plaquettes à une valeur supérieure ou égale à 50 x 10^9/l. Le délai médian avant l'obtention d'une réponse clinique était de 2 jours (de 1 jour à 6 jours). La réponse clinique moyenne était similaire chez les patients des deux cohortes. La durée médiane de la réponse clinique était de 12 jours (de 1 jour à 79 jours), tandis que sa durée moyenne était de 24,1 jours.

La moyenne du nombre maximal de plaquettes s'élevait à 221,6 x 10^9/l ± 142,7 x 10^9/l chez tous les patients et à 238,7 x 10^9/l ± 132,9 x 10^9/l chez ceux atteignant une réponse clinique. La médiane du nombre maximal de plaquettes était de 204 x 10^9/l (9 x 10^9 à 702 x 10^9/l chez tous les patients et de 217 x 10^9/l (53 x 10^9 à 702 x 10^9/l) chez les patients manifestant une réponse clinique.

Au début de l'étude, 85 patients sur 116 (73,9 %) présentaient des saignements : sévères chez un patient, modérés chez 19 patients, légers chez 25 patients et mineurs chez 40 patients. Au septième jour après le traitement, les saignements s'étaient complètement arrêtés chez 75 % (64 patients) d'entre eux [Robak *et al.*, 2010].

[39] ClinicalTrials.gov. Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Octagam 10% in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2014. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00426270.

Tolérabilité et innocuité d'Octagam[MC] 10%

Des effets indésirables apparus lors du traitement ont été notés chez 101 patients (87,1 %), soit 83,3 % des patients affectés par le purpura thrombopénique immunologique chronique (cohorte 1) et 93,9 % des patients nouvellement affectés par la maladie (cohorte 2). Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 22,4 % des patients de la cohorte 2 et 4,5 % des patients de la cohorte 1. Au cours de l'étude, aucun effet indésirable n'a été fatal. Des effets indésirables liés à Octagam[MC] 10% ont été rapportés chez 55,2 % patients (Tableau 4).

Neuf patients ont eu des résultats négatifs au test de Coombs avant l'administration du traitement d'Octagam[MC] 10% qui sont devenus positifs après l'administration des immunoglobulines. Parmi ceux-ci, un seul cas d'hémolyse a été rapporté au cours de l'étude, mais, selon les investigateurs, il n'était pas associé au traitement [Robak *et al.*, 2010].

Tableau 4 Effets indésirables liés à Octagam[MC] 10% chez les patients atteints de PTI

EFFETS INDÉSIRABLES*	PTI CHRONIQUE (N = 66)	PTI NOUVEAU (N = 49)	TOTAL (N = 116)‡
Céphalée	16 (24,2 %)	13 (26,5 %)	29 (25,0 %)
Pyrexie	14 (21,2 %)	3 (6,1 %)	17 (14,7 %)
Tachycardie	7 (10,6 %)	6 (12,2 %)	13 (11,2 %)
Hypertension	3 (4,5 %)	2 (4,1 %)	5 (4,3 %)
Bradycardie	3 (4,5 %)	1 (2 %)	4 (3,4 %)
Frissons	3 (4,5 %)	1 (2 %)	4 (3,4 %)
Nausée	3 (4,5 %)	1 (2 %)	4 (3,4 %)
Vomissement	3 (4,5 %)	1 (2 %)	4 (3,4 %)
Élévation de la tension artérielle	1 (1,5 %)	2 (4,1 %)	3 (2,6 %)
Diminution du nombre des globules blancs	2 (3 %)	1 (2 %)	3 (2,6 %)

Source : Tableau adapté tiré de l'article de Robak *et al.*, 2010.

Abréviations : EI : effets indésirables; PTI : purpura thrombopénique immunologique.

* Termes privilégiés de la MedDRA[40], de l'anglais Medical Dictionary for Regulatory Activities.

‡ Un sujet n'était pas atteint du purpura thrombopénique immunologique et n'a eu aucun effet indésirable lié au traitement.

[40] MedDRA est un dictionnaire médical pour les affaires réglementaires. Il a été développé par ICH (International Council for Harmonization) afin de faciliter un partage international des informations réglementaires, relatives aux produits médicaux destinés aux humains.

8.2 Autres considérations d'innocuité

8.2.1 Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

En 2016, un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) fait état du nombre d'incidents et d'accidents liés à l'administration de produits sanguins stables pendant l'année 2012. Sur 384 déclarations d'accidents reliés à l'administration de ces produits, 244 (84,1 %) sont associées à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse [INSPQ, 2016].

8.2.2 Hémolyse ou anémie hémolytique

L'hémolyse a été rapportée comme un effet indésirable généralement lié aux traitements d'immunoglobulines. Cependant, sa fréquence est plus élevée chez les patients ayant un groupe sanguin autre que le groupe O. Afin de prévenir des cas d'hémolyse, il est souhaitable de demander aux patients de signaler tout changement de couleur de leur urine, de surveiller de près tout changement de leur taux d'hémoglobine, et de demander des analyses additionnelles pour confirmer le diagnostic d'hémolyse lorsqu'une chute significative du taux d'hémoglobine est constatée [Héma-Québec, 2009]. Bien que des cas d'anémie hémolytique ou d'hémolyse ont été associés à Octagam^{MC} 10 %, ils étaient, selon la monographie, pour la plupart, non graves et circonscrits [Octapharma Canada, 2014].

8.2.3 Évènements thrombotiques

En 2014, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'évènements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014]. Des évènements thrombotiques, tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose des veines profondes peuvent survenir pendant l'utilisation des préparations à base d'immunoglobulines, telles que le produit Octagam^{MC} 10% [Octapharma Canada, 2014].

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

Tels que présentés dans le tableau 5, les produits équivalents au produit Octagam^{MC} 10% qui figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Gammagard Liquid^{MC} (Shire Pharma Canada ULC), Gammagard S/D^{MC} (Shire Pharma Canada ULC), Privigen^{MC} (CSL Behring) et Gamunex^{MC} (Grifols Canada). De plus, Panzyga^{MC} (Octapharma Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Tableau 5 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de PANZYGA[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC]*	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PDIC, SGB	DIP, DIS, PTI, PDIC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents† Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents†
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10§	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004‖	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml‖ glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml‖	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14‖	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1 – fractionnement 2 - traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250‖	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016b; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

* Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

† Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

‡ Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

§ Après reconstitution.

‖ Pour une solution à 10 %

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de moelle osseuse allogénique) et du purpura thrombopénique auto-immun sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Le mode de fabrication d'Octagam^{MC} 10% inclut une étape supplémentaire de vérification de la teneur en facteur XI activé (FXIa) grâce à l'utilisation d'un test validé de génération de la thrombine[41]. Toutefois, Octagam^{MC} 10% contient du maltose et une concentration en IgA de 200 mg/ml [Stein, 2010].

[41] Communication personnelle du fabricant information fournie le 13 juillet 2016.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Octagam^{MC} 10%

La recommandation de l'INESSS

- X 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'Octagam^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ La présence de facteur XI activé (FXIa) constitue un enjeu clinique important. En réponse à cette préoccupation, le mode de fabrication d' Octagam^{MC} inclut une étape de vérification de la teneur en FXIa.
- ✓ Le débit de perfusion du produit constitue un enjeu clinique.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation du produit Octagam^{MC} 10%

FORCES	LIMITES
Robak et ses collaborateurs [2010]	
▪ Étude prospective et multicentrique de phase III ▪ Deux cohortes avec deux niveaux d'intensité de la maladie	▪ Étude non contrôlée ▪ Les participants à l'étude sont uniquement des adultes ▪ Tolérabilité évaluée sur la base du produit Octagam^{MC} 5% qui détient une concentration différente ▪ Absence de données sur la pharmacocinétique du produit

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.

Blackhouse G, Xie F, Campbell K, Assasi N, Gaebel K, Levine M, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Economic and health service impact analyses. Technology Report 112. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0298b_IVIG_ITP_tr_e.pdf.

Buchanan GR et Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6(4):355-61.

European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report: Review under article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004. Octagam and associated names. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1309. Londres, Angleterre : EMA; 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/05/WC500143742.pdf (consulté le 1 août 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Octagam 10% [Immune Globulin Intravenous (Human)] liquid solution for intravenous administration. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm064946.pdf (consulté le 1 août 2016).

Héma-Québec. Circulaire. Hémolyse associée à l'administration d'IGIV. HQ-09-006. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2009. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/09-006.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, Qc : INSPQ, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(12):1993-7.

Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD007722.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Octagam intravenous immunoglobulin 5% and 10%: Licence suspensions lifted [site Web]. Londres, Angleterre : MHRA; 2011. Disponible à : https://www.gov.uk/drug-safety-update/octagam-intravenous-immunoglobulin-5-and-10-licence-suspensions-lifted (consulté le 1 août 2016).

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Octapharma Canada. Product Monograph: OCTAGAM® 10%. Immune Globulin Intravenous (Human). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016a. Disponible à : http://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/OCTAGAM10-PM.pdf (consulté le 23 novembre 2016).

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016b. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Octapharma Canada. Monographie de produit : OCTAGAM® 10%. Immunoglobuline intraveineuse (humaine). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2014. Disponible à : http://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Octagam_10__PM_20120222_FRE.pdf.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology 2010;15(5):351-9.

Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines- Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php (consulté le 27 mai 2016).

Stein MR. The new generation of liquid intravenous immunoglobulin formulations in patient care: A comparison of intravenous immunoglobulins. Postgrad Med 2010;122(5):176-84.

Varga G, Volkova Z, Leibl H, Gasztonyi Z, Mayer J, Chojnowski K, et al. Efficacy and safety of the new intravenous immunoglobulin IGIV 10% in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Med Hemother 2006;33:509-14.

GAMMAGARD S/D^{MC} – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Au Canada, Gammagard S/D^{MC} est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de leucémie lymphoïde chronique de type B et de purpura thrombopénique immunologique.

Les déficits immunitaires primaires regroupent près de 300 types d'affections causées par un dysfonctionnement des composantes du système immunitaire (principalement les cellules et les protéines). Dans les cas d'agammaglobulinémie et d'hypogammaglobulinémie, il existe une perturbation de la production d'anticorps pouvant être causée par une anomalie dans la différentiation des lymphocytes B en plasmocytes responsables de la production d'anticorps.

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, qui se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes entrainant la destruction des plaquettes par la rate. Son taux d'incidence est estimé à 4,8 cas pour 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas pour 100 000 habitants chez les adultes.

À la lumière des résultats des études cliniques, l'utilisation de Gammagard S/D^{MC} chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires entraine une diminution des infections. De même, une augmentation de la numération plaquettaire ou l'arrêt de saignements chez les individus affectés par le purpura thrombopénique immunologique a été rapporté à la suite de l'utilisation de Gammagard S/D^{MC}.

Gammagard S/D ^{MC} étant la préparation d'immunoglobulines contenant la concentration en IgA la plus faible, il demeurerait le produit le plus approprié pour les patients ayant une intolérance aux IgA et qui nécessiteraient un traitement à base d'immunoglobulines humaines. Toutefois, la teneur en sodium et en glucose et la durée d'administration prolongée de Gammagard S/D^{MC} devraient être prises en compte lors de son utilisation.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Gammagard S/D[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobulines humaines pour injection intraveineuse; concentré lyophilisé, flacons de 2,5g, de 5 g et de 10 g

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 11 juin 1997

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 21 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02231469 (2,5 g/flacon), 02231470 (5 g/flacon), 02231471 (10 g/flacon)

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 août 1997

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Gammagard S/D[MC] est un concentré lyophilisé stérile d'immunoglobulines G (IgG) humaines ultrapurifiées pour injection intraveineuse. Le produit peut être reconstitué avec de l'eau stérile pour injection USP[42], pour former une solution à 5 % (50 mg/ml) ou à 10 % (100 mg/ml) d'immunoglobulines. Dans un cas comme dans l'autre, les immunoglobulines représentent au moins 90 % des protéines totales (Tableau 1). En solution à 5 %, le produit reconstitué a un pH de 6,8 ± 0,4 [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 1 Composition de Gammagard S/D[MC] à 5%

COMPOSANT	CONCENTRATION
Albumine humaine	3 mg/ml
Glycine	22,5 mg/ml
Dextrose	20 mg/ml
Polyéthylèneglycol (PEG)	2 mg/ml
Phosphate de tri-n-butyle	1 µg/ml
Octoxynol 9	1 µg/ml
Polysorbate 80	100 µg/ml
Chlorure de sodium (NaCl)	8,5 mg/ml
IgG	45 mg/ml
IgA	≤ 2,2 µg/ml
IgM	≤ 0,1 mg/ml

Abréviation: IgA: immunoglobuline A; IgG: Immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M.

Gammagard S/D[MC] est disponible en deux conditionnements contenant 5 g et 10 g de produit lyophilisé accompagné d'un flacon d'eau stérile pour injection USP destiné à la reconstitution du produit. Le produit lyophilisé et le diluant sont dans des récipients à dose unique en verre de type I, fermés à l'aide d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule dévissable en aluminium [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le produit Gammagard S/D[MC] et son emballage ne contiennent pas de latex[43].

2.2 Origine du produit

Pour chaque préparation de Gammagard S/D[MC], les IgG sont enrichies à partir de pools de plasma regroupant au moins 1 000 dons de plasma provenant des États-Unis[44].

[42] Pharmacopées des États-Unis, traduit de l'anglais *United States pharmacopeia*.
[43] Information transmise par le fabricant le 27 septembre 2016.
[44] Information transmise par le fabricant le 6 juillet 2016.

3 INDICATION

3.1 Indication

Gammagard S/D[MC] est indiqué comme traitement de substitution dans les cas de déficits immunitaires primaires, tels que :

- l'agammaglobulinémie congénitale;
- l'immunodéficience commune variable;
- l'immunodéficience combinée grave;
- le syndrome de Wiskott-Aldrich.

Gammagard S/D[MC] est indiqué dans la prévention des infections bactériennes chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémie et/ou d'infections bactériennes récidivantes associées à la leucémie lymphoïde chronique de type B.

Lorsqu'il faut obtenir une augmentation rapide du nombre de plaquettes afin de prévenir et/ou de juguler une hémorragie chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique, l'administration de Gammagard S/D[MC] est à envisager [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de plus de 24 mois)

Aucune étude pédiatrique précise n'a été menée [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Les effets de Gammagard S/D[MC] n'ont pas été établis sur la fertilité. De plus, il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de Gammagard S/D[MC] chez les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent. De ce fait, Gammagard S/D[MC] ne doit être administré durant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Il a été démontré que l'administration de produits à base d'immunoglobulines par voie intraveineuse chez les patientes enceintes entrainerait la diffusion du produit à travers le placenta, surtout au cours du troisième trimestre [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune étude gériatrique précise n'a été menée [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Gammagard S/D[MC] est contre-indiqué chez les patients:

- qui ont un déficit sélectif en immunoglobulines A (IgA);
- qui ont des antécédents de réaction générale ou anaphylactique grave à une préparation d'immunoglobulines humaines.

Avant l'utilisation du produit, les facteurs de risque d'insuffisance rénale doivent être vérifiés : une insuffisance rénale préexistante, le diabète sucré, l'hypertension, la septicémie, la paraprotéinémie et la prise de médicaments néphrotoxiques, l'hypovolémie et l'âge avancé (65 ans et plus) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

Déficits immunitaires primaires

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) de type B

Ce type de leucémie se caractérise par la présence d'un nombre excessif de lymphocytes B d'aspect mature mais peu fonctionnels, qui affectent le sang et la moelle osseuse. Sa progression est lente et variable d'un patient à l'autre et elle est plus fréquemment diagnostiquée chez les adultes des pays occidentaux (25 % à 30 %). Bien que les personnes âgées soient principalement affectées, près du tiers des patients ont moins de 60 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 ans. La leucémie lymphoïde chronique de type B est à l'origine de 95 % des cas de leucémie lymphoïde chronique avec une incidence annuelle de 3 à 5 cas sur 100 000 habitants. Malgré les progrès thérapeutiques, la leucémie lymphoïde chronique de type B est une maladie incurable. La survie globale peut s'étendre de quelques mois à quelques années et peut même atteindre vingt ans chez certains individus. Une fois que la maladie demeure indolente, elle ne nécessite pas de traitement. Cependant, les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant une délétion au chromosome 17p sont connus pour moins bien répondre aux traitements standards [CEPO, 2008]. Les IgG administrées par voie intraveineuse, à l'instar de Gammagard S/D^{MC}, sont recommandées comme traitement prophylactique pour la prévention des infections pouvant survenir comme complications chez les patients atteints de la leucémie lymphoïde chronique et d'une hypogammaglobulinémie [Gamm *et al.*, 1994].

Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, et pour laquelle les corticostéroïdes représentent le traitement de première intention. Lorsque l'hémorragie s'amplifie, l'utilisation d'immunoglobulines est indiquée. Le purpura thrombopénique immunologique se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes, qui entrainent la destruction des plaquettes par la rate [Marti-Carvajal *et al.*, 2009]. Sous sa forme chronique, cette affection peut susciter une baisse anormale du nombre de plaquettes sanguines pouvant aller en dessous de 20×10^9 plaquettes par litre de sang [Robak *et al.*, 2010]. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a déclaré 6 090 adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique chronique et 268 cas aigus chez les enfants. En 2008, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique était estimée à 4,8 cas sur 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas sur 100 000 habitants chez les adultes [Blackhouse, 2008]. Des études réalisées chez les adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique ont démontré l'efficacité des IgG administrées par voie intraveineuse en guise de traitement [Robak *et al.*, 2010; Varga *et al.*, 2006].

3.4 Avis des agences réglementaires

Gammagard S/D[MC] a été homologué par Santé Canada en 1997. Il est également utilisé aux États-Unis et dans plusieurs pays européens. Les indications approuvées au Canada, aux États-Unis et en Angleterre sont présentées dans le tableau 2.

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada [Corporation Baxalta Canada, 2015]	▪ Déficits immunitaires primaires : • Agammaglobulinémie congénitale • Immunodéficience commune variable • Immunodéficience combinée grave • Syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ Leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Purpura thrombopénique immunologique
Alberta Health Services [AHS, 2012]	▪ Déficits immunitaires primaires ▪ Leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Syndrome de Kawasaki ▪ Purpura thrombopénique immunologique
FDA [2014]	▪ Déficit immunitaire primaire chez les adultes et les enfants âgés de deux ans et plus ▪ Prévention d'infections bactériennes chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie ▪ Prévention d'infections bactériennes reliées à la leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ Prévention et contrôle des saignements chez les patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique ▪ Prévention d'un anévrisme de l'artère coronaire relié

	au syndrome de Kawasaki chez les enfants
MHRA [2015]	▪ Déficits immunitaires primaires • Agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie • Déficit immunitaire commun variable • Immunodéficience combinée sévère • Syndrome de Wiskott Aldrich ▪ Déficits immunitaires secondaires • Leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère et infections récurrentes • Infection par le VIH en pédiatrie • Enfants prématurés présentant des risques d'infections ▪ Purpura thrombopénique immunologique ▪ Syndrome de Guillain-Barré ▪ Syndrome de Kawasaki ▪ La greffe de moelle osseuse allogénique

Abréviations : FDA : Food and Drug Administration. MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

3.5 Orientations d'autres organisations

Il existe des recommandations élaborées par des organisations qui s'appliquent à toutes les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Toutefois, des recommandations spécifiquement relatives à l'utilisation de Gammagard S/D^{MC} n'ont pas été repérées.

Déficit immunitaire primaire et secondaire

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire ont été émises par les institutions suivantes :

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infections bactériennes [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont ensemble établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des déficits immunitaires, tels que l'agammaglobulinémie et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire

accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

Purpura thrombopénique immunologique

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique ont été émises par les institutions suivantes :

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à 20×10^9/l ainsi qu'en cas de purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].
- Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples, pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique en phase aiguë et qui ont des complications hémorragiques majeures ou des saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes, ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].
- La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elles suggèrent que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].
- Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec un nombre de plaquettes inférieur à 30×10^9/l [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Selon la monographie, des études *in vitro* ont montré que les étapes du procédé de fabrication de Gammagard S/D[MC] permettent de réduire la charge virale (Tableau 3) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale durant la fabrication de Gammagard S/D[MC]

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH	BVD	NO	VPR	VHA	B19V	Modèle de parvovirus (PVP/VMS)
Étape 1 : du plasma pauvre en cryoprécipité au précipité des fractions I + II +III	5,6	0,6	n.d.	1,0	0,5	n.d.	0,2
Étapes 2 et 3 : du précipité en suspension A à un filtrat Cuno 70	> 5,8	2,7	> 5,8	> 5,7	4,3	>4,1	> 4,9 (PVP), 5,3 (VMS)
Étape 4 : traitement par solvant-détergent (S/D)	> 3,7	> 8,4	> 6,0	> 4,1	s.o.	s.o.	s.o.
Facteur de réduction global	> 9,5	> 11,1	> 11,8	> 9,8	4,3	> 4,1	> 4,9/5,3

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet (traitement par solvant détergent non efficace contre les virus non-enveloppés); B19V : parvovirus porcin; BVD : virus de la diarrhée virale des bovins; PVP : parvovirus porcin; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; VPR : virus pseudorabique (Pseudorabies virus); VNO : virus du Nil occidental; VHA : virus de l'hépatite A; VMS : virus minute de la souris

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Gammagard S/D[MC] peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C. Afin de prévenir un bris possible du flacon de diluant, il faut éviter de congeler le produit [Corporation Baxalta Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Une fois le produit reconstitué, il peut être conservé dans son flacon d'origine ou dans une poche VIAFLEX. Si la reconstitution est faite de manière aseptique dans un environnement stérile, les conditions de conservation recommandées sont les suivantes : 24 heures à 5°C; ou 12 heures à 25°C; ou 12 heures à 25°C suivies de 12 heures à 5°C [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose et la fréquence des injections pour un traitement de Gammagard S/D[MC] varient selon le type de maladie, ainsi que le poids et l'état clinique du patient pendant le traitement (Tableau 4). Cependant, un débit initial de 0,5 ml/kg/h est recommandé pour la perfusion d'une solution à 5 %. Si la perfusion est tolérée par le patient, le débit peut alors

être augmenté graduellement jusqu'à 4 ml/kg/h. Par ailleurs, les patients qui tolèrent la solution à 5 % à un débit de 4 ml/kg/h peuvent recevoir une perfusion de solution à 10 % à un débit initial de 0,5 ml/kg/h. Si aucun effet indésirable ne se produit, le débit de perfusion peut graduellement être augmenté à une valeur maximale de 8 ml/kg/h [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 4 Posologie recommandée et ajustement pour Gammagard S/D[MC]

MALADIE TRAITÉE	DOSE	FRÉQUENCES DES INJECTIONS
Déficit immunitaire primaire	Dose de départ : 200 g/kg de PC à 400 g/kg de PC Dose subséquente d'au moins 100 mg/kg de PC	Mensuellement
Leucémie lymphoïde chronique de type B	400 mg/kg de PC	Toutes les trois à quatre semaines
Purpura thrombopénique immunologique aigu ou chronique	1 g/kg de PC	Au besoin jusqu'à trois doses séparées tous les deux jours

Source : Tableau adapté de la monographie de Gammagard S/D[MC] [Corporation Baxalta Canada, 2015].
Abréviation : PC : Poids corporel.

Il n'existe actuellement pas de données prospectives permettant d'établir la dose, la concentration et le débit de perfusion tolérés de façon optimale chez les sujets jugés à risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, le fabricant recommande de ne pas dépasser les doses recommandées et de choisir la concentration et la vitesse de perfusion les plus faibles possible [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

- Gammagard S/D[MC] et le diluant (eau stérile pour injection, USP) doivent être portés à température ambiante avant la reconstitution et l'administration.
- Avant la reconstitution, la poudre doit être blanche ou jaune pâle et dépourvue de particules étrangères visibles.
- Il est recommandé d'employer une technique aseptique pour effectuer la reconstitution. Elle consiste entre autres à désinfecter les bouchons de caoutchouc des flacons contenant le produit et son diluant en se servant d'une solution germicide, qui doit sécher avant de poursuivre la reconstitution.
- Pour préparer une solution à 10 % (100 mg/ml) pour la perfusion, la moitié du volume de diluant fourni doit être utilisé. Dans un tel cas, la concentration des stabilisants et des autres composants sera le double de celle de la solution à 5 %.
- Après la reconstitution, la solution doit être limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle. Le produit reconstitué doit être examiné afin d'y déceler toute décoloration ou la présence de particules, le cas échéant, il ne doit pas être utilisé.
- Il ne faut pas utiliser de solution saline normale pour reconstituer

Gammagard S/D[MC] [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Enjeux liés à l'administration

- Certains effets indésirables, comme les céphalées et les bouffées vasomotrices, peuvent être liés au débit de perfusion. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. Une fois les symptômes disparus, la perfusion peut être reprise à un débit inférieur qui n'entraine pas de récurrence des symptômes.
- La quantité de sodium provenant de la dose quotidienne maximale de Gammagard S/D[MC] pourrait s'ajouter à l'apport quotidien recommandé de sodium alimentaire des patients suivant un régime hyposodique. Chez ces patients, il faut calculer la teneur en sodium du produit et en tenir compte lorsqu'on détermine l'apport alimentaire en sodium. Gammagard S/D[MC] contient environ 850 mg de sodium par litre à une concentration de 5 %. Un patient pesant 70 kg et recevant 1 g/kg (1,4 l) de produit absorberait 1 190 mg de sodium [Corporation Baxalta Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en recouvrant un agent pathogène ou une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines, renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1 [Nikolov *et al.*, 2016].

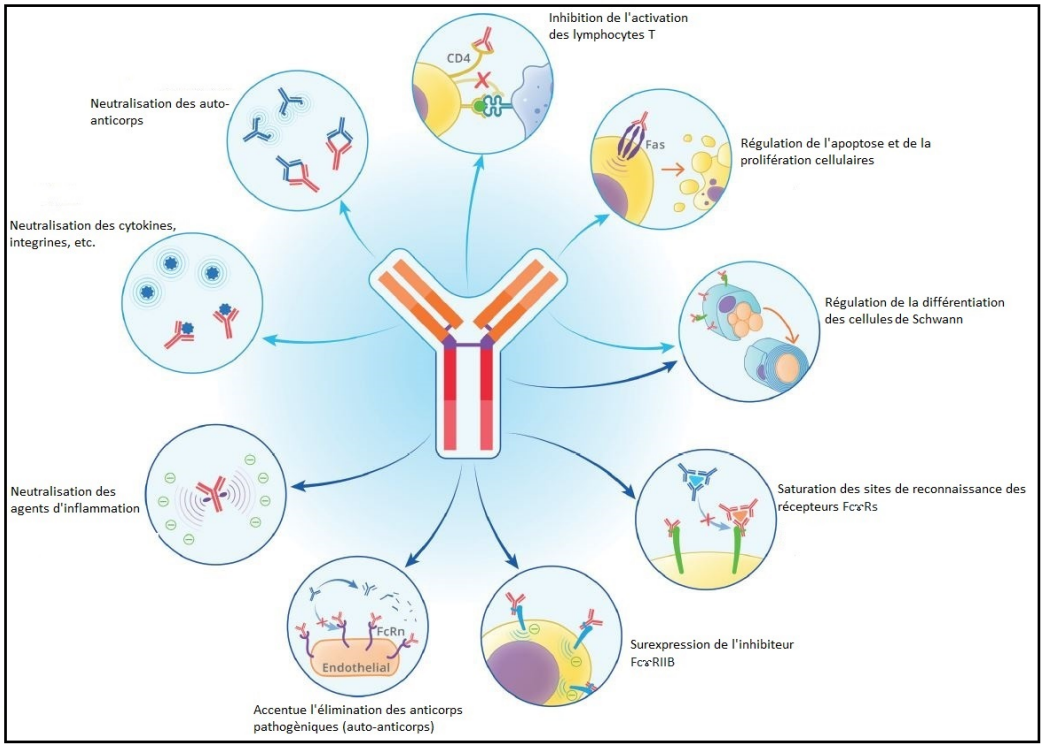
7.2 Pharmacocinétique

La concentration maximale d'IgG est obtenue immédiatement après la perfusion des immunoglobulines intraveineuses Gammagard S/D[MC]. Celles-ci se répartissent rapidement entre le plasma et le liquide extravasculaire, ce qui provoque une baisse rapide de la concentration sérique d'IgG. Une étude sur des sujets atteints de déficit immunitaire primaire a démontré que la demi-vie de Gammagard S/D[MC] est d'environ 37,7 ± 15 jours [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Des études pendant lesquelles les IgG radiomarquées étaient injectées aux patients ont révélé une demi-vie de 21 à 25 jours chez des personnes en bonne santé et de 17,7 à 37,6 jours chez des patients immunodéprimés [FDA, 2014]. Chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, Chapel et Lee [1992] ont rapporté une demi-vie moyenne

de 39,1 ± 9,6 jours pour Gammagard S/D[MC]. La demi-vie des IgG peut toutefois varier considérablement d'une personne à l'autre. En particulier, il a été observé que de fortes concentrations d'IgG et l'hypermétabolisme associé à la fièvre et à l'infection coïncidaient avec une demi-vie plus courte des IgG [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des IgG pendant le traitement de maladies auto-immunes.



Source : figure adaptée de l'article de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante (Fc) des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les données probantes étayant la valeur thérapeutique de Gammagard S/D[MC] sont présentées dans cette section en fonction des indications approuvées par Santé Canada.

8.1 Déficits immunitaires primaire

8.1.1 Étude de Ochs et ses collaborateurs [1987]

L'indication de Gammagard S/D[MC] pour le traitement de déficits immunitaires primaires est appuyée par une étude effectuée auprès de 17 patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Ce groupe de patients était composé de quatre sujets féminins âgés de 19 ans à 36 ans et de treize sujets masculins âgés de 5 ans à 70 ans.

Les paramètres d'efficacité comportaient le nombre d'infections aiguës ou chroniques observées chez les patients ainsi que le nombre d'ordonnances prescrivant des antibiotiques. Un total de 341 perfusions ont été administrées aux patients lors de cette étude. Aucune différence significative n'a été observée dans le décompte de globules blancs, de neutrophiles, de basophiles, de lymphocytes et d'éosinophiles ($p > 0,05$).

Sur les 17 patients ayant participé à cette étude, 11 (64,7 %) n'ont présenté aucun effet indésirable relié aux perfusions de Gammagard S/D[MC]. Lors de l'administration de 15 perfusions (4,4 %), 21 effets indésirables aigus ont été observés chez six patients (Tableau 5). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Gammagard S/D[MC] a été administré aux patients ayant un nombre important d'anticorps anti-immunoglobuline A, sans causer de réactions aiguës ni d'effets indésirables graves liés au traitement [Ochs *et al.*, 1987].

Les auteurs ont conclu que Gammagard S/D[MC] était une possibilité de traitement prophylactique pour les patients atteints d'immunodéficience primaire [Ochs *et al.*, 1987]. Il est à noter qu'une augmentation du niveau d'aminotransférase compatible à l'hépatite non-A et non-B a été relevée chez sept patients [Ochs *et al.*, 1987]. Cependant un suivi de cet incident a révélé qu'il était associé à deux lots du produit. Une étude à long terme menée auprès de 153 patients n'a pas décelé d'autres incidents de cette catégorie [Ochs *et al.*, 1987].

Tableau 5 Effets indésirables survenant chez plus de 5 % des patients 48 heures après avoir reçu la perfusion de Gammagard S/D[MC]

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE DE PATIENTS (%) (N = 17)	NOMBRE DE PERFUSIONS (%) (N = 341)
Céphalée	3 (17,6)	3 (0,9)
Frissons	2 (11,8)	6 (1,8)
Douleur au dos	2 (11,8)	2 (0,6)
Vomissement	1 (5,9)	1 (0,3)
Rougeurs	1 (5,9)	1 (0,3)
Fatigue	1 (5,9)	4 (1,2)
Étourdissements	1 (5,9)	1 (0,3)

Source : FDA, 2014.

8.2 Leucémie lymphoïde chronique

8.2.1 Étude de Bunch et ses collaborateurs [1988]

La capacité de Gammagard S/D[MC] à réduire le nombre d'infections chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée et à double insu. Les 81 patients présentant un risque plus élevé de contracter une infection bactérienne et/ou atteints d'hypogammaglobulinémie ont reçu une perfusion de Gammagard S/D[MC] (N = 41) ou de placebo constitué d'une solution de 0,9 % de chlorure de sodium (N = 40) toutes les trois semaines pendant une année, pour un total annuel de 17 perfusions.

Les patients recevant Gammagard S/D[MC] ont eu significativement moins d'infections (23 infections) que les patients traités au placebo (42 infections; p = 0,01) (Tableau 6). Toutefois, cette différence était plus prononcée chez les patients ayant complété une année d'étude. Parmi ceux-ci, 14 infections ont été rapportées chez 28 patients ayant reçu Gammagard S/D[MC] comparativement à 36 infections rapportées chez 29 patients ayant reçu le placebo (p = 0,001). La période s'écoulant entre le début de l'étude et la première infection était plus longue chez les patients traités par Gammagard S/D[MC] (p = 0,026). Par ailleurs, les patients recevant les Gammagard S/D[MC] n'ont pas développé d'infection bactérienne grave [Bunch *et al.*, 1988].

La fréquence des effets indésirables associés à la perfusion de Gammagard S/D[MC] était d'environ 1,3 %, tandis que celle des effets indésirables observés chez les patients ayant reçu le placebo était de 0,6 %. Des effets indésirables mineurs ont été rapportés lors de 23 des 1 235 perfusions administrées. Parmi ceux-ci, 16 effets indésirables ont été rapportés dans le groupe traité avec Gammagard S/D[MC] et 7 effets indésirables observés chez les patients recevant une perfusion de placebo. Les effets indésirables fréquemment observés chez les patients traités avec Gammagard S/D[MC] étaient les frissons et la fièvre. La somnolence a également été rapportée pendant l'administration de quatre perfusions [Bunch *et al.*, 1988].

Tableau 6 Bilan des infections survenues chez 81 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et recevant Gammagard S/D[MC] ou le placebo comme traitement

PARAMÈTRE D'ÉVALUATION	GAMMAGARD S/D[MC] (N =41)	PLACEBO (N = 40)	VALEUR P
Fréquence d'infections bactériennes	56,1 %	105 %	0,01
Durée moyenne avant la première infection bactérienne	> 365 jrs	192 jrs	0,026
Nombre total des infections bactériennes	23	42	0,01
Nombre total des infections virales	40	37	0,65
Infections d'origine fongique ou de Candida	3	2	n.d.

Source : FDA, 2014.

Abréviations : jrs = jours; n.d. : non disponible.

8.3 Purpura thrombopénique immunologique

Selon la monographie de Gammagard S/D^{MC}, l'efficacité du produit dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique a été évaluée lors d'une étude clinique menée auprès de 16 patients. Parmi ces 16 patients, 13 patients (11 adultes et 2 enfants) étaient atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique, tandis que 3 patients (1 adulte et 2 enfants) présentaient la forme aiguë de cette maladie.

Après avoir reçu le produit Gammagard S/D^{MC}, les 16 patients (100 %) ont présenté une augmentation de la numération plaquettaire allant à plus de 40 x 10^9/l. Parmi ces 16 patients, 10 (62,5 %) ont présenté une augmentation de la numération plaquettaire dépassant 80 x 10^9/l. L'ascension du nombre de plaquettes à plus de 40 x 10^9/l a été observée à la suite de l'administration :

- d'une perfusion de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez huit patients dont l'affection était chronique et chez deux patients dont l'affection était aiguë;
- de deux perfusions de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez trois adultes atteints de l'affection chronique et un enfant atteint de l'affection aiguë;
- de plus de deux perfusions de Gammagard S/D^{MC} (1 g/kg) chez deux patients adultes affectés par le purpura thrombopénique immunologique chronique.

L'augmentation du nombre de plaquettes s'est effectuée en moyenne sur une période de deux à trois semaines (intervalles de 12 jours à 6 mois) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le seul effet indésirable rapporté au cours de cette étude était la céphalée chez 12 patients. De ces patients, onze souffraient de purpura thrombopénique immunologique chronique et un enfant souffrait de la forme aiguë de cette affection. L'administration d'antihistaminiques et d'analgésiques par voie orale a servi de prétraitement chez les 12 patients, permettant le soulagement des symptômes [Corporation Baxalta Canada, 2015].

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Étude clinique présentée dans la monographie américaine du produit

Au cours d'une étude menée auprès de 38 patients atteints de déficit immunitaire primaire, la tolérabilité et l'innocuité virale de Gammagard S/D^{MC} ont été évaluées. Un total de 394 perfusions de Gammagard S/D^{MC} a été administré au cours d'une période moyenne de 7,7 mois. Des effets indésirables sont survenus lors de 50 des 394 perfusions (20 patients) dans les 48 heures suivant le traitement. Vingt-quatre effets indésirables sont survenus chez trois patients, tandis que 26 effets indésirables ont été rapportés chez les 35 autres patients en 350 perfusions. Aucun patient n'a été retiré de l'étude. Les essais sérologiques permettant de détecter le virus de l'hépatite C ou le VIH étaient négatifs chez tous les patients. De plus, aucune anormalie n'a été observée pendant les autres tests de laboratoire. Une élévation transitoire du niveau de l'enzyme hépatique (aspartate aminotransférase (AST)) a été observée chez cinq patients [FDA, 2014].

8.4.2 Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

Un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) fait état du nombre d'incidents et d'accidents liés à l'administration de produits sanguins stables pendant l'année 2012. Sur 384 déclarations d'accidents reliés à l'administration de ces produits,

244 (84,1 %) ont été associées à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse. Parmi les effets indésirables généralement attribués à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse, aucun cas d'hémolyse retardée, ni d'embolie pulmonaire n'a été attribué à Gammagard en 2012. Toutefois, deux réactions hémolytiques immédiates ont été rapportées [INSPQ, 2016].

8.4.3 Hémolyse ou anémie hémolytique

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associés à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse. Cet avis souligne une prévalence d'hémolyse principalement rapportée chez les patients au groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.4 Évènements thrombotiques observés le jour de l'administration de Gammagard S/D[MC]

En 2014, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'évènements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

8.4.5 Autres effets indésirables

Les effets indésirables tels que la méningite aseptique, le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT) et les réactions anaphylactiques ont été associés à l'utilisation de Gammagard S/D[MC]. Par ailleurs, les effets indésirables rénaux sévères suivants ont été observés à la suite de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines humaines:

- l'insuffisance rénale aiguë;
- la nécrose tubulaire aiguë;
- la néphropathie tubulaire proximale; et
- la néphrose osmotique [Corporation Baxalta Canada, 2015].

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

Tels que présentés dans le tableau 7, les produits équivalents au produit Gammagard S/D[MC] figurant sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Octagam[MC] 10% (Octapharma Canada), Gammagard Liquid[MC] (Shire Pharma Canada), Privigen[MC] (CSL Behring) et Gamunex[MC] (Grifols Canada).

De plus, Panzyga[MC] (Octapharma Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Tableau 7 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC]*	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PDIC, SGB	DIP, DIS, PTI, PDIC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents† Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents†
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10§	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004‖	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml‖ glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml‖	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14‖	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1 – fractionnement 2 - traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250‖	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

* Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

† Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

‡ Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

§ Après reconstitution.

‖ Pour une solution à 10 %.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuse en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de moelle osseuse allogénique) et du purpura thrombopénique auto-immun sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Gammagard S/D^{MC} est la préparation d'immunoglobulines humaines ayant la teneur la plus faible en IgA (Tableau 7). De ce fait, ce produit est le mieux indiqué pour le traitement des patients ayant une hypersensibilité aux IgA.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Gammagard S/D^{MC}

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Gammagard S/D^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ Gammagard S/D^{MC} est l'immunoglobuline possédant le plus bas taux d'IgA.
- ✓ La reconstitution du produit constitue un enjeu technique.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Gammagard S/D[MC]

FORCES	LIMITES
Ochs et ses collaborateurs [1987]	
▪ Étude à trois phases ▪ Les patients étaient tous atteints de déficits immunitaires primaires définis tel qu'énoncé par un rapport de l'organisation mondiale de la santé sur l'immunodéficience. ▪ Les paramètres physiologiques sont contrôlés tout au long de l'étude ▪ Efficacité établie sur une période de plus d'un an.	▪ Six patients de l'étude de phase I participent à l'étude de phase III : ainsi tous les patients n'ont pas la même expérience avec les immunoglobulines.
Bunch et ses collaborateurs [1988]	
▪ Étude randomisée et à double insu ▪ Étude contrôlée au placebo ▪ Étude internationale et multicentrique ▪ Évaluation de l'incidence d'infections pendant une année afin de pallier les fluctuations saisonnières des infections	▪ L'évaluation des épisodes d'infections est faite par le patient ▪ Seulement 57 patients des 81 patients ont effectivement reçu les 17 perfusions prévues par participant.
Étude de la monographie de Gammagard S/D[MC] sur le purpura thrombopénique immunologique	
▪ Adultes et enfants ont participé à l'étude clinique	▪ Des patients atteints par la forme chronique de la maladie sont évalués avec des patients atteints de la forme aiguë de la maladie. ▪ Nombre réduit de participants à cette étude (16). ▪ Prétraitement aux antihistaminiques et aux analgésiques requis chez certains patients.

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Alberta Health Services (AHS). Gammagard S/D^{MC} Immune Globulin. Edmonton, AB : AHS; 2012. Disponible à : http://www.albertahealthservices.ca/assets/wf/lab/wf-lab-clin-tm-gammagard-sd.pdf.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013;174(2):203-11.

American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf.

BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.

Blackhouse G, Xie F, Campbell K, Assasi N, Gaebel K, Levine M, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Economic and health service impact analyses. Technology Report 112. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0298b_IVIG_ITP_tr_e.pdf.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Bunch C, Chapel HM, Rai KR, Gale RP, Foon K, Lee M, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 1988;319(14):902-7.

Chapel HM et Lee M. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Kinetics of immunoglobulin metabolism. J Clin Immunol 1992;12(1):17-20.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. Autoimmun Rev 2016;15(1):71-81.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation de l'alemtuzumab (MabCampath[MC]) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à lymphocytes B. Québec, Qc : Direction de la lutte contre le cancer, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2008. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO-Alemtuzumab_et_LLC_%C3%A0_lymphocytes_B_(2008-09).pdf (consulté le 12 août 2016).

Corporation Canada Baxalta. GAMMAGARD S/D. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse [IgIV] traitées par solvant-détergent (concentré lyophilisé). Monographie de produit. Mississauga, ON : Corporation Canada Baxalta; 2015. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00032617.

Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GAMMAGARD S/D, Immune Globulin Intravenous (Human) Solvent Detergent Treated. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM197905.pdf.

Gamm H, Huber C, Chapel H, Lee M, Ries F, Dicato MA. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. Clin Exp Immunol 1994;97(Suppl 1):17-20.

Héma-Québec. Circulaire. Hémolyse associée à l'administration d'IGIV. HQ-09-006. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2009. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/09-006.pdf.

Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179(2):146-60.

Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD007722.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Package Leaflet: Information for the user. Gammagard S/D 5,0 G /10.0. Londres, Angleterre : MHRA; 2015. Disponible à : http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1470374091370.pdf.

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Ochs HD, Lee ML, Fischer SH, Kingdon HS, Wedgwood RJ. Efficacy of a new intravenous immunoglobulin preparation in primary immunodeficient patients. Clin Ther 1987;9(5):512-22.

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology 2010;15(5):351-9.

Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;1(8541):1075-7.

Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php (consulté le 27 mai 2016).

Varga G, Volkova Z, Leibl H, Gasztonyi Z, Mayer J, Chojnowski K, et al. Efficacy and safety of the new intravenous immunoglobulin IGIV 10% in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Med Hemother 2006;33:509-14.

GAMMAGARD LIQUID[MC] 10% – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Au Canada, Gammagard Liquid[MC] est indiqué pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire, de déficit immunitaire secondaire, de purpura thrombopénique immunologique et de neuropathie motrice multifocale.

Les déficits immunitaires primaires regroupent près de 300 types d'affections causées par un dysfonctionnement des composantes du système immunitaire (principalement les cellules et les protéines). Dans les cas d'agammaglobulinémie et l'hypogammaglobulinémie, il existe une perturbation de la production d'anticorps pouvant être causée par une anomalie dans la différentiation des lymphocytes B en plasmocytes responsables de la production d'anticorps.

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, qui se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes entrainant la destruction des plaquettes par la rate. Son taux d'incidence est estimé à 4,8 cas pour 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas pour 100 000 habitants chez les adultes.

Par ailleurs, la neuropathie motrice multifocale est une affection neuromusculaire qui se caractérise par un déficit moteur progressif et asymétrique des membres du patient causant leur affaiblissement. Cette affection est 2,7 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Gammagard Liquid[MC] se distingue par l'absence de sucre et de sodium dans sa composition. Il serait par conséquent approprié pour le traitement des patients souffrant d'un diabète ou d'une hypertension artérielle. Cependant, la présence des immunoglobulines A (IgA) dans ce produit restreint son utilisation chez les patients présentant un déficit en IgA (< 0,05 g/l).

Les résultats d'études cliniques, des rapports officiels des organismes réglementaires nationaux et internationaux et des articles scientifiques publiés présentent la valeur thérapeutique de Gammagard Liquid[MC], tout en relevant les enjeux liés à son utilisation.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Gammagard Liquid[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline humaines; solution pour perfusion intraveineuse à 10 %, 100 mg/ml

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 12 avril 2006

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 31 juillet 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02279444

Date de commercialisation du produit au Canada : 08 août 2007

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Gammagard Liquid[MC] est une solution isotonique principalement composée d'immunoglobulines G (IgG) polyvalentes provenant du plasma humain, ainsi que de glycine qui stabilise les protéines (Tableau 1). Les ingrédients actifs du produit Gammagard Liquid[MC] sont des IgG humaines. Gammagard Liquid[MC] est disponible en six formats de 1 g, 2,5 g, 5 g, 10 g, 20 g et 30 g contenus respectivement dans des flacons de 10 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml et 300 ml [Corporation Baxalta Canada, 2015].

L'emballage du produit Gammagard Liquid[MC] ne contient pas de latex[45].

Tableau 1 Composition du produit Gammagard Liquid[MC]

COMPOSANT	CONCENTRATION
Immunoglobulines G humaines	10% p/v*
Glycine	0,25 M (0,20 M à 0,30 M)
IgA	< 0,14 mg/ml

Abréviation: IgA: Immunoglobuline A

*La concentration en IgG humaines peut varier de 9,0 % à 11,0 % [Corporation Baxalta Canada, 2015].

2.2 Origine du produit

Gammagard Liquid[MC] est préparé à partir d'au moins 1 000 dons de plasma provenant des États-Unis[46].

3 INDICATION

3.1 Indication

Gammagard Liquid[MC] est indiqué pour le traitement substitutif dans les cas de syndromes de déficit immunitaire primaire (l'agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie, l'immunodéficience commune variable, l'immunodéficience combinée grave et le syndrome de Wiskott-Aldrich) et de déficit immunitaire secondaire (la leucémie lymphoïde chronique de type B, l'infection par le VIH en pédiatrie et la greffe de moelle osseuse allogénique), chez les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique et en traitement d'entretien chez les patients atteints de neuropathie motrice multifocale (NMM) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

[45] Communication personnelle du fabricant le 27 septembre 2016.
[46] Communication personnelle du fabricant le 6 juillet 2016.

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Aucune étude précise n'a été menée avec Gammagard Liquid[MC] en pédiatrie [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

L'innocuité de Gammagard Liquid[MC] n'a pas été établie chez les femmes enceintes ou chez les femmes qui allaitent [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune étude précise n'a été menée avec Gammagard Liquid[MC] en gériatrie [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Gammagard Liquid[MC] est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité grave à l'immunoglobuline humaine;
- qui ont un important déficit en IgA (concentration inférieure à 0,05 g/l) avec production connue d'anticorps anti-IgA susceptibles de provoquer une réaction anaphylactique grave [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Avant l'utilisation du produit, les facteurs de risque suivants doivent être identifiés : l'insuffisance rénale préexistante, le diabète, l'hypovolémie, la surcharge pondérale, les médications néphrotoxiques concomitantes et l'âge avancé (plus de 64 ans) [Corporation Baxalta Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

Déficits immunitaires primaires

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (en anglais *International Union of Immunological Societies*) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur pathophysiologie et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de

remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

Déficits immunitaires secondaires

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014].

L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction du taux d'infections et de leur gravité [Cherin *et al.*, 2016].

Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection hématologique auto-immune relativement rare, et pour laquelle les corticostéroïdes représentent le traitement de première intention. Lorsque l'hémorragie s'amplifie, l'utilisation des immunoglobulines est indiquée. Le purpura thrombopénique immunologique se caractérise par la formation d'anticorps anti-plaquettes, qui entrainent la destruction des plaquettes par la rate [Marti-Carvajal *et al.*, 2009]. Sous sa forme chronique, cette affection peut susciter une baisse anormale du nombre de plaquettes sanguines pouvant aller en dessous de 20×10^9 plaquettes par millilitre de sang [Robak *et al.*, 2010]. Au Canada, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a déclaré 6 090 adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique chronique et 268 cas aigus chez les enfants. En 2008, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique est estimée à 4,8 cas sur 100 000 habitants chez les enfants et à 2,6 cas sur 100 000 habitants chez les adultes [Blackhouse, 2008]. Des études réalisées chez les adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique ont démontré l'efficacité des immunoglobulines G administrées par voie intraveineuse en guise de traitement [Robak *et al.*, 2010; Varga *et al.*, 2006].

Neuropathie motrice multifocale

Cette forme de neuropathie rare a une prévalence de moins d'un cas sur 100 000 habitants [Hahn *et al.*, 2013]. Elle atteint 2,7 fois plus souvent les hommes que les femmes [Léger, 2014]. Son action démyélinisante provient d'anomalies du système immunitaire et se caractérise par un déficit moteur progressif et asymétrique des membres de la personne atteinte [Léger, 2014]. Cette condition implique un affaiblissement des membres chez le patient, sans toutefois en induire la perte sensorielle. La formation de blocs de conduction motrice persistants est également détectable par l'électroneuromyogramme du patient [Léger, 2014; Cats *et al.*, 2008]. De même, la présence d'anticorps dirigés contre le ganglioside GM1[47] est rapportée dans certains cas de neuropathie motrice multifocale [Léger *et al.*, 2001]. Les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale reçoivent

[47] Un ganglioside GM_1 est une forme de glycosphingolipides présente dans les tissus du système nerveux central et qui intervient dans la protection des membranes du système nerveux contre l'environnement extérieur et dans la réception de molécules extracellulaires [Khatun *et al.*, 2014].

des IgG par voie intraveineuse, en guise de traitement de première intention [Corporation Baxalta Canada, 2015; Léger, 2014; EMA, 2011].

3.4 Avis des agences réglementaires

Gammagard Liquid[MC] 10% a initialement été homologué par Santé Canada en 2006. Il est également utilisé aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, mais les indications diffèrent selon les pays (Tableau 2).

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION)*	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada† (31 juillet 2015)	Déficit immunitaire primaire ▪ l'agammaglobulinémie congénitale et l'hypogammaglobulinémie ▪ le déficit immunitaire commun variable ▪ l'immunodéficience combinée grave ▪ le syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ autres types de déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire ▪ la leucémie lymphoïde chronique de type B ▪ l'infection par le VIH en pédiatrie ▪ la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique ▪ autres types de déficit immunitaire secondaire Purpura thrombopénique immunologique Neuropathie motrice multifocale
FDA [2012] (17 mai 2005)‡	Déficit immunitaire primaire Neuropathie motrice multifocale
EMA [2011]§ (23 juin 2011)	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire ▪ greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique Purpura thrombopénique immunologique Syndrome de Guillain-Barré Maladie de Kawasaki Neuropathie motrice multifocale

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais *European Medecines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.
* Date d'approbation du produit la plus récente.
† Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp (consulté le 2 août 2016).
‡ Date à laquelle le produit Gammagard Liquid[MC] a reçu l'approbation de la FDA pour le traitement des patients atteints de la neuropathie motrice multifocale.
§ Gammagard Liquid[MC] est également KIOVIG[MC] dans certains pays européens

3.5 Orientations d'autres organisations

Il existe des recommandations faites par des organisations qui s'appliquent à toutes les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Toutefois, des instructions spécifiquement relatives à l'utilisation du produit Gammagard Liquid[MC] n'ont pas été repérées.

Déficit immunitaire primaire et secondaire

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire ont été émises par les institutions comme suit:

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang approuvent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infections bactériennes [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont ensemble établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des déficits immunitaires tels que l'agammaglobulinémie et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].
- L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

Purpura thrombopénique immunologique

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique ont été émises par les institutions comme suit:

- Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à 20×10^9/l ainsi qu'en cas de purpura thrombopénique chronique [BCPBCO, 2014].
- Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples, pour le traitement des patients atteints du purpura thrombopénique immunologique en phase aiguë et qui ont des complications hémorragiques majeures ou des saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie [RRoCS, 2012].

- La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elles suggèrent que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée [Neunert *et al.*, 2011].
- Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec un nombre de plaquettes inférieur à 30 x 10^9/l [NBA, 2012].

Neuropathie motrice multifocale

Des recommandations pour le traitement des patients atteints de la neuropathie motrice multifocale ont été émises par les institutions comme suit:

- Le Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins du Canada recommande l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse comme traitement de première intention pour les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale. Un groupe d'experts appartenant à ce même comité a établi un consensus sur le diagnostic de la neuropathie motrice multifocale devant être effectué par un spécialiste du système neuromusculaire. Selon eux, le diagnostic de cette affection requiert spécifiquement une expertise en électrodiagnostic [Feasby *et al.*, 2007].
- Le National Blood Authority de l'Australie recommande l'utilisation des immunoglobulines comme traitement de première intention pour les patients atteints de la neuropathie motrice multifocale. Il mentionne également que le traitement du patient affecté devrait s'étaler sur trois mois à six mois afin d'être en mesure de déterminer si une amélioration de la condition du patient est visible [NBA, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Trois étapes spécifiques de réduction de la charge virale ont été intégrées au procédé de fabrication de Gammagard Liquid[MC], soit (Tableau 3) :

- le traitement par solvant-détergent (S/D) de redissolution du Précipité G[48] (une étape d'inactivation des virus à enveloppe lipidique);
- la nanofiltration à 35 nm (une étape d'élimination des virus à enveloppe lipidique et non lipidique); et
- l'incubation à pH bas et température élevée du produit fini conditionné (une étape d'inactivation des virus à enveloppe lipidique et de certains virus à enveloppe non lipidique qui contribue à la sécurité virale du produit vis-à-vis des parvovirus).

[48] Précipité G : Fraction intermédiaire d'IgG isolée au cours de la procédure de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode modifiée de Cohn-Oncley et à partir de pools de plasma humain congelé [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale durant la fabrication de Gammagard Liquid[MC]

ÉTAPE DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON ENVELOPPÉS		
	VIH-1	VDVB	VNO	VPR	VHA	EMCV	VMS
Étape 1 : Traitement S/D	> 4,5	>6,2	s.o.	> 4,8	n.d.	n.d.	n.d
Étape 2 : Nanofiltration	> 4,5	> 5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,4	2,0
Étape 3 : Traitement à bas pH	> 5,8	> 5,5	> 6,0	> 6,5	n.d.*	> 6,3	3,1
Réduction totale	14,8	16,8	> 12,2	> 16,9	5,7	> 7,7	5,1

Source : Tableau adapté de FDA, 2012.

Abréviations : EMCV : Virus de l'encéphalomyocardite; n.d. : non disponible; S/D : Solvant/détergent; s.o. : sans objet; VDVB : Virus de la diarrhée virale bovine; VHA : Virus de l'hépatite A; VMS : Virus minute de la souris; VNO : Virus du Nil occidental; VPR : Virus pseudorabique (Pseudorabies virus).

* Pas de réduction de charge virale obtenue due à la neutralisation du VHA par les anti-VHA présents dans la préparation d'immunoglobulines.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Gammagard Liquid[MC] peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) jusqu'à 36 mois et ne doit pas être congelé. Gammagard Liquid[MC] peut être entreposé pendant une période continue pouvant aller jusqu'à 12 mois à la température ambiante (inférieur à 25°C), et ce, au cours des 24 premiers mois à compter de la date de fabrication [Corporation Baxalta Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Le flacon contenant le produit Gammagard Liquid[MC] ne doit être rangé que dans son emballage original afin de le protéger de la lumière [Corporation Baxalta Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Au Canada, le traitement de Gammagard Liquid[MC] est administré uniquement par voie intraveineuse. La dose ou la fréquence des injections pour le traitement est ajusté en fonction du type de maladie, ainsi que du poids et de l'état clinique du patient pendant le traitement (Tableau 4). Néanmoins, les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 ml/kg/h pendant 30 minutes. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 8 ml/kg/h [Corporation Baxalta Canada, 2015]. Par ailleurs, dans le cas du traitement de la neuropathie motrice multifocale, les immunoglobulines humaines normales doivent être perfusées par voie intraveineuse au débit initial de 0,5 ml/kg/h. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'en augmenter graduellement le débit d'administration jusqu'à un maximum de 5,4 ml/kg/h. De même, les conditions de traitement de maintien peuvent fluctuer d'un patient à l'autre [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Tableau 4 Posologie et ajustement recommandés pour Gammagard Liquid[MC]

MALADIE TRAITÉE	DOSE OU DOSE MÉDIANE	FRÉQUENCES DES INJECTIONS
Déficits immunitaires primaires	▪ Dose de départ : 0,4 g/kg de PC à 0,8 g/kg de PC ▪ Dose subséquente 0,2 g/kg de PC à 0,8 g/kg de PC	Toutes les 2 semaines à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 g/l à 6 g/l
Déficits immunitaires secondaires		
Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique	0,2 à 0,4 g/kg de PC	Toutes les 3 à 4 semaines pour obtenir un niveau minimal d'IgG d'au moins 4 g/l à 6 g/l
Réaction du greffon contre l'hôte	0,5 g/kg	Toutes les semaines à partir du jour 7, jusqu'à 3 mois après la transplantation
Absence persistante de production d'anticorps	0,5 g/kg	Tous les mois jusqu'à ce que le taux d'anticorps revienne au niveau normal
Maladies auto-immune et neuromusculaire		
Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	0,8 à 1 g/kg de PC	Le jour 1, avec éventuellement une répétition dans les trois jours
	0,4 g/kg de PC par jour	Pendant 2 jours à 5 jours
Neuropathie motrice multifocale (NMM)	0,5 à 2,4 g/kg	Tous les mois selon la réponse clinique

Source : Tableau adapté de la monographie du produit : Gammagard Liquid[MC] [Corporation Baxalta Canada, 2015].
Abréviation : PC : poids corporel.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Il est important d'examiner le produit afin d'y déceler toute décoloration ou la présence de particules, dans lequel cas il ne doit pas être utilisé. Cependant, la solution pourra être administrée si elle est légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle sans toutefois contenir de dépôt de particules [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Le produit doit être amené à la température ambiante ou à la température corporelle avant son utilisation. Certains effets indésirables, tels que les céphalées et les bouffées vasomotrices, pourraient être liés au débit de perfusion. Il est généralement possible de faire disparaître ces symptômes rapidement en diminuant le débit de perfusion ou en interrompant la perfusion. Celle-ci pourrait être reprise à un débit qui évite une récurrence des symptômes [Corporation Baxalta Canada, 2015].

Des effets indésirables pourraient survenir plus fréquemment chez les patients :

- qui reçoivent des produits à base d'immunoglobulines pour la première fois;
- qui changent d'une préparation d'immunoglobulines à l'autre;
- chez qui une longue période de temps s'est écoulée depuis leur dernière perfusion d'immunoglobulines.

Gammagard Liquid[MC] doit être administré au débit de perfusion le plus faible chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale aiguë ou d'effets indésirables

thromboemboliques. De plus, les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration du produit [Corporation Baxalta Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

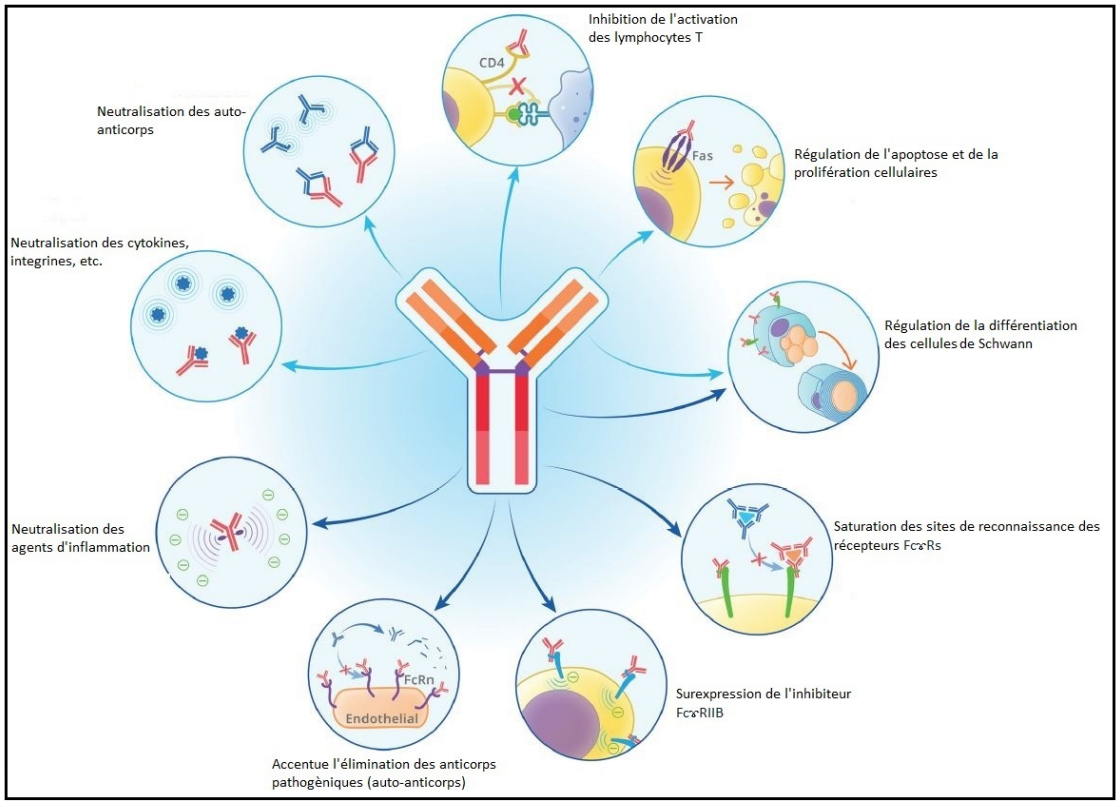
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1 [Nikolov *et al.*, 2016].

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des IgG pendant le traitement de maladies auto-immunes.



Source : figure adaptée tirée de l'article de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante (Fc) des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

Les mesures de pharmacocinétique de Gammagard Liquid[MC] ont été effectuées au cours de deux études menées sur des patients atteints de déficit immunitaire primaire (Tableau 5). Les paramètres de pharmacocinétiques évalués lors de ces études sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 5 Description sommaire de deux études portant sur la pharmacocinétique de Gammagard Liquid[MC] chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire

ÉTUDE/PHASE D'ÉTUDE	POSOLOGIE	SUJETS À L'ÉTUDE	ÂGE MOYEN (INTERVALLE)	PATIENTS
160001 : (NCT00161993*)/Phase 2 [Bjorkander *et al.*, 2006]	▪ 300 mg/kg PC à 450 mg/kg PC toutes les trois semaines. ▪ 3 perfusions de GAMMAGARD S/D suivies de 9 perfusions de Gammagard Liquid[MC]	22 adultes atteints de DIP	47 ans (26 à 70 ans)	8 femmes 14 hommes
160101 : (NCT00157079*)/Phase 3 [Church *et al.*, 2006]	▪ 300 mg/kg PC à 600 mg/kg PC tous les 21 jours à 28 jours; pendant une année, avec possibilité de continuer le traitement	61 sujets atteints de DIP	34 ans (6 à 72 ans)	33 femmes 28 hommes

Abréviations : pc : poids corporel; DIP : déficit immunitaire primaire.

*identifiant sur www.ClinicalTrials.gov.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Gammagard Liquid[MC] suivant l'administration d'une dose de 300 mg/kg PC à 600 mg/kg PC

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	ÉTUDES CLINIQUES	
	NCT00161993 [BJORKANDER, 2006]	NCT00157079 [CHURCH, 2006]
RP [(mg/dl)/(mg/kg)] (IC95 %)	1,85 (1,72; 2,14)	2,3 (2,2; 2,6)
C_{MAX} (mg/dl) (IC95 %)	1630 (1 470; 1 750)	2050 (1 980; 2 200)
ASC_{0-21j} (g.h/dl) (IC95 %)	545 (490; 603)	699 (659,9; 731,8)
$t_{1/2}$ (jours) (IC95 %)	30,1 (27,1; 43,3)	35 (31; 42)
C_{MIN} (mg/dl) (IC95 %)	848 (772; 1 000)	1 030 (939; 1 110)

Abréviations : ASC_{0-21j} : Aire sous la courbe de concentration en fonction du temps à partir de la période avant le traitement jusqu'à 21 jours après le traitement; C_{MAX} : concentration maximale; C_{MIN} : concentration minimale; j : jour; RP : récupération progressive, abréviation traduite de l'anglais « *Incremental Recovery* »; $T_{1/2}$: Demi-vie terminale du produit.

Dans le cadre de l'étude NCT00161993, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (C_{MAX}) était de 0,25 h pour chacune des sous-classes d'IgG [Bjorkander *et al.*, 2006].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les données probantes étayant la valeur thérapeutique de Gammagard Liquid[MC] sont présentées en fonction des indications approuvées par Santé Canada.

8.1 Déficits immunitaires

8.1.1 Étude NCT00157079 de Church et ses collaborateurs [2006]

Cette étude a évalué l'efficacité, la pharmacocinétique et l'innocuité de Gammagard Liquid[MC]. Cette étude randomisée, croisée et à double insu a été menée auprès de 61 patients adultes et enfants atteints de déficit immunitaire primaire. Parmi ces patients, 41 avaient reçu un diagnostic de déficit immunitaire commun variable ou d'hypogammaglobulinémie. Une dose de 300 à 600 mg/kg de poids corporel était administrée à un intervalle de 21 à 28 jours pendant au moins 12 mois.

Le paramètre d'efficacité primaire était la fréquence d'infections bactériennes aiguës graves, par sujet et par année. Le paramètre d'efficacité secondaire était la fréquence d'infections bactériennes validées et prédéfinies ainsi que le nombre d'hospitalisations résultant de complications des infections. La fréquence d'infections bactériennes aiguës graves variait de 0 à 0,060. Parmi les 61 patients qui ont reçu Gammagard Liquid[MC], 4 (6,6 %) cas d'infections ont été rapportés. Les infections non graves et modérées, dont la rémission était complète, comportaient : une infection urinaire, un cas de gastro-entérite et deux cas d'otite. De plus, la fréquence moyenne d'infections bactériennes validées était de 0,07 par sujet et par année (IC95 % : 0,02 à 0,17). Ces infections n'ont nécessité aucune hospitalisation. Par ailleurs, la fréquence annuelle d'infections non validées s'élevait à 3,4 infections par sujet.

Un total de 826 perfusions de Gammagard Liquid[MC] ont été administrées aux patients, avec une valeur médiane de 13 perfusions par patient. Le débit moyen de perfusion s'élevait à 4,3 ml/kg/h. Des 58 patients (95 %) ayant reçu une perfusion à un débit de 4,0 ml/kg/h ou plus, 16 patients (26 %) étaient perfusés à des débits de 5 ml/kg/h. Lors du premier traitement à débit de perfusion maximal, six effets indésirables non graves et généralement associés au traitement à base d'immunoglobulines ont été observés chez trois sujets. Il s'agissait notamment : de vomissements légers, de céphalées légères ou modérées, de la migraine modérée, de spasticités modérées et de nausées modérées.

Au cours de l'étude, deux effets indésirables graves (deux épisodes de méningite aseptique) observés chez un patient ont été considérés par l'investigateur comme possiblement reliés à la perfusion de Gammagard Liquid[MC]. Treize autres effets indésirables graves n'ont pas été associés à la perfusion du produit Gammagard Liquid[MC]. Les effets indésirables survenus pendant les 72 heures après la perfusion de Gammagard Liquid[MC] sont présentés dans le tableau 7. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'évidence de transmission virale pendant l'étude, ni de changement d'importance clinique dans les tests de laboratoire [Church *et al.*, 2006].

Tableau 7 Effets indésirables survenus pendant les 72 heures après la perfusion de Gammagard Liquid[MC] chez 5 % des patients

EFFETS INDÉSIRABLES	PERFUSION (N = 826)		PATIENT (N = 61)	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Céphalées	57	6,90	22	36,07
Pyrexie	19	2,30	13	21,31
Fatigue	18	2,18	10	16,39
Vomissements	10	1,21	9	14,75
Frissons	14	1,69	8	13,11
Effets au site de perfusion	8	0,97	8	13,11
Nausées	9	1,09	6	9,84
Étourdissements	7	0,85	6	9,84
Douleur aux extrémités	7	0,85	5	8,20
Diarrhée	7	0,85	5	8,20
Toux	5	0,61	5	8,20
Prurit	5	0,61	4	6,56
Douleur pharyngée	5	0,61	4	6,56

Tableau adapté de Church *et al.*, 2006.

8.1.2 Étude NCT00161993[49] de Bjorkander et ses collaborateurs [2006]

Cette étude prospective, ouverte et non-contrôlée a évalué l'efficacité de Gammagard Liquid[MC] chez 22 sujets affectés par le déficit immunitaire commun variable ou l'agammaglobulinémie. Le traitement de substitution aux IgG a d'abord été standardisé en administrant trois doses initiales de Gammagard S/D[MC] aux 22 patients. Les doses administrées pour les deux produits étaient de 300 mg/kg à 450 mg/kg à une fréquence de 21 jours et un débit maximal de 8 ml/kg/h. La valeur médiane de la concentration sérique en IgG était de 8,51 g/l (IC95 % : 7,56 à 10,06) en phase stationnaire.

Les paramètres d'efficacité étaient le nombre d'infections, la fréquence d'utilisation d'antibiotiques et le nombre de jours d'absence de l'école ou du travail en raison d'une infection. Un total de 89 infections sont survenues chez 22 patients. La majorité des infections étaient respiratoires, gastro-intestinales et de l'oreille. Le nombre d'épisodes d'infections par sujet recevant Gammagard Liquid[MC] variait de 0 à 6 avec une fréquence d'infection allant de 0 à 1,42 infections par mois. La fréquence médiane d'infection légère ou modérée était de 0,48 infection par mois. En tout, 36 traitements d'antibiotiques ont été administrés chez 17 sujets au cours de l'utilisation de Gammagard Liquid[MC]. La durée moyenne du traitement d'antibiotiques administré par voie orale et initié pendant la

[49] ClinicalTrials.gov. Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of a 10% Triple Virally Reduced Intravenous Immune Globulin Solution in Patients With Primary Immunodeficiency (Hypo- or Agammaglobulinemia) [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00161993.

prophylaxie de Gammagard Liquid[MC] était de 12,3 jours (médiane de 10 jours). De plus, au cours de la période d'observation, le taux d'absentéisme de l'école ou du travail a varié de 0 à 1,58 jours par mois [Bjorkander *et al.*, 2006].

Au cours du traitement de Gammagard Liquid[MC], un épisode d'infections graves (otite moyenne, détresse respiratoire, infection des voies respiratoires, fièvre, toux, douleurs à l'oreille et au visage) a conduit à l'hospitalisation d'un patient. Un total de 109 effets indésirables ont été rapportés chez 19 patients ayant reçu chacun 9 perfusions de Gammagard Liquid[MC]. Les effets indésirables fréquemment rapportés comme étant associés au produit Gammagard Liquid[MC] étaient l'urticaire, les céphalées et la pyrexie. Toutefois, aucun effet indésirable grave ni aucun cas de décès n'était imputable au produit Gammagard Liquid[MC]. Durant l'étude, quatre patients provenant de trois centres d'études différents ont été au moins une fois positifs au test de Coombs. De ces quatre patients, au moins deux patients avaient été positifs au test de Coombs à la suite du traitement de Gammagard Liquid[MC], tandis qu'un patient avait été positif avant le premier traitement. Par ailleurs, aucun cas d'hémolyse n'a été observé parmi les patients [Bjorkander *et al.*, 2006].

8.1.3 Étude de Blazek et ses collaborateurs [2015]

Cette étude observationnelle a été menée auprès de 39 patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire, dont 17 patients étaient affectés par le déficit immunitaire commun variable et 3 patients par l'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Sept patients étaient atteints de déficit immunitaire secondaire, causé chez six patients par des lymphopathies malignes ou des affections hématopoïétiques, et non défini chez le septième patient. Pour la période rétrospective de 12 mois avant l'étude, 23 des 39 patients avaient déjà reçu des traitements de substitution d'immunoglobulines, tandis que 16 patients étaient naïfs à ce traitement. Quant à la période observationelle et prospective de 210,8 jours (149 jours à 287 jours), 12 patients étaient naïfs au traitement d'immunoglobulines, tandis que 18 patients avaient déjà été traités avec des immunoglobulines. Un total de 346 perfusions de Gammagard Liquid[MC] ont été administrées aux patients atteints de déficit immunitaire.

La moyenne annuelle du taux d'infections graves était de 0,08 (N = 39) pendant les 12 mois précédant l'étude et de 0,18[50] (N = 30) pendant la période d'observation. Les patients n'ayant jamais été traités avec des immunoglobulines ont eu une moyenne annuelle du taux d'infections bactériennes graves de 0,13 (N = 16) avant l'étude et de 0,32 (N = 12) pendant l'étude. Par ailleurs, les patients ayant déjà été traités aux immunoglobulines avant l'étude avait une moyenne annuelle du taux d'infection bactérienne grave de 0,04 (N = 23) pendant la période de 12 mois précédant l'étude et de 0,08 pendant l'étude (N = 18). De plus, la moyenne annuelle du nombre de jours d'hospitalisation causée par une infection chez tous les patients était de 2,87 pendant les 12 mois précédant l'étude et passait à 1,72 pendant la période d'observation. Chez les patients naïfs, la moyenne annuelle de jours d'hospitalisation était de 2,47 avant l'étude et de 0,64 pendant l'étude. Les patients ayant déjà été traités avec des immunoglobulines ont eu une moyenne annuelle de 3,13 jours d'hospitalisation avant l'étude et de 2,47 jours d'hospitalisation pendant l'étude. Selon les auteurs, ces résultats, en opposition avec le nombre d'infections observé chez ces patients avant l'étude et pendant l'étude, s'expliquent par la comparaison des données rétrospectives aux données prospectives recueillies à des saisons différentes de l'année. Par

[50] La moyenne annuelle des infections graves de 0,18 est inférieure au seuil de moins de 1.0 exigé par le Department of Health and Human Services de la Food and Drug Administration, et par le Center for Biologics Evaluation and Research.

ailleurs, l'investigateur a évalué l'efficacité de Gammagard Liquid[MC] comme étant très bonne chez 22 patients (56,4 %), bonne chez 11 patients (28,2 %), modérée chez 1 patient (2,6 %), faible chez 1 patient (2,6 %) et non évaluable chez 4 patients (10,3 %).

En général, la tolérabilité et l'innocuité du produit a été qualifiées de bonnes ou très bonnes par les auteurs. Des effets indésirables associés à Gammagard Liquid[MC] ont été rapportés chez 30,2 % des sujets traités pour le déficit immunitaire, avec 12 cas d'effets indésirables dont cinq légers et sept modérés. Un effet indésirable grave associé à Gammagard Liquid[MC] a été observé et il s'agissait d'un urticaire d'intensité modérée [Blazek *et al.*, 2015].

8.2 Purpura thrombopénique immunologique

8.2.1 Étude de Varga et ses collaborateurs [2006]

Cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité de Gammagard Liquid[MC]. Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique menée auprès de 23 patients atteints du purpura thrombopénique immunologique chronique avec un nombre de plaquettes sanguines inférieur ou égal à 20 x 10^9/l. Les patients ont reçu une dose de 2 g/kg de poids corporel de Gammagard Liquid[MC] au cours de 2 à 5 jours et ont été suivis pendant quatre semaines. Un total de 81 perfusions de Gammagard Liquid[MC] ont été administrées aux 23 sujets inclus dans cette étude.

Des 21 patients inclus dans le protocole d'analyses des données, une amélioration a été rapportée chez 15 patients (71,4 %) à la suite du traitement. Onze patients de ce groupe avaient un compte de plaquettes supérieur à 100 x 10^9/l, dont huit supérieur à 200 x 10^9/l. Au jour 8, ces 15 patients avaient un compte de plaquettes supérieur ou égal à 50 x 10^9/l, déjà observable chez 14 d'entre eux au jour 5. La durée médiane de la réponse au traitement était de 25 jours, avec une médiane de la numération plaquettaire s'élevant à 182 x 10^9/l (intervalle de 17 x 10^9/l à 435 x 10^9/l) [Varga *et al.*, 2006].

Un total de 84 effets indésirables a été observé chez 18 patients. Tous étaient considérés non graves, à l'exception d'un cas d'hématome que l'investigateur a jugé non relié à Gammagard Liquid[MC]. La majorité des effets indésirables étaient légers (68 effets indésirables, 81,9 %), onze (13,3 %) étaient modérés et quatre (4,8 %) étaient sévères. Quarante effets indésirables (35 légers, 3 modérés et 2 sévères) ont été associés à l'utilisation de Gammagard Liquid[MC]. Les effets indésirables les plus fréquents associés au produit étaient la céphalée et la pyrexie. De plus, chez 6 des 23 patients, des saignements ont commencé après la première perfusion de Gammagard Liquid[MC]. Par ailleurs, au début de l'étude, les 23 patients présentaient des résultats négatifs à l'épreuve de Coombs, tandis que trois patients ont eu des résultats positifs au test de Coombs au cours de l'étude. Aucun cas d'hémolyse n'a été rapporté au cours de cette étude [Varga *et al.*, 2006].

8.2.2 Étude de Blazek et ses collaborateurs [2015]

Au cours d'une étude observationnelle menée en milieu clinique, des 88 patients participant, 26 étaient atteints de purpura thrombopénique immunologique. D'un part, une dose unique ou répétée trois fois de Gammagard Liquid[MC] variant de 0,8 g/kg à 1 g/kg a été administrée aux patients atteints de purpura thrombopénique immunologique. D'autre part, un patient pouvait recevoir une dose journalière de 0,4 g/kg pendant 2 jours à 5 jours.

Des épisodes de saignement existant chez 20 des 26 patients affectés avant le traitement se sont résorbés pendant l'étude avec une durée médiane de saignement de 5 jours. Toutefois, de nouveaux épisodes de saignement d'une durée médiane de 5,5 jours ont été notés durant la période d'observation chez quatre sujets et un saignement, qui avait débuté pendant l'étude, était toujours actif à la fin de l'étude. De plus, la numération plaquettaire médiane est passée de 7 x 10^9/l au diagnostic, à une valeur maximale de 356 x 10^9/l pendant la période d'observation (intervalle de 41 x 10^9/l à 887 x 10^9/l). La médiane du temps requis pour obtenir la valeur maximale de plaquettes était de 19,5 jours, tandis qu'un temps médian de 3 jours était nécessaire pour dénombrer plus de 50 x10^9/l. Une valeur d'au moins 50 x 10^9/l a été maintenue jusqu'à la fin de l'étude chez 22 des 26 patients. L'efficacité du produit a été qualifiée de faible chez les quatre autres patients (15,4 %).

En général, la tolérabilité et l'innocuité du produit étaient qualifiées de bonnes ou très bonnes par les investigateurs. Douze effets indésirables associés à Gammagard Liquid[MC] ont été rapportés chez 46,2 % des sujets traités, dont sept étaient légers et cinq étaient modérés. Aucun effet indésirable grave associé au produit n'a été rapporté [Blazek *et al.*, 2015].

8.3 Neuropathie motrice multifocale

8.3.1 Étude de Hahn et ses collaborateurs [2013]

L'étude randomisée, contrôlée et à double insu (NCT00666263[51]) a été menée auprès de 44 patients atteints de neuropathie motrice multifocale afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de Gammagard Liquid[MC]. Dans cette étude à plan croisé, Gammagard Liquid[MC] a été administré par voie intraveineuse à un groupe de 22 patients, suivi par un traitement avec un placebo. Le groupe des 22 patients restants recevait un traitement au placebo suivi d'un traitement de Gammagard Liquid[MC]. Chaque traitement était administré durant 12 semaines et était ajusté en cas de détérioration de l'état du patient. Les patients de cette étude étaient âgés de 31 ans à 72 ans et 27,3 % d'entre eux étaient des femmes.

Au cours du traitement de Gammagard Liquid[MC], une amélioration significative de la force de préhension a été observée. Celle-ci a augmenté de 3,75 % en moyenne chez les patients traités avec Gammagard Liquid[MC] et a diminué de 31,38 % chez les patients traités avec un placebo (p = 0,005). De plus, le score d'invalidité neurologique de Guy (GNDS) a diminué chez 35,7 % des patients pendant la période de traitement avec le placebo et chez 11,9 % des patients pendant la période de traitement avec Gammagard Liquid[MC] (p = 0,021). Une détérioration a été observée chez deux patients (4,8 %) aussi bien lors de l'administration de Gammagard Liquid[MC] que lors de celle du placebo. Chez 20 patients (47,6 %), aucun changement du score d'invalidité neurologique de Guy n'a été observé. Par ailleurs, 13 (31 %) des 42 patients ayant reçu le placebo ainsi que 3 (7,1 %) des 42 patients traités avec Gammagard Liquid[MC] ont eu une aggravation de leur niveau d'invalidité généralisée (ODSS) (p = 0,011).

L'innocuité de Gammagard Liquid[MC] a été évaluée au cours de cette étude. La fréquence des effets indésirables variait de 2,9 % à 15,2 % pendant le traitement de Gammagard Liquid[MC] et de 5,9 % à 18 % pendant le traitement avec le placebo. Par ailleurs, des 100 effets indésirables rapportés, 69 étaient légers, 20 étaient modérés et 11 étaient sévères. La céphalée était l'effet indésirable le plus souvent rapporté à la suite du traitement avec

[51] ClinicalTrials.gov. Study of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin (10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666263.

Gammagard Liquid[MC] (2,1 % par perfusion). Par ailleurs, deux effets indésirables graves ont été rapportés dans le groupe de patients traités avec Gammagard Liquid[MC], soit un trouble de la vue (2,27 %) et une embolie pulmonaire (2,27 %)[52]. L'embolie pulmonaire a été rapportée chez un patient âgé de 71 ans qui a reçu un traitement efficace conduisant à sa rémission complète [Hahn *et al.*, 2013].

8.3.2 Étude de Cats et ses collaborateurs [2008]

Cette étude prospective, non-contrôlée et ouverte a été menée auprès de 20 patients adultes sur une période de 12 mois. Un des critères d'inclusions était la prise d'un traitement de maintien d'immunoglobulines lyophilisées à 5 %, pendant une période d'au moins une année avant l'étude. Après le recrutement, les patients ont reçu une dose du produit lyophilisé à 5 % pendant 3 mois, suivi d'un traitement de Gammagard Liquid[MC] à une dose équivalente pour une période de 9 mois.

La force musculaire des patients a été évaluée par l'investigateur qui rapportait celle-ci pour cinq groupes de muscles du bras ou du pied, suivant une échelle modifiée du Medical Research Council (MRC). La force musculaire enregistrée pendant la période d'administration du produit lyophilisé à 5 % et celle rapportée pendant l'utilisation de Gammagard Liquid[MC] étaient comparables (p = 0,126). De plus, l'invalidité fonctionnelle a été évaluée grâce à l'échelle d'invalidité neurologique de Guy et à une échelle d'auto-évaluation. Aucune différence dans l'invalidité fonctionnelle des bras entre les deux traitements n'a été observée. Un patient a rapporté une diminution mineure de l'invalidité du pied et trois patients ont rapporté des changements mineurs sur la base de l'auto-évaluation.

Huit (40 %) des vingt patients ont rapporté des effets indésirables en utilisant la préparation lyophilisée à 5 % tandis que sept des vingt patients (35 %) ont présenté des effets indésirables avec Gammagard Liquid[MC]. L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée [Cats *et al.*, 2008].

8.4 Autres considérations d'innocuité

8.4.1 Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

En 2016, un rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) fait état du nombre d'incidents et d'accidents liés à l'administration de produits sanguins stables pendant l'année 2012. Sur 384 déclarations d'accidents reliés à l'administration de ces produits, 244 (84,1 %) sont associées à l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse (Tableau 8). Parmi les effets indésirables généralement attribués à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse, aucun cas d'hémolyse retardée, ni d'embolie pulmonaire n'a été attribué à Gammagard[MC] en 2012. Toutefois, deux réactions hémolytiques immédiates ont été rapportées [INSPQ, 2016].

[52] ClinicalTrials.gov. Study of the Effectiveness of Intravenous Immune Globulin (10%) for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy – Serious Adverse Events [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2015. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00666263?term=NCT00666263&rank=1&sect=X30156#evnt (consulté le 3 août 2016).

Tableau 8 Types d'accidents transfusionnels rapportés à la suite de l'administration de Gammagard[MC] en 2012

ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS OU RÉACTIONS À L'ADMINISTRATION DES IGIV	GAMMAGARD[MC] (234 575 G) N (RATIO)
Réaction fébrile non hémolytique	22 (1:10 663)
Réaction allergique mineure	10 (1:23 458)
Céphalées post IgIV	10 (1:23 458)
Intolérance aux IgIV	10 (1:23 458)
Réaction hémolytique retardée	n.d.
Réactions hypertensives	6 (1:39 096)
Réaction allergique majeure	1 (1:234 575)
Méningite aseptique	2 (1:117 290)
Surcharge volumique	n.d.
Réaction hémolytique immédiate	2 (1:117 290)
Diagnostic inconnu	1 (1:234 575)
Neutropénie aux IgIV	n.d.
Rash eczémateux extensif post IgIV	n.d.
Réactions hypotensives	n.d.
Douleur atypique	n.d.
Embolie pulmonaire	n.d.
Infarctus du myocarde	n.d.
Nodules sous-cutanés au site d'injection	n.d.
Sous-total du nombre de réactions	64 (1:3 665)
Sous-total des déclarations pour réactions transfusionnelles	62 (1:3 783)

Abréviations : IgIV : Immunoglobulines administrées par voie intraveineuse; n.d. : non disponible
Tableau adapté du rapport de l'INSPQ [2016].

8.4.2 Hémolyse ou anémie hémolytique

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associés à l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse. Cet avis souligne une prévalence principalement rapportée chez les patients au groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2 g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.4.3 Étude de Kahwaji et ses collaborateurs [2009]

De 2003 à 2008, les cas d'hémolyses survenus après l'administration des immunoglobulines par voie intraveineuse ont été rapportés. Les immunoglobulines, à l'instar de Gammagard Liquid[MC], ont été administrées par voie intraveineuse aux patients atteints de maladies rénales en phase terminale et qui nécessiteraient une transplantation d'organes. Une anémie hémolytique a été détectée après l'administration intraveineuse d'immunoglobulines par une baisse du taux d'hémoglobine de plus de 1 g/dl.

Les auteurs ont rapporté 18 cas d'anémies hémolytiques observés chez 16 patients différents ayant reçu des doses d'immunoglobulines variant de 1 g/kg à 2 g/kg avec une baisse moyenne du taux d'hémoglobine de 3,8 g/dl. Sur les quatre préparations d'immunoglobulines administrées, deux patientes présentant une hémolyse ont reçu Gammagard Liquid[MC] [Kahwaji *et al.*, 2009].

8.4.4 Évènements thrombotiques

En 2014, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'évènements thrombotiques liés à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

8.4.5 Innocuité de Gammagard Liquid[MC], évaluée par Sridhar et ses collaborateurs

De 2008 à 2012, une étude comparative et rétrospective, reposant sur des données recueillies sur 14 944 individus traités aux immunoglobulines, a évalué la propension de différentes préparations d'immunoglobulines à causer des évènements thrombotiques le jour de la perfusion. Les patients recevaient soit un traitement contenant une des huit préparations d'immunoglobulines liquides, soit un traitement à base de préparations lyophilisées ou un traitement constitué d'un mélange de plusieurs préparations d'immunoglobulines. La moyenne d'âge rapportée était de 49,9 ans et une moyenne de 13,5 doses d'immunoglobulines avait été administrée à chaque patient. Afin d'identifier la cause des effets thrombotiques liés au traitement avec des immunoglobulines, un test de génération de la thrombine (TGA) ainsi qu'un test chromogénique permettant de mesurer l'activité procoagulante du facteur XI activé ont été effectués sur chaque produit utilisé dans cette étude.

Parmi les 14 944 individus, 3 684 ont uniquement reçu Gammagard Liquid[MC] pour un ratio d'évènement thrombotique de 13,3 (9,8 à 17,6) cas pour 1 000 sujets (valeur non ajustée). Sur huit produits analysés, Gammagard Liquid[MC] était le deuxième produit induisant le moins d'évènements thrombotiques le jour du traitement. Des concentrations moyennes du facteur XI activé s'élevant à 0,25 ± 0,06 mU/ml pour le TGA et à 1,11 ± 0,24 mU/ml pour le test chromogénique ont été obtenues pour Gammagard Liquid[MC]. D'autres facteurs, tels que l'âge avancé (à partir de 45 ans), le diabète sucré, des antécédents d'évènements thrombotiques, l'immobilisation prolongée ainsi que l'hypertension ont été identifiés comme favorables à l'apparition des évènements thrombotiques chez plusieurs patients [Sridhar *et al.*, 2014].

8.4.6 Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés à la suite de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines humaines:

- l'insuffisance rénale aiguë;
- la nécrose tubulaire aiguë;
- la néphropathie tubulaire proximale;
- la néphrose osmotique [Corporation Baxalta Canada, 2015].

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

Tels que représentés dans le tableau 9, les produits équivalents au produit Gammagard Liquid[MC] qui figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Octagam[MC] (Octapharma Canada), Gammagard S/D[MC] (Shire Pharma Canada ULC), Privigen[MC] (CSL Behring) et Gamunex[MC] (Grifols Canada). De plus, Panzyga[MC] (Octapharma Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

Tableau 9 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC]*	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PDIC, SGB	DIP, DIS, PTI, PDIC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents†	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents† Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents† Hypersensibilité‡	Déficit en IgA Antécédents†
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10§	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004‖	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml‖ glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml‖	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14‖	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1 – fractionnement 2 - traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250‖	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

* Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

† Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

‡ Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

§ Après reconstitution.

‖ Pour une solution à 10 %.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de moelle osseuse allogénique) et du purpura thrombopénique auto-immun sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Le mode de fabrication de Gammagard Liquid^{MC} fait de lui la seule préparation d'immunoglobulines humaines normales ne contenant ni glucose, ni sodium, tel que présenté dans le tableau 9 de la section 9.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

GAMMAGARD LIQUID[MC]

La recommandation de l'INESSS

- [X] Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- [ ] Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Gammagard Liquid[MC] demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Gammagard Liquid[MC]

FORCES	LIMITES
Bjorkander et ses collaborateurs [2006] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude prospective ▪ Étude multicentrique ▪ Utilisation de deux produits pendant l'étude Gammagard S/D[MC] et Gammagard Liquid[MC]	▪ Étude ouverte de phase II, non controlée ▪ Les participants sont uniquement des adultes. ▪ Absence de diversité ethnique.
Blazek et ses collaborateurs [2015] (Déficits immunitaires primaires et secondaires, purpura thrombopénique immunologique)	
▪ Étude prospective ▪ Participation des enfants et adultes ▪ Données collectées à partir du régistre des patients	▪ Étude ouverte ▪ Étude observationnelle et non interventionnelle
Cats et ses collaborateurs [2008] (Neuropathie motrice multifocale)	
▪ Standardisation du niveau d'immunoglobulines chez les patients avant leur admission dans l'étude ▪ Étude prospective	▪ Étude non controllée et ouverte ▪ Diagnostic défini ou probable pour la neuropathie motrice multifocale.
Church et ses collaborateurs [2006] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude de phase III ▪ Étude multicentrique ▪ Étude randomisée à double-insu ▪ Patients présentant différent types de déficits immunitaires ▪ Étude menée sur plus de 12 mois	▪ Utilisation de préparations d'immunoglobulines ayant des systèmes de production modifiés. ▪ Diversité ethnique réduite. ▪ Résultats observés chez les enfants et les adultes mis en commun.
Hahn et ses collaborateurs [2013] (Neuropathie motrice multifocale)	
▪ Étude multicentrique ▪ Étude de phase III ▪ Étude randomisée, à double-insu ▪ Étude contrôlée au placebo ▪ La plus grande étude réalisée chez les patients atteints de neuropathie motrice multifocale	▪ Tous les participants ont déjà une expérience de traitement aux immunoglobulines : absence de sujets naïfs au traitement
Kahwaji et ses collaborateurs [2009] Étude sur l'innocuité de Gammagard Liquid[MC]	

▪ Étude comparant simultanément différentes préparations d'immunoglobulines ▪ Diversité ethnique	▪ Inégalité du nombre des patients traités par préparation d'immunoglobulines. ▪ Aucune donnée sur le nombre de patients observés au total.

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Gammagard Liquid[MC]

FORCES	LIMITES
Sridhar et ses collaborateurs [2014] Étude sur l'innocuité de Gammagard Liquid[MC]	
▪ Étude de 14 944 participants traités aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ▪ Étude basée sur des patients de 2008 à 2012	▪ Étude rétrospective ▪ Taux d'évènements thrombotiques non ajustés ▪ Gammagard Liquid[MC] est utilisé comme produit de référence ▪ Nombre inégal de patients par produit analysé
Varga et ses collaborateurs [2006] (Purpura thrombopénique immunologique)	
▪ Étude prospective et multicentrique	▪ Étude centrée sur la forme chronique du purpura thrombopénique immunologique ▪ Étude ouverte et non contrôlée ▪ Cohorte de 21 patients.

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013;174(2):203-11.

American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf.

BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.

Bjorkander J, Nikoskelainen J, Leibl H, Lanbeck P, Wallvik J, Lumio JT, et al. Prospective open-label study of pharmacokinetics, efficacy and safety of a new 10% liquid intravenous immunoglobulin in patients with hypo- or agammaglobulinemia. Vox Sang 2006;90(4):286-93.

Blackhouse G, Xie F, Campbell K, Assasi N, Gaebel K, Levine M, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Economic and health service impact analyses. Technology Report 112. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2008. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0298b_IVIG_ITP_tr_e.pdf.

Blazek B, Misbah SA, Soler-Palacin P, McCoy B, Leibl H, Engl W, et al. Human immunoglobulin (KIOVIG®/GAMMAGARD LIQUID®) for immunodeficiency and autoimmune diseases: An observational cohort study. Immunotherapy 2015;7(7):753-63.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Notermans NC, van den Berg-Vos RM, van den Berg LH. New liquid intravenous immunoglobulin (10 % IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy: A prospective study of efficacy, safety and tolerability. J Neurol 2008;255(10):1598-9.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. Autoimmun Rev 2016;15(1):71-81.

Church JA, Leibl H, Stein MR, Melamed IR, Rubinstein A, Schneider LC, et al. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol 2006;26(4):388-95.

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

Corporation Baxalta Canada. GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. Monographie. Mississauga, ON : Corporation Baxalta Canada; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/Gammagard%20Liquid.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kiovig human normal immunoglobulin (ivig). Procedure No: EMEA/H/C/000628/II/0037. Londres, Angleterre : Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000628/WC500111843.pdf.

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.

Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: GAMMAGARD LIQUID Immune Globulin Infusion (Human), 10% Solution, for intravenous and subcutaneous administration. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm070010.pdf.

Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, Oh M, Empson VG, Leibl H, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2013;18(4):321-30.

Héma-Québec. Circulaire. Hémolyse associée à l'administration d'IGIV. HQ-09-006. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2009. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/09-006.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, Qc : INSPQ, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179(2):146-60.

Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(12):1993-7.

Khatun UL, Gayen A, Mukhopadhyay C. Capability of ganglioside GM1 in modulating interactions, structure, location and dynamics of peptides/proteins: biophysical approaches: Interaction of ganglioside GM1 with peptides/proteins. Glycoconj J 2014;31(6-7):435-47.

Léger JM. Immunoglobulin (Ig) in multifocal motor neuropathy (MMN): Update on evidence for Ig treatment in MMN. Clin Exp Immunol 2014;178(Suppl 1):42-4.

Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. Brain 2001;124(Pt 1):145-53.

Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD007722.

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology 2010;15(5):351-9.

Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;1(8541):1075-7.

Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php (consulté le 27 mai 2016).

Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. Transfusion 2014;54(10):2553-65.

Varga G, Volkova Z, Leibl H, Gasztonyi Z, Mayer J, Chojnowski K, et al. Efficacy and safety of the new intravenous immunoglobulin IGIV 10% in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Med Hemother 2006;33:509-14.

PRIVIGEN[MC] – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Privigen[MC] est indiqué pour le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires, pour le traitement du purpura thrombocytopénique immunologique et pour l'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsqu'il est causé par un défaut de certaines cellules du système immunitaire, il s'agit de déficit immunitaire primaire et lorsqu'il est acquis à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000.

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble caractérisé par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps présents à leur surface. Chez les adultes, il est généralement chronique et a une incidence estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants. Chez les enfants, le purpura thrombopénique immunologique apparaît sous une forme aiguë qui se résorbe en six mois pour les deux tiers d'entre eux.

La polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est une maladie acquise, caractérisée par un début lent, une faiblesse musculaire symétrique, une aréflexie et une diminution sensorielle. La prévalence a été estimée entre 1,9 à 7,7 par 100 000 adultes et à 0,5 par 100 000 enfants.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Privigen[MC]

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline humaine; solution pour perfusion intraveineuse à 10 %

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 9 janvier 2008

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 2 janvier 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02304619

Date de commercialisation du produit au Canada : 8 janvier 2009

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Privigen[MC] est une préparation liquide protéique à 10 %, stérile et prête à l'emploi, composée principalement d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes. La solution contient de la L-proline (28,8 g/l) pour la stabilité du produit. Privigen[MC] ne contient pas de stabilisant de nature glucidique, ni d'agent de conservation et son contenu en sodium est faible (1 mEq/L ou moins) [CSL Behring Canada, 2015].

Privigen[MC] contient au minimum 98 % d'IgG, des traces d'IgA (moins de 25 μg/ml) et d'autres protéines plasmatiques. La répartition des sous-classes d'IgG est semblable à celle du plasma humain normal (IgG_1 67,8 %, IgG_2 28,7 %, IgG_3 2,3 % et IgG_4 1,2 %) [CSL Behring Canada, 2015].

Privigen[MC] est offert en cinq formats à usage unique de 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml ou 400 ml. Les composants pour le conditionnement de Privigen[MC] ne contiennent pas de latex [CSL Behring Canada, 2015].

2.2 Origine du produit

Privigen[MC] est fabriqué à partir de plasma de source canadienne et étasunienne dans des centres approuvés par la Société canadienne du sang (SCS) et par la Food and Drug Administration, respectivement [CSL Behring Canada, 2015; SCS, 2014].

3 INDICATION

3.1 Indication

Privigen[MC] est indiqué pour:

- le traitement des déficits immunitaires primaires et des déficits immunitaires secondaires;
- le traitement du purpura thrombocytopénique immunitaire (PTI) afin d'accroître rapidement le nombre de plaquettes en vue d'empêcher une hémorragie;
- l'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) [CSL Behring Canada, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de Privigen[MC] n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de trois ans atteints d'un déficit immunitaire primaire, chez les patients pédiatriques de moins de 15 ans souffrant de PTI et chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans souffrant de PDIC [CSL Behring Canada, 2015].

Femmes enceintes

L'innocuité de Privigen[MC] chez les femmes enceintes n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, ce médicament ne doit être administré pendant la grossesse que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation [CSL Behring Canada, 2015].

Femmes qui allaitent

Les immunoglobulines sont secrétées dans le lait. Privigen[MC] ne doit être administré aux femmes qui allaitent que si les avantages l'emportent sur les risques associés à son utilisation [CSL Behring Canada, 2015].

Gériatrie

Privigen[MC] doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans qui présentent un risque accru de développer une insuffisance rénale. Pour les patients à risque de développer une insuffisance rénale, la vitesse de perfusion doit être la plus lente possible. Les études cliniques avec Privigen[MC] ne portaient pas sur un nombre suffisamment élevé de patients âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer si ces derniers réagissent différemment des autres patients à l'administration de Privigen[MC] [CSL Behring Canada, 2015].

3.2 Contre-indications

Privigen[MC] est contre-indiqué chez les personnes :

- souffrant d'un déficit sélectif en IgA et dont la présence d'anticorps anti-IgA est confirmée;
- qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration d'immunoglobulines humaines;
- atteintes d'hyperprolinémie puisque Privigen[MC] contient de la L-proline [CSL Behring Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

Déficit immunitaire primaire

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficiences causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (International Union of Immunological Societies) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles affectent une naissance sur 2 000. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur mécanisme et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Déficit immunitaire secondaire

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques et l'infection par le virus de l'immunodéficience

humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014; Wimperis *et al.*, 2011].

L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction de la gravité et de la fréquence des infections [Cherin *et al.*, 2016].

Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie caractérisée par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entrainent leur destruction par les phagocytes mononucléés [Provan *et al.*, 2010]. Chez l'adulte, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique chronique est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Le traitement de première intention du purpura thrombopénique immunologique est l'utilisation de corticostéroïde. Compte tenu de leur capacité à augmenter la numération plaquettaire, les immunoglobulines sont utilisées pour empêcher une hémorragie ou permettre au patient de subir une intervention chirurgicale [Provan *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2007].

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

La polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est une maladie acquise caractérisée par une faiblesse musculaire symétrique, une aréflexie et une diminution sensorielle [Dalakas, 2010]. Chez l'adulte, la prévalence a été estimée entre 1,9 à 7,7 pour 100 000 habitants aux États-Unis [Laughlin *et al.*, 2009]. Cette maladie est traitée avec des corticostéroïdes, au moyen de la plasmaphérèse et avec des immunoglobulines intraveineuses. L'efficacité de Privigen[MC] a été démontrée par l'augmentation de la force musculaire et une bonne tolérance chez les patients affectés [Léger *et al.*, 2013].

3.4 Avis des agences réglementaires

Le tableau 1 présente les indications de Privigen[MC] homologuées par les agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe.

Tableau 1 Avis des agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe concernant les indications de Privigen[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS
Santé Canada[53]	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires, ainsi que du purpura thrombopénique immunologique ▪ L'immunomodulation chez les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique
FDA [2007]	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et du purpura thrombopénique immunologique
EMA [2008]	▪ Le traitement des déficits immunitaires primaires et secondaires (hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, d'un myélome multiple, de SIDA congénital ou à la suite d'une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques) ▪ L'immunomodulation pour le purpura thrombopénique immunologique, le syndrome Guillain-Barré, la maladie de Kawasaki et la polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medecines Agency*); FDA : Food and Drug Administration; SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquis.

Santé Canada a transmis à la compagnie CSL Behring Canada Inc. une lettre de non-objection pour l'ajout du processus de réduction d'isoagglutinine (système IsoLo) dans la préparation de Privigen[MC][54].

3.5 Orientations d'autres organisations

Aucune organisation ne s'est prononcée spécifiquement sur l'utilisation de Privigen[MC] pour le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire, du purpura thrombopénique immunologique et de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique. Cependant, il existe des recommandations générales pour l'utilisation des immunoglobulines.

Le Comité national consultatif sur le sang et les produits sanguins ainsi que les Services canadiens du sang, ont établi des lignes directrices pour l'utilisation d'IgIV en neurologie, basées sur des évidences scientifiques. Les experts ont évalué 22 conditions neurologiques et ont émis des recommandations spécifiques pour l'utilisation de routine pour 14 conditions neurologiques, dont la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique [Feasby *et al.*, 2007]. Ils ont également élaboré des lignes directrices concernant l'utilisation d'IgIV en hématologie. Parmi les 18 conditions évaluées, des recommandations spécifiques, basées sur

[53] Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp (consulté le 20 juillet 2016).
[54] Lettre de non-objection, ou en anglais, No objection letter : CSL Behring Canada Inc. a reçu une lettre de non objection le 8 juillet 2015, de la parte de Santé Canada, par rapport à l'introduction d'une nouvelle étape, l'ISOréduction, dans la fabrication du produit IgPro10.

des évidences scientifiques, ont été émises pour l'utilisation de routine pour 7 conditions hématologiques dont le purpura thrombocytopénique immunologique et le déficit immunitaire secondaire aux cancers hématologiques [Anderson *et al.*, 2007].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont émis des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire. Ils recommandent notamment l'utilisation des IgG intraveineuses de remplacement pour l'agammaglobulinémie et l'hypogammaglobulinémie à expression variable [Bonilla *et al.*, 2015].

Le Département de santé du Royaume-Uni a publié des lignes directrices concernant l'utilisation des immunoglobulines pour les conditions reliées au déficit immunitaire primaire. Par ailleurs, pour les cas de purpura thrombopénique immunologique aigu et chronique, les IgIV ont été recommandées pour augmenter le nombre de plaquettes et résoudre les saignements sévères si la corticothérapie n'a pas été efficace. Pour les cas de déficit immunitaire secondaire, les IgIV sont recommandées seulement si les causes sous-jacentes d'hypogammaglobulinémies ne peuvent pas être résolues autrement [Wimperis *et al.*, 2011].

La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices sur la prise en charge du purpura thrombopénie immunologique. L'utilisation des IgIV est recommandée chez les enfants (présence de saignements significatifs, nouveaux cas de PTI ou cas de PTI chronique), chez les adultes (nouveaux cas de PTI et saignements associés au virus de l'hépatite C, à l'infection par le VIH et à *H. pylori*) et chez les femmes enceintes [Neunert *et al.*, 2011].

L'Académie américaine de neurologie a publié des lignes directrices sur l'utilisation des IgIV dans le traitement des maladies neuromusculaires. Des recommandations spécifiques ont été émises pour cinq conditions neurologiques, dont la polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante [Patwa *et al.*, 2012].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

L'inactivation des pathogènes est assurée pendant le processus de fabrication de Privigen[MC] grâce à quatre étapes :

- Le fractionnement à l'acide octanoïque couplé à une filtration en présence d'adjuvant de filtration élimine les virus enveloppés qui sont potentiellement présents dans le matériel de départ.
- L'incubation à pH 4 pour inactiver les virus enveloppés.
- Une filtration par exclusion de taille, pour éliminer les virus avec et sans enveloppe allant jusqu'à environ 20 nanomètres.
- Une étape de filtration supplémentaire permet d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et favorise la capacité de réduire la présence de virus.

Ces étapes ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer les virus avec et sans enveloppe. Le tableau 2 fait état de la réduction de la charge virale lors du processus de fabrication de Privigen[MC] [CSL Behring Canada, 2015].

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Privigen[MC]

ÉTAPES DE FABRICATION	FACTEUR DE RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG_{10})					
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON ENVELOPPÉS	
	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	MVM [VB19]
Fractionnement à l'acide octanoïque	≥ 4,6*	≥ 6,3*	≥ 6,0*	> 7,4*	1,0†	1,4†
Incubation à un pH 4	≥ 5,4	≥ 5,9	4,6	> 7,8	nt	> 5,0‡
Filtration en profondeur	≥ 5,3	≥ 6,3	2,1	3,0	4,2	2,2
Filtration virale	≥ 4,6	≥ 5,5	≥ 5,4	> 5,9	≥ 5,4	≥ 5,5
Réduction globale	≥ 15,3	≥ 17,7	≥ 12,1	> 16,7	≥ 9,6	≥ 7,7

Source : CSL Behring Canada, 2015.

Abréviations : nt : non testé; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1, un modèle pour le VIH-1 et le VIH-2; VPR : virus de la pseudo-rage, modèle non spécifique des virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus de l'herpès); VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins, modèle de virus de l'hépatite C; VNO : Virus du Nil occidental; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite, un modèle de virus de l'hépatite A; MVM : virus minute de la souris, un modèle de petits virus à ADN non enveloppés qui présentent une très grande résistance (p. ex. les parvovirus); VB19: parvovirus B19;

* Étant donné que le fractionnement à l'acide octanoïque comprend une filtration en profondeur, la séparation à cette étape et à l'étape de la filtration en profondeur partagent des mécanismes qui se recoupent partiellement. Pour cette raison, ces valeurs n'ont pas été incluses dans le facteur de réduction globale.

† Les valeurs inférieures à un $\log_{10}$ de 1,5 ne représentent pas une réduction importante et elles ne sont pas prises en compte dans le facteur de réduction globale.

‡ Cette valeur n'est pas incluse dans le facteur de réduction globale.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Privigen[MC] peut être conservé au réfrigérateur ou à température ambiante (2°C à 25°C) pour une période de 36 mois [CSL Behring Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Privigen[MC] ne doit pas être congelé et doit être conservé dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière [CSL Behring Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Vitesse de perfusion

La vitesse de perfusion initiale de Privigen[MC] recommandée est de 0,5 mg/kg/min (0,3 ml/kg/h). Si la vitesse de perfusion est bien tolérée, elle peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 12 mg/kg/min (7,2 ml/kg/h). Il est recommandé d'amorcer la perfusion à vitesse réduite (p. ex. 0,5 mg/kg/min [0,3 ml/kg/h] ou moins) pendant au moins 30 minutes et de l'augmenter progressivement jusqu'à la vitesse maximale, en fonction de la tolérance du patient. Lorsque de fortes doses (plus de 1g/kg de poids corporel) sont administrées, il est recommandé de ne pas dépasser une vitesse de perfusion de 8 mg/kg/min. Chez les patients

jugés à risque de développer une dysfonction rénale ou de subir un accident thrombotique, il convient d'administrer Privigen[MC] à la vitesse de perfusion la plus lente possible [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire

La dose habituelle de Privigen[MC] chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire ou secondaire est de 200 à 800 mg/kg de poids corporel, administrée aux 3 ou 4 semaines. Une concentration sérique minimale cible d'IgG d'au moins 5 g/l a été proposée. Cependant, une concentration optimale n'a pas été établie chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire lors d'études cliniques randomisées et contrôlées. Les doses doivent être modifiées en vue d'obtenir l'effet et les concentrations sériques minimales désirés [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement du purpura thrombopénique immunitaire

La dose habituelle de Privigen[MC] chez les patients souffrant de PTI est de 1 g/kg de poids corporel, administrée pendant deux journées consécutives, ce qui donne lieu à une dose totale de 2 g/kg de poids corporel [CSL Behring Canada, 2015].

Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

La dose initiale recommandée est de 2 g/kg de poids corporel répartie sur deux à cinq jours consécutifs, suivi de doses d'entretien de 1 g/kg de poids corporel administrées sur un ou deux jours consécutifs toutes les trois semaines. Il se peut que la posologie et les intervalles entre les doses doivent être adaptés en fonction de l'évolution de la maladie chez chaque patient [CSL Behring Canada, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés au produit

Privigen[MC] ne doit pas être mélangé à tout autre produit d'IgIV ou à tout autre médicament administré par voie intraveineuse. Si nécessaire, il peut être dilué dans une solution de dextrose. Si un patient a besoin d'une dose élevée, plusieurs flacons peuvent être combinés à l'aide d'une technique aseptique. Étant donné que la solution ne contient aucun agent de conservation, il faut jeter tout produit partiellement utilisé après 24 heures [CSL Behring Canada, 2015].

Enjeux liés à la perfusion

Privigen[MC] est administré à l'aide d'une tubulure pour perfusion distincte et il est possible d'utiliser une pompe à perfusion pour contrôler la vitesse de perfusion. La tubulure pour la perfusion de Privigen[MC] peut être rincée avec une solution de dextrose ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparation injectable, USP [CSL Behring Canada, 2015].

Enjeux liés à la condition du patient

La perfusion doit être amorcée à faible vitesse et être augmentée de façon progressive, jusqu'à la vitesse maximale en fonction de la tolérance du patient. Il faut s'assurer que les patients avec une insuffisance rénale chronique ou à risque d'insuffisance rénale aiguë, ne présentent pas une déplétion volémique avant la perfusion de Privigen[MC] [CSL Behring Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

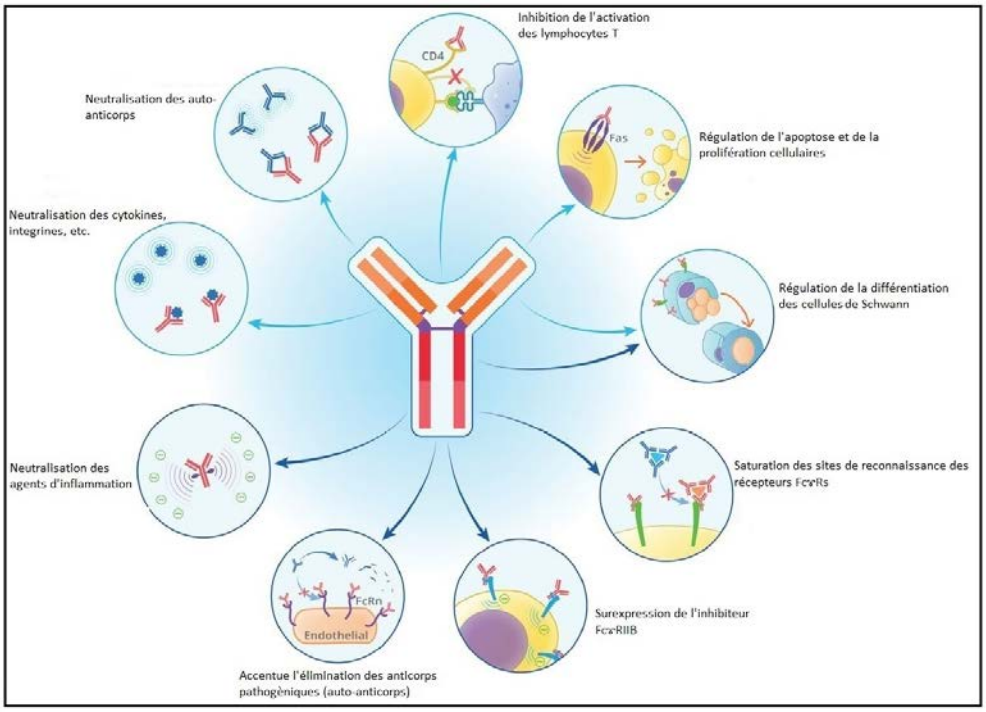
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines, renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (de l'anglais, *antigen-binding fragment*) ou la région constante (Fc) des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire par le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes modulés par le fragment Fc incluent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de Privigen[MC] a été évaluée chez un groupe de 25 patients atteints de déficit immunitaire primaire, dont 20 avec déficit immunitaire commun variable et 5 avec agammaglobulinémie liée à l'X. Les patients ont reçu Privigen[MC] aux 3 ou 4 semaines, pour 12 mois, à une dose médiane de 444 mg/kg. Les évaluations pharmacocinétiques ont été effectuées après la 7[e] perfusion (pour les traitements aux trois semaines) ou après la 5[e] perfusion (pour les traitements aux quatre semaines) [Wasserman *et al.*, 2009]. Les paramètres pharmacocinétiques de Privigen[MC] estimés en fonction des concentrations sériques d'IgG totales sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques de Privigen[MC]

PARAMÈTRE	MÉDIANE (min ; max)
C_{min} (g/l)	10,2 (5,8 ; 14,7)
C_{max} (g/l)	23,4 (10,4 ; 34,6)
T_{max} (heures après le début de la perfusion)	2,3 (1,3 ; 26,3)
$T_{1/2}$ (jours)	36,6 (20,6 ; 96,6)
$ASC_{0 \rightarrow t}$ (jour, g/l)*	366 (197 ; 443)
Clairance (ml/jour/kg) *	1,33 (0,87 ; 2,09)

Source : Wasserman *et al.*, 2009.

Abréviations : C_{min} : concentration sérique minimale (avant perfusion); C_{max} : concentration sérique maximale; T_{max} : temps jusqu'à la concentration maximale; $T_{1/2}$: temps de demi-vie, $ASC_{0 \rightarrow t}$: aire sous la courbe de la concentration sérique d'IgG en fonction du temps, du temps 0 jusqu'au temps du dernier prélèvement; min : minimun; max : maximum.

* : Calculé selon la règle des trapèzes log-linéaire.

Purpura thrombopénique immunitaire

Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été faite chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique [CSL Behring Canada, 2014].

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Aucune étude pharmacocinétique officielle n'a été faite chez les patients atteints de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique [CSL Behring Canada, 2014].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Onze études portant sur l'efficacité et l'innocuité du Privigen[MC] ont été retenues. Certaines études traitent des déficits immunitaires primaires et secondaires [Dorsey *et al.*, 2014; Lozano-Blasco *et al.*, 2014; Church *et al.*, 2009; Stein *et al.*, 2009], du purpura thrombopénique immunologique [Robak *et al.*, 2009] et de la polyneuropathie démyélinisante chronique [Léger *et al.*, 2013]. Les autres études retenues portent sur le risque d'hémolyse relié au traitement de Privigen[MC] [Hoefferer *et al.*, 2015; Romberg *et al.*, 2015; Markvardsen *et al.*, 2014], le risque de troubles rénaux [Dantal, 2013] et le risque d'événements thrombotiques (ou de thromboembolies) [Sridhar *et al.*, 2014].

8.1 Traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire

L'étude de Stein et ses collaborateurs [2009]

Cette étude clinique de phase III, ouverte et multicentrique (19 sites et 6 pays) a évalué l'efficacité et l'innocuité de Privigen[MC] chez 80 adultes et enfants présentant un déficit immunitaire primaire. Les patients ont reçu une dose de Privigen[MC] variant de 200 mg à 888 mg/kg, à un intervalle de 3 ou 4 semaines (16 et 64 patients, respectivement) pour une période de 12 mois. Le paramètre d'efficacité primaire était le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves et les paramètres d'efficacité secondaires étaient la fréquence annuelle d'infections observées après l'administration de Privigen[MC], le nombre de jours d'absence à l'école ou au travail ainsi que le nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie. Les paramètres évalués chez ces patients atteints de déficit immunitaire primaire et traités avec Privigen[MC] sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 Paramètres d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité observés chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et traités avec Privigen[MC]

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	PATIENTS, N (%) (N = 80)	FRÉQUENCE ANNUELLE PAR PATIENT
Infections bactériennes aiguës graves*	6 (7,5)	0,08†
Jours d'absence de l'école ou du travail	53 (66,3)	7,94
Jours d'hospitalisation pour infection	15 (18,8)	2,31
Jours d'antibiothérapie	n.d.	87,4
Tout type d'infections (incluant les infections bactériennes aiguës graves)	66 (82,5)	3,55
Effets indésirables temporaires‡	41 (38,8 %)	n.d.
Au moins un effet indésirable sur 12 mois	78 (97,5)	n.d.
Test Coombs direct positif	33 (42,9) §	n.d.

Source :Stein *et al.*, 2009.
Abréviations : N : nombre de patients; n.d. : information non disponible
*****Infections aiguës graves (nombre de cas) : pneumonie (3), arthrite septique (1), ostéomyélite (1), abcès viscéral iatrogénique (1).
† IC à 97,5 % = 0,182 limite supérieure.
‡ Effets indésirables temporaires les plus observés dans un délai de 72 heures après la perfusion de Privigen[MC].
§ Mesuré chez 77 patients.

La tolérance à l'administration de Privigen[MC] a été démontrée par la corrélation positive avec la vitesse de perfusion. Ainsi, dès la quatrième perfusion, 86 % des perfusions ont été tolérées à la vitesse d'administration maximale permise (8,0 mg/kg/min). La concentration sérique moyenne d'IgG est restée stable (entre 9 g/l et 10 g/l) dans la période à l'étude. Parmi les 80 patients, 8 (10 %) ont reçu de la prémédication préalablement à 51 des 1 038 perfusions. Les effets indésirables temporaires étaient plus fréquents après la première perfusion (31/80 patients, soit 38,8 %), puis ont diminué avec les perfusions subséquentes pour se stabiliser à près de 18 % à partir de la cinquième perfusion. La proportion de patients présentant des effets indésirables n'a pas été influencée par la dose et la vitesse de perfusion.

La concentration sérique moyenne d'IgG mesurée dans l'étude (variant de 8,84 g/l à 10,27 g/l) a dépassé la concentration minimale de 5 g/L suffisante pour la protection contre les infections chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire. Ainsi, la fréquence des infections bactériennes aiguës graves de 0,08 par année par patient se situe en-deçà de la fréquence cible de l'étude fixée à une infection par année par patient. Les auteurs ont conclu que Privigen[MC] est efficace et bien toléré pour les traitements des déficits immunitaires primaires [Stein *et al.*, 2009].

L'étude de Church et ses collaborateurs [2009]

L'objectif de cette étude clinique de phase III, prospective, multicentrique et ouverte était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen[MC] chez des patients pédiatriques atteints de déficit immunitaire primaire (18 patients avec immunodéficience variable commune et 13 patients avec agammaglobulinémie reliée au sexe). L'étude a été menée auprès de 19 enfants (3 à 11 ans) et 12 adolescents (12 à 15 ans). Le paramètre d'efficacité principal était le taux annuel d'infections bactériennes aiguës graves. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient notamment le taux annuel d'infections totales par patient, le nombre de jours

d'absence de l'école ou du travail et le nombre de jours d'hospitalisation et d'antibiothérapie (Tableau 5). Les patients devaient recevoir entre 200 et 800 mg de Privigen[MC] par kg de poids corporel, toutes les trois ou quatre semaines pour une période de 12 mois.

La majorité des patients (27 patients, 87 %) ont complété l'étude et 81 % ont reçu Privigen[MC] à toutes les quatre semaines, à une dose médiane de 488 mg/kg chez les enfants et de 466 mg/kg chez les adolescents. La vitesse maximale de perfusion approuvée de 8 mg/kg/min a été utilisée chez la majorité des patients (sauf un) après la troisième perfusion. La concentration sérique médiane d'IgG obtenue avec Privigen[MC] a été de 8,11 g/l (5,68 à 14,51 g/l) chez les enfants et de 9,79 g/l (8,2 à 13,9 g/l) chez les adolescents.

En excluant les quatre patients qui ont quitté l'étude en raison de réactions considérées sévères, la fréquence annuelle d'infections bactériennes graves par patient pour les 27 patients ayant complété l'étude était de 0,12 (IC99 % : 0,509) chez les enfants et de 0,10 (IC99 % : 0,690) chez les adolescents. De plus, 28 patients (90 %) ont eu au moins un épisode d'infection, plus fréquemment associé à la sinusite.

Tableau 5 Paramètres d'efficacité évalués dans la population pédiatrique

PARAMÈTRE	ENFANTS 3 À 11 ANS (N = 19)	ADOLESCENTS 12 À 15 ANS (N = 12)
Fréquence annuelle d'IBS (IC99 %, limite supérieure)	0,12 (0,499)	0,10 (0,642)
Fréquence annuelle de tout type d'infections* (IC99 %, limite supérieure)	4,63 (6,000)	2,42 (3,800)
Fréquence annuelle de jours d'absentéisme par patient	11,51	4,83
Fréquence annuelle de jours d'hospitalisation par patient	0,53	0
Nombre de jours d'antibiotique par patient par année Nombre de patients ayant reçu un antibiotique Nombre de jours total d'antibiotique au cours	47,88 16 807	56,64 9 586

Source : Church *et al.*, 2009.

Abréviations : IBS : infections bactériennes sévères; IC99 %: intervalle de confiance à 99 %

* Fréquence annuelle de toutes les infections incluant les IBS.

Concernant l'innocuité globale de Privigen[MC], 30 patients (97 %) ont eu des effets indésirables observés lors de 50 % des perfusions. Plus spécifiquement, les effets indésirables temporaires associés aux perfusions ont été observés chez 14 enfants (74 %) et 7 adolescents (58 %), avec une fréquence par perfusion de 0,36 chez les enfants et de 0,28, chez les adolescents. De plus, des effets indésirables graves ont été observés chez 7 patients : 6 enfants (32 %, 14 effets) et 1 adolescent (8 %, 1 effet). Parmi ces effets, il y avait entre autres la pneumonie, la fièvre, l'arthrite septique et la neutropénie. Par ailleurs, trois enfants ont quitté l'étude en raison des effets indésirables. Les auteurs ont conclu que Privigen[MC] a démontré son efficacité et une bonne tolérance dans cette population pédiatrique [Church *et al.*, 2009].

L'étude de Lozano-Blasco et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte prospective et ouverte a été menée auprès de huit enfants (âge médian de 11 ans) atteints de déficience immunitaire primaire, qui subissaient des effets indésirables graves ou fréquents associés à la perfusion d'immunoglobuline, malgré la prémédication et la réduction du débit de perfusion. Les formes d'immunoglobulines utilisées

pour une durée d'un an à trois ans avant cette étude étaient aussi des formes liquides à 10 %, mais la glycine était utilisée comme stabilisant. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen[MC] administré plus lentement que ce qui est recommandé, dans cette population pédiatrique particulière hautement sensible qui avait préalablement mal toléré une autre formulation d'IgIV. La durée du suivi était d'au moins six mois et les doses étaient administrées aux trois ou quatre semaines. Tous les enfants ont reçu de la prémédication avec la première dose et elle était cessée si la perfusion était bien tolérée. Une médiane de 23,6 doses par patient (14 - 34 doses/patient) a été administrée. La dose moyenne de Privigen[MC] était de 475 mg/kg (300 - 600 mg/kg), administrée toutes les quatre semaines (sauf pour un patient, chaque trois semaines). La concentration sérique médiane d'IgG après la troisième dose de Privigen[MC] était de 7 700 mg/l (au-dessus du niveau cible de 5 500 mg/l) et similaire à la dose médiane observée (7 400 mg/l) avec les immunoglobulines administrées avant l'étude. Pendant la période de six mois de traitement de remplacement avec Privigen[MC], aucun enfant n'a présenté d'infection sévère demandant une hospitalisation et aucune antibiothérapie n'a été nécessaire pour les infections légères. Des effets indésirables ont été observés chez trois patients (37,5 %) dont deux durant la première perfusion de Privigen[MC]. Pour ces trois cas, les symptômes étaient légers et ont été contrôlés avec un traitement symptomatique. Deux autres patients ont eu des réactions légères 24 à 48 heures post perfusion, et n'ont pas eu besoin de prémédication.

Cette étude a démontré que la tolérance au produit peut être augmentée en utilisant une dose initiale faible, en augmentant la dose progressivement en tenant compte des effets indésirables, en fractionnant la dose totale et en l'administrant au cours d'une longue période de temps. Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution étant donné le petit nombre d'enfants et la courte période d'administration de Privigen[MC] [Lozano-Blasco *et al.*, 2014].

L'étude de Dorsey et ses collaborateurs [2014]

L'efficacité et la tolérance de Privigen[MC] ont été évaluées dans une étude rétrospective multicentrique (six centres situés en Europe et aux États-Unis), chez 72 patients âgés de 1,3 mois à 90 ans. Parmi ces patients, les informations de 3 enfants d'âge médian de 3 mois et atteints d'immunodéficience combinée sévère ont fait l'objet d'une analyse d'efficacité distincte. Les 69 autres patients à l'étude (âge médian : 38 ans) ont été répartis selon trois groupes d'âge (3 ans - 15 ans, 16 ans - 64 ans et plus de 64 ans). Les 72 patients ont reçu Privigen[MC] durant au moins trois mois, selon un programme de traitement et une dose individualisée. Les paramètres d'efficacité de Privigen[MC] évalués dans cette étude sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 Paramètres d'efficacité évalués chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire et secondaire

PARAMÈTRES	TOUS LES PATIENTS	ENFANTS 0 - 2 ANS	ENFANTS ET ADOLESCENTS 3 – 15 ANS	ADULTES 16 – 64 ANS	AÎNÉS > 64 ANS
Nombre patients, N (%)	69 (100,0)	6 (8,7)	17 (24,6)	32 (46,4)	14 (20,3)
Concentration sérique moyenne IgG, mg/dl (DS)	970 (248)	856 (188)	960 (211)	1 011 (244)	938 (335)
IBS, N (fréquence annuelle)	10 (0,087)	0 (0)	3 (0,112)	5 (0,093)	2 (0,086)
Total des infections, N (fréquence annuelle)	46 (1,082)	5 (1,180)	12 (1,342)	23 (1,050)	6 (0,821)
Jours d'hospitalisation, N (fréquence annuelle)	18 (3,63)	2 (3,96)	10 (10,36)	5 (2,01)	1 (0,22)
Jours d'absence, N (fréquence annuelle)	23 (4,45)	2 (5,31)	10 (11,78)	10 (2,76)	1 (0,22)
Jours d'antibiothérapie,* N (fréquence annuelle)	40 (47,0)	6 (45,9)	13 (96,1)	16 (32,6)	5 (20,5)

Source : Dorsey *et al.*, 2014.

Abréviations : DS : déviation standard; IBS : infections bactériennes sévères; N : nombre de patient

°Antibiothérapie administrée en prophylaxie ou pour traiter les infections (les données étaient inexistantes pour sept patients).

Dans cette étude, 13 patients (18,1 %) ont subi des effets indésirables, incluant 10 patients (13,9 %) dont les effets indésirables étaient possiblement associés à Privigen[MC]. Aucun effet indésirable grave, aucun cas d'anémie (test de Coombs positif), aucun cas avec changements dans les fonctions hépatiques et rénales reliés à Privigen[MC] ont été observés. Un enfant de 6,5 mois atteint d'immunodéficience sévère combinée est décédé en raison d'une infection virale sévère.

Selon les auteurs, malgré l'hétérogénéité de la population étudiée, l'efficacité de Privigen[MC] et la tolérance des patients à cette préparation d'immunoglobulines ont été démontrées dans la pratique clinique [Dorsey *et al.*, 2014].

8.2 Traitement des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique

L'étude de Robak et ses collaborateurs [2009]

L'efficacité et l'innocuité de Privigen[MC] ont été évaluées dans une étude clinique de phase III, multicentrique, prospective et ouverte menée auprès de 57 adolescents et adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique. Vingt-deux (38,6 %) patients avaient des antécédents de saignements modérés et 14 (24,6 %) de saignements sévères. Les patients ont reçu une dose de 1 g/kg/jour de Privigen[MC] sur deux jours consécutifs équivalents à une dose totale de 2 g/kg. La vitesse de perfusion débutait à 0,5 mg/kg/min et était augmentée à 4 mg/kg/min pour la plupart des perfusions (104/114). Bien que l'utilisation de certaines médications concomitantes n'ait pas été permise pendant l'étude, l'utilisation de corticostéroïdes oraux à dose stable pour 15 jours avant l'inclusion des patients jusqu'à la fin de l'étude a été autorisée. Par ailleurs, l'acétaminophène (1 000 mg) et la diphenhydramine (50 mg) ont été permis pour diminuer ou prévenir les effets indésirables.

Le paramètre d'efficacité primaire était une réponse plaquettaire supérieure ou égale à 50 x 10^9/l à l'intérieur de 7 jours de la première perfusion de Privigen^{MC}. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient l'augmentation du compte plaquettaire à différents temps, le moment et la durée de la réponse plaquettaire, la concentration maximale de plaquettes et la réduction de l'intensité du saignement. La réponse plaquettaire a été atteinte chez 46 patients (80,7 %, IC 95 % : 69,2 - 89,3; p < 0,0001). L'administration de Privigen^{MC} a permis d'augmenter rapidement le compte plaquettaire chez 43 % de patients après la première perfusion. Par ailleurs, 75 % des patients ont eu une réponse plaquettaire dans les cinq jours après la première perfusion et 80,7 % dans un délai de sept jours. La durée médiane de la réponse plaquettaire a été de 15,4 jours (1 jour à plus de 82 jours). Le nombre de plaquettes a augmenté rapidement suivant l'administration de Privigen^{MC}. Une journée suivant la première perfusion, le compte plaquettaire a augmenté de 13 x 10^9/l à 52 x 10^9/l, atteignant un maximum moyen de 227 x 10^9/l au jour 8.

Trois jours après la première perfusion de Privigen^{MC}, la proportion des patients ayant des saignements a diminué, passant de 70,2 % à 41,8 % et à 21,8 % au jour 8. Le taux global de diminution des saignements cutanés a été de 86,1 %, de 100 % pour la cavité orale et de 77,8 % pour le système uro-génital. La détérioration de l'état de saignement dans le suivi post-traitement a été observée pour les saignements du nez (N = 10), de la peau (N = 6), de la cavité orale (N = 6) et du système uro-génital (N = 2). La détérioration de l'état de saignement chez les patients n'ayant pas répondu au traitement a été observée en moyenne après 9,8 jours (2 jours à 16 jours) suivant le début du traitement avec Privigen^{MC}, comparativement à une moyenne de 30,8 jours (15 jours à 59 jours) chez les patients ayant répondu au traitement. Au moins un effet indésirable a été observé chez 52 des 57 patients (91,2 %) et les proportions étaient plus élevées chez ceux sans prémédication.

Quatorze effets indésirables ont été rapportés comme graves chez 10 des 57 (17,5 %) patients, dont neuf étaient possiblement reliés à Privigen^{MC} (cinq cas de céphalée, deux cas de vomissement, un cas de nausée et un cas de protéinurie). Trois effets indésirables graves sont survenus au cours de l'étude (vertige vasculaire, perte subite de l'ouïe et méningite aseptique), dont un cas était possiblement associé à Privigen^{MC} (méningite aseptique). Ces patients se sont rétablis sans séquelles. Aucun décès n'a été rapporté. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Sommaire des effets indésirables observés chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique traités avec Privigen[MC]

EFFET INDÉSIRABLE	PATIENTS AVEC PRÉMÉDICATION N (%) N = 32	PATIENTS SANS PRÉMÉDICATION N (%) N = 25	TOTAL N (%) N = 57
Céphalée	16 (50,0)	22 (88,0)	38 (66,7)
Fièvre*	11 (34,4)	9 (36,0)	20 (35,1)
Épistaxis	6 (18,8)	5 (20,0)	11 (19,3)
Contusions	4 (12,5)	6 (24,0)	10 (17,5)
Pétéchies†	3 (9,4)	4 (16,0)	7 (12,3)
Anémie	2 (6,3)	4 (16,0)	6 (10,5)
Hémorragies cutanées	3 (9,4)	3 (12,0)	6 (10,5)
Nausées et vomissements	4 (12,5)	8 (32,0)	12 (21,1)

Source : Robak *et al.*, 2009.

* La fièvre incluait toutes les augmentations de la température corporelle.

† Les pétéchies incluaient les pétéchies de la peau et de la muqueuse orale.

Parmi les tests de laboratoire, 12 patients (21,1 %) ont eu un test Coombs direct positif. Deux de ces 12 patients ont eu des réactions hémolytiques considérées non-sérieuses (diminution transitoire de l'hémoglobine, des érythrocytes, de l'haptoglobine et l'augmentation transitoire de la bilirubine et de la LDH) possiblement associées au traitement Privigen[MC]. Trois patients ont eu des changements importants des signes vitaux : hypertension artérielle (1) et fièvre (2) (un cas d'origine infectieuse, l'autre d'origine non-infectieuse).

Selon les auteurs, les résultats démontrent que Privigen[MC] a été bien toléré et a été efficace pour l'augmentation du nombre des plaquettes ainsi que la réduction de la fréquence et de la sévérité des saignements chez ces patients [Robak *et al.*, 2009].

8.3 Traitement des patients atteints de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

L'étude de Léger et ses collaborateurs [2013]

Cette étude prospective, multicentrique et ouverte visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Privigen[MC] chez 28 patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique confirmée ou probable, traités ou non traités à l'aide d'IgIV [Léger *et al.*, 2013]. Les patients étaient considérés non exposés aux IgIV s'ils étaient atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique nouvellement diagnostiquée qui s'était développée au cours des deux derniers mois, ou si leur traitement avait été interrompu pour au moins une année en présence d'une maladie progressive aggravée dans les deux mois précédents l'inclusion dans l'étude. Les patients traités au cours des 6 derniers mois étaient inclus dans l'étude si une diminution d'un point ou plus de leur score INCAT[55] ajusté était observée au cours de la période de sevrage de 10 semaines. Tous les patients ont reçu une dose d'induction de 2 g/kg de Privigen[MC] sur deux à cinq jours et par la suite, jusqu'à 7 doses d'entretien de

[55] L'échelle INCAT (de l'anglais, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment disability scale) a été utilisée afin d'évaluer la force musculaire selon un pointage variant de 0 (aucun signe d'incapacité) à 10 (incapacité grave).

1 g/kg à trois semaines d'intervalle, selon une vitesse de perfusion variant de 0,5 mg/kg/min à 8 mg/kg/min. La prémédication (corticostéroïdes, méthotrexate, azathioprine) a été permise si la dose et la fréquence étaient stables depuis trois mois et demeuraient stables au cours de l'étude.

Le paramètre d'efficacité primaire était le taux de répondants à la thérapie selon le score INCAT ajusté. Les patients qui présentaient une amélioration clinique significative (diminution d'un point ou plus du score INCAT ajusté) entre le début et la fin de l'étude (25 semaines) étaient considérés comme répondants à la thérapie. Le nombre et le taux de répondants observés à la fin de l'étude sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Nombre de répondants selon le score INCAT ajusté

PARAMÈTRE	TOTAL PATIENTS N = 28	PATIENTS PRÉTRAITÉS AVEC IgIV AVANT L'ÉTUDE N = 13	PATIENTS NON TRAITÉS AVANT L'ÉTUDE N = 15
Nombre de répondants	17	10	7
Taux de répondants, % (IC 95 %)	60,7 (42,4 à 76,4)	76,9 (49,7 à 91,8)	46,7 (24,8 à 69,9)

Source : Léger *et al.*, 2013.

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre de patients

Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient le temps où une amélioration significative a été observée telle qu'évaluée par le score INCAT (diminution d'un point ou plus) ou par le score MRC[56] (amélioration de trois points ou plus), le changement du score INCAT comparativement au début de l'étude, la force de préhension maximale[57] de la main dominante et le score MRC. Chez les répondants, une amélioration a été observée comme l'indique le score INCAT ajusté qui est passé de 3,5 points (3,0 - 4,5) au début de l'étude, à 2,5 (1,0 - 3,0) à la fin de celle-ci. La force de préhension maximale de la main dominante est passée de 66,7 kPa ± 37,24 kPa au début, à 80,9 kPa ± 31,06 kPa à la fin (changement moyen de 14,0 kPa; IC95 % : 0,79 - 27,46), atteignant un plateau après la semaine 7. La somme médiane des forces musculaires (MRC sum score) est passée de 67,0 points (61,5 - 72,0) au début, à 75,5 points (71,5 - 79,5) à la fin, atteignant un plateau après la semaine 10. Le temps de la première réponse MRC a été de 6 semaines (3 à 9 semaines).

Du point de vue de l'innocuité, 22 patients (78,6 %) ont subi un total de 108 effets indésirables (0,417 par perfusion), les plus fréquents étant les céphalées, les douleurs aux extrémités, l'asthénie et la leucopénie. Parmi ces effets indésirables, 95 (88,0 %) étaient d'intensité légère ou modérée et tous s'étaient résorbés à la fin de la période considérée. Des effets indésirables temporaires (66) ont été observés chez 19 patients (67,9 %) durant la perfusion ou dans les 72 heures suivant celle-ci (0,255 par perfusion). Dix-sept patients (60,7 %) ont subi un total de 49 effets indésirables possiblement reliés à la perfusion (0,189 par perfusion). Quatre patients ont subi des effets indésirables graves : deux cas d'hémolyse, jugés reliés à la thérapie et deux cas, jugés non reliés à la thérapie (un cas de diverticulite sigmoïdienne chronique et un cas de détérioration de la PDIC).

[56] La force musculaire a été calculée par la somme des forces de huit paires de muscles des membres supérieurs et inférieurs (de l'anglais, MRC sum score).

[57] La force de préhension maximale des deux mains a été évaluée avec le Vigorimeter, un instrument déjà utilisé pour l'évaluation de cette maladie.

Selon les auteurs, Privigen[MC] a été efficace et bien toléré comme thérapie d'induction et d'entretien chez les patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique [Léger *et al.*, 2013].

8.4 L'usage du Privigen[MC] et le risque d'hémolyse

En 2012, CSL Behring a émis une publication sur les facteurs de risque d'hémolyse et d'anémie hémolytique associé à l'utilisation de Privigen[MC] [CSL Behring Canada nc. (CSLB), 2012].

L'étude de Romberg et ses collaborateurs [2015]

Malgré l'amélioration de la pureté des préparations d'IgIV, la présence d'isoagglutinine anti-A et anti-B provenant du plasma du donneur est considérée comme une cause probable d'hémolyse chez les patients traités avec des IgIV [Romberg *et al.*, 2015]. Dans cette étude, la capacité des processus de fabrication de Sandoglobulin[MC] (produit lyophilisé stabilisé par le sucrose) et de Privigen[MC] (solution à 10 % stabilisée par la L-proline) à réduire les titres d'isoagglutinines anti-A et anti-B a été comparée. La méthode de fractionnement utilisée lors de la fabrication de Sandoglobuline[MC], similaire à la méthode Cohn, inclut une série d'étapes de précipitation, créant des fractions de produits sanguins (IgG et facteurs de coagulation) de plus en plus pures. Plus récemment, les procédures de fabrication de certaines immunoglobulines intraveineuses comme Privigen[MC] utilisent une seule étape de précipitation, suivie d'un fractionnement additionnel et d'une chromatographie. Les titres d'isoagglutinines anti-A ont été mesurés par le test d'agglutination indirecte dans des dilutions en série par deux ainsi que par cytofluorométrie des globules rouges liés aux isoagglutinines anti-A (de l'anglais, fluorescence-activated cell sorting, FACS anti-A).

Le titre d'isoagglutinine anti-A a été mesuré sur 248 lots de Sandoglobulin[MC] et sur 651 lots de Privigen[MC]. La grande majorité des lots (94 %) préparés par le processus de fractionnement de type Cohn contenaient de un à quatre niveaux de titrage d'isoagglutinines de moins que les lots préparés selon le processus basé sur la chromatographie (non-dilué à 1:4 contre 1:8 à 1:32 respectivement). Le titre médian d'anti-A était de 1:2 pour Sandoglobulin[MC] et de 1:16 pour Privigen[MC]. Globalement, le processus de fractionnement de type Cohn a réduit le titre d'isoagglutinine anti-A de cinq niveaux (de 1:512 à 1:16), tandis qu'avec le processus par chromatographie, aucune réduction des isoagglutinines anti-A n'a été observée. L'analyse par FACS anti-A, a aussi montré une réduction de 8,7 fois des globules rouges liés aux isoagglutinines avec la méthode de fractionnement de type Cohn, ce qui correspond à une réduction du titre d'isoagglutinines de plus de trois niveaux. Des résultats similaires ont été observés pour la réduction de l'isoagglutinine anti-B avec le processus de fabrication de type Cohn et le processus utilisant la chromatographie.

Les auteurs ont conclu que le processus de fabrication de Privigen[MC] basé sur la chromatographie n'a pas la capacité intrinsèque de réduction d'isoagglutinine anti-A comme le processus de fractionnement de type Cohn. Par ailleurs, les auteurs affirment que bien qu'une corrélation entre les titres en isoagglutinines et les événements hémolytiques n'ait pas été clairement établie, des étapes supplémentaires de réduction de la concentration des isoagglutinines devraient être considérées afin de minimiser le risque potentiel d'hémolyse. [Romberg *et al.*, 2015].

L'étude de Hoefferer et ses collaborateurs [2015]

Cette étude décrit les modifications apportées au processus de fabrication de IgPro10 (Privigen[MC]), soit l'ajout d'une étape de chromatographie d'immunoaffinité afin de réduire la

concentration d'isoagglutinines pouvant être responsables de certains événements hémolytiques graves. Cette étape de chromatographie d'immunoaffinité, introduite entre les étapes de chromatographie par échange d'anion et de nanofiltration, permet de réduire les isoagglutinines anti-A et anti-B de la préparation finale de Privigen[MC] sans changer les autres étapes du processus.

L'efficacité de l'étape de chromatographie d'immunoaffinité à éliminer les isoagglutinines anti-A et anti-B a été déterminée par FACS par la mesure de la capacité de liaison aux globules rouges de groupes A et B. Les titres en isoagglutinines anti-A et anti-B dans le produit final ont été déterminés avec le test d'agglutination indirecte.

L'introduction d'une étape de chromatographie d'immunoaffinité a permis de réduire les niveaux d'isoagglutinines anti-A de 88 % et anti-B de 90 % dans le produit final d'immunoglobuline G. Cette réduction est équivalente à environ trois niveaux de titrage d'isoagglutinines.

La concentration d'isoagglutinines anti-A et anti-B a été réduite comparativement à 651 lots historiques de Privigen[MC], obtenus avec le processus de fabrication non-modifié. Les titres d'isoagglutinines anti-A et anti-B les plus fréquemment observés étaient de 1:16 et 1:8 respectivement. Les titres d'isoagglutinines mesurés sur dix lots de produits issus du nouveau processus de fabrication (six lots de Privigen[MC] et quatre lots d'Hizentra[MC]), étaient de trois niveaux de titrage inférieurs aux lots historiques (1:2 pour anti-A et 1:1 pour anti-B) [Hoefferer *et al.*, 2015].

L'étude de Markvardsen et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte prospective et ouverte a évalué le degré d'hémolyse et d'anémie après l'administration de doses élevées d'IgIV ainsi que son association avec le groupe sanguin et le type Rh. Au total, 84 patients ont été traités avec Privigen[MC] ou Kiovig[MC] : soit 34 patients affectés par le syndrome post-poliomyélite et nouvellement traités avec Privigen[MC] (groupe *de novo*) et 50 patients présentant des désordres neuromusculaires[58] recevant un traitement d'entretien de Privigen[MC] (groupe chronique). Les patients du groupe *de novo* ont reçu une dose de 0,4 g/kg/jour de Privigen[MC] pour cinq jours et une dose d'entretien individualisée (maximum de 0,7 g/kg/jour sur trois jours). Parmi les 50 patients du groupe chronique : 28 patients atteints de polyradiculopathie inflammatoire démyélinisant chronique ont reçu Privigen[MC] à une dose de 1,53 g/kg ± 0,4 g/kg par jour et 22 patients atteints de neuropathie motrice multifocale ont reçu Kiovig[MC] à une dose de 1,7 g/kg ± 0,4 g/kg par jour. La durée de l'étude était de deux semaines. Aucun patient n'a reçu de prémédication. Les tests sanguins (hémoglobine, haptoglobine, réticulocytes, lactate déshydrogénase et bilirubine) ont été effectués avant la thérapie et 14 jours après le premier jour de perfusion afin de mesurer le degré d'hémolyse et d'anémie. La détermination du groupe sanguin a été effectuée avant la thérapie.

Pour l'ensemble de la cohorte, le traitement aux IgIV a été associé à une diminution significative d'hémoglobine de 0,54 mM $\pm$ 0,94 mM ($p < 0,001$) après deux semaines, suivie d'une diminution significative d'haptoglobine de 0,32 µM $\pm$ 0,41 µM ($p < 0,001$). Par ailleurs, une augmentation significative des réticulocytes de 37 X 10^9/l ± 69 X 10^9/l ($p < 0,0001$), du lactate déshydrogénase de 33 U/l ± 65 U/l ($p < 0,0001$) et non significative de la bilirubine de 1,4 mM ± 7,6 mM a été observée. Un patient du groupe *de novo* a reçu une transfusion à cause de l'hémolyse.

[58] Les désordres neuromusculaires de ces 50 patients incluaient la polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et la neuropathie motrice multifocale.

Chez les patients du groupe *de novo* qui ont reçu Privigen[MC], la diminution de la concentration d'hémoglobine a été plus accentuée (0,9 mM ± 1,2 mM) que chez les patients qui ont reçu une thérapie d'entretien avec Privigen[MC] (0,4 mM ± 0,8 mM; p = 0,05). Un test de corrélation effectué pour l'ensemble de la cohorte a montré une association significative entre la dose d'IgIV reçue et la variation du taux d'hémoglobine (R^2 = 0,07, p < 0,05). Par contre, cette association n'a pas pu être démontrée pour les groupes *de novo* et chronique analysés séparément. La variation du taux d'hémoglobine avant et après l'administration d'IgIV selon les groupes sanguins et les types Rh pour 65 patients sont présentées dans le tableau 9. Une augmentation de la concentration d'hémoglobine à la suite de l'administration d'IgIV a été observée uniquement pour le groupe sanguin O ce qui indique, selon les auteurs, une transfusion d'anticorps dirigés contre les érythrocytes (groupes sanguins A, B et AB).

L'anémie hémolytique a été observée tant en traitement *de novo* qu'en traitement d'entretien chez les nouveaux patients autant que chez les patients chroniques. Se basant sur les résultats de cette étude, les auteurs recommandent que les patients soient informés qu'une hémolyse pourrait survenir lors d'une thérapie à forte dose d'IgIV, qu'elle est dépendante du groupe sanguin et réversible. Si un patient est à risque d'aggravation d'une anémie préexistante, la détermination du groupe sanguin pourrait être utilisée comme guide pour reconsidérer cette thérapie de remplacement [Markvardsen *et al.*, 2014].

Tableau 9 Variation de la concentration d'hémoglobine avant et après les perfusions d'IgIV, selon les groupes sanguins et le type Rhésus

GROUPE SANGUIN*	N	N ↓/↑Hb	Conc. Hb AVANT IgIV mM (ET)	Conc. Hb APRÈS IgIV mM (ET)	Conc. Hb DIFFÉRENCE mM (ET)	VALEUR P
0	17	2/15	8,5 (0,7)	8,8 (0,8)	0,3 (0,4)	0,002
A	35	28/7	8,4 (1,1)	7,6 (1,1)	- 0,8 (0,9)	< 0,001
B	9	8/1	8,3 (1,1)	7,4 (0,8)	- 0,9 (0,8)	0.01
AB	4	4/0	8,9 (0,5)	6,3 (1,0)	- 2,6 (1,0)	0,01
RhD +	47	28/19	8,5 (1,0)	8,0 (1,1)	- 0,5 (1,0)	< 0,001
RhD -	18	14/4	8,3 (1,0)	7,4 (1,2)	- 0,9 (1,2)	< 0,001

Source : Markvardsen *et al.*, 2014.

Abréviations : Conc. Hb : concentration en hémoglobine; ET : écart-type; IgIV : immunoglobuline intraveineuse; mM : millimolaire; N : nombre de patients; RhD : type Rhésus; ↓ : diminution; ↑ : augmentation.

* Le groupe sanguin de 19 patients n'a pas été déterminé, 65 patients sont donc considérés dans ce tableau.

8.5 L'usage du Privigen[MC] et le risque de troubles rénaux

La revue de la littérature de Dantal [2013]

Cette revue de la littérature a pour but d'évaluer le risque d'insuffisance rénale et d'autres troubles rénaux observés avec l'usage des IgIV stabilisées avec le sucrose par rapport aux IgIV stabilisées avec d'autres agents stabilisants. La liste des troubles rénaux secondaires aux IgIV rapportés par la FDA entre 2007 à 2012, pour différents types d'IgIV et leur type de stabilisant, est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 Troubles rénaux observés avec l'usage des IgIV, selon leur type de stabilisant

TROUBLES RÉNAUX SECONDAIRES AUX IgIV	GLYCINE		L-PROLINE
	GAMMAGARD N (%)	GAMUNEX N (%)	PRIVIGEN N (%)*
Anurie	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Hémodialyse	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Rejet de greffe rénale	n.d.	n.d.	2 (0,37)
Insuffisance rénale	20 (0,21)	24 (0,56)	6 (1,12)
IR chronique	n.d.	n.d.	4 (0,75)
Rejet de greffe	n.d.	n.d.	6 (1,12)
Hémolyse	96 (1,01)	120 (2,79)	13 (2,43)
Anémie hémolytique	44 (0,46)	98 (2,27)	14 (2,62)
Hb-urie	n.d.	21 (0,49)	6 (1,12)
Coombs direct (+)	n.d.	40 (0,93)	4 (0,75)

Source : Dantal, 2013.

Abréviations : Hb-urie : hémoglobinurie; IgIV : Immunoglobuline intraveineuse; IR : insuffisance rénale; n.d. : non déterminé

* Pour Privigen[MC], les données ont été disponibles de 2008 à 2012

L'hémolyse représente une cause potentielle d'insuffisance rénale secondaire et principalement rapportée en association avec la glycine (Gamunex[MC] : 5,29 % des cas rapportés) et la L-proline (Privigen[MC] : 7,48 % des cas rapportés). Concernant le risque d'insuffisance rénale, les formulations d'IgIV stabilisées avec un autre agent que le sucrose peuvent être considérées équivalentes. Cependant, le choix du type d'immunoglobuline intraveineuses doit se faire en fonction des antécédents, des comorbidités et de la médication de chaque patient [Dantal, 2013].

8.6 L'usage du Privigen[MC] et le risque d'événements thrombotiques

L'étude de Sridhar et ses collaborateurs [2014]

Cette étude de cohorte rétrospective visait à évaluer l'incidence d'événements thrombotiques le jour de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées homologuées aux États-Unis ainsi que les facteurs de risque potentiels associés à ceux-ci. Les événements thrombotiques ont été vérifiés en utilisant les codes diagnostiques du CIM-9 (Classification internationale des maladies, 9ème édition). Les taux non-ajustés d'évènements thrombotiques (par 1 000 personnes) observés le jour de l'utilisation d'immunoglobulines sont présentés au tableau 11.

Un total de 14 944 patients ayant reçu des immunoglobulines a été identifié entre 2008 et 2012. Parmi ceux-ci, 233 patients (15,6 par 1 000 personnes exposées) ont présenté un code diagnostique d'événement thrombotique le jour de l'administration d'immunoglobulines. Les taux d'événements thrombotiques augmentaient selon les groupes d'âge : 7,5 par 1 000 pour les moins de 15 ans, 9,5 par 1 000 pour les 15 à 44 ans, 17,6 par 1 000 pour les 45 à 64 ans et 21,0 par 1 000 pour les plus de 65 ans. Les taux étaient de 16,1 hommes par 1 000 personnes et de 15,1 femmes par 1 000 personnes. Parmi les 233 patients ayant rapporté un événement thrombotique le jour de l'administration d'immunoglobulines, 71 (30,5 %) avaient subi un

événement de nature artérielle, 157 (67,4 %) de nature veineuse et 5 (2,5 %) présentaient les deux types (tableau 11).

Un risque élevé mais non-significatif d'événements thrombotiques a été observé pour Privigen[MC]. Un risque significativement élevé d'événements thrombotiques a été observé chez les patients de 45 ans ou plus, qui présentaient des antécédents d'événements thrombotiques, de lymphome, de troubles circulatoires pulmonaires, d'abus d'alcool et d'états d'hypercoagulabilité. Pour Privigen[MC] l'activité procoagulante a été très basse, non quantifiable et les observations de l'étude montraient une diminution du risque des événements thrombotiques pour la période de 2011 à 2012 comparativement à la période de 2008 à 2010. Les auteurs soulignent le besoin d'une évaluation continue de l'activité procoagulante des formulations d'immunoglobulines et des facteurs de risque d'événements thrombotiques associés aux immunoglobulines pour assurer la sécurité des patients [Sridhar *et al.*, 2014].

Tableau 11 Taux non-ajustés de thromboembolies le jour même et le jour suivant le traitement selon le type d'immunoglobuline

TYPE D'IgIV (N)	TE TOTALES MÊME JOUR N (‰)*	TE ARTÉRIELLES† JOUR MÊME N (‰)*	TE VEINEUSES‡ JOUR MÊME N (‰)*	TE JOUR SUIVANT N (‰)*
Total (14 944)	233 (15,6)	71 (4,8)	157 (10,5)	86 (5,8)
Gammagard[MC] liquide (3 684)	49 (13,3)	16 (4,3)	31 (8,4)	26 (7,1)
Privigen[MC] (1 013)	22 (21,7)	5 (4,9)	17 (16,8)	3 (3,0)
Octagam[MC] (470)	12 (25,5)	4 (8,5)	8 (17,0)	n.r.
Gamunex[MC] (2 515)	46 (18,3)	14 (5,6)	32 (12,7)	9 (3,6)
Hizentra[MC] (275)	2 (7,3)	1 (3,6)	1 (3,6)	n.r.
Multiples IgIV (4 018)	42 (10,5)	11 (2,7)	28 (7,0)	22 (5,5)

Source : Sridhar *et al.*, 2014.

Abréviations : IgIV : immunoglobuline intraveineuse; N : nombre de patients; n.r. : donnée non rapportée; TE : thromboembolie

* Nombre de cas par 1 000 personnes exposées

† Les thromboembolies artérielles incluent : l'infarctus de myocarde, l'angine de poitrine aiguë sans infarctus, l'occlusion des artères cérébrales ou pré-cérébrales, l'attaque ischémique transitoire, l'embolie artérielle, l'athéro-embolie, l'insuffisance vasculaire intestinale aiguë, l'occlusion vasculaire rétinienne, etc.

‡ Les thromboembolies veineuses incluent : l'embolie pulmonaire, l'infarctus pulmonaire, l'embolie, la thrombose veineuse, la phlébite, la thrombophlébite, la thrombose du sinus veineux intracrânien et la thrombose de la veine porte.

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

D'autres préparations d'immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse sont disponibles au Québec: Gammagard S/D[MC] (Shire Pharma Canada), Gammagard Liquid[MC] (Shire Pharma Canada), Octagam[MC] (Octapharma Canada) et Gamunex[MC] (Grifols Canada). Les indications approuvées par Santé Canada diffèrent selon la préparation choisie. Une comparaison de ces préparations d'immunoglobulines avec celle de Panzyga[MC] (Octapharma Canada) présentement en évaluation pour un ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec* est présentée au tableau 13.

Tableau 13 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC*]	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PIDC, SGB	DIP, DIS, PTI, PIDC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†]
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10[§]	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004[‖]	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml[‖] glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml[‖]	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14[‖]	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1- fractionnement 2- traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250[‖]	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016b; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; S/D : solvant/détergent; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

[*] Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

[†] Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

[‡] Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

[§] Après reconstitution.

[‖] Pour une solution à 10 %.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle(CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin de permettre un encadrement de la pratique dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Le Service de biovigilance et biologie médicale du MSSS a rédigé un plan d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Selon ces documents, le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire (leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant, greffe de moelle osseuse allogénique) et du purpura thrombopénique immunologique sont des indications prioritaires où le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le CCNMT a aussi émis un avis sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Privigen[MC] est le seul produit d'immunoglobuline intraveineuse stabilisé avec de la L-proline disponible au Québec. De plus, Privigen[MC] est exempt de sucre et contient très peu de sel (≤ 0,1 mmol/l) et subit un processus de réduction d'isoagglutinine (système IsoLo) lors de sa fabrication.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Privigen^{MC}

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Privigen^{MC} demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Privigen[MC]

FORCES	LIMITES
Stein *et al.*, 2009	
▪ Étude prospective menée auprès de 80 adultes, enfants et adolescents ▪ Multicentrique et de phase III ▪ Objectifs et résultats bien présentés ▪ Analyses en intention de traiter	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et sans groupe comparateur ▪ La validité externe de l'étude pourrait être affectée : o Tous les patients devaient avoir été traités avant l'étude avec des IgIV à chaque 3 à 4 semaines pendant au moins 6 mois et devaient avoir eu une concentration documentée supérieure ou égale à 4 g/l en IgG à au moins une reprise. o Les patients qui ont eu des effets indésirables graves associés aux immunoglobulines ou d'autres produits sanguins, qui étaient atteints d'un déficit sélectif en IgA, qui souffraient d'hyperprolinémie ainsi que les femmes enceintes, planifiant une grossesse ou les femmes qui allaitent étaient exclus.
Church *et al.*, 2009	
▪ Étude prospective, de phase III, menée auprès d'une population pédiatrique	▪ Étude ouverte et à branche unique ▪ La validité externe de l'étude pourrait être affectée : o Les patients sélectionnés étaient traités avant l'étude avec IgIV pendant au moins six mois. Ils ont répondu à la thérapie et ont eu au moins un résultat de concentration sanguine supérieure ou égale à 4 g/l. o Les patients qui ont eu des allergies aux immunoglobulines ou autres produits sanguins, des déficits en IgA ou des anticorps anti-IgA, des migraines, de l'hyperprolinémie ou des cancers lymphoïdes ont été exclus.

Dorsey *et al.*, 2014	
▪ Grande étude multicentrique menée auprès de 72 patients atteints d'une grande variété de déficit immunitaire primaire[59] et secondaire ▪ 23 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à 16 ans), les patients avec déficit immunitaire secondaire aux cancers lymphoïdes (trois enfants avec formes sévères de déficit immunitaire ont été inclus et analysés séparément)	▪ Étude rétrospective, non-contrôlée, sans groupe comparateur ▪ Population hétérogène (1 mois à 90 ans)
Lozano-Blasco *et al.*, 2014	
▪ Étude prospective menée sur un groupe particulier d'enfants et d'adolescents avec déficit immunitaire primaire et qui ont eu des effets indésirables graves ou fréquents à la suite de l'administration d'une autre formulation d'IgIV.	▪ Petite cohorte de 8 enfants et adolescents ▪ Étude ouverte, non-contrôlée, sans groupe comparateur[60] ▪ Étude de courte durée (six mois) ▪ Les effets indésirables des autres IgIV (recueillis de façon rétrospective) ont été comparés aux effets indésirables de Privigen[MC] (recueillis de façon prospective), pour le même groupe de patients. Chaque individu a reçu les deux types d'IgIV, les facteurs confondants peuvent varier dans les deux périodes comparées et peuvent donner des résultats biaisés.
Robak *et al.*, 2009	
▪ Étude multicentrique, prospective et de phase III ▪ Analyses en intention de traiter	• Étude ouverte, à branche unique, non-contrôlée et sans groupe comparateur • Population hétérogène (12 ans à 65 ans) • Étude de très courte durée : le suivi des patients est arrêté au 29[e] jour, même si le nombre des plaquettes a diminué de façon continue. • Le suivi au 59[e] et 85[e] jour après Privigen[MC] a été effectué seulement pour les patients répondants à la thérapie (avec un nombre normale des plaquettes après la thérapie) • Cinq patients ont reçu une médication concomitante interdite pendant l'étude; en conséquence, seulement les mesures d'efficacité effectuées avant la prise de cette médication ont été incluses dans l'analyse.

[59] Immunodéficience commune variable, agammaglobulinémie liée au sexe, syndrome de Wiskott-Aldrich, immunodéficience combinée grave.
[60] C'est une étude de cas-croisée : les patients de l'étude ont reçu les deux interventions : avant l'étude, des immunoglobulines intraveineuse, autres que Privigen[MC] (10 % et stabilisé avec la glycine) et au début de l'étude, tous ont été traités avec Privigen[MC].

Léger *et al.*, 2013	
▪ Étude multicentrique, prospective, de phase III ▪ Analyse en intention de traiter	▪ Étude ouverte, à branche unique et non-contrôlée, menée auprès de 28 adultes diagnostiqués avec PDIC ▪ Groupe comparateur historique
Markvardsen *et al.*, 2014	
▪ Étude prospective de cohorte, menée auprès de 84 patients souffrant de troubles neurologiques	▪ Étude ouverte et de très courte durée (deux semaines)
Dantal, 2013	
▪ Revue de la littérature pour évaluer la corrélation entre les types d'IgIV selon leur type de stabilisant et les troubles rénaux observés avec leur utilisation	▪ Manque de définitions homogènes des troubles rénaux à l'étude (différences entre les termes des troubles rénaux utilisés par les professionnels de santé par rapport au public) ▪ Les données reliées aux effets indésirables et à l'utilisation des IgIV n'étaient pas assez détaillées pour les évaluer correctement ▪ La conclusion finale de la revue est limitée et elle doit être interprétée avec précaution
Sridhar *et al.*, 2014	
▪ Étude de cohorte pour évaluer l'apparition des événements thrombotiques chez 14 944 patients traités avec des immunoglobulines intraveineuses	▪ Étude rétrospective qui a utilisé une banque des données de prescriptions médicales avec des codes diagnostiques, qui pourrait sous-estimer le nombre réel d'événements thrombotiques ▪ Manque des données cliniques pour valider le diagnostic des événements thrombotiques, pour la dose et la vitesse d'administration d'immunoglobulines et pour d'autres facteurs de risque d'événements thrombotiques

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Overview of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Technology Overview 50. Ottawa, ON : ACMTS / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/298_Intravenous_Immunoglobulin_CIPD_to_e.pdf.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. Autoimmun Rev 2016;15(1):71-81.

Church JA, Borte M, Taki H, Nelson Jr RP, Sleasman JW, Knutsen AP, et al. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. Pediatr Asthma Allergy Immunol 2009;22(2):53-62.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Privigen®. Immunoglobuline intreveineuse (humaine) Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2015. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Privigen/FR/Privigen-Monographie-de-produit.pdf.

CSL Behring Canada. Association of hemolysis following the use of Privigen® [Immune Globulin Intravenous (Human)], and related labeling update. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2012. Disponible à : http://www.cslbehring.ca/docs/413/853/privigen%20pc_clean_2012-05-24.pdf.

Dalakas MC. Update on the clinical use and mechanisms of action of IVIG in the treatment of autoimmune neurological disorders. Alexandria, VA : National Home Infusion Association (NHIA); 2010. Disponible à : http://www.nhia.org/septoct10supplement/ivig-supplement-septoct10.pdf.

Dantal J. Intravenous immunoglobulins: In-depth review of excipients and acute kidney injury risk. Am J Nephrol 2013;38(4):275-84.

Dorsey MJ, Ho V, Mabudian M, Soler-Palacin P, Dominguez-Pinilla N, Rishi R, et al. Clinical experience with an L-proline-stabilized 10 % intravenous immunoglobulin (Privigen®): Real-life effectiveness and tolerability. J Clin Immunol 2014;34(7):804-12.

European Medicines Agency (EMA). Privigen. Human normal immunoglobulin. EMEA/H/C/000831. Londres, Angleterre : EMA; 2008. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000831/WC500043078.pdf.

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.

Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics. July 26, 2007 Approval Letter [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2007. Disponible à : http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm069978.htm.

Hoefferer L, Glauser I, Gaida A, Willimann K, Marques Antunes A, Siani B, et al. Isoagglutinin reduction by a dedicated immunoaffinity chromatography step in the manufacturing process of human immunoglobulin products. Transfusion 2015;55(Suppl 2):S117-21.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179(2):146-60.

Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology 2009;73(1):39-45.

Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). J Peripher Nerv Syst 2013;18(2):130-40.

Lozano-Blasco J, Martin-Mateos MA, Alsina L, Dominguez O, Giner MT, Piquer M, et al. A 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. Allergol Immunopathol (Madr) 2014;42(2):136-41.

Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. Eur J Neurol 2014;21(1):147-52.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012;78(13):1009-15.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.

Robak T, Mainau C, Pyringer B, Chojnowski K, Warzocha K, Dmoszynska A, et al. Efficacy and safety of a new intravenous immunoglobulin 10% formulation (octagam® 10%) in patients with immune thrombocytopenia. Hematology 2010;15(5):351-9.

Romberg V, Hoefferer L, El Menyawi I. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titers in intravenous immunoglobulin products. Transfusion 2015;55(Suppl 2):S105-9.

Société canadienne du sang (SCS). Immunoglobulines intraveineuses. Ottawa, ON : SCS; 2014. Disponible à : https://www.blood.ca/sites/default/files/intravenous-immune-globulin-table-2014-07-19-fr.pdf.

Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. Transfusion 2014;54(10):2553-65.

Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, Bichler J. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2009;29(1):137-44.

Wasserman RL, Church JA, Peter HH, Sleasman JW, Melamed I, Stein MR, Bichler J. Pharmacokinetics of a new 10% intravenous immunoglobulin in patients receiving replacement therapy for primary immunodeficiency. Eur J Pharm Sci 2009;37(3-4):272-8.

Wimperis J, Lunn M, Jones A, Herriot R, Wood P, O'Shaughnessy D, Qualie M. Clinical guidelines for immunoglobulin use. Second Edition Update Working Group. Londres, Angleterre : Department of Health (DoH); 2011. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216671/dh_131107.pdf.

GAMUNEX[MC] – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Gamunex[MC] est indiqué pour le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire, du purpura thrombopénique immunologique, de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et des cas modérés ou graves de syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsqu'il est causé par un défaut de certaines cellules du système immunitaire, il s'agit de déficit immunitaire primaire et lorsqu'il est acquis à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire.

Le purpura thrombopénique immunologique est un trouble caractérisé par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps présents à leur surface. Chez les adultes, il est généralement chronique et a une incidence estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants. Chez les enfants, le purpura thrombopénique immunologique apparaît sous une forme aiguë qui se résorbe en six mois pour les deux tiers d'entre eux.

La polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique est une maladie paralysante, progressive ou récurrente, provoquée par l'inflammation des nerfs périphériques. Elle peut progresser de façon constante ou faire intervenir une succession de rémissions et de rechutes. L'incidence estimée de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique est de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants.

Le syndrome de Guillain-Barré est une neuropathie démyélinisante du système nerveux périphérique principalement reliée à un dysfonctionnement du système immunitaire. Son incidence est de 2 cas sur 100 000 habitants.

La littérature scientifique a démontré que le taux annuel d'infections aiguës des sinus/poumons était de 0,18 pour les patients atteints de déficit immunitaire primaire traités avec Gamunex[MC]. Par ailleurs, une augmentation de la numération plaquettaire supérieure à 50 x 10^9/l a été observée chez 90 % des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique traités avec Gamunex[MC]. De plus, 54 % des patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique traités avec Gamunex[MC] ont eu une amélioration de leur degré d'invalidité et ont présenté un délai plus long avant la récidive en comparaison aux patients ayant reçu le placebo.

Les céphalées et les réactions associées à la perfusion sont les effets indésirables les plus fréquemment observés à la suite de l'administration de Gamunex[MC] par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée, respectivement.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Gamunex[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Grifols Canada, Ltd.

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline intraveineuse humaine, solution pour perfusion, 100 mg/ml

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 11 août 2003

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 30 mars 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 02247724

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 novembre 2003[61]

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).

[61] Selon l'information transmise par le fabricant le 12 juillet 2016, Gamunex[MC] a fait ses débuts commerciaux au Canada dans la semaine du 19 janvier 2004.

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Gamunex[MC] est une solution stérile d'immunoglobulines humaines prête à l'emploi. Il est fait à partir de grands pools de plasma humain et contient de 9 % à 11 % de protéines dont au moins 98 % possèdent la mobilité électrophorétique de la gammaglobuline. Le seul ingrédient non-médicinal contenu dans Gamunex[MC] est la glycine, qui sert à obtenir l'isotonie de la solution. Gamunex[MC] ne contient pas d'agent de conservation (Tableau 1). La distribution des sous-classes d'immunoglobulines G (IgG) est similaire à celle du sérum. Gamunex[MC] contient 0,046 mg/ml d'immunoglobulines A (IgA) en moyenne (concentration maximale de 0,084 mg/ml) et des traces d'immunoglobulines M (IgM). La teneur en immunoglobulines de Gamunex[MC] est de 10 %. Le produit est disponible en cinq formats, soit de 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml et 400 ml [Grifols Canada, 2016].

Tableau 1 Composition du produit Gamunex[MC]

COMPOSANT	CONCENTRATION
Immunoglobulines G (IgG) humaines[*]	10 % p/v
Glycine	0,16 M à 0,24 M
IgA	0,046 mg/ml

Source : Grifols Canada, 2016.

Abréviations: IgA : Immunoglobulines A; p/v : poids/volume.

[*] La concentration en IgG humaines peut varier de 9,0 % à 11,0 %.

[†] Valeur moyenne.

2.2 Origine du produit

Gamunex[MC] est fabriqué à partir de pools de plasma provenant de donneurs américains[62].

3 INDICATION

3.1 Indication

Gamunex[MC] est indiqué pour « le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire ainsi que pour des affections neurologiques et/ou auto-immunes » (Tableau 2) [Grifols Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (patients âgés de 1 an à 18 ans)

Gamunex[MC] est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Des enfants ont participé aux études de base sur le déficit immunitaire primaire et le purpura thrombopénique immunologique [Grifols Canada, 2016].

Femmes enceintes et qui allaitent

Aucune femme enceinte n'a reçu Gamunex[MC] au cours des essais cliniques. La préparation d'immunoglobulines ne doit être administrée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue [Grifols Canada, 2016].

[62] Grifols International. Plasma: From Donor to Patient [site Web]. Barcelone, Espagne : Grifols International S.A.; 2016. Disponible à : http://www.grifols.ca/en/web/international/plasma-source-of-life/plasma-supply (consulté le 12 juillet 2016).

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Aucune étude n'a porté sur des personnes âgées. Les sujets âgés sont prédisposés à l'insuffisance rénale aiguë et doivent recevoir les immunoglobulines intraveineuses à la concentration la plus faible possible et au débit de perfusion le plus lent possible [Grifols Canada, 2016].

Tableau 2 Indications de Gamunex[MC] approuvées au Canada.

AFFECTIONS (VOIE D'ADMINISTRATION)	MALADIE
Déficit immunitaire primaire (intraveineuse ou sous-cutanée)	▪ Agammaglobulinémie congénitale ▪ Hypogammaglobulinémie congénitale ▪ Déficit immunitaire commun variable ▪ Agammaglobulinémie liée au chromosome X ▪ Déficits immunitaires combinés sévères ▪ Syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ Autres sortes de déficit immunitaire primaire
Déficit immunitaire secondaire (intraveineuse ou sous-cutanée)	▪ Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique ▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les enfants ▪ Autres sortes de déficit immunitaire secondaire
Maladies neurologiques et/ou auto-immunes (intraveineuse)	▪ Purpura thrombopénique immunologique ▪ Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ▪ Cas modérés ou graves de syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte

Source : monographie canadienne de Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Gamunex[MC] est contre-indiqué chez les personnes :

- qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou générale grave à l'immunoglobuline humaine [Grifols Canada, 2016].

L'utilisation d'immunoglobulines humaines intraveineuses fait l'objet d'une importante mise en garde pour ce qui est de la possibilité d'évènements thromboemboliques, de dysfonctionnement rénal et d'anémie hémolytique [Grifols Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

3.3.1 Déficit immunitaire primaire

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficiences causées par un défaut de certaines cellules du système immunitaire. L'IUIS (International Union of Immunological Societies) reconnaît l'existence de près de 300 types de déficits immunitaires génétiquement définis par une mutation dans un seul gène [Picard *et al.*, 2015]. Ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire sont rares, mais ensemble elles

affectent une naissance sur 2 000 [Bonilla *et al.*, 2015]. Les personnes atteintes de déficit immunitaire sont prédisposées à une augmentation du taux et de la gravité des infections, à une dérégulation immunologique associée à une maladie auto-immune et des réponses inflammatoires aberrantes et à la formation de tumeurs malignes. Les déficits immunitaires sont catégorisés selon leur mécanisme et leurs caractéristiques cliniques [Bonilla *et al.*, 2015].

Les déficits immunitaires primaires traités lors des essais cliniques avec Gamunex^{MC} sont le déficit immunitaire commun variable, l'agammaglobulinémie non spécifiée et l'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Alors que le déficit immunitaire commun variable est une immunodéficience caractérisée par une production tardive d'anticorps [Ameratunga *et al.*, 2013], l'agammaglobulinémie liée au chromosome X est caractérisée par une absence de cellules B causant la non-production d'anticorps [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Les personnes ayant ce type de déficit immunitaire sont susceptibles de contracter des infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et du système gastro-intestinal [Cherin *et al.*, 2016; Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de première intention pour ces deux maladies est une thérapie de remplacement des IgG qui a pour objectifs la réduction de l'incidence et de la gravité des infections et la prévention d'une détérioration des fonctions organiques à long terme [Bonilla *et al.*, 2015; Jolles *et al.*, 2015].

3.3.2 Déficit immunitaire secondaire

Le terme déficit immunitaire secondaire désigne toutes les formes d'immunodéficience acquise causées par des facteurs extérieurs tels qu'une maladie ou un traitement médical. Cette forme d'immunodéficience est plus fréquente que le déficit immunitaire primaire. Les conditions les plus communes pour lesquelles un déficit immunitaire secondaire peut être observé sont la leucémie lymphoïde chronique, les myélomes multiples, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Le traitement de la maladie dépend du niveau d'atteinte du système immunitaire [Compagno *et al.*, 2014].

Les formes de déficit immunitaire secondaire traitées avec Gamunex^{MC} au cours des études cliniques sont la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant. L'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines pour le traitement du déficit immunitaire secondaire a le même objectif que pour le déficit immunitaire primaire, c'est-à-dire la réduction du taux d'infections et de leurs gravités [Cherin *et al.*, 2016].

3.3.3 Purpura thrombopénique immunologique

Le purpura thrombopénique immunologique est une maladie caractérisée par la destruction accélérée des plaquettes due à la liaison d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entrainent leur destruction par les phagocytes mononucléés. Chez l'adulte, il débute insidieusement sans évènement prédécesseur et devient généralement chronique, alors que chez l'enfant il est passager et se résorbe en six mois chez les deux tiers d'entre eux [Provan *et al.*, 2010].

Chez l'adulte, l'incidence du purpura thrombopénique immunologique chronique est estimée à 2,6 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Le traitement de première intention du purpura thrombopénique immunologique est l'utilisation de corticostéroïde. Compte tenu de leur capacité à augmenter rapidement la numération plaquettaire, les immunoglobulines sont utilisées pour empêcher une hémorragie ou permettre au patient de subir une intervention chirurgicale [Provan *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2007].

L'incidence du purpura thrombopénique immunologique chez les enfants est estimée à 4,8 cas pour 100 000 habitants. La complication la plus grave associée à cette maladie est l'hémorragie intracrânienne (favorisée lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 20 x 10^9/l). De 70 % à 90 % des cas de purpura thrombopénique immunologique pédiatriques n'ont besoin d'aucun traitement [ACMTS, 2009].

3.3.4 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

La polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique est une maladie paralysante rare, progressive ou récurrente, provoquée par l'inflammation des nerfs périphériques. Elle entraine une faiblesse progressive des membres accompagnée d'engourdissement, d'une proprioception altérée et d'ataxie [Feasby *et al.*, 2007]. La polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique peut durer de quelques mois à plusieurs années et peut progresser de façon constante ou avoir une succession de rémissions et de rechutes. Elle peut se manifester chez les personnes de tout âge et des deux sexes, mais est plus commune chez les hommes âgés. L'incidence estimée de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique est de 1 à 2 cas pour 100 000 habitants [ACMTS, 2009]. Certains patients ont une forme légère de la maladie. Par contre, pour les autres patients, les options de traitement de première intention sont les immunoglobulines intraveineuses et les corticostéroïdes [Van den Bergh *et al.*, 2010].

3.3.5 Cas modérés ou graves du syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte

Le syndrome de Guillain-Barré est une neuropathie démyélinisante du système nerveux périphérique. Il est caractérisé par une faiblesse symétrique des membres qui évolue rapidement, une paralysie faciale et bulbaire, une perte de réflexe des tendons et une absence (ou une présence légère) de signes sensoriels. Près de 50 % des patients sont alités en quelques jours et 25 % développent une insuffisance respiratoire. L'incidence du syndrome de Guillain-Barré est de 2 cas pour 100 000 habitants. Étant principalement relié à un dysfonctionnement du système immunitaire, cette maladie peut également survenir à la suite d'infections virales ou bactériennes. Les options de traitement de première intention du Syndrome de Guillain-Barré sont les immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse [Feasby *et al.*, 2007].

3.4 Avis des agences réglementaires

Gamunex^{MC} a reçu son avis de conformité initial de Santé Canada et de la FDA en 2003 (Tableau 3).

Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCE RÉGLEMENTAIRE/ APPELLATION DU PRODUIT	INDICATION ACTUELLE
Santé Canada/ Gamunex[MC] et IGIVnex[MC†]	Déficit immunitaire primaire, dont : ▪ Agammaglobulinémie congénitale ▪ Hypogammaglobulinémie congénitale ▪ Déficit immunitaire commun variable ▪ Agammaglobulinémie liée au chromosome X ▪ Déficits immunitaires combinés sévères ▪ Syndrome de Wiskott-Aldrich Déficit immunitaire secondaire, dont : ▪ Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique ▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant Purpura thrombopénique immunologique Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique Cas modérés ou graves de syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte
FDA/ Gamunex-C[MC] et Gammaked[MC‡]	Déficit immunitaire primaire Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique Purpura thrombopénique immunologique
MHRA/ Gamunex 10 %	Déficit immunitaire primaire Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et pour qui la prophylaxie aux antibiotiques ne fonctionne pas Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélomes multiples qui n'ont pas répondu à la vaccination contre le pneumocoque Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant subi une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques Syndrome de l'immunodéficience acquise associée à des infections bactériennes récurrentes Purpura thrombopénique immunologique Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique Syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte Maladie de Kawasaki

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (traduit de l'anglais European Medecines Agency); FDA : Food and Drug Administration; MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency de l'Angleterre.

† IGIVnex[MC] est commercialisé par Grifols Canada Ltd. Ce produit est identique à Gamunex[MC], à l'exception qu'il est fabriqué en utilisant du plasma de donneurs canadiens prélevé par la Société canadienne du sang et Héma-Québec.

‡ Gammaked[MC] est commercialisé par Kedrion Biopharma. Ce produit est identique à Gamunex[MC].

§ En date du 12 juillet 2016.

3.5 Orientations d'autres organisations

Aucune recommandation relative à l'utilisation de Gamunex[MC] dans le traitement des maladies homologuées par Santé Canada et émise par des organisations reconnues n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Cependant, il existe des recommandations qui s'appliquent à toutes les préparations d'immunoglobulines.

3.5.1 Déficit immunitaire primaire et secondaire

Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire lorsqu'il y a présence d'hypogammaglobulinémie associée à la récurrence d'infection bactérienne [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology ont établi les paramètres à considérer pour le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire. Ils recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du déficit immunitaire tels l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable [Bonilla *et al.*, 2015].

L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology recommande de déterminer la dose d'immunoglobulines à administrer ainsi que la fréquence du dosage en fonction de la réponse clinique du patient. L'organisation soutient également qu'une dose maximale de 800 mg/kg par mois serait particulièrement efficace pour le traitement des patients affectés de déficit immunitaire primaire accompagné de maladie pulmonaire chronique [AAAAI, 2005; Roifman *et al.*, 1987].

3.5.2 Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique

Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses en cas de déficit immunitaire chez les patients qui ont subi une greffe de cellules souches [RRoCS, 2012].

Les groupes d'experts suivants: Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Disease Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, Centers for Disease Control and Prevention ont publié des lignes directrices pour prévenir les complications liées aux infections chez les patients qui ont reçu une greffe de cellules hématopoïétiques. Selon leurs recommandations, l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses devrait être considérée seulement chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie sévère (moins de 400 mg/dl d'IgG) [Tomblyn *et al.*, 2009].

3.5.3 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez l'enfant

Les organismes suivants : National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society et American Academy of Pediatrics ont émis des recommandations sur le traitement des infections opportunistes chez les enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine. Selon ces recommandations, les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées comme traitement prophylactique de première

intention chez les enfants atteints d'une hypogammaglobulinémie (moins de 400 mg/dl d'IgG). Elles peuvent aussi être considérées comme traitement de prophylaxie secondaire dans les rares situations où la thérapie antirétrovirale et les antibiotiques ne parviennent pas à prévenir la récurrence des infections bactériennes graves. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées à la suite de l'exposition au virus de la varicelle si le vaccin VariZIG^{MC} ne peut pas être administré [Siberry *et al.*, 2013].

3.5.4 Purpura thrombopénique immunologique

Le BC Provincial Blood Coordinating Office recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volet multiple pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant lorsque le patient a une hémorragie potentiellement mortelle. L'utilisation d'immunoglobulines peut être envisagée si la numération plaquettaire est inférieure à 20 x 10^9/l et elle peut être considérée en présence d'un purpura thrombopénique chronique et chez les patients adultes qui ne répondent pas adéquatement aux stéroïdes [BCPBCO, 2014].

Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le cadre d'un traitement à volets multiples pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique de l'adulte et de l'enfant lorsqu'il est en phase aiguë et qu'il est accompagné de complications hémorragiques majeures ou de saignements muco-cutanés d'importance clinique. L'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être envisagée chez les patients adultes qui ne répondent pas ou qui répondent peu à une dose suffisante de stéroïdes ou comme traitement d'appoint chez les patients ayant subi une splénectomie. Chez les enfants, l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses peut être envisagée pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique chronique [RRoCS, 2012].

La Société américaine d'hématologie a publié des lignes directrices pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique en 2011. Elle suggère que les immunoglobulines soient utilisées avec les corticostéroïdes chez les adultes lorsqu'une augmentation rapide de la numération plaquettaire est requise ou lorsque l'utilisation de corticostéroïdes comme traitement de première intention est contre-indiquée. Pour ce qui est des enfants, l'utilisation d'une dose unique d'immunoglobulines intraveineuses ou de corticostéroïdes sur une courte durée est recommandée. De plus, l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses est recommandée pour augmenter la numération plaquettaire rapidement [Neunert *et al.*, 2011].

Le National Blood Authority de l'Australie a publié des directives sur l'utilisation clinique des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Celles-ci stipulent que les immunoglobulines devraient être administrées aux patients adultes affectés de purpura thrombopénique immunologique sévère avec une numération plaquettaire inférieure à 30 x 10^9/l [NBA, 2012].

3.5.5 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique chez l'adulte

Le BC Provincial Blood Coordinating Office considère les immunoglobulines intraveineuses comme traitement de première intention chez les patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. L'utilisation de traitements alternatifs et d'immunosuppresseurs doit être envisagée pour les patients qui ne répondent pas ou qui répondent partiellement aux immunoglobulines [BCPBCO, 2014].

Le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommande l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses comme traitement à court terme de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique *de novo* ou suite à une rechute. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être envisagées comme traitement à long terme de la maladie en association avec d'autres immunosuppresseurs [RRoCS, 2012]. Ces recommandations ont également été émises par le National Advisory Committee on Blood and Blood Products et le Canadian Blood Services [Feasby *et al.*, 2007].

L'European Federation of Neurological Societies ainsi que la Peripheral Nerve Society se sont joints pour émettre des lignes directrices pour la gestion de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. Selon leur rapport, les immunoglobulines intraveineuses et les corticostéroïdes doivent être considérés comme traitement de première intention pour la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique motrice et sensorielle en présence de symptômes invalidants, alors que les immunoglobulines intraveineuses sont le seul traitement de première intention à considérer pour la forme purement motrice de la maladie. Si la réponse est inadéquate, la seconde option de traitement de première intention doit être considérée avant l'utilisation d'un traitement combiné ou d'immunosuppresseurs [Van den Bergh *et al.*, 2010].

3.5.6 Cas modérés ou graves de syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte

Le BC Provincial Blood Coordinating Office et le Réseau régional ontarien de coordination du sang recommandent l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des patients atteints de syndrome de Guillain-Barré présentant des symptômes d'une sévérité de grade 3 et plus ou des symptômes progressifs de sévérité inférieure à 3. Le traitement doit être administré à l'intérieur des deux semaines suivant l'apparition des symptômes [BCPBCO, 2014; RRoCS, 2012]. Ces recommandations ont aussi été émises par le National Advisory Committee on Blood and Blood Products et le Canadian Blood Services [Feasby *et al.*, 2007].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Gamunex^{MC} est produit selon un processus qui emploie de l'acide caprylique pour inactiver les virus enveloppés à la place d'un traitement au solvant/détergent [Lebing *et al.*, 2003]. Les étapes du procédé contribuant à la réduction de la charge virale sont : la précipitation des fractions II et III en présence de caprylate et la filtration en profondeur, l'incubation du filtrat en présence de caprylate à 25°C, la chromatographie sur colonne, la nanofiltration et l'incubation à faible pH dans le contenant final [Grifols Canada, 2016; Barnette *et al.*, 2012; Lebing *et al.*, 2003]. Le tableau 4 résume la réduction de la charge virale à différentes étapes de la production de Gamunex^{MC}.

La réduction des prions lors du processus de fabrication[63] de Gamunex^{MC} a été évaluée en utilisant la protéine prion de hamster $PrP^{SC/RES}$. Les résultats ont démontré une réduction globale de prions supérieure ou égale à 4,9 $\log_{10}$ et une réduction de l'infectivité globale supérieure ou égale à 6,7 $\log_{10}ID_{50}$ [Barnette *et al.*, 2012].

[63] Le processus de fabrication étudié ne comprenait pas l'étape de nanofiltration.

Tableau 4 Réduction de la charge virale lors du processus de purification de Gamunex[MC]

[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

La stabilité du produit Gamunex[MC] dépend de la température à laquelle il est conservé (Tableau 5) [Grifols Canada, 2016].

Tableau 5 Stabilité et conservation de Gamunex[MC]

TEMPÉRATURE	STABILITÉ
Entre 2°C et 8°C	36 mois à compter de la date de fabrication
Inférieure ou égale à 25°C	6 mois à compter du moment où il est mis à cette température

Source : Monographie de Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Gamunex[MC] ne doit pas être congelé [Grifols Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Gamunex[MC] peut être administré par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. La voie intraveineuse peut être utilisée pour toutes les indications de Gamunex[MC], alors que la voie sous-cutanée est uniquement utilisée pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. La posologie de Gamunex[MC] varie en fonction de la voie d'administration utilisée et de la maladie à traiter [Grifols Canada, 2016]. Le tableau 6 présente la posologie suggérée du produit Gamunex[MC] lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.

Tableau 6 Posologie de Gamunex[MC] lorsqu'il est administré par voie intraveineuse selon l'indication.

INDICATION	DOSE (mg/Kg)	FRÉQUENCE	REMARQUE
DIP	100 à 600	Aux 3 semaines à 4 semaines	La posologie doit être individualisée*
Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique	500	Jour 7 et jour 2 avant la transplantation† Une fois par semaine suite à la transplantation (90 jours)	Gamunex[MC] doit être administré seul par un cathéter de Hickman lorsqu'il est en place puis par une veine périphérique.
VIH pédiatrique	400	Aux 28 jours	Aucune
PTI	1000	2 jours consécutifs‡	Dose maximale : 2000 mg/kg Le traitement à la dose élevée n'est pas recommandé chez les patients pour qui le volume de fluide est un souci.
	400	5 jours consécutifs	
PIDC	2000	La dose doit être séparée sur 2 jours à 4 jours consécutifs	Dose de traitement
	1000	1 jour et renouveler aux 3 semaines	Doses d'entretien
	500	2 jours consécutifs et renouveler aux 3 semaines	
SGB	2000	La dose doit être séparée sur 2 jours à 5 jours consécutifs	L'information sur la dose appropriée est limitée

Source : Monographie de produit de Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016].

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; SGB : syndrome de Guillain-Barré; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

* Le taux sérique minimum d'IgG doit être supérieur à 5 g/l avant la perfusion suivante.

† Ou au début de la préparation pour la transplantation.

‡ Si une augmentation suffisante de la numération plaquettaire est obtenue 24 heures après l'administration de la première perfusion, il n'est pas nécessaire d'administrer la deuxième.

Le débit initial de perfusion recommandé est de 0,01 ml/kg/min à 0,02 ml/kg/min pour les 30 premières minutes. Si ce débit est bien toléré, il peut être augmenté graduellement jusqu'à un maximum de 0,14 ml/kg/min. Des précautions doivent être prises lorsqu'un débit de perfusion supérieur à 0,08 ml/kg/min est utilisé pour la première fois [Grifols Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

6.2.1 Enjeux liés au produit

Gamunex[MC] doit être porté à la température ambiante avant son utilisation. Le produit doit être homogène, ne contenir aucune particule et ne pas avoir une coloration anormale. Gamunex[MC] ne doit pas être agité ni être dilué dans une solution saline. Au besoin, une solution aqueuse de dextrose 5 % peut être utilisée pour la dilution [Grifols Canada, 2016].

Le contenu des flacons de Gamunex[MC] peut être mis en commun dans un sac stérile de perfusion sous condition aseptique. La perfusion doit avoir lieu dans les huit heures suivant la mise en commun des flacons. Gamunex[MC] est incompatible avec l'héparine. L'interaction et la compatibilité avec d'autres médicaments n'ont pas été évaluées [Grifols Canada, 2016].

6.2.2 Enjeux liés à la perfusion

Le produit doit être administré seul, par une tubulure distincte, sans le mélanger aux autres liquides ou médicaments. Gamunex[MC] ne doit pas être mélangé à d'autres préparations d'immunoglobulines humaines intraveineuses, à l'exception d'IGIVnex [Grifols Canada, 2016; Héma-Québec, 2006].

6.2.3 Enjeux liés au patient

Les patients doivent être bien hydratés avant d'amorcer une perfusion de Gamunex[MC]. La perfusion de Gamunex[MC] doit être administrée au débit le plus faible possible chez les patients présentant des facteurs de risque d'évènement thromboembolique, d'insuffisance rénale et de méningite aseptique. L'administration d'une surdose peut causer une surcharge liquidienne, notamment chez les sujets âgés et ceux souffrant d'insuffisance rénale [Grifols Canada, 2016].

Gamunex[MC] doit être administré avec une extrême prudence aux personnes souffrant d'un déficit sélectif en IgA grave (concentration d'IgA sériques inférieure à 0,05 g/l) et chez lesquelles des anticorps anti-IgA sont présents. Il n'y a aucune donnée sur la tolérabilité de Gamunex[MC] chez les patients présentant un déficit sélectif en IgA parce que ces sujets ont été exclus des essais cliniques [Grifols Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

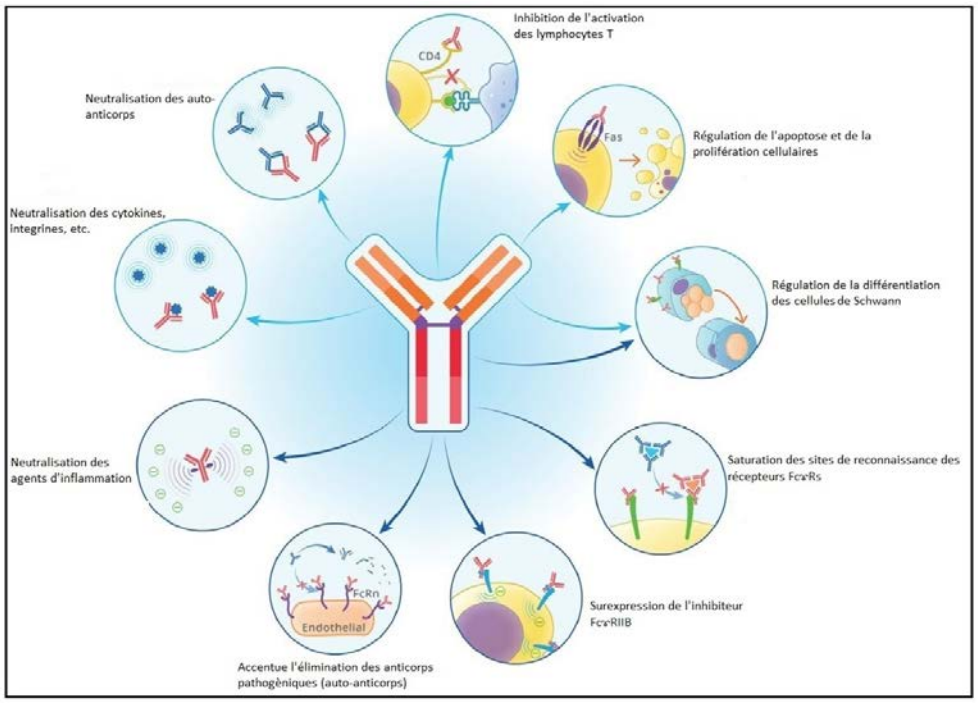
7.1 Mode d'action

Les immunoglobulines sont l'effecteur principal de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes et leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison des immunoglobulines à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Les immunoglobulines induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur région constante (Fc) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide de la région Fc des immunoglobulines renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les immunoglobulines est représenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : figure adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Ces mécanismes peuvent être induits par le fragment Fab (*Fragment antigen-binding*) ou la région constante Fc des IgG ainsi que par les protéines solubles présentes dans les préparations d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse : cytokines et chimiokines. Les mécanismes induits par le fragment Fab comportent : la neutralisation des cytokines, la neutralisation des chimiokines et celle des auto-anticorps, ainsi que l'inhibition de l'interaction cellulaire à travers le blocage des récepteurs de surface. Les mécanismes

modulés par la fonction du fragment Fc comportent les interactions avec le complément ainsi qu'avec les récepteurs FcγRs, induisant ainsi la cytotoxicité et la phagocytose.

7.2 Pharmacocinétique

Les données les plus récentes de pharmacocinétique du produit Gamunex[MC] ont été publiées à la suite de deux études cliniques (NCT00389324 et NCT01465958) dont l'objectif était de comparer les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité de Gamunex[MC] administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée [Heimall *et al.*, 2016; Wasserman *et al.*, 2010]. Des données de pharmacocinétique pour l'administration intraveineuse de Gamunex[MC] ont aussi été rapportées dans la littérature dans une étude clinique visant à démontrer la bioéquivalence de Gamunex[MC] et de Gamimune[MC]N [Ballow *et al.*, 2003].

7.2.1 Étude clinique publiée par Wasserman et ses collaborateurs [2010]

Dans l'étude clinique NCT00389324, les patients étaient âgés de 13 ans à 68 ans (âge moyen de 42,5 ans) (voir la section 8.1.3). Les patients suivaient une phase d'adaptation à Gamunex[MC] d'une durée maximale de 4 mois en fonction du traitement qu'ils recevaient avant leur entrée dans l'étude. Par la suite, les patients recevaient deux perfusions intraveineuses suivies de perfusions sous-cutanées pendant les 24 semaines suivantes. Les paramètres pharmacocinétiques ont été recueillis chez 32 patients ayant reçu les perfusions intraveineuses et chez 26 patients ayant reçu les perfusions sous-cutanées (Tableau 7) [Wasserman *et al.*, 2010].

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques de Gamunex[MC] suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 200 mg/kg à 600 mg/kg ou l'administration sous-cutanée d'une dose convertie équivalente chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire âgés de 13 ans à 68 ans.

PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE	VOIE DE PERFUSION	
	INTRAVEINEUSE[*] (N = 32) MOYENNE ± ÉCART TYPE	SOUS-CUTANÉE[†] (N = 26) MOYENNE ± ÉCART TYPE
ASC_τ (mg h/ml)	7640	6858[‡]
C_{max} (mg/ml)	21,1 ± 3,9	12,2 ± 2,4
C_{creux} (mg/ml)	9,6 ± 2,1[§]	11,4 ± 2,3[‖]
C_{moy} (mg/ml)	n.d.	11,6 ± 2,4
t_{max} (h)	2,9 ± 1,1	55,0 ± 48,6
$t_{1/2}$ (j)	30,6 ± 5,8	n.d.[¶]

Source : Wasserman *et al.*, 2010.

Abréviations : ASC_τ : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle de dose; C_{creux} : concentration d'IgG en période de creux; C_{max} : concentration maximale d'IgG; C_{moy} : moyenne de la concentration d'IgG à l'état de stabilité; n.d. : non disponible; t_{max} : temps pour atteindre C_{max}; $t_{1/2}$: temps de demi-vie apparent.

[*] Intervalle de dose de 3 semaines à 4 semaines.

[†] Intervalle de dose de 1 semaine.

[‡] Valeur ajustée de l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre en fonction du plan de traitement. L'ajustement est basé sur le plan de traitement des perfusions intraveineuses (à toutes les 3 semaines ou 4 semaines).

[§] Valeur calculée à partir des données de deux perfusions intraveineuses.

[‖] Valeur calculée à partir des données recueillies aux semaines 13, 17, 18, 19 et 21 chez 28 patients.

[¶] Valeur non déterminée à cause de la relative constance de la concentration d'IgG dans le plasma à l'intervalle de 1 semaine.

Lors de l'administration intraveineuse, la concentration maximale en IgG a été atteinte très rapidement et correspondait à près du double de la concentration maximale atteinte lors de l'administration sous-cutanée. Cependant, alors que la concentration d'IgG est demeurée constante pour l'administration sous-cutanée, elle a diminué pour l'administration intraveineuse jusqu'à atteindre des valeurs inférieures à celles de l'administration sous-cutanée. Le temps de demi-vie des IgG à la suite de l'administration intraveineuse était de 30,6 ± 5,8 jours [Wasserman *et al.*, 2010].

7.2.2 Étude clinique publiée par Heimall et ses collaborateurs [2016]

Dans l'étude clinique NCT01465958, les patients étaient âgés de 2 ans à 16 ans (âge moyen de 10,8 ± 3,7 ans) (voir la section 8.1.4). La conception de l'étude était similaire à celle de l'étude de pharmacocinétique présentée à la section 7.2.1 [Wasserman *et al.*, 2010], à l'exception de la durée de l'étape d'évaluation des perfusions sous-cutanées qui était de 12 semaines au lieu de 24 semaines. Les paramètres pharmacocinétiques ont été recueillis chez 11 patients ayant reçu les perfusions intraveineuses et chez 10 patients ayant reçu les perfusions sous-cutanées (Tableau 8).

De façon similaire à celle de l'étude de pharmacocinétique présentée à la section 7.2.1 [Wasserman *et al.*, 2010], la concentration maximale en IgG a été atteinte très rapidement suite aux perfusions intraveineuses puis elle a diminué par la suite, alors que la concentration en IgG est demeurée constante suite aux administrations sous-cutanées [Heimall *et al.*, 2016].

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques de Gamunex[MC] suivant l'administration intraveineuse d'une dose de 200 mg/kg à 600 mg/kg ou l'administration sous-cutanée d'une dose convertie équivalente chez les patients atteints de déficit immunitaire primaire âgés de 2 ans à 16 ans.

PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE	VOIE DE PERFUSION	
	INTRAVEINEUSE* (N = 11) MOYENNE (ÉTENDUE)	SOUS-CUTANÉE† (N = 10) MOYENNE ± ÉCART TYPE
ASC_τ (mg h/dl)	216 873,7‡ (162 277,0 à 291 785,0)	230 830,0 (187 577,0 à 303 913,0)
C_{creux} (mg/dl)	997,2§ (784,0 à 1320,0)	1325,0‖ (1077,0 à 1690,0)
C_{moy} (mg/dl)	1 004,7¶ (742,0 à 1330,0)	1 339,0 (996,0 à 1680,0)

Source : Heimall *et al.*, 2016.

Abréviations : ASC_τ : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle de dose; C_{creux} : concentration d'IgG en période de creux; C_{moy} : moyenne de la concentration d'IgG.

* Intervalle de dose de 3 semaines à 4 semaines.

† Intervalle de dose de 1 semaine.

‡ Valeur ajustée de l'aire sous la courbe à l'état d'équilibre en fonction de l'intervalle de traitement. L'ajustement est basé sur l'intervalle de traitement des perfusions sous-cutanées (1 semaine).

§ Valeur calculée à partir des données de deux perfusions intraveineuses.

‖ Valeur calculée à partir des données recueillies aux semaines 9 et 12 et sept jours suite à la perfusion de la semaine 12.

¶ Valeur calculée pour les patients traités à un intervalle de 3 semaines. La valeur pour les patients traités à un intervalle de 4 semaines est de 883,5 mg/dl (866,0 mg/dl à 901,0 mg/dl).

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Plusieurs études publiées permettent de démontrer l'efficacité et l'innocuité de Gamunex[MC]. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans cette section et les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe A.

8.1 Déficit immunitaire primaire

L'efficacité de Gamunex[MC] à traiter les déficits immunitaires primaires a été évaluée dans une étude clinique [Roifman *et al.*, 2003] et son innocuité a été évaluée dans quatre études cliniques [Heimall *et al.*, 2016; Wasserman *et al.*, 2010; Gelfand et Hanna, 2006; Roifman *et al.*, 2003].

8.1.1 Étude clinique publiée par Roifman et ses collaborateurs [2003]

Cette étude à double-insu, randomisée, à groupe parallèle et multicentrique avait comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N, deux préparations d'immunoglobulines différentes provenant du même fabricant. Le procédé de fabrication de Gamunex[MC] utilise l'acide caprylique pour inactiver les pathogènes, alors que le procédé de fabrication de Gamimune[MC]N utilise une solution de solvant/détergent.

Les participants à cette étude étaient classés selon la présence de bronchiectasie documentée soit par une radiographie du thorax ou une tomodensitométrie. Au total, 172 patients âgés de 1 an à 75 ans ont été répartis en deux groupes de traitement de façon aléatoire (87 patients pour Gamunex[MC] et 85 patients pour Gamimune[MC]N). Le déficit immunitaire commun variable était la forme de déficit immunitaire primaire la plus commune dans les deux groupes (90 sujets en tout), suivi de l'hypogammaglobulinémie non-spécifiée (55 sujets) et l'hypogammaglobulinémie liée au chromosome X (19 sujets). La dose et la fréquence de traitement était personnalisée chez chaque patient et correspondaient à celles du traitement reçu avant l'étude.

Soixante-treize patients de chaque groupe (Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N) ont été inclus dans l'étude d'efficacité et ont reçu le traitement aux immunoglobulines intraveineuses sur une période de 9 mois. L'âge moyen des patients recevant Gamunex[MC] était de 35,1 ans et celui des patients recevant Gamimune[MC]N était de 29,5 ans. Le paramètre d'efficacité primaire était la proportion des patients ayant une infection aiguë des sinus/poumons validée selon des critères définis pendant la période de 9 mois de traitement. Neuf patients traités avec Gamunex[MC] ont eu des infections validées comparativement à 17 patients recevant Gamimune[MC]N (p = 0,06). Le tableau 9 résume la nature des infections observées au cours de l'étude clinique. Le taux annuel d'infections validées était de 0,18 pour Gamunex[MC] comparativement à 0,43 pour Gamimune[MC]N (p = 0,023). Aucune infection grave n'a été rapportée.

Tableau 9 Comparaison du nombre de patients qui ont eu une infection validée selon des critères définis pendant le traitement avec Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N.

INFECTION VALIDÉE*	PATIENT N (%)		*p*
	GAMUNEX[MC] (N = 73)	GAMIMUNE[MC]N (N = 73)	
Totalité	9 (12)	17 (23)	0,060
Sinusite aiguë	4 (5)	10 (14)	0,092
Exacerbation aiguë de sinusite chronique	5 (7)	6 (8)	> 0,1
Pneumonie	0	2 (3)	> 0,1

Source : Roifman *et al.*, 2003.

* Les critères de validation des infections sont présentés dans Roifman [2003].

Des 172 patients traités avec Gamunex[MC] ou Gamimune[MC]N, 80 patients ont subi au moins un effet indésirable. Ces patients étaient également répartis entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables associés aux perfusions étaient évalués en l'espace de deux jours suivant celles-ci, en éliminant les cas de blessures accidentelles, d'infections aiguës et de symptômes attribués à une maladie sous-jacente. Pour les patients traités avec Gamunex[MC], l'incidence des effets indésirables associés aux perfusions quelle que soit leur cause était de 17,1 % alors qu'elle était de 5,7 % pour ce qui est des effets indésirables associés à Gamunex[MC]. Ces derniers incluaient : la douleur abdominale, l'asthme, la douleur à la poitrine, le frisson, la diarrhée, les vertiges, l'essoufflement, la fièvre, les symptômes de la grippe, la céphalée, l'hypertension, la nausée, la rigidité de la nuque, l'œdème facial et périphérique, le prurit, le rash, l'urticaire, l'hypotension et les vomissements. L'effet indésirable le plus commun était la céphalée, rapportée à une incidence de 6,9 %, dont 0,8 % des cas ont été considérés associés à Gamunex[MC]. Les effets indésirables étaient majoritairement d'intensité légère et ont pu être contrôlés en réduisant le débit de perfusion.

Le test de Coombs direct a été positif de façon transitoire pour 29 patients (37 %) traités avec Gamunex[MC] et aucune évidence d'hémolyse n'a été détectée chez ces patients. Un épisode significatif d'anémie a été rapporté chez un patient traité avec Gamunex[MC] dont le test de Coombs était négatif. Comme il n'y avait pas d'évidence d'hémolyse, l'investigateur a déterminé que l'anémie n'était pas reliée au traitement d'immunoglobulines.

Aucune évidence de transmission virale n'a été observée pour le parvovirus B19, le virus de l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine. Aucune méningite aseptique n'a été observée [Roifman *et al.*, 2003].

8.1.2 Étude clinique publiée par Gelfand et Hanna (NCT00220766)

L'étude prospective, à simple insu, randomisée, croisée et multicentrique avait comme objectif de comparer l'incidence et la sévérité des effets indésirables à la suite de l'administration de Gamunex[MC] à un débit de perfusion maximal de 0,08 ml/kg/min et de 0,14 ml/kg/min. L'étude a été menée auprès de 100 patients. Trois patients se sont retirés de l'étude ou ont été perdues lors du suivi. Des 97 patients restants, 60 patients (61,9 %) étaient atteints de déficit immunitaire commun variable, 36 patients (37,1 %) d'agammaglobulinémie liée au chromosome X et un patient (1,0 %) d'une autre forme de déficit immunitaire primaire. Les participants étaient répartis en deux groupes. Chaque

groupe recevait une perfusion à un des débits maximaux donnés (0,08 ml/kg/min ou 0,14 ml/kg/min) et une perfusion à l'autre débit maximal trois ou quatre semaines plus tard. Un volume déterminé de dextrose à une concentration de 5 % (placebo) était administré au début de chacune des perfusions à l'insu des patients.

Près du tiers des patients de chaque groupe ont subi au moins un effet indésirable à la suite du traitement avec Gamunex[MC], mais les effets indésirables ont été jugés liés à Gamunex[MC] pour 8 (débit de 0,08 ml/kg/min) et 17 (débit de 0,14 ml/kg/min) d'entre eux. Les effets indésirables associés à Gamunex[MC] les plus fréquemment observés étaient la fatigue et la céphalée. Les effets indésirables étaient majoritairement d'intensité légère et les autres étaient tous d'intensité modérée. L'incidence des effets indésirables associés à la perfusion était de 10,3 % pour le débit de 0,14 ml/kg/min et de 3,1 % pour le débit de 0,8 ml/kg/min (Tableau 10). La moitié des effets indésirables observés au débit de 0,14 ml/kg/min ont été observés lors de l'étape finale pour obtenir le débit maximal alors que les effets indésirables observés au débit de 0,8 ml/kg/min sont tous apparus une fois le débit maximal atteint. Les tests de laboratoire n'ont pas révélé de différences entre les deux débits de perfusion. Aucun signe d'hémolyse n'a été observé [Gelfand et Hanna, 2006].

Tableau 10 Incidence des effets indésirables en fonction du débit de perfusion et observés chez au moins deux patients.

EFFET INDÉSIRABLE	DÉBIT DE PERFUSION N (%)	
	0,08 ml/kg/min (N = 97)	0,14 ml/kg/min (N = 97)
Tous	31 (32,0)	36 (37,1)
Associés à Gamunex[MC]	8 (8,2)	17 (17,5)
Associés à la perfusion	3 (3,1)	10 (10,3)
Céphalée	3 (3,1)	7 (7,2 %)
Fatigue	4 (4,1)	4 (4,1 %)

Source : Gelfand et Hanna, 2006.

8.1.3 Étude clinique publiée par Wasserman et ses collaborateurs [2010] (NCT00389324)

Cette étude clinique avait pour objectif de comparer les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité de Gamunex[MC] administré par voie intraveineuse et voie sous-cutanée. C'était une étude à devis ouvert, croisée et multicentrique dans laquelle les patients recevaient deux perfusions intraveineuses de Gamunex[MC] puis des perfusions sous-cutanées pendant 24 semaines.

L'étude a été menée auprès de 35 sujets ayant un diagnostic de déficit immunitaire depuis au moins six mois. Après le retrait de trois sujets lors de la période d'adaptation, 32 patients ont reçu le traitement par voie intraveineuse et 25 patients ont complété le traitement par la voie sous-cutanée. Les patients étaient âgés de 13 ans à 68 ans (âge moyen de 42,5 ans) et étaient majoritairement des femmes (78 %) et des caucasiens (97 %). Les paramètres pharmacocinétiques mesurés lors de cette étude sont présentés à la section 7.2.1.

Un total de 64 perfusions intraveineuses et 725 perfusions sous-cutanées ont été faites lors de cette étude. L'incidence des effets indésirables au site de perfusion était plus grande pour la voie sous-cutanée alors que l'incidence des effets indésirables non liés au site de

perfusion était plus grande pour la voie intraveineuse (Tableau 11). La majorité des effets indésirables ressentis était de sévérité légère ou modérée (88 % pour la voie intraveineuse et 96 % pour la voie sous-cutanée). Aucun effet indésirable grave associé à Gamunex[MC] ni aucun changement des paramètres de laboratoires n'a été observé [Wasserman *et al.*, 2010].

Tableau 11 Effets indésirables observés chez au moins 5 % des patients traités avec Gamunex[MC], indépendamment de la cause, en fonction de la voie de perfusion.

EFFET INDÉSIRABLE	VOIE INTRAVEINEUSE		VOIE SOUS-CUTANÉE	
	PATIENT (N = 32) N (%)	EFFET INDÉSIRABLE PAR PERFUSION	PATIENT (N = 32) N (%)	EFFET INDÉSIRABLE PAR PERFUSION
Tous	11 (34)	0,25	30 (94)	0,82
Réactions au site de perfusion				
Érythème	0	0	13 (41)	0,17
Douleur	0	0	13 (41)	0,08
Enflure	0	0	11 (34)	0,07
Extravasation	0	0	8 (25)	0,02
Prurit	0	0	8 (25)	0,07
Contusion	0	0	7(22)	0,02
Hémorragie	0	0	5 (16)	0,02
Œdème	0	0	4 (12)	0,07
Sinusites	0	0	8 (25)	0,02
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (6)	0,03	7 (22)	0,01
Céphalée	1 (3)	0,02	6 (19)	0,05
Diarrhée	2 (6)	0,05	5 (16)	0,01
Fatigue	0	0	5 (16)	0,01
Nausée	1 (3)	0,02	4 (12)	0,01
Étourdissement	2 (6)	0,03	0	0
Mal de dent	2 (6)	0,03	0	0

Source : Wasserman *et al.*, 2010.

8.1.4 Étude clinique publiée par Heimall et ses collaborateurs [2016] (NCT00389324)

Cette étude clinique avait pour objectif de comparer les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérabilité de Gamunex[MC] administré par voie intraveineuse et par voie sous-cutanée chez des patients pédiatriques. Cette étude de phase IV, à devis ouvert, croisée, à une seule séquence et multicentrique avait un plan d'étude similaire à celui présenté à la section 8.1.3 [Wasserman *et al.*, 2010]; les patients recevaient deux perfusions intraveineuses de Gamunex[MC] puis des perfusions sous-cutanées pendant 12 semaines. L'étude a été menée auprès de 12 sujets (âge moyen de 10,8 ± 3,7 ans). Les paramètres pharmacocinétiques mesurés lors de cette étude sont présentés à la section 7.2.2.

Neuf effets indésirables ont été subis par cinq patients (45,5 %) lors de la phase d'administration de Gamunex[MC] par voie intraveineuse (incidence de 0,41 par perfusion). L'incidence des effets indésirables associés à Gamunex[MC] lors de l'administration par la voie sous-cutanée était plus supérieure pour les réactions au site de perfusion (incidence de 0,57 par perfusion) que pour les autres types de réactions (incidence de 0,02 par perfusion). La majorité des effets indésirables observés étaient d'intensité légère ou modérée. Aucune infection bactérienne grave et aucun changement des paramètres de laboratoires n'ont été rapportés [Heimall *et al.*, 2016].

8.2 Greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique

Aucune étude clinique visant à démontrer l'efficacité de Gamunex[MC] à prévenir les complications associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Cependant, une étude a été réalisée avec Gamimune[MC]N [Sullivan *et al.*, 1990], une préparation d'immunoglobulines de la génération précédente et pour laquelle la bioéquivalence de Gamunex[MC] a été démontrée [Elluru *et al.*, 2006; Bussel *et al.*, 2004; Ballow *et al.*, 2003; Roifman *et al.*, 2003].

L'étude clinique réalisée avec Gamimune[MC]N a démontré que le traitement avec la préparation d'immunoglobulines réduit la survenue de la réaction du greffon contre l'hôte, de septicémie et de pneumonie interstitielle chez les patients âgés de 20 ans et plus qui ont subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique [Grifols Canada, 2016; Sullivan *et al.*, 1990].

Aucune étude n'a portée sur l'évaluation de l'innocuité de Gamunex[MC] lorsqu'il est utilisé pour prévenir les complications associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique. Des effets indésirables similaires à ceux obtenus pour le déficit immunitaire primaire sont attendus compte tenu de la similarité du traitement et du mécanisme d'action des immunoglobulines impliqués [Grifols Canada, 2016].

8.3 Infection par le virus de l'immunodéficience humaine chez les enfants

Aucune étude clinique visant à démontrer l'efficacité de Gamunex[MC] à prévenir les infections bactériennes graves chez les enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Cependant, une étude a été menée avec Gamimune[MC]N [NICHHD Group, 1991], une préparation d'immunoglobulines de la génération précédente et pour laquelle la bioéquivalence de Gamunex[MC] a été démontrée [Elluru *et al.*, 2006; Bussel *et al.*, 2004; Ballow *et al.*, 2003; Roifman *et al.*, 2003].

L'étude clinique réalisée avec Gamimune[MC]N a démontré l'efficacité de la préparation d'immunoglobulines à prévenir les infections bactériennes graves, les infections confirmées en laboratoire, les infections diagnostiquées en clinique et le nombre d'hospitalisation chez les enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine qui ont au moins 200×10^9 lymphocytes CD4+/l. Cependant, Gamimune[MC]N n'a eu aucun effet sur le taux de mortalité des enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine [Grifols Canada, 2016; NICHHD Group, 1991].

L'innocuité de Gamunex[MC] lorsqu'il est utilisé comme traitement de prophylaxie chez les enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine n'a pas été évaluée. Cependant, des effets indésirables similaires à ceux obtenus pour le déficit immunitaire primaire sont attendus lors du traitement des enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine

compte tenu de la similarité du traitement et du mécanisme d'action des immunoglobulines impliqués [Grifols Canada, 2016].

8.4 Purpura thrombopénique immunologique

L'efficacité de Gamunex[MC] à traiter le purpura thrombopénique immunologique a été évaluée dans une étude clinique [Bussel *et al.*, 2004] et son innocuité a été évaluée dans trois études cliniques [Bussel et Hanna, 2007; Bussel *et al.*, 2004].

8.4.1 Étude clinique publiée par Bussel et ses collaborateurs [2004]

Il s'agit d'une étude prospective, à double-insu, randomisée, à groupe parallèle et multicentrique qui avait comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N, deux préparations d'immunoglobulines différentes provenant du même fabricant (étude clinique 100176). Le procédé de fabrication de Gamunex[MC] utilise l'acide caprylique pour inactiver les pathogènes, alors que le procédé de fabrication de Gamimune[MC]N utilise une solution de solvant/détergent.

Cette étude a été menée auprès de 97 patients, dont 81 patients ont été retenus pour l'évaluation de l'efficacité. Trente patients étaient atteints de purpura thrombopénique immunologique aigu et 51 patients de purpura thrombopénique immunologique chronique. Le groupe de patients traités avec Gamunex[MC] était composé de sujets âgés de 4 ans à 73 ans (âge moyen de 33,7 ans) qui étaient majoritairement des femmes (75 %) et des caucasiens (77 %). Le traitement consistait en deux perfusions de 1 g/kg de poids corporel d'une des deux préparations d'immunoglobulines administrées deux jours consécutifs à un débit maximal de 0,08 ml/kg/min [Bussel *et al.*, 2004].

Le paramètre d'évaluation primaire de l'étude était l'augmentation de la numération plaquettaire à une valeur égale ou supérieure à 50×10^9/l sept jours après la deuxième perfusion. La numération plaquettaire était mesurée avant la perfusion au jour 1 et au jour 2, puis quotidiennement du jour 3 au jour 8 et aux deux à quatre jours jusqu'au jour 21. Des tests sanguins ont aussi été faits entre 3 mois et 6 mois après les perfusions. Il n'y a pas eu de différence dans l'atteinte du paramètre d'évaluation primaire entre les deux groupes à l'étude, mais les patients du groupe Gamunex[MC] ont maintenu leur réponse sur une plus longue période comparativement aux patients du groupe Gamimune[MC]N (Tableau 12). L'utilisation de corticostéroïdes après le jour 7 a été moins fréquente (p = 0,02) pour le groupe de patients traités avec Gamunex[MC] (25 %) que pour le groupe de patients traités avec Gamimune[MC]N (47 %) [Grifols Canada, 2016; Bussel *et al.*, 2004].

Tableau 12 Comparaison de l'efficacité de Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N à augmenter la numération plaquettaire chez les patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.

PÉRIODE DE HAUSSE DU NOMBRE DE PLAQUETTES	PATIENT RÉPONDANT AU TRAITEMENT[*] N (%)		DIFFÉRENCE MOYENNE (INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 %)
	GAMUNEX[MC] (N = 39)	GAMIMUNE[MC]N (N = 42)	
En 7 jours	35 (90)	35 (83)	0,075 (-0,037 à 0,186)
En 23 jours[†]	35 (90)	36 (86)	0,051 (-0,058 à 0,160)
Maintien pendant 7 jours	29 (74)	25 (60)	0,164 (-0,003 à 0,330)

Source : Grifols Canada, 2016; Bussel *et al.*, 2004.

[*] Numération plaquettaire égale ou supérieure à 50 x 10^9/l.

[†] Le traitement aux corticostéroïdes était permis au-delà du jour 7.

Des effets indésirables ont été ressentis par 25 patients (52 %) traités avec Gamunex[MC] et 27 patients (55 %) traités avec Gamimune[MC]N. Pour les patients traités avec Gamunex[MC], les effets indésirables les plus communs observés pendant les 14 jours suivant les perfusions étaient la céphalée, les vomissements, la fièvre et la nausée (Tableau 13). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée. Un patient traité avec Gamunex[MC] a eu une céphalée d'intensité sévère qui était probablement reliée à la préparation d'immunoglobulines [Bussel *et al.*, 2004].

Tableau 13 Effets indésirables observés chez au moins deux patients pendant les 14 jours suivants les perfusions de Gamunex[MC] lors du traitement du purpura thrombopénique immunologique, indépendamment de la cause.

EFFET INDÉSIRABLE	PATIENT (N = 48) N (%)
Tous	25 (52)
Céphalée	24 (50)
Vomissement	6 (13)
Fièvre	5 (10)
Nausée	5 (10)
Douleur au dos	3 (6)
Rash	3 (6)
Faiblesse générale	2 (4)
Arthralgie	2 (4)

Source : Bussel *et al.*, 2004.

Aucune évidence de transmission virale n'a été observée jusqu'à 6 mois après les perfusions. Une baisse légère et transitoire de l'hémoglobine a été observée à la suite du traitement avec Gamunex[MC], mais la magnitude n'était pas cliniquement significative. Parmi les patients traités avec Gamunex[MC], 36 % ont eu un test de Coombs positif de façon

transitoire, mais aucun de ces patients n'avait d'hémolyse cliniquement significative [Bussel *et al.*, 2004].

8.4.2 Étude clinique publiée par Bussel, Hanna et le IGIV-C ITP study group

Bussel et ses collaborateurs présentent les résultats de deux études cliniques visant à déterminer l'innocuité de Gamunex[MC] à des débits de perfusion élevés pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique. Les patients des deux études étaient âgés entre 18 ans et 75 ans. L'étude I était une étude multicentrique, comportait 28 patients et évaluait l'innocuité de Gamunex[MC] à trois débits de perfusion (0,08 ml/kg/min, 0,11 ml/kg/min et 0,14 ml/kg/min). L'étude II (NCT00220727) était une étude réalisée dans un seul centre, comportait 8 patients et évaluait deux débits de perfusion (0,08 ml/kg/min et 0,14 ml/kg/min). Les deux études étaient des études croisées. Lorsque nécessaire, des perfusions additionnelles ont eu lieu à une numération plaquettaire inférieure ou égale à 40 x 10^9/l pour l'étude I et à 30 x 10^9/l pour l'étude II [Bussel et Hanna, 2007].

L'incidence des effets indésirables reliés à la perfusion était similaire pour tous les débits étudiés. La céphalée était l'effet indésirable le plus commun et le plus fréquent pour les débits de perfusion élevés. La seule céphalée d'intensité sévère rapportée a eu lieu au débit de 0,08 ml/min/kg. La majorité des effets indésirables était d'intensité légère et aucun effet indésirable grave n'a été associé à Gamunex[MC]. Il n'y a pas eu de changement important dans les paramètres permettant de distinguer les débits de perfusion et aucun signe d'hémolyse n'a été observé [Bussel et Hanna, 2007].

8.5 Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

L'efficacité de Gamunex[MC] dans le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique à double insu, croisée, multicentrique et contrôlée avec un placebo (étude 100538, NCT00220740). Cette étude comportait deux périodes distinctes dont une avait pour but d'évaluer l'efficacité de Gamunex[MC] dans le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et l'autre avait l'objectif d'évaluer l'importance de l'administration à long terme de Gamunex[MC] [Donofrio *et al.*, 2010; Hughes *et al.*, 2008].

Au total, 117 patients ont été recrutés pour cette étude. Les participants traités avec Gamunex[MC] étaient âgés de 19 ans à 79 ans (âge moyen de 50 ans; 28 femmes et 31 hommes), et ceux qui recevaient le placebo (0,1 % albumine) étaient âgés de 18 ans à 83 ans (âge moyen de 53 ans; 12 femmes et 46 hommes). Le plan d'étude comportait deux phases distinctes avec répartition aléatoire : une période d'évaluation de 24 semaines et une période d'extension de 24 semaines. Au cours de la période d'évaluation de l'efficacité, les patients pouvaient passer à l'autre groupe de traitement à l'étude (phase de sauvetage) s'ils ne présentaient aucune amélioration ou s'ils ne parvenaient pas à maintenir celle-ci. Les patients qui passaient à la phase de sauvetage devaient se retirer de l'étude s'ils continuaient à ne présenter aucune amélioration ou s'ils ne parvenaient pas à maintenir celle-ci. Les patients qui ont répondu au traitement administré durant les 24 premières semaines, que ce soit au cours de la période d'évaluation de l'efficacité ou de la phase de sauvetage, pouvaient ensuite passer à la période d'extension. Les patients qui présentaient une récidive devaient se retirer de l'étude [Hughes *et al.*, 2008].

Le paramètre d'évaluation primaire était le pourcentage de patients ayant montré une amélioration d'au moins un point du degré d'invalidité mesuré à l'aide d'une version modifiée de l'échelle du groupe d'étude sur les causes et traitements des neuropathies

inflammatoires et pour lesquels cette amélioration a été maintenue jusqu'à la mesure finale à la semaine 24. Trente-deux patients (54 %) ont répondu au traitement par Gamunex[MC] par rapport à 12 patients (21 %) pour le placebo (intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de 15,4 % à 51,7 %; p = 0,0002). Lors de la phase d'extension, les patients du groupe Gamunex[MC] ont présenté un délai plus long avant la récidive (p = 0,011) que les patients recevant le placebo. Gamunex[MC] a été associé à un risque de récidive de 13 %, comparativement à 45 % pour les patients traités au placebo (taux de risque de 0,19, IC95 % de 0,05 à 0,70). Les résultats des paramètres analysés dans cette étude sont présentés dans le tableau 14 [Hughes *et al.*, 2008].

Les effets indésirables ont été regroupés pour les deux périodes de traitement et sont présentés dans le tableau 15. L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée suivie de la pyrexie. La majorité des effets indésirables était d'intensité légère. Cinq effets indésirables graves associés à Gamunex[MC] ont été rapportés : une pyrexie d'intensité modérée, des vomissements d'intensité modérés, une embolie pulmonaire (suspectée mais non confirmée) et deux céphalées d'intensité modérée. La majorité des effets indésirables graves ont eu lieu lors de la période d'évaluation de l'efficacité [Donofrio *et al.*, 2010; Hughes *et al.*, 2008].

Tableau 14 Comparaison de l'efficacité de Gamunex[MC] et du placebo pour le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

PARAMÈTRE	PÉRIODE D'ÉVALUATION				PÉRIODE D'EXTENSION			
	CHANGEMENT* MOYENNE ± ÉCART TYPE		DIFFÉRENCE MMC† (IC95 %)	VALEUR P†	CHANGEMENT* MOYENNE ± ÉCART TYPE		DIFFÉRENCE MMC† (IC95 %)	VALEUR P†
	GAMUNEX[MC] (N = 59)	PLACEBO (N = 58)			GAMUNEX[MC] (N = 31)	PLACEBO (N = 26)		
Score INCAT‡	-1,1 ± 1,8	-0,3 ± 1,3	0,7 (-1,3 à 0,2)	0,010	0,1 ± 0,7	0,4 ± 1,7	-0,5 (-1,2 à 0,2)	0,181
Amplitude (mV)§	0,69 ± 1,86	0,47 ± 2,29	0,24 (-0,53 à 1,0)	0,542	0,01 ± 1,63‖	-0,51 ± 1,84¶	0,78 (-0,07 à 1,64)	0,072
Force de préhension main dominante (kPa)	13,2 ± 19,3**	1,5 ± 15,6	10,9 (4,6 à 17,2)	0,0008	-0,8 ± 11,3	-3,9 ± 20,9	4,3 (-5,0 à 13,6)	0,353
Force de préhension autre main (kPa)	13,3 ± 17,4††	4,3 ± 14,9	8,6 (2,6 à 14,6)	0,005	-0,3 ± 11,0	-5,6 ± 22,7‡‡	5,8 (-4.1 à 15,7)	0,247
Score MRC§§	3,3 ± 5,6	0,2 ± 4,5	3,1 (1,3 à 4,9)	0,001	0,8 ± 4,1	-1,0 ± 4,4	2,0 (-0,3 à 4,3)	0,081
Score ISS‖‖	-1,2 ± 3,4**	0,2 ± 3,9**	-1,5 (-2,7 à -0,2)	0,021	-0,5 ± 4,0***	0,2 ± 2,6	-0,4 (-2,3 à 1,5)	0,667

Source : Hughes *et al.*, 2008.

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; INCAT : tiré de l'anglais *inflammatory neuropathy cause and treatment*; ISS : tiré de l'anglais *incat sensory sum*; MMC : moyenne des moindres carrés; MRC : tiré de l'anglais Medical Research Council; N : nombre de patients.

* Par rapport à la valeur de base mesurée avant le début de la période d'évaluation.

† La moyenne des moindres carrés et la valeur de p ont été obtenues à partir d'analyses de covariance en utilisant le changement par rapport a la valeur de base comme variable dépendante et les facteurs de traitement et de région ainsi que la valeur de base comme covariables.

‡ Mesure du degré de limitation de l'activité. De 0 à 5 points sont attribués pour les membres supérieurs et pour les membres inférieurs pour un maximum de 10 points. Le pointage est donné selon le degré de limitation à effectuer des tâches définies telles que boutonner une chemise, se laver les cheveux, tourner une clé pour débarrer une serrure, manier des petits objets et marcher [Breiner *et al.*, 2014].

§ Amplitude du nerf moteur le plus affecté au site le plus proximal.

‖ N = 29. ¶ N = 24. ** N = 57. †† N = 58. ‡‡ N = 25.

§§ Somme des mesures d'invalidité du MRC (échelle de 0 à 5) pour les paires de muscles suivantes : abducteurs du haut des bras, fléchisseurs du coude, extenseurs du poignet, fléchisseurs de la hanche, extenseurs du genou, fléchisseurs du dos du pied. L'échelle varie de 0 (paralysie totale) à 60 (force normale)

‖‖ Échelle sensorielle qui comprend des piqûres d'épingle et des vibrations en plus d'une valeur de discrimination à deux endroits sur les bras et les jambes. L'échelle varie de 0 (sensation normale) à 20 (déficit sensoriel le plus grave) [Merkies *et al.*, 2002; Merkies *et al.*, 2000].

*** N = 30.

Tableau 15 Effets indésirables observés chez plus de 5 % des patients lors de l'étude portant sur l'efficacité de Gamunex[MC] dans le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

EFFET INDÉSIRABLE	GAMUNEX[MC] (N = 113)			PLACEBO (N = 95)		
	PATIENT N (%)	EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE* %	PATIENT (%)	EFFET INDÉSIRABLE	FRÉQUENCE* %
Effets indésirables						
Tous	85 (75,2)	377	34,4	45 (47,4)	120	20,9
Associé au produit perfusé	62 (54,9)	194	17,7	16 (16,8)	25	4,3
Effets indésirables graves						
Tous	6 (5,3)	9	0,8	8 (8,4)	11	1,9
Associé au produit perfusé	3 (2,7)	5	0,5	3 (3,2)	4	0,7
Céphalée	31 (27)	44	4,0	6 (6)	7	1,2
Pyrexie	15 (13)	26	2,4	0	0	s.o.
Hypertension	7 (6)	16	1,5	3 (3)	3	0,5
Symptômes pseudo-grippaux	5 (4)	13	1,2	0	0	s.o.
Frissons	8 (7)	9	0,8	0	0	s.o.
Prurit	6 (5)	8	0,7	1 (1)	1	0,2
Nausée	6 (5)	7	0,6	3 (3)	3	0,5
Asthénie	6 (5)	6	0,5	0	0	s.o.

Sources : Monographie de Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016] et [Donofrio *et al.*, 2010; Hughes *et al.*, 2008].

Abréviation : s.o. : sans objet.

* Le pourcentage d'effets indésirables a été divisé par le nombre total de perfusion dans le groupe (1096 perfusions pour Gamunex[MC] et 575 perfusions pour le placebo).

8.6 Syndrome de Guillain-Barré

Aucune étude clinique visant à démontrer l'efficacité et l'innocuité de Gamunex[MC] pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Les renseignements appuyant l'utilisation de Gamunex[MC] pour le traitement des cas modérés ou graves du syndrome de Guillain-Barré chez l'adulte lors des deux premières semaines suivant le début de la maladie proviennent d'une analyse systématique d'essais cliniques menés avec différentes préparations d'immunoglobulines [Grifols Canada, 2016; Hughes *et al.*, 2014].

Douze études cliniques évaluant l'efficacité de préparations d'immunoglobulines intraveineuses pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré ont fait parties de l'analyse systématique. Cinq études totalisant 536 participants ont montré que les immunoglobulines intraveineuses ont un effet similaire à la plasmaphérèse pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré. Les auteurs ont déterminé que ces données étaient de qualité modérée, ce qui signifie qu'ils s'attendent à ce que les recherches futures aillent un impact important sur la confiance qu'ils ont en leur évaluation et qu'elles puissent même changer leur évaluation [Hughes *et al.*, 2014].

Selon la monographie de Gamunex[MC], des effets indésirables similaires à ceux observés lors du traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique sont attendus, car le mécanisme d'action et la dose recommandée sont semblables [Grifols Canada, 2016].

8.7 Autres considérations d'innocuité

8.7.1 Mises en garde sur l'utilisation de préparations d'immunoglobulines

En plus des mises en garde importantes mentionnées à la section 3.2, l'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- de cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;
- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité d'interférence de l'utilisation d'immunoglobulines avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entrainer un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [Grifols Canada, 2016].

8.7.2 Avis d'Héma-Québec

En 2009, un avis de pharmacovigilance a été émis par Héma-Québec sur les cas d'hémolyse associée à l'administration d'immunoglobulines intraveineuses. Cet avis souligne une prévalence principalement rapportée chez les patients de groupe sanguin A ou AB ayant reçu une dose totale supérieure ou égale à 2 g/kg d'immunoglobulines par voie intraveineuse [Héma-Québec, 2009].

8.7.3 Avis de Santé Canada

Récemment, Santé Canada a émis un résumé de l'examen d'innocuité sur l'utilisation des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse, en soulignant le risque d'évènements thromboemboliques lié à l'utilisation de ces produits [Santé Canada, 2014].

8.7.4 Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

L'Institut national de santé publique du Québec publie des rapports sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec depuis 2007.

Le tableau 16 présente l'incidence des accidents transfusionnels de 2007 à 2012 associés à Gamunex[MC] alors que le tableau 17 présente le type d'accidents transfusionnels observés et leur incidence respective pour la même période. Pour chacune des années, Gamunex[MC] était la préparation d'immunoglobulines ayant le plus faible taux d'accidents transfusionnels signalés par 100 000 g de produit perfusé [INSPQ, 2016a].

Tableau 16 Incidences des accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec de 2007 à 2012

ANNÉE	IMMUNOGLOBULINE	QUANTITÉ ADMINISTRÉE (g)	ACCIDENT SIGNALÉ	TAUX PAR 100 000 g	IC95 %	RATIO*
2007	Gamunex[MC] et IGIVnex†	948 498	101	10,6	9,0 à 12,6	1 : 9 391
	Toutes les IgIV	1 063 343	128	12,0	10,2 à 13,9	1 : 8 307
2008	Gamunex[MC] et IGIVnex†	964 216	105	10,9	9,2 à 12,8	1 : 9 183
	Toutes les IgIV	1 144 788	160	14,0	11,8 à 16,7	1 : 7 155
2009	Gamunex[MC] et IGIVnex†	983 263	110	11,2	9,4 à 13,1	1 : 8 939
	Toutes les IgIV	1 227 033	194	15,8	13,3 à 18,5	1 : 6 325
2010	Gamunex[MC] et IGIVnex†	1 077 223	134	12,4	10,5 à 14,4	1 : 8 039
	Toutes les IgIV	1 350 416	212	15,7	13,7 à 18,0	1 : 6 370
2011	Gamunex[MC] et IGIVnex†	949 028	126	13,3	11,1 à 15,9	1 : 7 532
	Toutes les IgIV	1 400 748	248	17,7	15,6 à 20,1	1 : 5 648
2012	Gamunex[MC] et IGIVnex†	925 293	60	6,5	5,0 à 8,4	1 : 15 422
	Toutes les IgIV	1 571 638	237	15,1	13,3 à 17,1	1 : 6 631

Sources : INSPQ, 2016a; INSPQ, 2016b.

Abréviations : IgIV : immunoglobulines intraveineuses; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %

* Calculé selon le nombre de grammes administrés.

† IGIVnex[MC] est commercialisé par Grifols Canada Ltd. Ce produit est identique à Gamunex[MC], à l'exception qu'il est fabriqué en utilisant du plasma de donneurs canadiens prélevé par la Société canadienne du sang et Héma-Québec.

Tableau 17 Incidences combinées des accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec par grammes transfusés d'immunoglobulines intraveineuses pour la période de 2007 à 2012

ACCIDENT TRANSFUSIONNEL	GAMUNEX[MC]/IgIVnex[MC*] 5 847 521 g		TOUTES LES IG INTRAVEINEUSES 7 757 966 g	
	N	RATIO	N	RATIO
Réaction fébrile non hémolytique	99	1 : 59 066	279	1 : 27 806
Réaction allergique mineure	281	1 : 20 810	381	1 : 20 416
Réaction allergique majeure	13	1 : 449 809	30	1 : 258 599
Réaction hémolytique immédiate	3	1 : 1 949 174	8	1 : 969 746
Réaction hémolytique retardée	34	1 : 171 986	52	1 : 149 192
Réaction sérologique retardée	18	1 : 324 862	20	1 : 387 898
Dyspnée aiguë post-transfusionnelle	2	1 : 2 923 761	6	1 : 1 292 994
Surcharge volumique	12	1 : 487 293	17	1 : 456 351
Réactions hypotensives	4	1 : 1 461 880	9	1 : 861 996
Réactions hypertensives	15	1 : 389 835	40	1 : 193 949
Céphalées post IgIV	53	1 : 110 331	134	1 : 57 895
Méningites aseptiques	7	1 : 835 360	13	1 : 596 767
Intolérance aux IgIV	16	1 : 365 470	81	1 : 95 777
Douleurs atypiques	6	1 : 974 587	14	1 : 554 140
Accidents vasculaires cérébraux	1	1 : 5 847 521	1	1 : 7 757 966
Embolie pulmonaire	1	1 : 5 847 521	1	1 : 7 757 966
Neutropénie aux IgIV	1	1 : 5 847 521	2	1 : 3 878 983
Rash eczémateux extensif post IgIV	1	1 : 5 847 521	2	1 : 3 878 983
Infarctus du myocarde	1	1 : 5 847 521	1	1 : 7 757 966
Autres réactions (nodules sous-cutanés au site d'injection)	1	1 : 5 847 521	1	1 : 7 757 966
Décès	2[†]	1 : 2 923 761	2	1 : 3 878 983

Source : INSPQ, 2016a.

Abréviations : Ig : immunoglobulines; IgIV : immunoglobulines intraveineuses; N : nombre

* IGIVnex[MC] est commercialisé par Grifols Canada Ltd. Ce produit est identique à Gamunex[MC], à l'exception qu'il est fabriqué en utilisant du plasma de donneurs canadiens prélevé par la Société canadienne du sang et Héma Québec

[†] L'information sur un seul des deux décès a été trouvée, il s'agit du décès le plus récent (2012). Une femme âgée de 80 ans a été hospitalisée pour des soins de réadaptation suite à une chirurgie. Elle a été traitée pour une myasthénie gravis 30 jours après son arrivée à l'hôpital. Pendant trois jours, une dose trop élevée d'immunoglobulines lui a été administrée due à une erreur de calcul (65 g par jour au lieu de 16 g par jour). Les causes du décès sont multiples et l'administration de fortes doses d'immunoglobulines a possiblement contribué au décès en créant une surcharge volémique et une embolie pulmonaire [INSPQ, 2016a].

8.7.5 Risques d'évènements thromboemboliques

Étude rétrospective de Sridhar et ses collaborateurs [2014]

Cette étude rétrospective incluait 14 944 américains traités aux immunoglobulines de janvier 2008 à juin 2012 et évaluait la propension de différentes préparations d'immunoglobulines à causer des évènements thromboemboliques le jour de la perfusion. La moyenne d'âge rapportée des sujets de la cohorte était de 49,9 ans et une moyenne de 13,5 doses d'immunoglobulines avait été administrée à chaque patient. Près de 40 % des patients étaient atteints de déficit immunitaire primaire. Des taux élevés, mais non-significatifs ($p > 0,05$), d'évènements thromboemboliques ont été observés chez les patients traités avec Gamunex[MC] (rapport de cotes de 1,4; IC95 % de 0,89 à 3,29) sur la période de 2008 à 2012 (Tableau 18). Cependant, une augmentation significative ($p < 0,05$) du risque d'évènements thromboemboliques a été observée pour la période de 2011 à 2012 (rapport de cotes de 1,99; IC95 % de 1,00 à 3,94). L'activité procoagulante de Gamunex[MC], déterminée à l'aide d'un test de génération de la thrombine ainsi qu'un test chromogène permettant de mesurer l'activité procoagulante du facteur XI activé, était sous la limite de quantification [Sridhar *et al.*, 2014].

Tableau 18 Taux d'évènements thromboemboliques survenus le jour de la perfusion d'immunoglobulines observés entre 2008 et 2012 chez des patients américains

IMMUNOGLOBULINE	PATIENT	ÉVÈNEMENT THROMBOEMBOLIQUE			
		ARTÉRIEL		VEINEUX	
		ÉVÈNEMENT	ÉVÈNEMENT PAR 1 000 PATIENTS	ÉVÈNEMENT	ÉVÈNEMENT PAR 1 000 PATIENTS
Gamunex[MC]	2 515	14	5,6	32	12,7
Toutes les immunoglobulines*	14 944	71	4,8	157	10,5

Source : Sridhar *et al.*, 2014.

* Neuf préparations d'immunoglobulines faisaient parties de l'étude et une catégorie était réservées pour les patients ayant reçu plus qu'une sorte de préparation.

8.7.6 Risques d'hémolyse

Étude rétrospective par Kahwaji et ses collaborateurs [2009]

Cette étude rétrospective avait pour objectif l'identification des cas d'hémolyses survenus à la suite de l'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse entre 2003 et 2008 chez des patients atteints de maladies rénales en phase terminale. L'anémie hémolytique était déterminée par une baisse de plus de 1 g/dl du taux d'hémoglobine. Dix-huit cas d'anémies hémolytiques (baisse moyenne du taux d'hémoglobine de 3,8 g/dl) ont été observés chez 16 patients différents ayant reçu des doses d'immunoglobulines variant de 1 g/kg à 2 g/kg. L'âge moyen des patients était de 44 ans. Gamunex[MC] était la préparation d'immunoglobulines utilisée dans 15 des 18 cas d'hémolyse rapportés. La majorité des cas d'hémolyse ont été rapportés pour la période de 2007 à 2008 (Tableau 19) [Kahwaji *et al.*, 2009].

Tableau 19 Cas d'hémolyse survenus chez les patients atteints de maladies rénales en phase terminale pendant la période de 2007 à 2008.

IMMUNOGLOBULINE	PATIENT, N	PATIENT, N (%)	
		HÉMOLYSE	ABSENCE D'HÉMOLYSE
Gamunex[MC]	139	11 (8)	128 (92)
Toutes les immunoglobulines[*]	225	13 (6)	212 (94)

Source : Kahwaji *et al.*, 2009.

*Quatre préparations d'immunoglobulines intraveineuses faisaient partie de l'étude.

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

Les autres préparations d'immunoglobulines humaines pour perfusion intraveineuse qui figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont Gammagard S/D[MC] (Shire Pharma Canada), Gammagard Liquid[MC] (Shire Pharma Canada), Privigen[MC] (CSL Behring) et Octagam[MC] (Octapharma Canada). De plus, Panzyga[MC] (Octapharma Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste des produits du système du sang du Québec.* Une comparaison de ces préparations d'immunoglobulines est présentée au tableau 20.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Au Québec, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) a élaboré des recommandations sur le recours aux immunoglobulines intraveineuses afin d'aménager un encadrement de leur utilisation dans les établissements de santé [CCNMT, 2005]. Par ailleurs, le Service de biovigilance et biologie médicale du ministère de la Santé et des Services sociaux a élaboré un plan d'usage des immunoglobulines intraveineuses en période de pénurie [MSSS, 2013]. Les documents énoncés ci-dessus stipulent que le déficit immunitaire primaire, le déficit immunitaire secondaire, le purpura thrombopénique immunologique, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et le syndrome de Guillain-Barré sont des indications prioritaires pour lesquelles le rôle thérapeutique des immunoglobulines intraveineuses est bien établi [INESSS, 2014].

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle a récemment émis un avis concernant l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses [CCNMT, 2016].

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Gamunex[MC] ne contient pas d'agent de conservation. Il peut être perfusé par la voie intraveineuse et la voie sous-cutanée pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire [Grifols Canada, 2016]. De plus, Gamunex[MC] a démontré le taux d'incidence d'effets indésirables le plus bas entre 2007 et 2012 dans une évaluation faite par l'Institut national de santé publique du Québec [INSPQ, 2016a].

Tableau 20 Comparaison des différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses disponibles sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et de Panzyga[MC]

VARIABLE	GAMMAGARD S/D[MC]	GAMMAGARD LIQUID[MC]	GAMUNEX[MC*]	PRIVIGEN[MC]	OCTAGAM[MC]	PANZYGA[MC]
Indications	DIP, LLC, PTI	DIP, DIS, PTI, NMM	DIP, DIS, PTI, PIDC, SGB	DIP, DIS, PTI, PIDC	PTI, DIP, DIS, SGB	DIP, DIS, PTI
Contre-indications	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†] Hyperprolinémie	Déficit en IgA Antécédents[†] Hypersensibilité[‡]	Déficit en IgA Antécédents[†]
Stabilité	≤ 25°C 24 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 12 mois	2°C à 8°C 36 mois ≤ 25°C 6 mois	2°C à 25°C 36 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 9 mois	2°C à 8°C 24 mois ≤ 25°C 6 mois
Forme	Lyophilisé	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide	Liquide
Teneur (%)	5 ou 10[§]	10	10	10	10	10
Contenu en IgA (mg/ml)	≤ 0,004[‖]	≤ 0,14	0,046	≤ 0,025	≤ 0,200	≤ 0,300
Contenu en sucre	40 mg/ml[‖] glucose	Pas de sucre ajouté	Aucun	Aucun	90 mg/ml maltose	Aucun
Contenu en sodium	17 mg/ml[‖]	Pas de sodium ajouté	Trace	≤ 0,1 mmol/l	≤ 30 mmol/l	≤ 30 mmol/l
pH	6,8 ± 0.4	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,6 à 5	5,1 à 6,0	4,5 à 5
Stabiliseur	Glucose	Glycine	Glycine	Proline	Maltose	Glycine
Débit maximal approuvé (ml/kg/min)	0,14[‖]	0,08	0,14	0,12	0,08	0,14
Inactivation des pathogènes	1- fractionnement 2- traitement S/D	1- traitement S/D 2- filtration (35 nm) 3- traitement pH 4	1- acide caprylique 2- filtration (35 nm) 3- chromatographie 4- traitement pH 4	1- acide octanoïque 2- filtration (20 nm) 3- traitement pH 4 4- filtration globale	1- traitement S/D 2- traitement pH 4	1- traitement S/D 2- filtration (20 nm) 3- chromatographie
Osmolalité (mOsmol/kg)	1 250[‖]	240 à 300	258	320 (isotonique)	310 à 380	240 à 310

Sources : Octapharma Canada, 2016; Abolhassani *et al.*, 2015; Albin et Cunningham-Rundles, 2014.

Abréviations : DIP : déficit immunitaire primaire; DIS : déficit immunitaire secondaire; LLC : leucémie lymphoïde chronique de type B; NMM : neuropathie motrice multifocale; PIDC : polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique; PTI : purpura thrombopénique immunologique; S/D : solvant/détergent; SGB : syndrome de Guillain-Barré.

[*] Peut aussi être administré par la voie sous-cutanée pour le traitement du déficit immunitaire primaire et du déficit immunitaire secondaire.

[†] Antécédents de réaction grave ou anaphylactique à une préparation d'immunoglobulines.

[‡] Hypersensibilité connue à l'un des ingrédients du médicament ou à des composants du contenant.

[§] Après reconstitution.

[‖] Pour une solution à 10 %.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Gamunex[MC]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le groupe d'experts reconnaît la pertinence de Gamunex[MC] au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Gamunex[MC]

FORCES	LIMITES
Roifman et ses collaborateurs [2003] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude randomisée. ▪ Étude à double-insu. ▪ Étude à groupes parallèles. ▪ Étude multicentrique. ▪ Essai d'équivalence thérapeutique. ▪ 172 patients pour l'étude d'innocuité et 146 patients pour l'étude d'efficacité.	▪ Étude faite sur une période de 9 mois au lieu de 12 mois. ▪ Pas d'information sur les critères d'efficacité secondaire habituellement retrouvés dans les autres études (temps de rémission, absentéisme, hospitalisation, etc.). ▪ Pas beaucoup de détails sur les effets indésirables observés.
Gelfand et Hanna [2006] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude prospective. ▪ Étude randomisée et simple-insu. ▪ Étude croisée à deux séquences. ▪ Étude thérapeutique. ▪ 97 patients. ▪ Un volume déterminé de dextrose à une concentration de 5 % (placebo) était administré au début de chacune des perfusions à l'insu des patients.	▪ Une seule perfusion a eu lieu à chacun des débits étudiés.
Wasserman et ses collaborateurs [2010] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude croisée à une séquence. ▪ Étude multicentrique. ▪ Données de pharmacocinétiques présentées.	▪ Étude à devis ouvert. ▪ 32 participants pour la voie intraveineuse. ▪ Seulement deux perfusions intraveineuses. ▪ Seulement 25 participants ont complété la phase d'administration par la voie sous-cutanée. ▪ Le type de déficit immunitaire des patients n'est pas identifié. ▪ Les effets indésirables sont présentés indépendamment de leur cause. Pas beaucoup d'information sur les effets indésirables associés à Gamunex[MC] selon les investigateurs.

FORCES	LIMITES
Heimall et ses collaborateurs [2016] (Déficit immunitaire primaire)	
▪ Étude de phase 4. ▪ Étude croisée à une séquence. ▪ Étude multicentrique. ▪ Données de pharmacocinétiques présentées.	▪ Étude à devis ouvert. ▪ Peu de patients (12). ▪ Seulement deux perfusions intraveineuses. ▪ Le type de déficit immunitaire des patients n'est pas identifié. Il manque d'information sur la cohorte à l'étude. ▪ La phase d'administration par la voie sous-cutanée était de 12 semaines.
Sullivan et ses collaborateurs [1990] (greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique	
▪ Étude randomisée et contrôlée. ▪ 382 patients.	▪ Étude faite avec Gamimune^{MC}N et non Gamunex^{MC}.
NICHHD Study Group [1991] (virus de l'immunodéficience chez l'enfant)	
▪ Étude randomisée et à double-insu. ▪ Étude contrôlée avec un placebo. ▪ Étude multicentrique. ▪ 369 patients.	▪ Étude faite avec Gamimune^{MC}N et non Gamunex^{MC}.
Bussel et ses collaborateurs [2004] (purpura thrombopénique immunologique)	
▪ Étude randomisée et à double-insu. ▪ Étude à groupes parallèles ▪ Étude prospective et multicentrique ▪ 97 patients pour l'étude d'innocuité et 81 patients pour l'étude d'efficacité ▪ La distribution des patients entre le groupe traité avec Gamunex^{MC} et le groupe traité avec Gamimune^{MC}N était similaire	▪ Les effets indésirables sont présentés indépendamment de leur cause. Pas beaucoup d'information sur les effets indésirables associés à Gamunex^{MC} selon les investigateurs.
Bussel et ses collaborateurs [2007] (purpura thrombopénique immunologique)	
Étude I ▪ Étude randomisée à groupes parallèles ▪ Étude croisée et multicentrique	Étude I ▪ Étude à devis ouvert ▪ 28 patients dont 21 patients ont complété l'étude
Étude II ▪ Étude randomisée à groupes parallèles ▪ Étude croisée	Étude II ▪ Étude à devis ouvert ▪ 1 seul centre impliqué, 8 patients

FORCES	LIMITES
Hughes et ses collaborateurs [2008] (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique)	
▪ Étude randomisée à double-insu ▪ Étude contrôlée avec un placebo	▪ Peu d'information sur les effets indésirables graves associés au produit.

▪ Étude croisée conditionnelle au niveau de réponse ▪ Étude multicentrique, 117 patients ▪ Démontre l'efficacité et l'innocuité de Gamunex[MC] pour le traitement à court-terme et le traitement à long-terme.	
Donofrio et ses collaborateurs [2010] (polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique)	
▪ Évaluation de l'innocuité de Gamunex[MC] chez les patients ayant participés à l'étude publiée par Hughes et ses collaborateurs [Hughes *et al.*, 2008]. ▪ Contient l'information sur les effets indésirables graves associés au produit.	
Hughes et ses collaborateurs [2014] (Syndrome de Guillain-Barré)	
▪ Revue systématique de Cochrane ▪ 12 études cliniques évaluées	▪ Différentes préparations d'immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées lors des études cliniques. ▪ Gamunex[MC] et Gamimune[MC]N ne semblent pas avoir été utilisés dans les études présentées.
Sridhar et ses collaborateurs [2014] (Étude rétrospective sur les risques d'évènements thromboemboliques)	
▪ Étude de 14 944 participants traités aux immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ▪ Nombre inégal de patients par produit analysé ▪ Étude basée sur des patients de 2008 à 2012	▪ Étude rétrospective ▪ Taux d'évènements thrombotiques non ajustés
Kahwaji et ses collaborateurs [2009] (Étude rétrospective sur les risques d'hémolyse)	
▪ Étude comparant simultanément différentes préparations d'immunoglobulines ▪ Diversité ethnique	▪ Inégalité du nombre des patients traités par préparation d'immunoglobulines ▪ Aucune donnée sur le nombre de patients observés au total.

RÉFÉRENCES

Abolhassani H, Asgardoon MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: How to choose the best option for the patient? Expert Rev Clin Immunol 2015;11(11):1229-43.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Overview of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Technology Overview 50. Ottawa, ON : ACMTS / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/298_Intravenous_Immunoglobulin_CIPD_to_e.pdf.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2013;174(2):203-11.

American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI). Position statement on the appropriate use of intravenously administered immunoglobulin (IGIV). Milwaukee, WI : AAAAI; 2005. Disponible à : http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf.

Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S9-56.

Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley RH, Cunningham-Rundles CH, Fireman P, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new intravenous immunoglobulin preparation, IGIV-C, 10% (Gamunex, 10%). Vox Sang 2003;84(3):202-10.

Barnette D, Roth NJ, Hotta J, Cai K, Gall M, Hartwell R, et al. Pathogen safety profile of a 10% IgG preparation manufactured using a depth filtration-modified process. Biologicals 2012;40(4):247-53.

BC Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Intravenous immune globulin (IVIG) utilization management program guidelines. Vancouver, BC : BCPBCO; 2014. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/IVIG/um.ivig.0007_ivig_utilization_management_program_guidelines.pdf.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Breiner A, Barnett C, Bril V. INCAT disability score: A critical analysis of its measurement properties. Muscle Nerve 2014;50(2):164-9.

Bussel JB et Hanna K. Safety and tolerability of a novel chromatography-based intravenous immunoglobulin when administered at a high infusion rate in patients with immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2007;82(3):192-8.

Bussel JB, Eldor A, Kelton JG, Varon D, Brenner B, Gillis S, et al. IGIV-C, a novel intravenous immunoglobulin: evaluation of safety, efficacy, mechanisms of action, and impact on quality of life. Thromb Haemost 2004;91(4):771-8.

Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, Dantal J, Crave JC, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. Autoimmun Rev 2016;15(1):71-81.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2016.

Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Recommandations sur l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2005.

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

Donofrio PD, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, et al. Safety and tolerability of immune globulin intravenous in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Arch Neurol 2010;67(9):1082-8.

Elluru S, Duong Van Huyen JP, Prost F, Delignat S, Bayry J, Ephrem A, et al. Comparative study of the anti-inflammatory effect of two intravenous immunoglobulin preparations manufactured by different processes. Immunol Lett 2006;107(1):58-62.

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.

Gelfand EW et Hanna K. Safety and tolerability of increased rate of infusion of intravenous immunoglobulin G, 10% in antibody-deficient patients. J Clin Immunol 2006;26(3):284-90.

Grifols Canada. Monographie de produit : Gamunex^{MC}. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée.; 2016. Disponible à : http://www.grifols.ca/fr/web/canada/our_products.

Heimall J, Chen J, Church JA, Griffin R, Melamed I, Kleiner GI. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of subcutaneous immune globulin injection (human), 10 % caprylate/chromatography purified (GAMUNEX$^{®}$-C) in pediatric patients with primary immunodeficiency disease. J Clin Immunol 2016;36(6):600-9.

Héma-Québec. Circulaire. Hémolyse associée à l'administration d'IGIV. HQ-09-006. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2009. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/09-006.pdf.

Héma-Québec. Circulaire. Lancement de IGIVnex^{MC}. HQ-06-029. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2006. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/06-029.pdf.

Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014;(9):CD002063.

Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008;7(2):136-44.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, Qc : INSPQ, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Erratum. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, Qc : INSPQ, Vice-présidence à la valorisation scientifique et aux communications; 2016b. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_erratum_23mars2016et8avril2016_electronique.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, Berger M. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2015;179(2):146-60.

Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(12):1993-7.

Lebing W, Remington KM, Schreiner C, Paul HI. Properties of a new intravenous immunoglobulin (IGIV-C, 10%) produced by virus inactivation with caprylate and column chromatography. Vox Sang 2003;84(3):193-201.

Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72(5):596-601.

Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, van Doorn PA. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology 2000;54(4):943-9.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Annexe 3 : utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en période de pénurie. Québec, Qc : MSSS, Service de biovigilance et de biologie médicale; 2013.

National Blood Authority (NBA). Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. Second Edition. Canberra, Australie : NBA; 2012. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/documents/NBA_IVIgCriteria_SecondEdition_Internals-WEB_updated_ref.pdf.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.

NICHHD Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. N Engl J Med 1991;325(2):73-80.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Octapharma Canada. Panzyga[MC]. Préparation d'immunoglobulines (humaines) pour perfusion intraveineuse. Monographie du produit et renseignements sur le médicament à l'intention du patient. Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00035546.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-86.

Réseau régional ontarien de coordination du sang (RRoCS). Lignes directrices ontariennes de gestion de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Toronto, ON : RRoCS; 2012. Disponible à : http://transfusionontario.org/fr/cmdownloads/categories/igiv/.

Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. Lancet 1987;1(8541):1075-7.

Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. Int Immunopharmacol 2003;3(9):1325-33.

Santé Canada. Information sur le risque de formation de caillots sanguins avec les produits d'immunoglobulines. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41783a-fra.php.

Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. Pediatr Infect Dis J 2013;32(Suppl 2):i-KK4.

Sridhar G, Ekezue BF, Izurieta HS, Selvam N, Ovanesov MV, Divan HA, et al. Immune globulins and same-day thrombotic events as recorded in a large health care database during 2008 to 2012. Transfusion 2014;54(10):2553-65.

Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. N Engl J Med 1990;323(11):705-12.

Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: A global perspective. Bone Marrow Transplant 2009;44(8):453-558.

Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol 2010;17(3):356-63.

Wasserman RL, Irani AM, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol 2010;161(3):518-26.

CUVITRU[MC] – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

Sous réserves de l'approbation de Santé Canada

SOMMAIRE

Cuvitru[MC] est une préparation d'immunoglobulines humaines pour injection par voie sous-cutanée conçue pour être utilisée à titre de thérapie de substitution des immunoglobulines G (IgG) en cas de déficit humoral. L'utilisation de Cuvitru[MC] n'est pas encore autorisée au Canada, mais une demande a été déposée afin que Cuvitru[MC] soit indiqué « [redacted][64] ».

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsque la dysfonction du système immunitaire est intrinsèque, qu'elle est causée par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou à la fonction de certaines de ses composantes, il s'agit de déficit immunitaire primaire. Lorsqu'elle est causée par des éléments externes, notamment à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble, elles affectent une naissance sur 2 000.

L'utilisation de Cuvitru[MC], en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives. Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru[MC] à titre de traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou de déficit immunitaire secondaire. Toutefois, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

.

[64] Information transmise par le fabricant. 28 avril 2016.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Cuvitru[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline normale (humaine); solution à 20 % (200 mg/ml) pour injection sous-cutanée

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : Attendu en mars 2017

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

Identification numérique de drogue (DIN) : Sans objet

Date de commercialisation du produit au Canada : Sans objet

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 faisant l'objet d'une évaluation 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, l'expert consulté est :

D[r] Hugo Chapdelaine, immunologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Cuvitru[MC] est une solution biologique isotonique à base d'immunoglobuline humaine purifiée, destinée à l'injection par voie sous-cutanée. D'une teneur de 20 %, chaque millilitre de solution contient environ 200 mg de protéines, dont au moins 98 % sont des immunoglobulines (IgG). Cuvitru[MC] est fabriqué à partir de larges lots de plasma provenant de la mise en commun d'un grand nombre d'unités plasmatiques prélevées chez des donneurs ayant été soumis à plusieurs contrôles de santé. Cuvitru[MC] contient aussi de l'eau purifiée et de la glycine, à titre d'agent stabilisant, à une concentration de l'ordre de 0,20 M à 0,30 M. Il ne contient aucun agent de conservation.

Cuvitru[MC] est présenté dans des flacons de verre à usage unique munis de bouchons en bromobutyle. Aucun élément de son conditionnement ne contient de latex. Il est offert en quatre formats, tous à la teneur de 20 %. La quantité de protéine et le volume de solution contenus dans chaque format sont les suivants : 1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4 g/20 ml et 8 g/40 ml [Baxalta US, 2016].

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé pour la fabrication de Cuvitru[MC] provient de dons recueillis aux États-Unis, dans des établissements reconnus par l'agence de santé américaine Food and Drug Administration (FDA) [Baxalta US, 2016] et satisfait aux exigences prévues par la loi fédérale canadienne. Ces exigences sont décrites à l'annexe A.

3 INDICATION

3.1 Indication

Dans sa demande présentée à l'INESSS xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx, Shire Pharma Canada souhaite que Cuvitru[MC] soit autorisé pour « [redacted] »[65].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 16 ans) et gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)
Lors des études cliniques, 39 enfants de 2 ans à 16 ans ainsi que 12 patients de plus de 65 ans ont été exposés à Cuvitru[MC] [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. L'analyse des résultats de Suez [2016b], pour ces deux groupes, révèle que leurs profils d'innocuité et d'efficacité ressemblent à ceux observés auprès d'une population adulte. Ainsi, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les enfants. Cependant, la vigilance est de mise chez les patients âgés présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale ou une complication thrombotique [Baxalta US, 2016]. Les aspects méthodologiques de ces études sont présentés à la section 8.1.

L'innocuité et l'efficacité de Cuvitru[MC] n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans [Baxalta US, 2016].

[65] Information transmise par le fabricant. 28 avril 2016.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

On ne dispose pas de donnée adéquate portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] auprès de femmes enceintes ou qui allaitent [Baxalta US, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Outre les contre-indications habituelles concernant les patients présentant une hypersensibilité au médicament ou à toute autre composante du produit, ou qui ont déjà présenté une réaction d'hypersensibilité grave avec un produit apparenté, Cuvitru[MC] est aussi contre-indiqué chez les patients présentant un déficit grave en immunoglobuline A (IgA) et un antécédent d'hypersensibilité au traitement par des immunoglobulines humaines [Baxalta US, 2016].

Finalement, l'utilisation d'immunoglobulines humaines fait l'objet de nombreuses mises en garde. La principale concerne le risque d'évènements, tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde [Santé Canada, 2014]. Les autres mises en garde sont présentées à la section 8.5.

3.3 Portrait clinique

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. L'immunodéficience, qu'elle soit d'origine génétique ou acquise, fait en sorte que les personnes atteintes sont plus à risque de présenter des infections répétées et parfois graves ou difficiles à traiter.

Déficit immunitaire primaire

Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou la fonction de certaines composantes du système immunitaire, soit près de 300 maladies classifiées selon la source de dysfonction du système immunitaire et la présentation clinique [Picard *et al.*, 2015]. La présentation de ces maladies est très hétérogène, notamment en ce qui a trait à l'intensité des symptômes, mais aussi des points de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Cependant, à l'exception de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, tous ces déficits immunitaires sont permanents [Bonilla *et al.*, 2005].

Aux États-Unis, on estime la prévalence du déficit immunitaire primaire à un cas pour 1 200 personnes [Boyle et Buckley, 2007] et dans 83 % des cas, le diagnostic est associé à une anomalie dans la production ou la fonction des anticorps, avec ou sans atteinte au fonctionnement des autres composantes du système immunitaire. De fait, au Canada, ce type d'anomalie est associé aux formes les plus fréquemment rapportées de déficit immunitaire primaire, soit l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome de DiGeorge, l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né et le déficit sélectif en IgA, qui représentaient, en 2015, respectivement 26,7 %, 25,5 %, 15,6 %, 8,8 % et 7,8 % de tous les patients atteints de déficit immunitaire primaire. Hormis le déficit sélectif en IgA, la prévalence canadienne de ces maladies dépasse leur prévalence mondiale, plus particulièrement l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, qui la même année représentaient globalement 2,6 % et 12,6 % de l'ensemble des patients [Modell *et al.*, 2016]. Parmi les formes les plus graves de déficit immunitaire primaire, le déficit immunitaire combiné grave est caractérisé par une dysfonction des anticorps combinée à un

déficit en cellules T. Les enfants qui en sont atteints sont confrontés, dès leur première année de vie, à des infections graves et potentiellement mortelles. Or les auteurs d'une récente étude canadienne [Rozmus *et al.*, 2013] estiment l'incidence de cette maladie à 4,4 cas pour 100 000 naissances chez les enfants issus des Premières Nations, des Métis et des Inuits alors que l'incidence est estimée à 1,4 cas pour 100 000 naissances pour les autres enfants canadiens.

Les lignes directrices pour le traitement des déficits immunitaires primaires sont présentées à la section 3.5.

Déficit immunitaire secondaire

Les immunodéficiences acquises, aussi désignées déficits immunitaires secondaires, sont des anomalies du système immunitaire causées par des facteurs externes tels qu'une maladie ou un traitement médical. Les principales causes de déficits immunitaires secondaires sont les suivantes:

- la présence de certains cancers tels que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non-Hodgkinien à cellules B, ou le myélome multiple;
- des états de santé ayant provoqué une perte excessive d'immunoglobulines comme l'entéropathie exsudative, le syndrome néphrotique ou des brûlures graves;
- des infections virales, notamment celle par le virus de l'immunodéficience humaine;
- le recours à un greffe d'organe ou de moelle osseuse en cas de maladie grave;
- certains traitements médicamenteux, notamment des anticorps monoclonaux (dont le rituximab), des inhibiteurs de la tyrosine kinase (tels que l'imatinib et le dasatinib), des immunosuppresseurs ou des agents de chimiothérapie (notamment, les corticostéroïdes, qui peuvent être utilisés dans un cas comme dans l'autre) et des anticonvulsivants [Compagno *et al.*, 2014].

Le risque d'altération du système immunitaire, qu'il soit permanent ou transitoire, varie en fonction de la nature et du nombre d'éléments pouvant être mis en cause, des comorbidités ainsi que de certaines caractéristiques individuelles [Compagno et al., 2014]. Les options de traitement sont présentées à la section 3.5.

3.4 Avis des agences réglementaires

Au moment de son évaluation par l'INESSS, Cuvitru[MC] n'était pas encore homologué par Santé Canada.

Cependant, dans un communiqué publié le 10 juin 2016, Shire annonçait que l'évaluation de Cuvitru[MC], selon la procédure d'accès décentralisée européenne, s'était conclue favorablement et, qu'en vertu de l'accord de reconnaissance mutuelle, des démarches étaient entreprises afin d'autoriser l'utilisation de Cuvitru[MC] dans 17 pays européens[66]. En effet, la mise en marché de Cuvitru[MC] a été autorisée en Autriche le 8 juin 2016[67] et en date du 22 septembre 2016, plusieurs autres pays membres de l'Union européenne l'avaient aussi autorisée, soit l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France,

[66] PR Newswire. Shire announces completion of decentralized procedure in Europe for immunoglobulin treatment Cuvitru [site Web]. Communiqué du 10 juin 2016. Disponible à : http://www.prnewswire.com/news-releases/shire-announces-completion-of-decentralized-procedure-in-europe-for-immunoglobulin-treatment-cuvitru-582512101.html (consulté le 15 juillet 2016).

[67] Heads of Medicines Agencies (HMA). MRI (Mutual Recognition Information) Product Index. Product Name in the RMS: Cuvitru [site Web]. Disponible à : http://mri.medagencies.org/Human/Product/Details/47869 (consulté le 15 juillet 2016).

la Grèce, l'Irlande, l'Italie, la Norvège, la Pologne, la République Tchèque, le Royaume-Uni, la Slovaquie et la Suisse[68]. Toutefois, ces décisions ont été prises sans l'aval de l'European Medicines Agency (EMA), responsable de la procédure d'accès centralisée et de l'évaluation de la plupart des médicaments. Les produits destinés au traitement d'anomalies du système immunitaire doivent obligatoirement se soumettre à cette procédure[69]. Pour l'instant, l'EMA indique que Cuvitru[MC] est soumis à des contrôles additionnels[70]. Finalement, le 13 septembre 2016, l'agence américaine FDA a autorisé la mise en marché de Cuvitru[MC][71].

Les indications de traitement reconnues par les pays ayant homologué Cuvitru[MC] sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Avis des agences réglementaires concernant la mise en marché de Cuvitru[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS RECONNUES
Santé Canada	Cuvitru[MC] n'est pas encore homologué.
FDA	Cuvitru[MC] est indiqué à titre de traitement de substitution pour le déficit immunitaire humoral primaire chez les adultes et les enfants de deux ans et plus.
EMA	Cuvitru[MC] n'est pas encore homologué.
Autriche (et autres pays membres de l'Union européenne)	Cuvitru[MC], pour injection par voie sous-cutanée, est indiqué à titre de traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (de 0 à 18 ans) pour : ▪ Les syndromes d'immunodéficience primaire associés à une production réduite d'anticorps […]. ▪ Les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes, chez qui l'usage prophylactique d'antibiotiques est inefficace ou contre-indiqué. ▪ Les patients atteints de myélome multiple présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes. ▪ Les patients devant recevoir, ou ayant reçu, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie.

Sources : Site Web de Santé Canada, http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp (consulté le 22 septembre 2016); *Prescribing Information* [Baxalta US, 2016]; site Web de Shire, https://www.shire.com/products/product-list (consulté le 22 septembre 2016); *Summary of product characteristics*, Cuvitru[MC] [Baxalta Innovations GmbH, 2016].
Abréviations : EMA : European Medicines Agency; FDA : Food and Drug Administration.

[68] Shire. List of Shire Products [site Web]. Lexington, MA : Shire Plc; 2016. Disponible à : https://www.shire.com/products/product-list (consulté le 22 septembre 2016).
[69] European Medecines Agency (EMA). Authorisation of medicines [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47 (consulté le 15 juillet 2016).
[70] Shire. List of Shire Products [site Web]. Lexington, MA : Shire Plc; 2016. Disponible à : https://www.shire.com/products/product-list (consulté le 22 septembre 2016).
[71] Food and Drug Administration (FDA). CUVITRU [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm520574.htm (consulté le 22 septembre 2016).

3.5 Orientations d'autres organisations

En raison de l'arrivée récente de Cuvitru[MC] sur le marché européen et américain, outre les instructions approuvées par les agences réglementaires concernées, aucune recommandation portant sur son utilisation n'a été repérée. Cependant, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

Déficit immunitaire primaire

Le plus récent guide de pratique clinique concernant le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire [Bonilla *et al.*, 2015] résulte de travaux réalisés conjointement par l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology. De façon générale, les recommandations concernant l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG ne mentionnent pas la voie d'administration. Des précisions à cet égard sont parfois ajoutées, lorsqu'il est question de situations ou de populations particulières, ou pour faire état de l'expérience clinique appuyant cette recommandation. D'emblée, la thérapie de substitution des IgG est recommandée pour le traitement de toutes les maladies associées à une réduction significative de la production d'anticorps, lesquelles sont, pour la plupart, regroupées dans trois des neuf classes de déficit immunitaire primaire décrites par Picard et ses collaborateurs [2015]. Selon la maladie, d'autres considérations thérapeutiques s'appliquent, notamment en ce qui a trait au rôle de la thérapie de substitution des IgG ainsi que celui des autres options de traitement, le moment d'amorcer la thérapie et sa durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Par exemple, pour certaines formes graves associées à un risque élevé de mortalité telles que le déficit immunitaire combiné grave, le traitement de prédilection pourrait notamment être la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Dans ces cas, la thérapie aux IgG est indiquée à titre de traitement de support en attendant la greffe, mais aussi après l'intervention, jusqu'à reconstitution du système immunitaire [Bonilla *et al.*, 2015].

Dans le cas de formes moins graves de déficit immunitaire primaire, notamment l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, la thérapie de substitution des IgG est le traitement de première intention et doit être amorcé dès que le diagnostic est confirmé. Il est aussi recommandé de traiter les infections respiratoires de façon agressive, soit avec des doses d'antibiotiques plus élevées, l'usage simultané d'au moins deux molécules ou un traitement de plus longue durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Pour d'autres maladies, telles que le déficit sélectif en IgA et le syndrome de DiGeorge, d'autres anticorps ou composantes du système immunitaire font défaut et la majorité des patients n'ont pas de déficit en IgG [Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de substitution ne sera alors indiqué qu'à certaines conditions. Notons cependant que l'usage des préparations d'IgG en cas de déficit sélectif en IgA demeure controversé. Un taux normal d'IgG peut aussi être observé chez les patients atteints d'autres formes de déficit immunitaire. C'est le cas des personnes atteintes du déficit isolé en sous-classe d'IgG, c'est-à-dire qu'un déficit est observé pour une ou plusieurs sous-classes d'IgG, ou du déficit en anticorps spécifiques, caractérisé par une réponse immunitaire anormale des IgG. D'autres options de traitement s'offrent à ces patients et ce n'est qu'en cas de réponse insatisfaisante que la thérapie de substitution des IgG pourra être considérée. La pertinence de poursuivre le traitement avec

les IgG devra être réévaluée périodiquement par la suite. Cette conduite est aussi recommandée pour le traitement des enfants présentant les symptômes caractéristiques de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, ce diagnostic ne pouvant être confirmé qu'avec la normalisation des taux d'IgG [Bonilla *et al.*, 2015].

Un guide de pratique ayant pour objectif d'encadrer l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG a été produit sur l'initiative du Canadian Blood Services et le National Advisory Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010]. Les auteurs sont d'avis que du point de vue de l'efficacité, soit la réduction de la fréquence et de la durée des infections, les préparations d'immunoglobulines pour injection intraveineuse ou sous-cutanée sont équivalentes. Aussi, il est recommandé de tenir compte des préférences des patients lors du choix de la voie d'administration. Une fois le traitement amorcé, la dose d'IgG devrait être ajustée de façon à obtenir une concentration résiduelle en IgG d'au moins 7 g/l. En effet, la concentration d'IgG mesurée à la fin de l'intervalle posologique, soit juste avant une nouvelle dose, est reconnue en tant que marqueur intermédiaire de l'efficacité de cette thérapie. Il est donc conseillé de la vérifier à tous les 6 mois à 12 mois, ou plus fréquemment si le patient n'a pas atteint sa taille adulte. En dépit des résultats obtenus, l'ajustement de la dose doit également être fondé sur la réponse clinique au traitement. Ainsi, une infection grave, une réduction insuffisante de la fréquence et de la gravité des infections, des réactions d'auto-immunité ou, chez les patients pédiatriques, un retard de croissance persistant devraient amener le clinicien à revoir la posologie du patient [Shehata *et al.*, 2010].

Déficit immunitaire secondaire

Aucun guide de pratique ou ligne directrice portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire. Dans une revue de littérature à ce propos, Compagno et ses collaborateurs [2014] soulignent le manque d'indications claires concernant l'usage des thérapies de substitution des IgG dans ces circonstances considérant la variété d'états pathologiques pour lesquels la présence d'une hypogammaglobulinémie est un symptôme intrinsèque ou une conséquence. Cet aspect de la maladie est généralement abordé dans les lignes directrices de traitement propres à chacune de ces pathologies.

Selon l'EMA [2015], lorsque l'efficacité d'une préparation sous-cutanée d'IgG pour le traitement des déficits immunitaires primaires est démontrée de façon adéquate, son utilisation doit être également autorisée pour d'autres indications reconnues, soit pour le traitement :

- des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes, chez qui l'usage prophylactique d'antibiotiques est inefficace ou contre-indiqué;
- des patients atteints de myélome multiple présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes;
- des patients devant recevoir, ou ayant reçu, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie.

Aperçu de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines au Canada

En 2005, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle a élaboré des recommandations sur le recours aux préparations d'IgG pour injection intraveineuse au Québec. Cependant il n'existe actuellement aucune règle entourant l'utilisation des préparations pour injection sous-cutanée [INESSS, 2014].

Le British Columbia Provincial Blood Coordinating Office [BCPBCO, 2009] autorise l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des patients présentant un diagnostic confirmé d'hypogammaglobulinémie (soit des niveaux réduits d'IgG total ou de sous-classes d'IgG, ainsi qu'une réponse immunitaire inadéquate à la vaccination) et des infections bactériennes fréquentes. Tout récemment, le Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program [NSPBCP, 2016], a publié une mise à jour de ses recommandations sur l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée dans les provinces atlantiques. Ce guide de pratique, issu d'une collaboration entre le Nouveau-Brunswick, la Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard ainsi que Terre-Neuve-et-Labrador, permet l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des adultes et des enfants atteints de déficits immunitaires (déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire) chez qui le traitement de substitution des IgG est requis. Quant aux règles provinciales entourant l'ajustement de la posologie, elles correspondent en grande partie aux recommandations du National Advisory Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication de Cuvitru[MC], à l'exception d'une étape d'ultra filtration et de l'obtention d'une teneur en protéines de 20 %, est semblable à celui de Gammagard Liquid[MC], une formulation d'IgG pour injection intraveineuse à une teneur de 10 % [Suez *et al.*, 2016b]. Ce procédé débute par une étape de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode de Cohn-Oncley modifiée qui permet d'isoler, à partir de lots de plasma humain congelé, un précipité d'IgG. Celui-ci est purifié grâce à un processus continu qui combine la chromatographie d'échange de cations faibles (filtration à débit rapide sur colonne CM-Sépharose) et la chromatographie d'échange d'anions faibles (filtration à débit rapide sur colonne ANX-Sépharose à pH 4 et à faible substitution), jusqu'à la formulation finale [Baxalta US, 2016; Corporation Baxalta Canada, 2015]. Trois étapes spécialisées de réduction de la charge virale sont incluses dans le processus de purification de la fraction intermédiaire, soit :

- un traitement par un mélange de solvant et de détergent organique composé de tri-n-butyl phosphate, d'octoxynol 9 et de polysorbate 80;
- une nanofiltration (35 nm);
- une incubation à pH faible et à température élevée [Suez *et al.*, 2016b].

Poelsler et ses collaborateurs [2008] ont mené des analyses *in vitro* afin d'évaluer l'efficacité de ces procédures d'inactivation virale. Les principaux résultats de ces analyses figurent dans la version américaine de la monographie de produit de Cuvitru[MC] [Baxalta US, 2016] et sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 Capacité du procédé de fabrication de Gammagard Liquid[MC] et de Cuvitru[MC] à réduire la charge virale de certains agents pathogènes

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	FACTEURS DE RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (log_{10})*						
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS		
	VIH-1	VDVB	VNO	VPR	VHA	VEMC	VMS
Fractionnement†	> 5,2	1,4	n.d.	> 4,9	3,9	4,1	4,9
Traitement S/D‡	> 4,5	> 6,0	4,1	> 4,8	s.o.	s.o.	s.o.
Nanofiltration (35 nm)	> 4,5	> 5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,7	2,3
Incubation à pH faible	> 5,8	> 5,6	> 6,0	> 6,5	2,4§	> 6,3	3,1
Réduction totale	> 20,0	> 18,1	> 16,3	> 21,8	12,0	> 12,1	10,3

Source : Poesler et ses collaborateurs [2008].

Abréviations : VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1; VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins (modèle du virus de l'hépatite C et d'autres virus à ARN enveloppés); VNO : virus du Nil occidental; VPR : virus de la pseudo-rage (modèle pour les virus à ADN enveloppés incluant le virus de l'hépatite B); VHA : virus de l'hépatite A; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite (modèle pour les virus à ARN non-enveloppés incluant le VHA); VMS : virus minute de la souris (modèle pour les virus à ADN non-enveloppés incluant le parvovirus humain B19); s.o. : sans objet, les virus non-enveloppés sont insensibles au traitement S/D [EMA, 2011] n.d. : résultat non disponible, le test n'a pas été fait; S/D : traitement par solvant/détergent.

* Moyenne des résultats de toutes les séries d'analyse pour chaque virus et méthode d'analyse; le symbole « > » indique l'obtention d'une inactivation complète pour toutes les séries d'analyse. Les facteurs de réduction virale ont été calculés selon les directives de l'European Medicines Agency [1996].

† Cette étape inclut une procédure de fractionnement à l'éthanol et deux méthodes de chromatographie à échange d'ions.

‡ Résultats provenant de tests menés avec une concentration de S/D équivalant à 50 % de celle utilisée durant le processus commercial, à l'exception de ceux du VNO qui proviennent de tests réalisés avec traitement S/D à 5 % de la concentration habituelle.

§ Le VHA a été immédiatement inactivé lors de son ajout à la préparation d'immunoglobulines, probablement par des anticorps anti-VHA. Les résultats sont ceux d'un test de contrôle réalisé dans une solution tampon.

Selon l'EMA [1996], une étape d'inactivation virale est jugée efficace lorsqu'un facteur de réduction de la charge virale de 4 log_{10} ou plus est obtenu. Considérant les résultats obtenus pour l'ensemble des procédures, le processus de fabrication de Cuvitru[MC] permet l'inactivation de plusieurs virus enveloppés et non-enveloppés.

Sa capacité à réduire la charge infectieuse d'un agent expérimental d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considéré comme un modèle des agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)[72], a aussi été évaluée. Les résultats démontrent que l'étape de fractionnement à l'éthanol à froid est associée à un facteur de réduction de la charge virale de 3,7 log_{10} [Poelsler *et al.*, 2008].

[72] Il s'agit de la souche 263K adaptée au hamster. Les résultats de réduction virale sont pour la préparation d'homogénat de cerveau et ont été quantifiés selon la méthode décrite par Gregori et ses collaborateurs [2004].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Les flacons de Cuvitru[MC] peuvent être entreposés pour une période de 36 mois à des températures allant de 2°C à 8°C. À la température ambiante (n'excédant pas 25°C), la période de conservation est de 12 mois [Baxalta US, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Cuvitru[MC] ne doit pas être congelé et doit être conservé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. De plus, il est recommandé de ne pas agiter le produit. Si un flacon a déjà été réfrigéré puis amené à la température ambiante, il n'est pas conseillé de le réfrigérer de nouveau [Baxalta US, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Cuvitru[MC] peut être administré à intervalles réguliers, sur une base quotidienne, hebdomadaire ou bihebdomadaire. La réponse clinique et le profil pharmacocinétique propres à chaque individu doivent être considérés dans le choix de la dose. Il est recommandé de mesurer de façon régulière la concentration résiduelle d'IgG sérique et d'ajuster la dose de Cuvitru[MC] afin d'obtenir la concentration d'IgG sérique voulue.

Si Cuvitru[MC] remplace une préparation d'IgG pour injection intraveineuse, il est recommandé d'attendre une semaine après la dernière dose de ce produit avant de débuter le traitement avec Cuvitru[MC] à raison d'une dose mensuelle équivalente, répartie en injections hebdomadaires.

Si Cuvitru[MC] remplace une préparation d'IgG pour injection sous-cutanée, la même dose hebdomadaire peut être utilisée. Le cas échéant, cette dose pourra être répartie en fonction de l'intervalle posologique choisi [Baxalta Innovations GmbH, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Cuvitru[MC] est une solution d'IgG humaines prête à l'emploi et son utilisation ne requiert aucune reconstitution.

Soulignons que Cuvitru[MC] est une solution pour injection sous-cutanée qui ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin. Cuvitru[MC] peut être injecté par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, des cuisses, de la partie supérieure des bras ou sur la partie latérale des hanches, en prenant soin d'éviter les saillies osseuses. La dose peut être répartie sur plus d'un site d'injection (jusqu'à quatre sites, simultanément). La distance entre les sites d'injection doit être d'au moins 10 cm. Le volume maximal d'injection par site est de 60 ml.

Lors des deux premières injections, la vitesse d'injection recommandée se situe entre 10 ml et 20 ml, par heure et par site. Pour les injections subséquentes, le débit peut être augmenté jusqu'à un maximum de 60 ml par heure et par site, selon la tolérance. Ainsi, pour les patients utilisant simultanément deux ou quatre sites d'injection, la vitesse d'injection totale (considérant l'ensemble des sites) est de 120 ml/h et de 240 ml/h, respectivement [Baxalta US, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

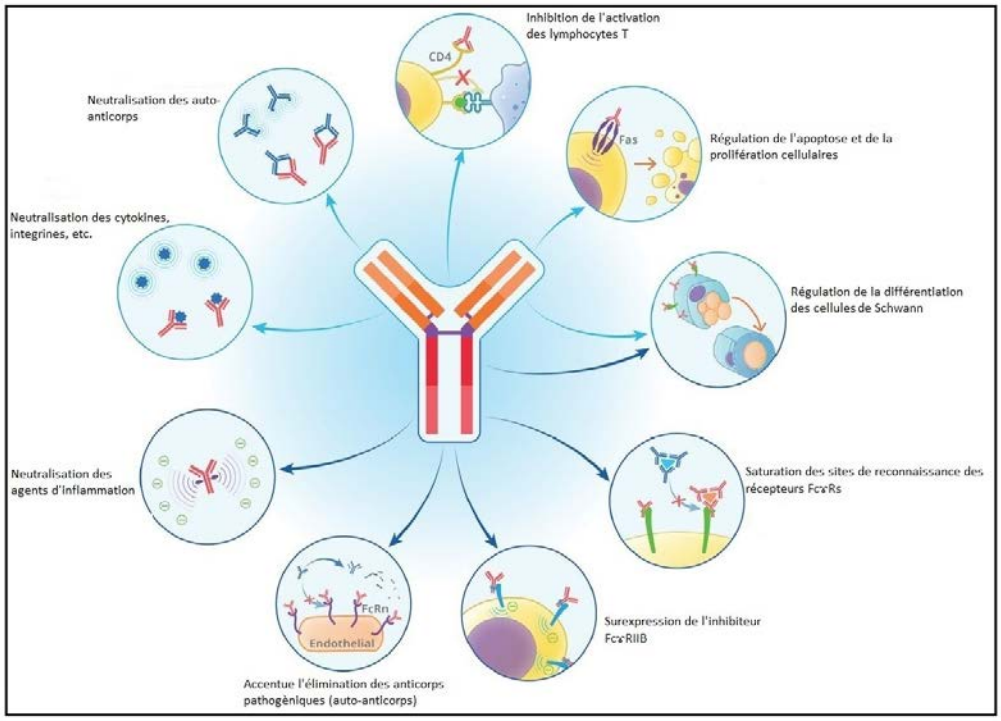
7.1 Mode d'action

Les IgG sont les molécules effectrices principales de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison de leur fragment Fab (de l'anglais *Fragment antigen-binding*) à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Elles induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur fragment Fc (fragment cristallisable) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide du fragment Fc renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les IgG est présenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : Adaptée de Nikolov *et al.*, 2016.

Cuvitru[MC] contient un large spectre d'anticorps dirigés contre une variété d'agents pathogènes d'origine bactérienne ou virale. La structure et les fonctions des IgG ne sont pas altérées durant le processus de fabrication. Aucune modification chimique ou enzymatique ne survient lorsque les IgG sont isolées. Les fragments Fc et Fab demeurent intacts et les IgG n'activent pas le complément ou la prékallikreine de façon non-spécifique [Baxalta US, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique des IgG à la suite d'injections répétées de Cuvitru[MC], par voie sous-cutanée, a été évalué lors des essais de phase III réalisés en Europe [Borte *et al.*, 2015] et en Amérique du Nord [Suez *et al.*, 2016b]. Les aspects méthodologiques de ces études sont présentés à la section 8.1. Les principaux résultats provenant de l'analyse pharmacocinétique de chaque étude sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques des IgG à la suite de plusieurs injections sous-cutanées de Cuvitru[MC] chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	IMMUNOGLOBULINES G[*], Médiane (IC95 %)	
	Étude européenne 170903 N = 31; Dose moyenne 0,125 g/kg/sem.[†]	**Étude nord-américaine 170904** N = 60; Dose moyenne 0,222 g/kg/sem.[‡]
ASC_{τ} (g x jours/l)	62,52 (57,16 à 68,86)	115,11 (110,10 à 120,66)
C_{max} (g/l)	9,80 (9,31 à 10,62)	18,09 (17,45 à 20,68)
C_{min} (g/l)	8,04 (7,30 à 8,99)	14,77 (13,23 à 15,35)
T_{max} (heures)	73,92 (69,82 à 120,08)	104,93 (71,27 à 119,02)

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], *Prescribing Information* [Baxalta US, 2016].

Abréviations : ASC_{τ} : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique (1 semaine); C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* Les études évaluaient l'efficacité et l'innocuité de Cuvitru[MC] à des doses mensuelles allant de 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg et réparties en injections hebdomadaires.

† L'analyse, réalisée après 20 semaines de traitement, porte sur le sous-groupe de patients âgés de 12 ans et plus. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité de 12 mois pour l'ensemble de la population (N = 49; *safety set*).

‡ L'analyse, réalisée après environ 4 mois de traitement, porte sur l'ensemble de la population, soit des patients âgés de 2 ans et plus. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité de 64 semaines, environ, pour l'ensemble de la population (N = 74; *safety set*).

Les résultats de ces analyses démontrent que l'utilisation de Cuvitru[MC], aux doses utilisées durant les études, permet de maintenir la concentration d'IgG sérique au-delà du seuil minimal de 5 g/l prévu au protocole [Suez *et al.*, 2016b; Borte *et al.*, 2015].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'utilisation de Cuvitru[MC], en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. Les résultats de ces études cliniques ayant d'abord été présentés sous forme d'affiches dans des congrès internationaux [Suez *et al.*, 2016b; Borte *et al.*, 2015], celles-ci ont aussi été consultées lors de l'évaluation. Les forces et limites des études retenues sont présentées à l'annexe B.

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru[MC] à titre de traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.1 Déficit immunitaire primaire

Les études de Borte [2016] et de Suez [2016b] portent sur une population de patients âgés de deux ans et plus atteints d'une forme de déficit immunitaire primaire associée à une anomalie dans la formation d'anticorps et qui requièrent un traitement de substitution des IgG. Les devis de ces études sont semblables : il s'agit d'essais ouverts et sans comparateur ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'injections hebdomadaires de Cuvitru[MC]. Les patients sélectionnés répondent aux critères diagnostiques définis par l'International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee [Al-Herz *et al.*, 2011; Notarangelo *et al.*, 2009], le Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID) et la European Society for Immunodeficiencies (ESD) [Conley *et al.*, 1999]. Pour être admissibles, les patients doivent recevoir depuis au moins trois mois un traitement de substitution des immunoglobulines[73] et présenter, au moment de l'inclusion, une concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l ou plus.

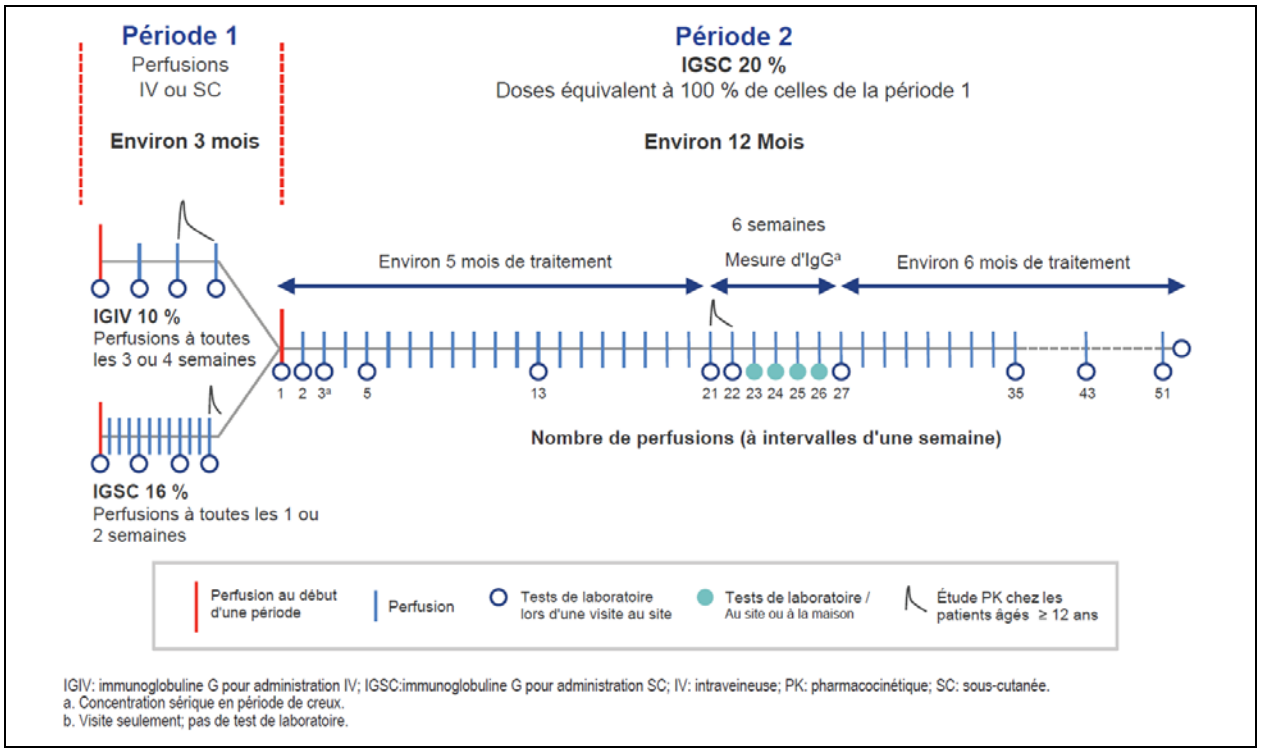
Chaque étude débute par une période de 12 à 13 semaines (période 1) durant laquelle les sujets reçoivent leur traitement habituel. Cette étape a pour objectif de déterminer l'efficacité, l'innocuité ainsi que le profil pharmacocinétique de ces traitements de façon à pouvoir, ultérieurement, comparer leurs résultats à ceux obtenus avec Cuvitru[MC]. Le paramètre d'évaluation principal, commun à ces deux études, est le taux annuel d'infections bactériennes graves[74] par patient [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b]. Ce choix est fondé sur les recommandations de la FDA [2008] et de l'EMA [2010] quant à l'évaluation de l'efficacité des préparations IgG. L'efficacité du traitement est démontrée lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 99 % est inférieure à 1,0 pour le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient.

Étude européenne 170903

L'étude de Borte [2016] a été menée dans plusieurs pays européens auprès de patients ayant fait l'essai de préparations IgG pour injection intraveineuse à 10 % ou pour injection sous-cutanée à 16 %. D'une durée totale de 15 mois, cette étude consiste en deux étapes, la période 1, décrite précédemment, et la période 2, soit l'essai d'efficacité de 12 mois au cours duquel les patients reçoivent, en remplacement de leur médicament habituel, des doses équivalentes de Cuvitru[MC] réparties en injections hebdomadaires. Le plan de cette étude est présenté à la figure 2.

[73] La posologie devait être stable depuis au moins 3 mois, à raison d'une dose mensuelle 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg.
[74] Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C.

Figure 2 Plan de l'étude européenne 170903



Source : Adaptée de Borte et ses collaborateurs [2015].

Durant la période 2, l'injection de Cuvitru[MC], par voie sous-cutanée, à des volumes allant de 40 ml à 60 ml par site et par heure, est conseillée pour tous les patients. La dose pouvait être ajustée en cours d'étude de façon à maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 4. Notons que l'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude.

Tableau 4 Principaux résultats de l'étude européenne 170903 portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Borte *et al.*, 2016; Baxter Healthcare Corporation, 2014]

PARAMÈTRES ÉVALUÉS	TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES IgG (Posologies adaptées à une dose de 0,3 mg/kg à 1,0 mg/kg par mois)		
	IGSC 20 % (N = 48)	**IGSC 16 % (N = 16)**	**IGIV 10 % (N = 33)**
Durée totale de suivi	45,66 patients-année	3,70 patients-année	8,42 patients-année
Intervalle posologique / Période d'observation	1 semaine / Période 2	1 ou 2 semaines / Période 1	3 ou 4 semaines / Période 1
Paramètre d'efficacité primaire*			
Taux annuel† d'infections bactériennes graves‡/patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0,022 (p < 0,0001) [0,049]	0,270 [0,851]	0,000 [0,547]
Paramètres d'efficacité secondaires§			
Taux annuel† par patient pour les : Moyenne (IC95 %)			
▪ épisodes d'infection *(toutes)*	4,38 (3,38 à 5,56)	8,92 (6,36 à 12,09)	6,29 (4,20 à 8,99)
▪ jours d'absence‖ *(pour maladie ou infection)*	15,55 (10,06 à 22,75)	50,42 (19,64 à 103,37)	10,69 (5,34 à 18,78)
▪ jours de prise d'antibiotique¶ *(pour infection)*	18,11 (13,01 à 24,41)	54,34 (31,44 à 86,32)	19,59 (12,59 à 28,80)
▪ épisodes d'hospitalisation *(toutes causes)*	0,15 (0,08 à 0,26)	0,54 (0,16 à 1,31)	0,12 (0,04 à 0,26)
Concentration sérique d'IgG (g/l)** Médiane (IC95 %)	8,26 (7,30 à 8,96); N = 40	9,53 (7,78 à 11,31); N = 14	7,45 (6,29 à 8,05); N = 27
Paramètres pharmacocinétiques++ Moyenne géométrique (IC95 %)			
	IGSC 20 % (N = 31)	[redacted]	**IGIV 10 % (N = 16)**
ASC_τ (g x jours/l)	62,74 (57,38 à 68,59)	[redacted]	274,49 (245,07 à 307,45)
C_{max} (g/l)	9,82 (8,97 à 10,74)	[redacted]	15,82 (14,65 à 17,09)
C_{min} (g/l)	8,06 (7,36 à 8,83)	[redacted]	6,72 (5,91 à 7,65)
T_{max} (heures)	72,42 (55,32 à 94,82)	[redacted]	8,46 (3,94 à 18,16)

Abréviations : ASC_τ : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGIV 10 % : préparation d'IgG à 10 % pour injection intraveineuse (Gammagard Liquid[MC]); IGSC 16 % : préparation d'IgG à 16 % pour injection sous-cutanée (Subcuvia[MC], non commercialisé au Canada); IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru[MC]); T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année. Les traitements ne sont pas comparés entre eux.

† Nombre moyen d'évènements observés divisé par le nombre de patients-année traités.

‡ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C

§ Analyses descriptives

‖ Journées durant lesquelles le patient n'a pas pu se présenter à son travail ou à l'école, ou n'a pas été en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles

¶ L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée (incluant le traitement bihebdomadaire au triméthoprime/sulfaméthoxazole pour la pneumocystose).

** Concentration résiduelle en IgG sérique; résultats obtenus à la fin des périodes. Pour le groupe IGSC 16 %, les résultats sont ceux des patients recevant des injections hebdomadaires; pour le groupe IGIV 10 %, les résultats sont ceux des patients recevant des injections à toutes les 4 semaines.

++ Les analyses portent sur les sous-groupes de patients âgés de 12 ans et plus. Les mesures débutent au moment d'une injection et se poursuivent jusqu'à la prochaine. L'étude pharmacocinétique débute à la 21e injection pour le groupe Cuvitru[MC], à l'injection 12 pour le groupe IGSC 16 % (posologie à la semaine) et à l'injection 3 pour le groupe IGIV 10 % (posologie aux 4 semaines).

Cette étude inclut au total 49 patients âgés de 2 ans à 67 ans. De ceux-ci, 25 patients sont âgés de moins de 18 ans et 3 patients sont âgés de 65 ans et plus. Presque tous sont caucasiens et environ 60 % d'entre eux sont des hommes. La majorité des patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable ou d'agammaglobulinémie liée au chromosome X, soit dans des proportions de 65 % et de 18 % respectivement. Le traitement qu'ils reçoivent durant la période 1 est le même que celui qu'ils utilisaient avant leur participation à l'étude. Considérant le portrait clinique de la maladie présenté à la section 3.3 de ce rapport, la population de cette étude est représentative de la clientèle visée par l'indication. Quarante-huit patients ont participé à l'essai d'un an avec Cuvitru[MC] et à l'exception de trois patients, tous l'ont terminé. La douleur ressentie avant et après l'injection du produit motivait l'un de ces abandons. Les deux autres patients se sont retirés pour des motifs personnels [Borte *et al.*, 2016].

L'efficacité de Cuvitru[MC] est démontrée puisque le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé dans ce groupe se distingue favorablement de la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année ($p < 0,0001$). En fait, une seule infection bactérienne grave, une pneumonie, a été rapportée lors du traitement avec Cuvitru[MC] chez un patient âgé de 11 ans atteint d'agammaglobulinémie liée au chromosome X. Une autre pneumonie avait été rapportée chez ce même patient durant la première période, alors qu'il recevait la préparation d'IgG à 16 % [Borte *et al.*, 2016].

De plus, les résultats obtenus pour les paramètres d'évaluation secondaires portent à croire que la transition vers Cuvitru[MC] permet de préserver l'effet des traitements antérieurs. En effet, en comparant les valeurs numériques, on constate que la concentration résiduelle en IgG sérique observée en fin d'étude avec Cuvitru[MC] est du même ordre que celle observée en fin de période avec les traitements antérieurs. Cependant, aux doses utilisées dans cette étude, soit 0,125 g/kg par semaine en moyenne, la biodisponibilité relative de Cuvitru[MC] par rapport à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % est de 82,07 % (IC90 % : 77 % à 88 %) considérant la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de concentration d'IgG sur une période d'une semaine [Borte *et al.*, 2016].

L'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude. On a notamment comparé les concentrations sériques résiduelles en anticorps spécifiques mesurées avant et après la transition vers Cuvitru[MC]. Les résultats indiquent que les niveaux d'anticorps [redacted] [Baxter Healthcare Corporation, 2014].

De plus, l'effet du traitement avec Cuvitru[MC] sur la qualité de vie a été évalué. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 5.

[75] [redacted]

Tableau 5 Effet du traitement avec Cuvitru[MC] (IGSC 20 %) sur la qualité de vie des patients atteints de déficit immunitaire primaire durant l'étude européenne 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014]

PARAMÈTRES ÉVALUÉS[*]	**IGSC 20 % (N = 48)**	
	Début de la période 2 Médiane (étendue)	**Fin de l'étude Médiane (étendue)**
Évaluation du fardeau lié à l'utilisation du traitement selon le *Life Quality Index* (LQI)[†]		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans *(évaluation du parent)*		
Interférence du traitement	[redacted]	[redacted]
Problèmes liés au traitement	[redacted]	[redacted]
Aspects du traitement	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 14 ans et plus *(évaluation du patient)*		
Interférence du traitement	[redacted]	[redacted]
Problèmes liés au traitement	[redacted]	[redacted]
Aspects du traitement	[redacted]	[redacted]
Évaluation de la qualité de vie		
***Pediatric Quality of Life Inventory* (PEDS-QL)**[‡]		
Patients âgés de 2 ans à 7 ans *(évaluation du parent)*	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 2 ans à 13 ans *(évaluation du patient)*	[redacted]	[redacted]
***Short Form (36) Health Survey* (SF-36)**[§]		
Patients âgés de 14 ans et plus *(évaluation du patient)*		
Dimension santé physique	[redacted]	[redacted]
Dimension santé mentale	[redacted]	[redacted]
***EuroQol (EQ) Health Questionnaire* (EQ-5D)**[‖]		
Patients âgés de 2 ans à 11 ans *(évaluation du parent)*	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 12 ans et plus *(évaluation du patient)*	[redacted]	[redacted]

Abréviations : IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru[MC]).

* Analyse descriptive

† Le *Life Quality Index* comprend 15 questions dont le score varie de 1 à 7, réparties en 4 dimensions : l'interférence (6 questions pour un maximum de 42 points), les problèmes liés au traitement (4 questions pour un maximum de 28 points), les aspects du traitement (3 questions pour un maximum de 21 points) et le coût du traitement (2 questions pour un maximum de 12 points). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Daly *et al.*, 1991]. La dimension coût du traitement n'est pas considérée puisque durant l'étude, les patients ont reçu les traitements gratuitement.

‡ Le *Pediatric Quality of Life Inventory* comprend 23 questions dont le score varie de 0 à 4, réparties en 4 dimensions : le fonctionnement physique (8 questions), le fonctionnement émotionnel (5 questions), le fonctionnement social (5 questions), et le fonctionnement scolaire (5 questions). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie [Varni *et al.*, 1999].

§ Le *Short Form (36) Health Survey* comprend 36 questions réparties en 2 dimensions : la santé physique (avec pour thèmes la fonction physique, les limitations physiques, les douleurs physiques et la santé générale) et la santé mentale (avec pour thèmes la vitalité, le fonctionnement social, les limitations liées à la santé mentale et la santé mentale). Le score pour chaque question varie de 1 à 5. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Ware et Sherbourne, 1992].

‖ Le questionnaire sur l'état de santé du groupe EuroQol évalue 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs et l'inconfort, l'anxiété et la dépression. Chacune contient 3 questions dont le score varie de 0 à 100. L'augmentation du score indique une amélioration de l'état de santé du patient [Shaw *et al.*, 2005].

On n'observe aucune variation significative des résultats à la suite de la transition vers Cuvitru[MC] ce qui porte à croire que cette nouvelle thérapie a peu d'effet sur la qualité de vie des patients. Cependant, lors de leur dernière visite, les patients ont été questionnés sur leur préférence à l'égard des traitements. Pour les enfants âgés de 2 ans à 13 ans, ce sont les parents qui ont répondu à cette question. La majorité des patients, soit 42 patients sur un total de 48 (87,5 %), ont déclaré avoir préféré Cuvitru[MC], alors que 5 patients ont préféré

la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % et 1 seul, la préparation sous-cutanée d'IgG à 16 % [Borte *et al.*, 2016]. Toutefois, rien n'indique que ces résultats aient été obtenus à partir d'un questionnaire validé, ce qui incite à faire preuve de réserve dans leur interprétation.

Pendant les 12 mois de la période 2, un total de 2 346 injections de Cuvitru[MC] ont été administrées, dont 74,1 % d'entre elles au domicile du patient. Une vitesse maximale d'injection de plus de 40 ml/h par site a été atteinte à au moins une occasion chez 41,6 % des patients, la vitesse d'injection médiane était de 20 ml/h par site. Le volume d'injection médian était de 16,6 ml par site, mais un volume de plus de 20 ml par site a été atteint à au moins une occasion chez 47,9 % des patients. La durée médiane d'injection était de 0,95 h et la plupart des patients (75,6 %) utilisaient deux sites d'injection à la fois. De façon générale, le traitement avec Cuvitru[MC] semble avoir été bien toléré. Bien que 35,4 % des patients aient rapporté des effets indésirables locaux liés à l'injection de Cuvitru[MC], près de 95 % des injections ont été administrées sans qu'un effet indésirable attribuable à Cuvitru[MC] n'ait été rapporté. Notons que près de la moitié de ces effets indésirables locaux ont été rapportés chez un seul et même patient. Par ailleurs, sur l'ensemble des injections, la vitesse n'a été réduite qu'en 5 occasions et aucune n'a dû être interrompue en raison d'un effet indésirable [Borte *et al.*, 2016].

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte au moins un effet indésirable grave chez 6 % des patients recevant la préparation d'IgG à 10 % et chez 13 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 16 % ou Cuvitru[MC]. De l'avis des auteurs, ces effets indésirables graves ne sont pas attribuables au traitement. Néanmoins, un patient recevant Cuvitru[MC] a abandonné l'étude pour cette raison. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Borte *et al.*, 2016].

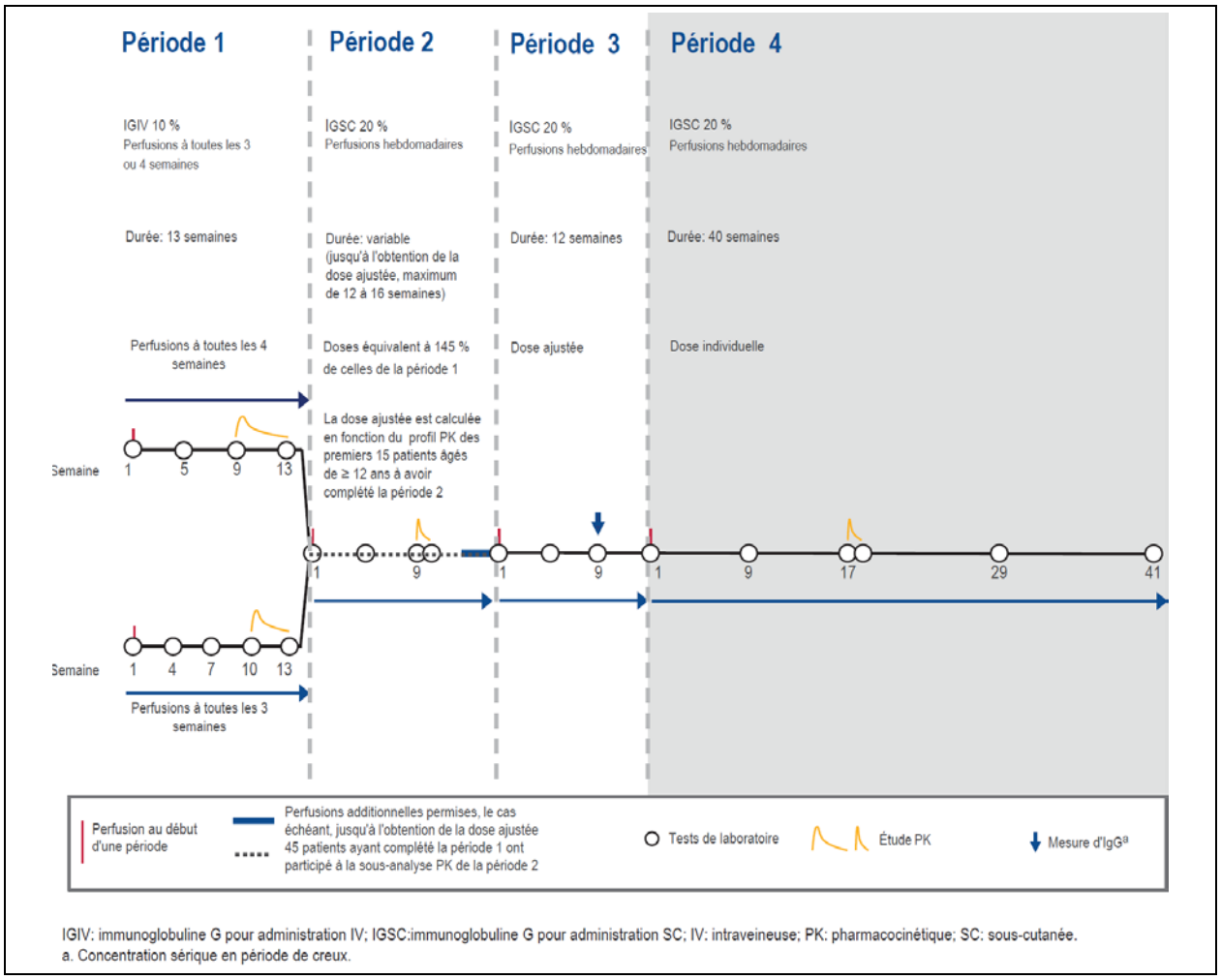
Au moins un effet indésirable de moindre gravité a été rapporté chez 73 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 10 %, chez 75 % des sujets des groupes recevant la préparation d'IgG à 16 % et chez 85 % des patients recevant Cuvitru[MC]. Pour Cuvitru[MC], l'intensité des effets indésirables était légère chez la plupart des patients. Parmi les effets indésirables systémiques les plus souvent attribués au traitement avec Cuvitru[MC], on rapporte des céphalées, de la diarrhée, de la douleur abdominale, une diminution de la tension artérielle et de la fatigue. Toutefois, ce sont les réactions au site d'injection, telles que de l'érythème, de l'œdème, du prurit, de la douleur ou de l'inconfort, qui ont été le plus fréquemment rapportées. Celles-ci ont été moins fréquemment rapportées par les patients recevant les préparations d'IgG à 10 % et à 16 %. Un résultat positif au test de Coombs a été rapporté chez un patient recevant Cuvitru[MC] et une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez cinq autres patients du même groupe. Cependant, considérant les résultats d'autres tests de laboratoire, aucun de ces cas ne répondait au critère diagnostique de l'hémolyse [Borte *et al.*, 2016].

Étude nord-américaine 170904

L'étude de Suez [2016b] regroupe des sujets recrutés dans plusieurs centres d'Amérique du Nord qui reçoivent, par voie intraveineuse, des doses stables d'IgG à 10 %. D'une durée approximative de 18 mois, cette étude consiste en quatre périodes. La première période, semblable à celle de l'étude européenne, a été décrite précédemment. Lors de la deuxième période, d'une durée de 12 à 16 semaines, les patients reçoivent en remplacement de leur médicament habituel des injections hebdomadaires de Cuvitru[MC] à une dose équivalant à 145 % de la dose mensuelle avec leur traitement antérieur [Suez *et al.*, 2016b]. En effet, la

biodisponibilité d'une dose administrée par voie sous-cutanée étant moins élevée que lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse [Berger *et al.*, 2013] et en utilisant une dose sous-cutanée plus élevée, on estime pouvoir obtenir une exposition systémique en IgG équivalente. Une analyse pharmacocinétique est réalisée entre les 9e et 10e injections chez les 15 premiers patients âgés de 12 ans et plus à avoir complété la période 2. Les résultats de cette analyse ont été utilisés afin de déterminer la dose de Cuvitru[MC] avec laquelle on obtient une exposition systémique en IgG semblable à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 %. Durant la période 3, les patients reçoivent cette « dose ajustée » pendant 12 semaines. Finalement, lors de la période 4, la posologie est adaptée à chaque patient en fonction des concentrations résiduelles en IgG sérique observées au cours des périodes précédentes [Suez *et al.*, 2016b]. Le plan de cette étude est présenté à la figure 3.

Figure 3 Plan de l'étude nord-américaine 170904



IGIV: immunoglobuline G pour administration IV; IGSC:immunoglobuline G pour administration SC; IV: intraveineuse; PK: pharmacocinétique; SC: sous-cutanée.
a. Concentration sérique en période de creux.

Source : Adaptée de Suez et ses collaborateurs [2016a].

Durant les périodes 2, 3 et 4, il était permis d'administrer Cuvitru[MC], par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 60 ml par site et par heure. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 6. Notons que l'INESSS a eu accès à des données non-publiées provenant de cette étude.

Tableau 6 Principaux résultats de l'étude nord-américaine 170904 portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Suez *et al.*, 2016b]

PARAMÈTRES ÉVALUÉS	**TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION DES IgG**	
	IGSC 20 % (N = 74) **Dose moyenne 0,222 g/kg/sem.***	**IGIV 10 % (N = 77)** **Dose de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/mois**
Durée totale de suivi	83,70 patients-année	19,67 patients-année
Intervalle posologique / Période d'observation	1 semaine / Périodes 2 à 4	3 ou 4 semaines / Période 1
Paramètre d'efficacité primaire†		
Taux annuel‡ d'infections bactériennes graves§/patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0,012 (p < 0,0001) [0,024]	0,000 [0,234]
Paramètres d'efficacité secondaires‖		
Taux annuel‡ par patient pour les : Moyenne (IC95 %)		
▪ épisodes d'infection *(toutes)*	2,41 (1,89 à 3,03)	3,86 (2,77 à 5,22)
▪ jours d'absence¶ *(pour maladie ou infection)*	1,16 (0,70 à 1,79)	3,20 (1,88 à 5,03)
▪ jours de prise d'antibiotique** *(pour infection)*	57,59 (40,71 à 78,59)	63,20 (43,39 à 88,29)
▪ épisodes d'hospitalisation++ *(toutes causes)*	0,02 (0,01 à 0,04)	0,05 (0,02 à 0,10)
Concentration sérique d'IgG (g/l)‡‡ Médiane (IC95 %)	15,10 (14,00 à 16,47); N = 57	10,20 (9,61 à 11,30); N = 50
Paramètres pharmacocinétiques§§ Médiane (IC95 %)		
	IGSC 20 % (N = 60)	**IGIV 10 % (N = 38)**
ASC_τ (g x jours/l)	115,11 (110,10 à 120,66)	408,15 (385,67 à 447,54)
C_{max} (g/l)	18,09 (17,45 à 20,68)	25,21 (23,26 à 26,66)
C_{min} (g/l)	14,77 (13,23 à 15,35)	10,02 (9,23 à 12,30)
T_{max} (heures)	104,93 (71,27 à 119,02)	2,84 (2,58 à 4,17)

Abréviations : ASC_τ : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps pendant l'intervalle posologique; C_{max} : concentration maximale observée; C_{min} : concentration minimale observée à l'état d'équilibre; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGIV 10 % : préparation d'IgG à 10 % pour injection intraveineuse (Gammagard Liquid[MC]); IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru[MC]); T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité (64 semaines, environ), pour l'ensemble de la population (N = 74; *safety set*).

† Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année. Les traitements ne sont pas comparés entre eux.

‡ Nombre moyen d'évènements observés divisé par le nombre de patients-année traités.

§ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C

‖ Analyse descriptive

¶ Le patient ne peut pas se présenter à son travail ou à l'école, ou n'est pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles

** L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée.

++ Il n'était pas requis de préciser la cause de cet évènement.

‡‡Concentration résiduelle en IgG; résultats obtenus à la fin des périodes. Les résultats présentés pour le groupe IGIV 10 % sont ceux des patients recevant des injections à toutes les 4 semaines.

§§ Les mesures débutent au moment d'une injection et se poursuivent jusqu'à la prochaine. Pour les patients recevant Cuvitru[MC], l'étude pharmacocinétique débute lors de l'injection de la semaine 17 de la période 4. Pour les patients recevant des doses IGIV 10 % à toutes les 4 semaines, l'analyse porte sur le sous-groupe de patients âgés d'au moins 12 ans et débute l'injection de la semaine 9.

Cette étude regroupe 77 patients âgés de 3 ans à 83 ans. De ceux-ci, 23 patients sont âgés de moins de 16 ans et 9 patients sont âgés de 65 ans et plus. Un peu plus de la moitié des patients sont des hommes et 91 % de la population est caucasienne. On retrouve plusieurs formes de déficit immunitaire primaire dans cette population, mais les diagnostics les plus fréquents étaient le déficit immunitaire commun variable, le déficit en anticorps spécifiques et l'agammaglobulinémie (liée au chromosome X ou autosomique récessive), dans des proportions de 34 %, de 23 % et de 14 % respectivement. Avant leur participation à l'étude, 31 % des patients recevaient un traitement sous-cutané. Il était prévu au protocole que tous les patients utilisent la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % lors de la première période de l'étude. Les patients qui l'utilisaient déjà avant l'étude ont donc poursuivi leur traitement, à la même dose, durant la période 1 [Suez *et al.*, 2016b]. [redacted] [Baxalta US, 2015]. Comme dans l'essai européen, la population de cette étude est représentative de la clientèle visée par l'indication. Trois patients ont abandonné l'étude dès la première période. Ainsi 74 patients ont fait l'essai de Cuvitru[MC] et 67 patients l'ont terminé. Cinq patients se sont retirés pour des motifs personnels, un autre a été exclu parce qu'il contrevenait aux exigences du protocole et un patient a abandonné l'étude pour des raisons d'innocuité. Notons que certains patients, admis plus tard dans l'étude alors que la « dose ajustée » était connue, n'ont pas participé à la période 2. C'est le cas de 29 patients, qui après avoir terminé la première période, ont immédiatement entamé la période 3 [Suez *et al.*, 2016b].

L'efficacité de Cuvitru[MC] a été démontrée : le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé dans ce groupe se distingue favorablement de la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année ($p < 0,0001$). Une seule infection bactérienne grave, une pneumonie traitée avec des antibiotiques systémiques, a été rapportée lors du traitement avec Cuvitru[MC] chez un patient âgé de 78 ans atteint de déficit en anticorps spécifiques.

Notons que la concentration résiduelle en IgG sérique observée en fin d'étude avec Cuvitru[MC], soit 15,10 g/l, est numériquement plus élevée que celle observée en fin de période avec la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % [Suez *et al.*, 2016b]. Selon les règles d'utilisation du British Columbia Provincial Blood Coordinating Office [BCPBCO, 2009], la concentration résiduelle en IgG sérique doit se situer entre 7 g/l et 10 g/l. Lorsque cette concentration dépasse 10 g/l, on suggère au clinicien de réévaluer l'état physique de son patient et d'envisager une réduction de la dose. Suez et ses collaborateurs [2016b] mentionnent que cette observation pourrait en partie s'expliquer par le fait que les patients admis dans l'étude recevaient déjà auparavant de fortes doses d'IgG par intraveineuse, tel que recommandé par leur médecin traitant. La dose moyenne utilisée dans cette étude était de 0,222 g/kg par semaine et dans ces conditions, on estime que la biodisponibilité relative de Cuvitru[MC] par rapport à celle de la préparation intraveineuse d'IgG à 10 % est de 108,55 % (IC90 % : 103,94 % à 113,36 %) considérant la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de concentration d'IgG sur une période d'une semaine.

L'INESSS a eu accès à des données non-publiées. Les concentrations sériques résiduelles en anticorps spécifiques mesurées avant et après la transition vers Cuvitru[MC] ont été comparées. Les résultats indiquent que les niveaux d'anticorps se sont [redacted] [Baxalta US, 2015].

L'effet du traitement avec Cuvitru[MC] sur la qualité de vie a été évalué. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 7.

[76] [redacted]

Tableau 7 Effet du traitement avec Cuvitru[MC] (IGSC 20 %) sur la qualité de vie des patients atteints de déficit immunitaire primaire durant l'étude nord-américaine 170904 [Baxalta US, 2015]

PARAMÈTRES ÉVALUÉS[*]	IGSC 20 % (N = 48)	
	Fin de la période 1 Moyenne	Fin de la période 4 Moyenne (Différence)
Évaluation du fardeau lié à l'utilisation du traitement selon le *Life Quality Index* (LQI)[†]		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans *(évaluation du parent)*		
Interférence du traitement	[redacted]	[redacted]
Problèmes liés au traitement	[redacted]	[redacted]
Aspects du traitement	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 14 ans et plus *(évaluation du patient)*		
Interférence du traitement	[redacted]	[redacted]
Problèmes liés au traitement	[redacted]	[redacted]
Aspects du traitement	[redacted]	[redacted]
Évaluation de la qualité de vie		
***Pediatric Quality of Life Inventory* (PEDS-QL)[‡]: Score total**		
Patients âgés de 2 ans à 7 ans *(évaluation du parent)*	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 2 ans à 13 ans *(évaluation du parent)*	[redacted]	[redacted]
***Short Form (36) Health Survey* (SF-36)[§]**		
Patients âgés de 14 ans et plus *(évaluation du patient)*		
Dimension santé physique	[redacted]	[redacted]
Dimension santé mentale	[redacted]	[redacted]
Satisfaction à l'égard du traitement selon le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9)[‖]		
Patients âgés de 2 ans à 13 ans *(évaluation du parent)*		
Efficacité	[redacted]	[redacted]
Aspects pratiques	[redacted]	[redacted]
Satisfaction globale	[redacted]	[redacted]
Patients âgés de 14 ans et plus *(évaluation du patient)*		
Efficacité	[redacted]	[redacted]
Aspects pratiques	[redacted]	[redacted]
Satisfaction globale	[redacted]	[redacted]

Abréviations : IGSC 20 % : préparation d'immunoglobuline à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru[MC]).

* Analyse descriptive

† Le *Life Quality Index* comprend 15 questions dont le score varie de 1 à 7, réparties en 4 dimensions : l'interférence (6 questions pour un maximum de 42 points), les problèmes liés au traitement (4 questions pour un maximum de 28 points), les aspects du traitement (3 questions pour un maximum de 21 points) et le coût du traitement (2 questions pour un maximum de 12 points). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Daly *et al.*, 1991]. La dimension coût du traitement n'est pas considérée puisque durant l'étude, les patients ont reçu les traitements gratuitement.

‡ Le *Pediatric Quality of Life Inventory* comprend 23 questions dont le score varie de 0 à 4, réparties en 4 dimensions : le fonctionnement physique (8 questions), le fonctionnement émotionnel (5 questions), le fonctionnement social (5 questions), et le fonctionnement scolaire (5 questions). L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie [Varni *et al.*, 1999].

§ Le *Short Form (36) Health Survey* comprend 36 questions réparties en 2 dimensions : la santé physique (avec pour thèmes la fonction physique, les limitations physiques, les douleurs physiques et la santé générale) et la santé mentale (avec pour thèmes la vitalité, le fonctionnement social, les limitations liées à la santé mentale et la santé mentale). Le score pour chaque question varie de 1 à 5. L'augmentation du score indique une amélioration de la qualité de vie du patient [Ware et Sherbourne, 1992].

‖ La version abrégée du *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* comprend 9 questions réparties en 3 dimensions : l'efficacité, les aspects pratiques et la satisfaction globale. Le score de chaque dimension varie de 0 à 100. L'augmentation du score indique une amélioration de la perception du patient [Bharmal *et al.*, 2009].

À l'exception des améliorations observées pour les domaines « Interférence du traitement » du *Life Quality Index* (LQI) et « Aspects pratiques » du *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9), il y a peu de variation entre les résultats obtenus avec la préparation d'IgG à 10 %, à la fin de la période 1 et ceux obtenus avec Cuvitru[MC], à la fin de la période 4. Les résultats d'une analyse statistique regroupant les résultats de tous les groupes d'âges ont permis de démontrer que l'amélioration observée pour les domaines « Interférence du traitement » et « Aspects pratiques » est statistiquement significative ($p = 0,0008$ et $p < 0,001$, respectivement) [Suez *et al.*, 2016b].

Au total, 4 327 injections de Cuvitru[MC] ont été administrées et 79,1 % d'entre elles ont été données au domicile du patient. Le volume d'injection médian était de 39,5 ml par site, mais un volume de plus de 30 ml par site a été utilisé pour 74,8 % des injections alors que pour 10,8 % des injections un volume de 60 ml ou plus par site a été utilisé. La durée médiane d'injection était de 0,95 h et 85 % des injections ont été réalisées en utilisant deux sites à la fois. La vitesse d'injection médiane était de 60 ml/h par site et cette vitesse a été atteinte à au moins une occasion chez 71,6 % des patients. De façon générale, le traitement avec Cuvitru[MC] semble avoir été bien toléré. D'ailleurs, 99,8 % des injections se sont déroulées sans interruption et sans que la vitesse d'injection soit réduite [Suez *et al.*, 2016b].

Au chapitre de l'innocuité, on rapporte un effet indésirable grave chez les patients recevant la préparation d'IgG à 10 % et deux chez les sujets Cuvitru[MC]. Outre la pneumonie décrite précédemment, on rapporte un adénocarcinome pulmonaire chez un autre patient. De l'avis des investigateurs, ces effets indésirables graves ne sont pas attribuables au traitement et à la fin de l'étude, l'épisode de pneumonie était résolu et dans le cas de l'autre épisode, l'état du patient s'améliorait. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Suez *et al.*, 2016b].

Au moins un effet indésirable de moindre gravité a été rapporté chez 66 % des sujets recevant la préparation d'IgG à 10 % et chez 77 % des patients recevant Cuvitru[MC]. Pour Cuvitru[MC], l'intensité des effets indésirables était légère chez la plupart des patients. Parmi les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Cuvitru[MC], 26 % d'entre eux sont d'ordre systémique et 24 % sont des effets locaux (réactions sur le site d'injection). De ceux-ci, on trouve notamment de la douleur ou de la rougeur sur le site d'injection, des céphalées, de la fatigue, des nausées, de la douleur musculaire et du prurit sur le site d'injection. Notons que peu de réactions sur le site d'injection ont été rapportées par les patients recevant la préparation d'IgG à 10 %. Une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez 5 patients recevant Cuvitru[MC]. Cependant, considérant les résultats d'autres tests de laboratoire, aucun de ces cas ne répondait au critère diagnostique de l'hémolyse [Suez *et al.*, 2016b].

8.2 Comparaison des résultats des études

L'INESSS a comparé les résultats de l'étude européenne 170903 à ceux de l'étude nord-américaine 170904. Bien qu'il s'agisse d'une comparaison indirecte, des disparités ont été relevées. Un résumé des principaux résultats de ces études est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 Résumé des principaux résultats des études européenne 170903 et nord-américaine 170904 portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] (IGSC 20 %) chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire

PARAMÈTRES ÉVALUÉS	CUVITRU[MC] (IGSC 20 %)	
	Étude européenne 170903 **N = 48; Dose : 0,125 g/kg/sem.***	**Étude nord-américaine 170904** **N = 74 ; Dose : 0,222 g/kg/sem.***
Taux annuel† par patient pour les :		
▪ infections bactériennes graves‡	0,022 (p < 0,0001)	0,012 (p < 0,0001)
▪ épisodes d'infection *(toutes)*	4,38	2,41
▪ jours d'absence§ *(pour maladie ou infection)*	15,55	1,16
▪ jours de prise d'antibiotique‖	18,11	57,59
▪ épisodes d'hospitalisation¶ *(toutes causes)*	0,15	0,02
Concentration sérique d'IgG (g/l)* Médiane (IC95 %)	8,26 (7,30 à 8,96); N = 40	15,10 (14,00 à 16,47); N = 57

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], Suez et ses collaborateurs [2016b].
Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; IGSC 20 % : préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée (Cuvitru[MC]).
* Dose hebdomadaire moyenne observée durant l'essai d'efficacité pour l'ensemble de la population
† Nombre moyen d'évènements observés divisé par le nombre de patients-année traités
‡ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C. Analyse statistique portant sur la population en intention de traiter (ITT). La valeur de p est pour la comparaison entre le résultat obtenu et la valeur de référence de 1,0 infection bactérienne grave par patient-année
§ Le patient ne peut pas se présenter à son travail ou à l'école, ou n'est pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles
‖ L'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit, sauf pour une période de 72 heures en cas de trauma ou d'une procédure planifiée. Cependant, la prophylaxie contre les infections virales, fongiques ou à protozoaires est autorisée
¶ Il n'était pas requis de préciser la cause de cet évènement
**Concentration résiduelle en IgG; résultats obtenus à la fin des périodes

D'une part, à la lumière des éléments présentés à la section 8.1, on constate que les résultats de l'étude européenne 170903 [Borte *et al.*, 2016] et ceux de l'étude nord-américaine 170904 [Suez *et al.*, 2016b] indiquent une tendance à l'amélioration de tous les paramètres d'efficacité après la transition vers Cuvitru[MC]. Ainsi, la réduction de la fréquence des infections s'accompagne d'une réduction conséquente de la fréquence des absences, des hospitalisations et de la consommation d'antibiotiques. D'autre part, comparativement aux résultats de l'étude européenne, les résultats de l'étude nord-américaine semblent indiquer une meilleure réduction de la fréquence des infections. Une tendance vers l'obtention de meilleurs résultats est aussi observée pour les taux annuels par patient quant aux journées d'absence et aux épisodes d'hospitalisation. Cependant, le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques est deux fois plus élevé pour l'étude nord-américaine que pour l'étude européenne.

Suez et ses collaborateurs [2016b] soulignent la ressemblance entre les résultats de l'étude 170904 et ceux d'une autre étude nord-américaine [Hagan *et al.*, 2010] portant sur l'utilisation d'Hizentra[MC], une autre préparation d'IgG à 20 % pour injection sous-cutanée, sans faire mention du nombre de jours de prise d'antibiotiques. Or le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques est du même ordre dans ces deux études [Suez *et al.*, 2016a; Hagan *et al.*, 2010]. Borte et ses collaborateurs [2016] notent également des ressemblances entre les résultats observés avec Cuvitru[MC] et ceux obtenus lors d'une autre étude européenne portant sur Hizentra[MC] [Jolles *et al.*, 2011], mais soulignent que le taux annuel par patient pour le nombre de jours de prise d'antibiotiques obtenu avec Cuvitru[MC] est près de quatre fois moins élevé [Borte *et al.*, 2016]. Notons que

l'usage prophylactique d'antibiotiques était interdit durant les études portant sur Cuvitru[MC] [Borte *et al.*, 2016; Suez *et al.*, 2016b] alors qu'il était autorisé lors des études portant sur Hizentra[MC] [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010].

L'analyse des caractéristiques initiales des patients de chaque étude (présentées à l'annexe D) ne permet pas d'expliquer les discordances entre les résultats obtenus lors des études portant sur Cuvitru[MC]. Shire a été contacté à ce propos mais n'a pas fourni d'explication autre que celles apparaissant dans les publications. Or, l'aspect de la cohérence entre les résultats des deux études réalisées avec Cuvitru[MC] n'est pas abordé dans ces publications.

8.3 Autres considérations d'efficacité

Les essais cliniques de phase III ne portant que sur l'utilisation hebdomadaire de Cuvitru[MC], les données de ces études ont été intégrées à un modèle pharmacocinétique dans le but de prédire la cinétique des concentrations d'IgG selon différents scénarios posologiques. Les résultats du modèle portent à croire que le profil cinétique de Cuvitru[MC], lorsqu'administré à toutes les deux semaines, à une dose équivalent à deux doses hebdomadaires, ressemble à celui produit obtenu à la suite d'injections hebdomadaires. Des résultats semblables ont été obtenus avec la modélisation de schémas posologiques impliquant la répartition d'une dose hebdomadaire en deux à sept injections par semaine [Baxalta US, 2016].

8.4 Déficit immunitaire secondaire

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication de Cuvitru[MC] en tant que traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire. De plus, aucune publication portant sur l'utilisation de Cuvitru[MC] pour cette indication n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

8.5 Autres considérations d'innocuité

L'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- du risque d'insuffisance rénale aiguë, particulièrement lors de l'utilisation d'une préparation d'immunoglobulines contenant du sucrose;
- de la possibilité qu'elles contiennent des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et, le cas échéant, provoquer de l'hémolyse, soit la destruction de globules rouges et, dans de rares cas, de l'anémie hémolytique;
- des cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;
- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire même un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité que l'utilisation d'immunoglobulines interfère avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes

érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entrainer un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [Baxalta US, 2016].

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

Il s'agit de la première demande d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour Cuvitru[MC]. D'autres préparations d'IgG humaine pour injection sous-cutanée figurent sur cette liste : Gamunex[MC] (Grifols Canada) et Hizentra[MC] (CSL Behring). Les caractéristiques de ces préparations d'immunoglobulines sont présentées au tableau 9.

Tableau 9 Caractéristiques de différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée

Marque de commerce	CUVITRU[MC*]	GAMUNEX[MC†]	HIZENTRA[MC†]
Fabricant	Shire Pharma Canada	Grifols Canada	CSL Behring Canada
Indications	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire
Contre-indications	Hypersensibilité‡ Déficit grave en IgA	Hypersensibilité‡ Déficit grave en IgA	Hypersensibilité‡ Hyperprolinémie de type I ou II
Fractionnement	Éthanol à froid Chromatographie (2 étapes)	Éthanol à froid Précipitation caprylate	Éthanol à froid Acide octanoïque (avec filtration) Chromatographie
Étapes d'inactivation des pathogènes	Traitement solvant/détergent Nanofiltration (35 nm) Incubation à pH faible	Incubation avec caprylate Filtration (200 nm) Chromatographie Incubation à pH faible	Acide octanoïque Incubation à un pH de 4 Filtration en profondeur Nanofiltration (20 nm)
Stabilité	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 12 mois	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 6 mois	2°C à 25°C pour 30 mois
Forme	Solution injectable par voie S.C.	Solution injectable par voie I.V. ou S.C.	Solution injectable par voie S.C.
Teneur	20 % (200 mg/ml)	10 % (100 mg/ml)	20 % (200 mg/ml)
Contenu en IgG	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %
Contenu en IgA	0,08 mg/ml, en moyenne	0,046 mg/ml (≤ 0,084 mg/ml)	≤ 0,05 mg/ml
Présence de sodium	Aucun sel ajouté	n.d.	Traces
Présence de sucre	Aucun sucre ajouté	n.d.	Aucun sucre ajouté
pH	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,8 (entre 4,6 et 5,2)
Osmolalité	280-292 mOsmol/kg	258 mOsmol/kg	380 mOsmol/kg
Stabilisant	Glycine	Glycine	L-proline
Agent de conservation	Aucun	Aucun	Aucun
Facteur de conversion I.V.	Aucun	1,37	Aucun
Fréquence d'injection	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire	Hebdomadaire	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire
Injections simultanées	≤ 4 sites (10 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)
Volume d'injection recommandé *(par site)*	Initial : 20 ml§ Maximal : 60 ml	Environ 34 ml (entre 17 ml et 69 ml)‖	Initial : 15 ml Maximal : 25 ml
Vitesse d'injection recommandée *(par site)*	Initiale : 10 ml à 20 ml/heure Maximale : 60 ml/heure	20 ml/heure	Initiale : 15 ml/heure Maximale : 34 ml/heure
Formats	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 8 g/40 ml	2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 10 g/50 ml
Conditionnement	Flacons de verre, bouchons de bromobutyle; pas de latex	n.d.	Flacons de verre; sans latex
Programme de soutien aux patients	Oui	Non	Oui

Sources : Monographies de produit pour Cuvitru[MC] [Baxalta US, 2016], Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016], Hizentra[MC] [CSL Behring Canada, 2016], Suez et ses collaborateurs [2016b].

Abréviations : IgG : immunoglobuline G; IgA : immunoglobuline A; S.C. : sous-cutanée; I.V. : intraveineuse; n.d. : information non disponible

* Cuvitru[MC] n'est pas homologué par Santé Canada et ne figure pas sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

† Figure sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

‡ Hypersensibilité connue ou antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique grave à un traitement avec des IgG (par voie intraveineuse ou sous-cutanée), à l'un des éléments du produit ou de son conditionnement.

§ Le volume initial peut être de 60 ml pour patients de 40 kg ou plus

‖ Volumes d'injection observés dans une étude clinique

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Cuvitru[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* [redacted].

L'analyse est effectuée selon une approche épidémiologique et les coûts présentés 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 du déficit immunitaire humoral primaire est estimée à 0,083 %.
- Selon Immunodéficience Canada, environ 30 % des patients atteints de déficit immunitaire primaire sont diagnostiqués.
- Certains déficits immunitaires humoraux primaires ne justifient aucun traitement et ce ne sont pas tous les patients atteints de cette condition qui sont traités par une substitution d'immunoglobulines.
- La presque totalité des patients atteints de déficit immunitaire humoral primaire nécessitant une thérapie de substitution d'immunoglobulines bénéficit des produits distribués par Héma-Québec.
- Basé sur les données de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patient équivalente au taux de croissance de la population québécoise, soit de 0,74 %, est anticipée.
- Ainsi, il est prévu que [redacted], [redacted] et [redacted] patients pourraient bénéficier d'une thérapie avec Cuvitru[MC] pour chacune des trois années suivant l'ajout de cette immunoglobuline à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- La posologie moyenne des immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées est de [redacted] g/kg/mois.
- La population pédiatrique est estimée à [redacted] % de la population totale admissible à un traitement avec Cuvitru[MC].
- Le poids moyen de la population pédiatrique est d'environ 30 kg alors que celui de la population adulte est de 70 kg.
- Selon un avis du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) sur l'interchangeabilité des préparations d'immunoglobulines intraveineuses, bien que ces produits ne soient pas identiques et qu'ils se distinguent par certaines caractéristiques, ils sont considérés comme interchangeables pour la majorité des indications et des receveurs.
- Bien qu'elles se distinguent par leur tolérabilité, les immunoglobulines sous-cutanées sont aussi considérées, selon l'opinion d'experts, comme étant interchangeables.
- Les principaux comparateurs retenus sont donc les immunoglobulines intraveineuses Gammagard Liquid[MC], Gammagard S/D[MC], Gamunex[MC], Privigen[MC] et Octagam[MC] ainsi que l'immunoglobuline sous-cutanée Hizentra[MC]. Elles sont toutes inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

- Le prix de Cuvitru[MC] est de [redacted] $, le prix moyen pondéré de l'ensemble des immunoglobulines intraveineuses est de [redacted] $ et le prix de d'Hizentra[MC] est de [redacted] $[77].
- Il est estimé que les parts de marché des immunoglobulines sous-cutanées devraient croître de [redacted] % annuellement parmi les immunoglobulines, et ce, au détriment des immunoglobulines intraveineuses qui devraient décroître du même ordre.
- Il est estimé que Cuvitru[MC] pourrait s'accaparer [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché détenues par l'ensemble des immunoglobulines au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Ces parts de marché proviendraient à [redacted] % des immunoglobulines intraveineuses et à [redacted] % de l'immunoglobuline sous-cutanée actuellement inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle afin de mesurer leur effet sur les résultats présentés au tableau 10.

Le scénario de base présenté au tableau 10 réfère aux coûts liés à l'usage actuel des immunoglobulines intraveineuses et sous-cutanées qui figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout de Cuvitru[MC] en plus de ceux de ses comparateurs à la suite d'une répartition des parts de marché.

Tableau 10 Impact budgétaire de l'ajout progressif de Cuvitru[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nouveau scénario				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées			[redacted] $
	Pour 3 ans, économies les plus faibles			[redacted] $

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Cuvitru[MC] pourrait réduire les coûts en immunoglobulines d'environ [redacted] $ pour les trois premières années.

[77] En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

L'agent stabilisant contenu dans Cuvitru[MC] est la glycine. Cuvitru[MC] convient donc aux patients chez qui l'utilisation d'une préparation d'IgG contenant de la proline est contre-indiquée. De plus, avec une osmolalité de l'ordre de 290 mOsmol/kg, comparable à celle du plasma physiologique, l'injection de la solution isotonique de Cuvitru[MC] pourrait être mieux tolérée que l'injection d'Hizentra[MC], dont la solution est hypertonique.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Cuvitru[MC]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le groupe d'experts reconnaît la pertinence de Cuvitru[MC] au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.
- ✓ La recommandation d'introduction est conditionnelle à l'homologation de Cuvitru[MC] par Santé Canada.

ANNEXE A

Résumé des dispositions légales visant à assurer la qualité et la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada

Au Canada, la collecte du sang destiné à la fabrication de produits plasmatiques est régie par la Loi sur les aliments et drogues, le Règlement sur les aliments et drogues ainsi que par la Ligne directrice : Règlement sur le sang[78]. Ces textes comprennent plusieurs dispositions visant à s'assurer de la qualité et de la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada et à contrer la propagation d'agents pathogènes. Afin de garantir aux canadiens l'approvisionnement nécessaire en produits sanguins, le gouvernement collabore avec la FDA, qui a aussi institué des mesures préventives rigoureuses[79].

En vertu de ces normes de sécurité, les produits plasmatiques canadiens doivent être fabriqués à partir de dons de sang recueillis dans des établissements répondant aux exigences de Santé Canada ou de la FDA. De plus, afin d'éviter l'introduction de maladies à prions telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou une variante de celle-ci, seul le plasma provenant de donneurs canadiens ou américains peut être utilisé dans la fabrication de ces produits. Avant d'être autorisés à donner du sang, les donneurs doivent avoir été déclarés aptes à le faire en vertu d'un processus de sélection qui comprend notamment un examen médical et des tests de dépistage de maladies infectieuses. Les dons sont ensuite testés selon des méthodes d'analyse sérologique approuvées pour la détection des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHB et VHC). Des tests de détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), du parvovirus B19 et de la syphilis sont également effectués. En présence d'un marqueur de maladie, l'unité de plasma est détruite de même que celles provenant des autres dons de ce donneur. Ce dernier n'est plus autorisé à donner du sang par la suite. Si les tests confirment qu'une unité de plasma est exempte d'agents pathogènes et qu'il s'agit du premier don d'un donneur, cette unité sera mise en quarantaine et ne pourra être utilisée que lorsque les résultats de l'analyse du plasma provenant d'un deuxième don soient jugés satisfaisants[80].

Le plasma utilisé pour la fabrication de Cuvitru[MC] provient de la mise en commun de plusieurs dons. La production de Cuvitru[MC] comporte une mesure de contrôle supplémentaire au cours de laquelle de petits lots de plasma sont soumis à des tests des acides nucléiques afin de confirmer l'absence du VHC et du VIH-1 [Baxalta US, 2016].

Santé Canada passe en revue le procédé de fabrication et effectue des évaluations sur place pour s'assurer qu'au moins deux méthodes « d'inactivation virale » ont été employées. Les fabricants sont également tenus de soumettre des échantillons de produits à Santé Canada pour analyse avant qu'il ne soit libéré au Canada.

[78] Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Ligne directrice : Règlement sur le sang. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/blood-reg-sang/blood-guid-sang-ligne-fra.pdf (consulté le 24 mai 2016).
[79] Santé Canada. Document d'information - Les dons de plasma au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2013. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/plasma-consult-disc-fra.php (consulté le 15 juillet 2016).
[80] Ibid.

ANNEXE B

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Cuvitru[MC]

FORCES	LIMITES
Borte et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude internationale (plusieurs pays d'Europe) ▪ Étude prospective ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon (bien que petit, N = 49) ▪ Peu d'abandons (8 %), 45/49 patients ont terminé l'étude ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse statistique du paramètre d'évaluation primaire fondée sur la population en intention de traiter	▪ Étude non contrôlée, sans comparateur ▪ Étude non-randomisée ▪ Étude ouverte ▪ L'analyse statistique n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ Les paramètres d'évaluation secondaire font l'objet d'une analyse descriptive ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques n'impliquait que 36 patients (les enfants de moins de 12 ans étaient exemptés afin de diminuer le nombre les prises de sang)
Suez et ses collaborateurs [2016b]	
▪ Étude internationale (plusieurs pays d'Amérique du Nord) ▪ Étude prospective ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon (bien que petit, N = 77) ▪ Taux d'abandons (13 %; 67/77 patients ont complété l'étude) acceptable compte tenu de la durée de l'étude (la durée médiane du traitement avec Cuvitru[MC] était de 381 jours auxquels s'ajoutent les 13 semaines de la période 1) ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse statistique du paramètre d'évaluation primaire fondée sur la population en intention de traiter	▪ Étude non contrôlée, sans comparateur ▪ Étude non-randomisée ▪ Étude ouverte ▪ L'analyse statistique n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ Les paramètres d'évaluation secondaire font l'objet d'une analyse descriptive ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques n'impliquait que 60 patients (les enfants de moins de 12 ans étaient exemptés afin de diminuer le nombre de prises de sang)

ANNEXE C

Diagnostic Criteria for Serious Acute Bacterial Infections [FDA, 2008]

Note: Items in bold are considered essential diagnostic features.

Infection: Bacteremia/Sepsis[(a)]

- *Symptoms: chills,* rigors
- *Physical findings:* fever, hypothermia, tachycardia, tachypnea, hypocarbia, hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction of >40 mm Hg from baseline in the absence of other causes of hypotension), altered mental status, petechiae, purpura, oliguria, cutaneous vasodilation/ vasoconstriction
- *Laboratory tests:* **positive blood culture**[(b)], leukocytosis (WBC count > 12 000/mm^3), differential WBC count demonstrating > 10 % immature (band) neutrophils, leukopenia, thrombocytopenia, coagulopathy, lactic acidosis

(a) Two of the following should be present to make the diagnosis of sepsis in adults: temperature > 38°C oral/ > 39°C rectal or < 36°C oral or < 37°C rectal; heart rate > 90 beats/min; respiratory rate > 20 breaths/min, or partial pressure of carbon dioxide (PaCO2) < 32 mm Hg; white blood cell count > 12 000/mm^3, < 4 000/mm^3, or > 10 % immature (band) forms. For pediatric patients, we recommend you employ the definition of sepsis using age-specific criteria as recommended by the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis [Goldstein *et al.*, 2005].

(b) Indwelling catheter- or vascular access device-related blood-borne infections are not included because evidence is lacking that these are preventable with IGIV replacement therapy. For subjects without indwelling catheters or vascular access devices, a single blood culture positive for a pathogenic organism will meet the diagnostic criteria for bacteremia. (Multiple blood cultures are typically obtained in cases of suspected bacteremia/sepsis, as per standard medical practice, and the finding of a single positive culture should prompt additional confirmatory cultures). Subjects meeting criteria for positive blood culture but without 2 or more of the sepsis criteria listed above will be classified as having bacteremia.

Infection: Bacterial Meningitis

- *Symptoms*: headache, stiff neck, mental status changes, irritability, decreased feeding (infants), photophobia, nausea/vomiting, rigors, seizures
- *Physical findings*: Kernig's sign, Brudzinski's sign, meningococcal rash, fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests*: **positive cerebrospinal fluid (CSF) Gram stain and/or culture and/or positive CSF bacterial antigen assay**, positive blood culture[(c)], CSF leukocytosis with neutrophil predominance, decrease in CSF glucose

(c) A blood culture positive for growth of Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, or Haemophilus influenzae, in combination with CSF leukocytosis and/or decrease in CSF glucose, can serve to confirm the diagnosis of acute bacterial meningitis [FDA, 1998]

Infection: Osteomyelitis/Septic Arthritis

- *Symptoms:* pain, decreased range of motion, tenderness, edema, redness, warmth over the involved site (local inflammatory symptoms/signs may be lacking in adults)
- *Physical findings:* evidence of soft tissue infection adjacent to the involved bone/joint; drainage from sinus tract from involved bone; fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests:* positive blood culture, positive probe to bone, positive bone aspirate culture, positive bone biopsy culture, positive bone histopathology, positive joint fluid Gram stain and culture
- *Imaging studies:* **positive X-ray, nuclear medicine bone scan, magnetic resonance imaging (MRI) scan, or computed tomography (CT) scan showing bony destruction with radiolucent areas; for chronic osteomyelitis: sequestra, involucra**

Infection: Bacterial Pneumonia[(d)]

Note: The *Diagnosis of Pneumonia CRF* is to be completed for all diagnoses of pneumonia (not only for diagnoses of bacterial pneumonia).

- *Symptoms:* productive cough/change in character of sputum, dyspnea or tachypnea, chills, chest pain, rigors, headache, fatigue, sweats, anorexia, myalgias
- *Physical findings:* rales; pulmonary consolidation as reflected by: dullness on percussion, bronchial breath sounds, egophony; fever > 38°C oral or > 39°C rectal, or < 36°C, hypothermia (temperature < 36°C oral or < 37°C rectal)
- *Laboratory tests:* leukocytosis; differential WBC count of > 10 % band neutrophils; leukopenia; hypoxemia (PaO2 < 60 mm Hg on room air); positive blood culture; Gram stain and culture of deep expectorated sputum[(e)], positive culture with or without positive Gram stain of transtracheal aspirate, pleural fluid culture, lung biopsy, bronchoscopy with BAL or protected brush sampling,
- *Imaging studies:* **Pulmonary infiltrate with consolidation on chest X-Ray (new in comparison with baseline or previous chest X-Ray)**

[(d)] For the diagnosis of pneumonia in adults, commonly at least 2 of the listed symptoms and/or signs should be present in conjunction with at least one laboratory and one imaging studies diagnostic element. However, for the purposes of counting serious infection episodes in a clinical study of IGIV, the finding of a new pulmonary infiltrate with consolidation on chest x-ray (CXR) is considered sufficient. To establish the diagnosis of bacterial pneumonia for pediatric patients, most of the same diagnostic criteria listed may be used, with the following exceptions: Because pediatric patients may not produce a sputum specimen for culture, blood cultures or serology may be substituted to identify the etiologic bacterial pathogen. In infants age 3 to 24 months, who tend to have a higher baseline temperature, fever is defined as a rectal temperature > 38.3°C (101°F). In children > 2 years, fever is more commonly defined as a rectal temperature > 38°C (100.4°F). In pediatric patients, elevations of WBC counts > 15 000/mm^3 are frequent but could be variable in patients with bacterial pneumonia, or leukopenia with WBC count < 5 000/mm^3 may be observed, usually associated with severe infection [FDA, 2014]

[(e)] We recommend a deep expectorated sputum Gram stain demonstrate the presence of microorganisms on examination of 10-20 oil immersion microscopic fields and < 10 squamous epithelial cells and > 25 polymorphonuclear leukocytes at 10X low power magnification to determine suitability of sputum culture.

Infection: Visceral Abscess

- *Symptoms:* abdominal pain, anorexia, weight loss, cough/pleuritic chest pain (hepatic abscess), rigors (seldom present)
- *Physical findings*: intermittent fevers (temperature > 38°C oral or > 39°C rectal); abdominal tenderness; palpable mass; hepatomegaly; jaundice
- *Laboratory tests*: positive Gram stain and/or culture from the infected site, with isolation of an appropriate pathogen; positive blood culture; leukocytosis with accompanying left shift; differential white blood cell count of > 10 % immature (band) neutrophils elevated serum amylase concentration (pancreatic abscess); elevated alkaline phosphatase concentration (hepatic abscess) pyuria in renal abscess
- *Imaging studies*: **typical findings on ultrasound, CT scan, MRI scan, or radionuclide scan**

ANNEXE D

Données démographiques des patients ayant participé aux études européenne 170903 et nord-américaine 170904

		Étude européenne 170903 N = 49	Étude nord-américaine 170904 N = 77
Âge	Médiane (étendue)	17 (2 - 67)	36 (3 - 83)
Représentation par groupe d'âge	N (%)		
2 à < 6 ans		5	1
6 à < 12 ans		8	14
12 à < 18 ans		12	8
18 à < 65 ans		21	45
> 65 ans		3	9
Poids (kg)	Médiane (étendue)	63,00 (12,85 – 140,00)	68,20 (13,2 – 161,2)
Sexe	N (%)		
Homme		30 (61,2 %)	40 (51,9 %)
Femme		19 (38,8 %)	37 (48,1 %)
Race	N (%)		
Caucasien		48 (98,0 %)	70 (90,9 %)
Asiatique		1 (2,0 %)	2 (2,6 %)
Afro-américain		0	3 (3,9 %)
Multiethnique		0	2 (2,6 %)
Type de déficit immunitaire primaire	N (%)		
Déficit immunitaire commun variable		32 (65,3 %)	26 (33,8 %)*
Agammaglobulinémie liée au chromosome X		9 (18,4 %)	9 (11,7 %)‡
Agammaglobulinémie autosomique récessive		1 (2,0 %)‡	2 (2,6 %)
Syndrome d'hyper IgM		2 (4,1 %)	2 (2,6 %)§
Déficit en anticorps spécifique		1 (2,0 %)‡	18 (23,4 %)
Déficit en anticorps spécifique avec déficit en sous-classe d'IgG		2 (4,1 %)	7 (9,1 %)
Déficit en anticorps spécifique avec hypogammaglobulinémie		0 (0,0 %)	10 (13,0 %)
Déficit en IgG et en IgM		1 (2,0 %)	0 (0,0 %)
Déficit immunitaire combiné grave		0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Ataxie télangiectasie		0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Déficit en sous-classes IgG1 et IgG3 avec un taux faible d'IgG		0 (0,0 %)	1 (1,3 %)
Antécédents d'infections, par système	N (%)		
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

Sources : Borte et ses collaborateurs [2016], Rapport d'étude clinique 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014], Suez et ses collaborateurs [2016b], Rapport d'étude clinique 170903 [Baxalta US, 2015].

*Inclut un déficit immunitaire commun variable associé à une mutation familiale TACI C.512>G

† Inclut un diagnostic d'agammaglobulinémie de Bruton liée au chromosome X

‡ Les résultats rapportés dans ce tableau sont ceux parus dans la version publiée de l'étude 170903 [Borte *et al.*, 2016]. Cependant, des résultats différents figurent dans le Rapport d'étude clinique 170903 [Baxter Healthcare Corporation, 2014]. Shire a été contacté à ce propos mais n'a pas fourni d'explication.

§ Combine les diagnostics de syndrome d'hyper IgM lié au chromosome X et autosomique récessif

RÉFÉRENCES

Ahad MA, Alim MA, Guho A, Ekram AS. Is there any difference in antibody titer between children and adults after recombinant hepatitis B vaccination? TAJ: Journal of Teachers Association 2009;21(1):1-11.

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. Front Immunol 2011;2:54.

Baxalta Innovations GmbH. Summary of Product Characteristics: Cuvitru[MC] 200 mg/ml solution for subcutaneous injection. Vienne, Autriche : Baxalta Innovations GmbH; 2016. Disponible à : http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1469162364805.pdf (consulté le 8 septembre 2016).

Baxalta US. Highlights of prescribing information: Cuvitru[MC], Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution. Westlake Village, CA : Baxalta US Inc.; 2016. Disponible à : http://www.shirecontent.com/PI/PDFS/Cuvitru_USA_ENG.pdf (consulté le 21 septembre 2016).

Baxalta US. A clinical study of immune globulin subcutaneous (Human), 20% solution (IGSC, 20%) for the evaluation of efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics in subjects with primary immunodeficiency diseases. (Rapport d'étude clinique 170904. Document confidentiel). Westlake Village, CA : Baxalta US Inc.; 2015.

Baxter Healthcare Corporation. A Clinical Study of Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% for the Evaluation of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. (Rapport d'étude clinique 170903. Document confidentiel). Westlake Village, CA : Baxter Healthcare Corporation; 2014.

Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. J Clin Immunol 2013;33(5):984-90.

Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. Health Qual Life Outcomes 2009;7:36.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.

Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Dicso F, Engl W, et al. Safety and Tolerability of Human Immunoglobulin G, 20%, Administered Subcutaneously (IGSC 20%): Final Analysis of a

Phase 2/3 Study in Patients With Primary Immunodeficiencies in Europe. Poster Presented at the 2015 International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC); Budapest, Hungary; November 5–6. 2015.

Borte M, Krivan G, Derfalvi B, Marodi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: A Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. Clin Exp Immunol 2016 [Epub ahead of print].

Boyle JM et Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007;27(5):497-502.

British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Guidelines for subcutaneous immune globulin (SCIG) home infusion programs in British Columbia. Vancouver, BC : BCPBCO; 2009. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/SCIG/UM.SCIG_0001_BC_Guidelines_for_SCIG_Home_Infusion_Programs.pdf (consulté le 26 mai 2016).

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93(3):190-7.

Corporation Baxalta Canada. GAMMAGARD LIQUID. Immunoglobulines (humaines) pour injection intraveineuse (IgIV) à 10%. Monographie. Mississauga, ON : Corporation Baxalta Canada; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/Gammagard%20Liquid.pdf.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra[MC]. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf (consulté le 19 juillet 2016).

Daly PB, Evans JH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Ochs HD, Fischer SH, et al. Home-based immunoglobulin infusion therapy: Quality of life and patient health perceptions. Ann Allergy 1991;67(5):504-10.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95). Londres, Angleterre : EMEA; 1996. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf (consulté le 25 août 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) (EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1) Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf (consulté le 26 mai 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/706271/2010). Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf (consulté le 20 septembre 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2). Londres, Angleterre : EMA; 2010. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf (consulté le 26 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Community-acquired bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm123686.pdf (consulté le 6 octobre 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2008. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm072130.htm (consulté le 25 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Acute bacterial meningitis – Developing antimicrobial drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1998. Disponible à : http://permanent.access.gpo.gov/lps121141/ucm070937.pdf.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6(1):2-8.

Granoff DM. Assessing efficacy of Haemophilus influenzae type b combination vaccines. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 4):S278-87.

Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, Rohwer RG. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. Biologicals 2004;32(1):1-10.

Grifols Canada. Monographie de produit : Gamunex^{MC}. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : http://www.grifols.ca/fr/web/canada/our_products.

Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol 2010;30(5):734-45.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol 2011;141(1):90-102.

Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: An updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res 2016;64(3):736-53.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1161-78.

Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP). Atlantic Guideline for Subcutaneous Immune Globulin Home Administration Programs. Halifax, NS : NSPBCP; 2016. Disponible à : http://novascotia.ca/dhw/nspbcp/docs/Atlantic-Guideline-for-Subcutaneous-Immune-Globulin-Home-Administration-Programs-September-2016.pdf (consulté le 26 septembre 2016).

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Poelsler G, Berting A, Kindermann J, Spruth M, Hammerle T, Teschner W, et al. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: Virus and prion reduction capacity. Vox Sang 2008;94(3):184-92.

Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated Haemophilus influenzae b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. J Allergy Clin Immunol 1996;98(2):451-9.

Robinson MJ, Heal C, Gardener E, Powell P, Sims DG. Antibody response to diphtheria-tetanus-pertussis immunization in preterm infants who receive dexamethasone for chronic lung disease. Pediatrics 2004;113(4):733-7.

Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: A national surveillance study. J Clin Immunol 2013;33(8):1310-6.

Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php (consulté le 27 mai 2016).

Schonberger K, Riedel C, Ruckinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: A meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2013;32(4):307-13.

Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: Development and testing of the D1 valuation model. Med Care 2005;43(3):203-20.

Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010;24(Suppl 1):S28-50.

Suez D, Melamed I, Hussain I, Stein M, Gupta S, Paris K, et al. Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Human Immune Globulin Subcutaneous, 20% (SCIG 20%): Final Analysis of a Phase 2/3 Study in Patients With Primary Immunodeficiency Disease (PIDD) in North America. Poster Presented at the 2016 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Congress (AAAAI); Los Angeles, California; March 4–7. 2016a.

Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20 % in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. J Clin Immunol 2016b;36(7):700-12.

Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: Measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37(2):126-39.

Ware JE Jr et Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.

HIZENTRA[MC] – IMMUNOGLOBULINES HUMAINES POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Hizentra[MC] est une préparation d'immunoglobulines humaines pour injection par voie sous-cutanée conçue pour être utilisée à titre de thérapie de substitution des immunoglobulines G (IgG) en cas de déficit humoral. Hizentra[MC] est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines.

Le déficit immunitaire est une altération de l'état d'immunité d'un individu. Lorsque la dysfonction du système immunitaire est intrinsèque, qu'elle est causée par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou à la fonction de certaines de ses composantes, il s'agit de déficit immunitaire primaire. Lorsqu'elle est causée par des éléments externes, notamment à la suite d'une maladie ou d'un traitement médical, il s'agit d'un déficit immunitaire secondaire. Il y a plusieurs formes de déficit immunitaire primaire et de déficit immunitaire secondaire. Bien que ces maladies diffèrent du point de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique, elles ont en commun la prédisposition des patients à contracter des infections. Séparément, les différentes sortes de déficit immunitaire primaire sont rares, mais ensemble, elles affectent une naissance sur 2 000.

L'utilisation d'Hizentra[MC], en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie sur les résultats de deux études prospectives. Aucune étude clinique portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire.

À ce jour, notre recherche documentaire n'a pas repéré d'avis portant sur l'utilisation d'Hizentra[MC] pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ou de déficit immunitaire secondaire. Toutefois, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Hizentra[MC]

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada, Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Immunoglobuline humaine; solution à 20 % (200 mg/ml) pour injection sous-cutanée

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 13 juillet 2011

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 23 décembre 2014

Identification numérique de drogue (DIN) : 02370352

Date de commercialisation du produit au Canada : 13 octobre 2011[81]

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).

[81] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 2 mai 2016).

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Hizentra[MC] est une solution d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes d'une teneur de 20 % (200 mg/ml), prête à l'emploi et destinée à l'injection par voie sous-cutanée. Hizentra[MC] est fabriqué à partir de plasma humain provenant de la mise en commun de plasma prélevé chez un grand nombre de donneurs sains.

Hizentra[MC] présente notamment les caractéristiques suivantes :

- une teneur en immunoglobuline A égale ou inférieure à 50 mg/l;
- une pureté égale ou supérieure à 98 % d'IgG;
- un pH entre 4,6 et 5,2;
- il ne contient aucun agent de conservation;
- il contient environ 250 mmol/l de L-proline (un acide aminé non essentiel) à titre de stabilisant;
- il contient également à peu près 0,02 g/l de polysorbate 80 ainsi que des traces de sodium;
- les éléments de son emballage ne contiennent pas de latex.

Hizentra[MC] est offert en quatre formats à usage unique. La teneur en IgG reste la même (20 %), mais le contenu protéique et le volume de solution contenu dans les flacons sont les suivants : 1 g (5 ml), 2 g (10 ml), 4 g (20 ml) et 10 g (50 ml) [CSL Behring Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé dans la fabrication d'Hizentra[MC] provient de dons de sang recueillis aux États-Unis, dans des centres de prélèvement reconnus par la Food and Drug Administration (FDA)[82] et satisfait aux exigences prévues par la loi fédérale canadienne. Ces exigences sont décrites à l'annexe A.

3 INDICATION

3.1 Indication

Hizentra[MC] est indiqué « pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines » [CSL Behring Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (enfants âgés de 2 ans à 18 ans)

Deux études cliniques de phase III ayant pour but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'Hizentra[MC] pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire incluaient des enfants. L'une d'elles regroupait 25 enfants âgés de moins de 18 ans et l'autre, 10 enfants âgés de moins de 16 ans. L'analyse des résultats révèle que les profils d'innocuité et d'efficacité ressemblent à ceux observés auprès d'une population adulte. Ainsi, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les enfants [CSL Behring Canada, 2016].

[82] Information fournie par le fabricant le 27 mai 2016.

L'innocuité et l'efficacité d'Hizentra[MC] n'ont pas été évaluées chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de deux ans [CSL Behring Canada, 2016].

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)
Une seule de ces études incluait des patients âgés de plus de 65 ans. Aucune différence globale n'a été constatée au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces six patients et les patients plus jeunes [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent
On ne dispose pas de donnée adéquate portant sur l'utilisation d'Hizentra[MC] auprès de femmes enceintes ou qui allaitent [CSL Behring Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Hizentra[MC] est contre-indiqué chez les patients :

- qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'injection d'IgG humaine normale ou aux composants d'Hizentra[MC];
- atteints d'hyperprolinémie de type I et II étant donné qu'il contient de la L-proline, qui est utilisée comme stabilisant.

De plus, Hizentra[MC] est une solution pour injection sous-cutanée et ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin [CSL Behring Canada, 2016].

Finalement, l'utilisation d'immunoglobulines humaines fait l'objet de nombreuses mises en garde. La principale concerne le risque d'évènements thromboemboliques, tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde [Santé Canada, 2014]. Les autres mises en garde sont présentées à la section 8.5.

3.3 Portrait clinique

Le déficit immunitaire, ou immunodéficience, est une diminution ou une altération de l'état d'immunité d'une personne. L'immunodéficience, qu'elle soit d'origine génétique ou acquise, fait en sorte que les personnes atteintes sont plus à risque de présenter des infections répétées et parfois graves ou difficiles à traiter.

Déficit immunitaire primaire

Le terme déficit immunitaire primaire désigne toutes les formes d'immunodéficience causées par une anomalie génétique portant atteinte au développement ou la fonction de certaines composantes du système immunitaire, soit près de 300 maladies classifiées selon la source de dysfonction du système immunitaire et la présentation clinique [Picard *et al.*, 2015]. La présentation de ces maladies est très hétérogène, notamment en ce qui a trait à l'intensité des symptômes, mais aussi des points de vue de l'épidémiologie, de la pathophysiologie et du phénotype clinique [Albin et Cunningham-Rundles, 2014]. Cependant, à l'exception de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, tous ces déficits immunitaires sont permanents [Bonilla *et al.*, 2005].

Aux États-Unis, on estime la prévalence du déficit immunitaire primaire à un cas pour 1 200 personnes [Boyle et Buckley, 2007] et dans 83 % des cas, le diagnostic est associé à une anomalie dans la production ou la fonction des anticorps, avec ou sans atteinte au fonctionnement des autres composantes du système immunitaire. De fait, au Canada, ce

type d'anomalie est associée aux formes les plus fréquemment rapportées de déficit immunitaire primaire, soit l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome de DiGeorge, l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né et le déficit sélectif en IgA, qui représentaient, en 2015, respectivement 26,7 %, 25,5 %, 15,6 %, 8,8 % et 7,8 % de tous les patients atteints de déficit immunitaire primaire. Hormis le déficit sélectif en IgA, la prévalence canadienne de ces maladies dépasse leur prévalence mondiale, plus particulièrement l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, qui la même année représentaient globalement 2,6 % et 12,6 % de l'ensemble des patients [Modell *et al.*, 2016]. Parmi les formes les plus graves de déficit immunitaire primaire, le déficit immunitaire combiné grave est caractérisé par une dysfonction des anticorps combinée à un déficit en cellules T. Les enfants qui en sont atteints sont confrontés, dès leur première année de vie, à des infections graves et potentiellement mortelles. Or les auteurs d'une récente étude canadienne [Rozmus *et al.*, 2013] estiment l'incidence de cette maladie à 4,4 cas pour 100 000 naissances chez les enfants issus des Premières Nations, des Métis et des Inuits alors que l'incidence est estimée à 1,4 cas pour 100 000 naissances pour les autres enfants canadiens. Les lignes directrices pour le traitement des déficits immunitaires primaires sont présentées à la section 3.5.

Déficit immunitaire secondaire

Les immunodéficiences acquises, aussi désignées en tant que déficits immunitaires secondaires, sont des anomalies du système immunitaire causées par des facteurs externes, tels qu'une maladie ou un traitement médical. Les principales causes de déficits immunitaires secondaires sont les suivantes :

- la présence de certains cancers, tels que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome non-Hodgkinien à cellules B, ou le myélome multiple;
- des états de santé ayant provoqué une perte excessive d'immunoglobulines comme l'entéropathie exsudative, le syndrome néphrotique ou des brûlures graves;
- des infections virales, notamment celle par le virus de l'immunodéficience humaine;
- le recours à un greffe d'organe ou de moelle osseuse en cas de maladie grave;
- certains traitements médicamenteux, notamment des anticorps monoclonaux (dont le rituximab), des inhibiteurs de la tyrosine kinase (tels que l'imatinib et le dasatinib), des immunosuppresseurs ou des agents de chimiothérapie (notamment, les corticostéroïdes, qui peuvent être utilisés dans un cas comme dans l'autre) et des anticonvulsivants [Compagno *et al.*, 2014].

Le risque d'altération du système immunitaire, qu'il soit permanent ou transitoire, varie en fonction de la nature et du nombre d'éléments pouvant être mis en cause, des comorbidités ainsi que de certaines caractéristiques individuelles [Compagno et al., 2014]. Les options de traitement sont présentées à la section 3.5.

3.4 Avis des agences réglementaires

La mise en marché d'Hizentra[MC] a d'abord été approuvée par la FDA en 2010[83], puis par Santé Canada le 13 juillet 2011. Une nouvelle approbation de Santé Canada a été obtenue le 23 décembre 2014 à la suite d'un supplément à une présentation de drogue nouvelle qui avait pour objectif de permettre l'injection d'Hizentra[MC] quotidiennement ainsi qu'à toutes les deux semaines[84]. L'European Medicines Agency (EMA)[85], suivie de la United Kingdom Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)[86] et de l'agence française Haute Autorité de Santé (HAS)[87] l'ont également approuvé en 2011. De plus, Hizentra[MC] a été homologué par le gouvernement japonais en 2013[88], puis par le département de la santé du gouvernement australien, la Therapeutic Goods Administration (TGA) en 2014[89].

Les indications de traitement reconnues par les pays ayant homologué Hizentra[MC] sont présentées dans le tableau 1.

[83] Food and Drug Administration (FDA). Hizentra [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm202630.htm (consulté le 25 mai 2016).

[84] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 2 mai 2016).

[85] European Medecines Agency (EMA). Hizentra [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2011. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002127/human_med_001440.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 5 mai 2016).

[86] electronic Medicines Compendium (eMC). Hizentra 200 mg/ml solution for subcutaneous injection [site Web]. Leatherhead, Royaume-Uni : Datapharm Communications Limited; 2016. Disponible à : https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24659 (consulté le 17 juin 2016).

[87] Haute Autorité de Santé (HAS). HIZENTRA [site Web]. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1099607/fr/hizentra (consulté le 5 mai 2016).

[88] CSL Behring. CSL Behring Gains Approval to License Hizentra® in Japan for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Secondary Immunodeficiency [site Web]. Communiqué du 27 septembre 2013. Disponible à : http://www.cslbehring.com/newsroom/Hizentra-Approved-by-the-Japanese-MHLW?tabSelections=1255923338710&currentPage=1 (consulté le 17 juin 2016).

[89] Therapeutic Goods Administration (TGA). AusPAR: Normal human immunoglobulin [site Web]. Woden, Australie : TGA, Department of Health; 2014. Disponible à : https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-normal-human-immunoglobulin (consulté le 26 mai 2016).

Tableau 1 Avis des agences réglementaires concernant la mise en marché de Hizentra[MC]

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS RECONNUES
Santé Canada	Hizentra[MC] est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des IgG.
FDA	Hizentra[MC] est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire chez les adultes et chez les enfants de 2 ans et plus.
EMA, HAS, MHRA	Les indications thérapeutiques autorisées sont les suivantes : ▪ Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de déficits immunitaires primitifs tels que : – agammaglobulinémie et hypogammaglobulinémie congénitales; – déficit immunitaire commun variable; – déficit immunitaire combiné sévère; – déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes. ▪ Traitement de substitution dans le myélome ou la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes.
TGA (Australie)	Hizentra[MC] est indiqué à titre de traitement substitutif chez les adultes et les enfants atteints d'un déficit immunitaire primaire ou qui présentent une hypogammaglobulinémie symptomatique causée par une maladie ou un traitement.
Japon	Hizentra[MC] est indiqué pour le traitement d'un déficit immunitaire primaire et d'un déficit immunitaire secondaire.

Sources: Monographie de produit [CSL Behring Canada, 2016]; *Prescribing Information* [CSL Behring LLC, 2015]; site Web de l'eMC, https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24659 (consulté le 17 juin 2016); site Web de CSL Behring Global, http://www.cslbehring.com/newsroom/Hizentra-Approved-by-the-Japanese-MHLW?tabSelections=1255923338710&currentPage=1 (consulté le 17 juin 2016); site Web de la TGA, https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-normal-human-immunoglobulin (consulté le 26 mai 2016).
Abréviations: EMA : European Medicines Agency; eMC : electronic Medicines Compendium; FDA : Food and Drug Administration; HAS : Haute Autorité de Santé; MHRA : Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; TGA : Therapeutic Goods Administration.

3.5 Orientations d'autres organisations

Outre les instructions approuvées par les agences réglementaires concernées, aucune instruction spécifique à l'utilisation d'Hizentra[MC] n'a été repérée. Cependant, des directives portant sur l'usage de la thérapie de substitution des IgG pour le traitement des patients atteints de déficit immunitaire primaire ont été considérées.

Déficit immunitaire primaire

Le plus récent guide de pratique clinique concernant le diagnostic et la prise en charge du déficit immunitaire primaire [Bonilla *et al.*, 2015] résulte de travaux réalisés conjointement par l'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology. De façon générale, les recommandations concernant l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG ne mentionnent pas la voie d'administration. Des précisions à cet égard sont parfois ajoutées, lorsqu'il est question de situations ou de populations particulières, ou pour faire état de l'expérience clinique appuyant cette recommandation. D'emblée, la thérapie de substitution des IgG est recommandée pour le traitement de toutes les maladies associées à une réduction significative de la production d'anticorps, lesquelles sont, pour la plupart, regroupées dans

trois des neuf classes de déficit immunitaire primaire décrites par Picard et ses collaborateurs [2015]. Selon la maladie, d'autres considérations thérapeutiques s'appliquent, notamment en ce qui a trait au rôle de la thérapie de substitution des IgG ainsi que celui des autres options de traitement, le moment d'amorcer la thérapie et sa durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Par exemple, pour certaines formes graves associées à un risque élevé de mortalité, telles que le déficit immunitaire combiné grave, le traitement de prédilection pourrait notamment être la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Dans ces cas, la thérapie aux IgG est indiquée à titre de traitement de support en attendant la greffe, mais aussi après l'intervention, jusqu'à reconstitution du système immunitaire [Bonilla *et al.*, 2015].

Dans le cas de formes moins graves de déficit immunitaire primaire, notamment l'agammaglobulinémie liée au chromosome X et le déficit immunitaire commun variable, la thérapie de substitution des IgG est le traitement de première intention et doit être amorcée dès que le diagnostic est confirmé. Il est aussi recommandé de traiter les infections respiratoires de façon agressive, soit avec des doses d'antibiotiques plus élevées, l'usage simultané d'au moins deux molécules ou un traitement de plus longue durée [Bonilla *et al.*, 2015].

Pour d'autres maladies, telles que le déficit sélectif en IgA et le syndrome de DiGeorge, d'autres anticorps ou composantes du système immunitaire font défaut et la majorité des patients n'ont pas de déficit en IgG [Bonilla *et al.*, 2015]. Le traitement de substitution ne sera alors indiqué qu'à certaines conditions. Notons cependant que l'usage des préparations d'IgG en cas de déficit sélectif en IgA demeure controversé. Un taux normal d'IgG peut aussi être observé chez les patients atteints d'autres formes de déficit immunitaire. C'est le cas des personnes atteintes du déficit isolé en sous-classe d'IgG, c'est-à-dire qu'un déficit est observé pour une ou plusieurs sous-classes d'IgG, ou du déficit en anticorps spécifiques, caractérisé par une réponse immunitaire anormale des IgG. D'autres options de traitement s'offrent à ces patients et ce n'est qu'en cas de réponse insatisfaisante que la thérapie de substitution des IgG pourra être considérée. La pertinence de poursuivre le traitement avec les IgG devra être réévaluée périodiquement par la suite. Cette conduite est aussi recommandée pour le traitement des enfants présentant les symptômes caractéristiques de l'hypogammaglobulinémie transitoire du nouveau-né, ce diagnostic ne pouvant être confirmé qu'avec la normalisation des taux d'IgG [Bonilla *et al.*, 2015].

Un guide de pratique ayant pour objectif d'encadrer l'utilisation de la thérapie de substitution des IgG a été produit sur l'initiative du Canadian Blood Services et Le National Advisory Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010]. Les auteurs sont d'avis que du point de vue de l'efficacité, soit la réduction de la fréquence et de la durée des infections, les préparations d'immunoglobulines pour injection intraveineuse ou sous-cutanée sont équivalentes. Aussi, il est recommandé de tenir compte des préférences des patients lors du choix de la voie d'administration. Une fois le traitement amorcé, la dose d'IgG devrait être ajustée de façon à obtenir une concentration résiduelle en IgG d'au moins 7 g/l. En effet, la concentration d'IgG mesurée à la fin de l'intervalle posologique, soit juste avant une nouvelle dose, est reconnue en tant que marqueur intermédiaire de l'efficacité de cette thérapie. Il est donc conseillé de la vérifier à tous les 6 mois à 12 mois, ou plus fréquemment si le patient n'a pas atteint sa taille adulte. En dépit des résultats obtenus, l'ajustement de la dose doit également être fondé sur la réponse clinique au traitement.

Ainsi, une infection grave, une réduction insuffisante de la fréquence et de la gravité des infections, des réactions d'auto-immunité ou, chez les patients pédiatriques, un retard de croissance persistant devraient amener le clinicien à revoir la posologie du patient [Shehata *et al.*, 2010].

Déficit immunitaire secondaire

Aucun guide de pratique ou ligne directrice portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire. Dans une revue de littérature à ce propos, Compagno et ses collaborateurs [2014] soulignent le manque d'indications claires concernant l'usage des thérapies de substitution des IgG dans ces circonstances, considérant la variété d'états pathologiques pour lesquels la présence d'une hypogammaglobulinémie est un symptôme intrinsèque ou une conséquence. Cet aspect de la maladie est généralement abordé dans les lignes directrices de traitement propres à chacune de ces pathologies.

Selon l'EMA [2015], lorsque l'efficacité d'une préparation sous-cutanée d'IgG pour le traitement des déficits immunitaires primaires est démontrée de façon adéquate, son utilisation doit être également autorisée pour d'autres indications reconnues, soit pour le traitement :

- des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes, chez qui l'usage prophylactique d'antibiotiques est inefficace ou contre-indiqué;
- des patients atteints de myélome multiple présentant une hypogammaglobulinémie et des infections bactériennes fréquentes;
- des patients devant recevoir, ou ayant reçu, une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et qui présentent une hypogammaglobulinémie.

Aperçu de l'utilisation des préparations d'immunoglobulines au Canada

En 2005, le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle a élaboré des recommandations sur le recours aux préparations d'IgG pour injection intraveineuse au Québec. Cependant il n'existe actuellement aucune règle entourant l'utilisation des préparations pour injection sous-cutanée [INESSS, 2014].

Le British Columbia Provincial Blood Coordinating Office [BCPBCO, 2009] autorise l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des patients présentant un diagnostic confirmé d'hypogammaglobulinémie (soit des niveaux réduits d'IgG total ou de sous-classes d'IgG, ainsi qu'une réponse immunitaire inadéquate à la vaccination) et des infections bactériennes fréquentes. Tout récemment, le Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program [NSPBCP, 2016], a publié une mise à jour de ses recommandations sur l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée dans les provinces atlantiques. Ce guide de pratique, issu d'une collaboration entre le Nouveau-Brunswick, la Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard ainsi que Terre-Neuve-et-Labrador, permet l'utilisation des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée pour le traitement des adultes et des enfants atteints de déficit immunitaire (déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire) chez qui le traitement de substitution des IgG est requis. Quant aux règles provinciales entourant l'ajustement de la posologie, elles correspondent en grande partie aux recommandations du National Advisory

Committee on Blood and Blood Products [Shehata *et al.*, 2010].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication d'Hizentra[MC] combine le fractionnement à l'éthanol froid, le fractionnement à l'acide octanoïque et la chromatographie à échange d'anions. Le fractionnement à l'acide octanoïque est couplé à une filtration en profondeur en présence d'adjuvant de filtration afin d'éliminer les virus enveloppés. Viennent ensuite les étapes spécifiques de réduction virale, soit :

- une incubation à un pH de 4 pour inactiver les virus avec enveloppe ainsi que le parvovirus B19 [Boschetti *et al.*, 2004];
- une filtration virale pour éliminer, par exclusion de taille (jusqu'à 20 nanomètres, environ), les virus avec ou sans enveloppe;
- une étape de filtration en profondeur additionnelle afin d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et de réduire la présence de virus [CSL Behring Canada, 2016].

Des études *in vitro* ont été menées afin d'évaluer l'efficacité de ces procédures à inactiver ou à éliminer les virus avec et sans enveloppe. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus de fabrication d'Hizentra[MC]

ÉTAPES DU PROCESSUS DE FABRICATION	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (log_{10})					
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	VMS [VB19]
Fractionnement*	≥ 4,6†	≥ 6,3†	≥ 6,0†	> 7,4†	1,0‡	1,4‡
Incubation à pH 4	≥ 5,4	≥ 5,9	4,6	> 7,8	s.o.	[> 5,3]‖
Filtration en profondeur	≥ 5,3	≥ 6,3	2,1	3,0	4,2	2,2
Filtration virale	≥ 4,6	≥ 5,5	≥ 4,2§	> 5,9	≥ 4,8§	≥ 5,5
Réduction totale	≥ 15,3	≥ 17,7	≥ 10,9	> 16,7	≥ 9,0	≥ 7,7

Source : Adapté de la monographie d'Hizentra[MC] [CSL Behring Canada, 2016].
Abréviations : VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (modèle pour le VIH-1 et le VIH-2); VPR : virus de la pseudo-rage (modèle pour les virus à ADN enveloppés incluant le virus de l'hépatite B); VDVB : virus de la diarrhée virale des bovins (modèle du virus de l'hépatite C et d'autres virus à ARN enveloppés); VNO : virus du Nil occidental; VEMC : virus de l'encéphalomyocardite (modèle pour les virus à ARN non-enveloppés incluant le VHA); VMS : virus minute de la souris (modèle pour les virus à ADN non-enveloppés incluant le parvovirus humain B19); VB19 : parvovirus B19; s.o. : sans objet.
* Fractionnement à l'acide octanoïque. La chromatographie à échange d'anions fait partie du procédé de fabrication d'Hizentra[MC], mais cette étape n'a pas été validée en tant qu'étape de la réduction virale.
† L'étape de fractionnement à l'acide octanoïque comprend une filtration en profondeur et les résultats de cette étape recoupent partiellement ceux de l'étape de filtration en profondeur. C'est pourquoi les résultats de cette étape n'ont pas été inclus dans le calcul de la réduction totale de la charge virale.
‡ Les valeurs de réduction de moins de 1,5 log_{10} ne sont pas considérées importantes et n'ont pas été incluses dans le calcul de réduction totale de la charge virale.
§ Les validations ont été effectuées avec deux filtres d'élimination virale différents (Pall DV20 et Sartorius Virosart). Les valeurs présentées sont celles du résultat le moins favorable.
‖ Cette valeur n'est pas incluse dans le calcul de réduction totale de la charge virale.

Selon l'EMA [1996], une étape d'inactivation virale est jugée efficace lorsqu'un facteur de réduction de la charge virale de 4 $\log_{10}$ ou plus est obtenu. Considérant les résultats obtenus pour l'ensemble des procédures, le processus de fabrication d'Hizentra[MC] permet l'inactivation de plusieurs virus enveloppés et non-enveloppés.

De plus, Stucki et ses collaborateurs [2008] ont évalué la capacité du procédé de fabrication d'Hizentra[MC] (semblable à celui de Privigen[MC], une formulation d'IgG pour injection intraveineuse) à réduire la charge infectieuse d'un agent expérimental d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considéré comme un modèle des agents de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)[90]. Les résultats démontrent que l'étape de fractionnement à l'acide octanoïque (couplé à une filtration en profondeur à pH faible en présence d'adjuvant de filtration) est associée à une réduction de la charge virale de plus de 6,4 $\log_{10}$, alors que des réductions de 2,6 $\log_{10}$ et de plus de 5,8 $\log_{10}$ sont mesurées pour les étapes de filtration en profondeur à pH neutre et de filtration virale, respectivement [Stucki *et al.*, 2008].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Les flacons d'Hizentra[MC] peuvent être entreposés pour une période de 30 mois à des températures allant de 2°C à 25°C [CSL Behring Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Hizentra[MC] ne doit pas être congelé et doit être conservé dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. De plus, il est recommandé de ne pas agiter le flacon. Une fois le flacon ouvert, la solution d'Hizentra[MC] doit être administrée dès que possible puisque celle-ci ne contient aucun agent de conservation [CSL Behring Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La dose hebdomadaire recommandée d'Hizentra[MC] est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel, soit le quart de la dose mensuelle recommandée pour un traitement de substitution des IgG (0,4 à 0,8 g/kg, c'est-à-dire de 2 à 4 ml/kg).

Dans la mesure où la dose hebdomadaire totale est maintenue, n'importe quel schéma posologique allant d'une injection quotidienne jusqu'à une injection à toutes les deux semaines peut être utilisé et se traduira par un taux sérique d'IgG systémique comparable à celui d'un précédant traitement avec une préparation d'IgG pour injection intraveineuse ou d'un traitement hebdomadaire avec Hizentra[MC].

La dose peut être modifiée avec le temps en vue d'obtenir la réponse clinique et les taux sériques d'IgG désirés. Toutefois, la réponse clinique du patient devrait être la principale considération lors d'une modification posologique [CSL Behring Canada, 2016].

[90] Il s'agit de la souche 263K adaptée au hamster. Les résultats de réduction virale sont pour la préparation d'homogénat de cerveau et ont été mesurés selon la méthode de quantification décrite par Gregori et ses collaborateurs [2004].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Hizentra[MC] est une solution d'IgG humaines prête à l'emploi et son utilisation ne requiert aucune reconstitution.

Notons qu'Hizentra[MC] est une solution pour injection sous-cutanée qui ne doit pas être injectée dans un vaisseau sanguin. Hizentra[MC] peut être injecté par voie sous-cutanée au niveau de l'abdomen, des cuisses, des bras, de la partie supérieure des jambes ou sur la partie latérale des hanches. La dose d'Hizentra[MC] peut être répartie sur plus d'un site d'injection à la fois. La distance recommandée entre les sites d'injection est d'au moins 5 cm.

Lors de la première injection, le volume initial maximum par site d'injection ne doit pas dépasser 15 ml et le débit maximal recommandé est de 15 ml par heure et par site.

Après 4 injections, le volume peut être augmenté à un maximum de 25 ml et le débit peut être augmenté jusqu'à 34 ml par heure et par site, selon la tolérance du patient [CSL Behring Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

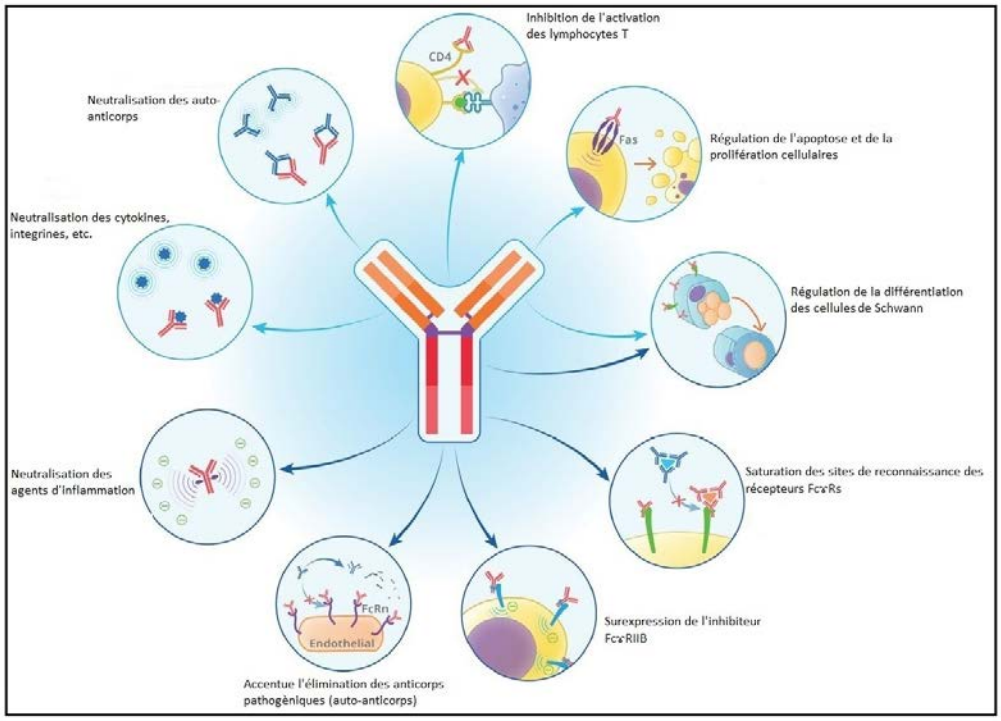
7.1 Mode d'action

Les IgG sont les molécules effectrices principales de la réponse immunitaire humorale. Leur capacité de protection contre les agents pathogènes ou leurs produits toxiques fait intervenir trois modes d'action principaux :

- La liaison de leur fragment Fab (de l'anglais *Fragment antigen-binding*) à un antigène restreint son accès aux cellules.
- Elles induisent l'opsonisation en s'attachant à la surface d'un agent pathogène ou d'une particule étrangère. De ce fait, leur fragment Fc (fragment cristallisable) se lie aux récepteurs spécifiques des cellules phagocytaires et les active afin de détruire l'agent pathogène.
- L'activation du complément à l'aide du fragment Fc renforce la phagocytose des agents pathogènes ou favorise la destruction directe de certaines bactéries.

L'ensemble des mécanismes biologiques impliqués dans la défense immunitaire induite par les IgG est présenté à la figure 1.

Figure 1 Illustration des mécanismes dérivés des immunoglobulines G pendant le traitement de maladies auto-immunes



Source : Adaptée de Nikolov [2016].

Hizentra[MC] contient un large spectre d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents bactériens et viraux. La répartition des sous-classes d'IgG dans ce produit ressemble à celle du plasma humain. Le procédé de fabrication d'Hizentra[MC] fait en sorte que les fonctions des fragments Fab et Fc soient préservées puisque les protéines ne sont pas soumises à la chaleur ni à une modification enzymatique ou chimique [CSL Behring Canada, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique des IgG à l'état d'équilibre lors du traitement avec Hizentra[MC], par voie sous-cutanée, a été évalué lors d'un essai de phase III réalisé en Europe [Jolles *et al.*, 2011]. La méthodologie de cette étude est présentée à la section 8.1. Les principaux résultats provenant de l'analyse pharmacocinétique sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Paramètres pharmacocinétiques des IgG à l'état d'équilibre lors du traitement avec Hizentra[MC] chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire [Jolles *et al.*, 2011]

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES Moyenne géométrique	IMMUNOGLOBULINES G
	HIZENTRA[MC] (N = 23) **Dose moyenne : 118,7 mg/kg/sem.***
ASC_T (g x jours/l)	53,70
C_{max} (g/l)	8,26
T_{max} (jours)	2,06

Abréviations : ASC_T : aire sous la courbe de concentration en fonction du temps jusqu'à la dernière concentration quantifiable; C_{max} : concentration maximale observée; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximale observée.

* L'analyse, réalisée durant la semaine 28 de l'essai d'efficacité porte sur la population *per protocol PK* (PPK), soit les patients qui rencontrent les exigences du protocole. La dose indiquée est la dose hebdomadaire moyenne observée à la fin de l'étude pour la population en intention de traiter (ITT), soit les patients ayant participé à l'essai d'efficacité (N = 46). L'étendue des valeurs est le 117,0 mg/kg à 120,7 mg/kg.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'utilisation d'Hizentra[MC], en tant que traitement de substitution chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire, s'appuie principalement sur les résultats de deux études prospectives de phase III [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010]. Deux autres publications sont associées à ces études : l'une présente les données de prolongation de ces deux études [Jolles *et al.*, 2014] et l'autre, les résultats de sous-analyses [Borte *et al.*, 2011].

En support à l'utilisation de schémas posologiques n'ayant pas été évalués lors des études de phase III, dont l'injection quotidienne d'Hizentra[MC], les résultats d'une étude portant sur un modèle pharmacocinétique [Sidhu *et al.*, 2014] sont présentés. Un modèle pharmacocinétique comparable est le sujet d'une autre étude [Landersdorfer *et al.*, 2013] qui porte sur son injection à toutes les deux semaines. Celles-ci sont présentées à la section 8.4.

Six analyses rétrospectives des dossiers médicaux ont été portées à l'attention de l'INESSS.

- L'une porte sur une population d'enfants âgés de moins de 5 ans [Patel *et al.*, 2015].
- Une autre porte sur une population de patients âgés de 65 ans et plus [Stein *et al.*, 2011].
- Quatre études [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Shapiro, 2010] portent sur une méthode d'injection rapide d'IgG par voie sous-cutanée.

Cependant, ces études n'ont pas été retenues en raison du faible niveau de preuve associé à ce type de devis. De plus, l'INESSS a constaté que :

- Cinq de ces études ont été réalisées dans un seul centre, soit le lieu de travail de l'auteur principal [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Stein *et al.*, 2011; Shapiro, 2010].
- L'une de ces études a évalué une autre préparation d'IgG par voie sous-cutanée, mais ne porte pas sur Hizentra[MC] [Shapiro, 2010]. Dans une autre, seulement 19 % de la population à l'étude utilise Hizentra[MC] [Stein *et al.*, 2011].
- Les résultats d'innocuité, de tolérabilité ainsi que les mesures sériques d'IgG sont présentés de sorte qu'on ne puisse dissocier l'effet d'Hizentra[MC] de celui d'une autre

préparation d'IgG par voie sous-cutanée [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c].

- Les résultats sont de nature descriptive et n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Stein *et al.*, 2011; Shapiro, 2010].
- La méthode d'analyse des données n'est pas suffisamment détaillée, la taille de la population n'est pas justifiée et la puissance de la comparaison n'est pas divulguée [Patel *et al.*, 2015].
- Les résultats ont été obtenus dans des conditions d'injection qui ne sont pas celles recommandées pour Hizentra[MC] [Shapiro, 2013a; Shapiro, 2013b; Shapiro, 2013c; Shapiro, 2010].

Aucune étude clinique portant spécifiquement sur le traitement des déficits immunitaires secondaires n'a été repéré lors de la recherche documentaire.

8.1 Déficit immunitaire primaire

Les devis des deux études principales, ou pivot [Jolles *et al.*, 2011; Hagan *et al.*, 2010], se ressemblent : il s'agit d'essais ouverts et sans comparateur ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'injections hebdomadaires d'Hizentra[MC] chez des patients âgés de deux ans et plus atteints de déficit immunitaire primaire. Pour être admissibles, les patients devaient recevoir depuis au moins 6 mois (3 mois dans le cas de l'étude de Hagan [2010]) un traitement de substitution des IgG par voie intraveineuse ou sous-cutanée[91] et avoir obtenu durant cette période au moins 3 mesures de concentration résiduelle d'IgG sérique de 5 g/l ou plus. Chaque étude a débuté par une période d'ajustement et de sevrage (*wash-in/wash-out*) de 12 semaines permettant d'atteindre l'état d'équilibre du traitement avec Hizentra[MC] et d'éliminer toute trace des médicaments précédents.

Étude pivot européenne

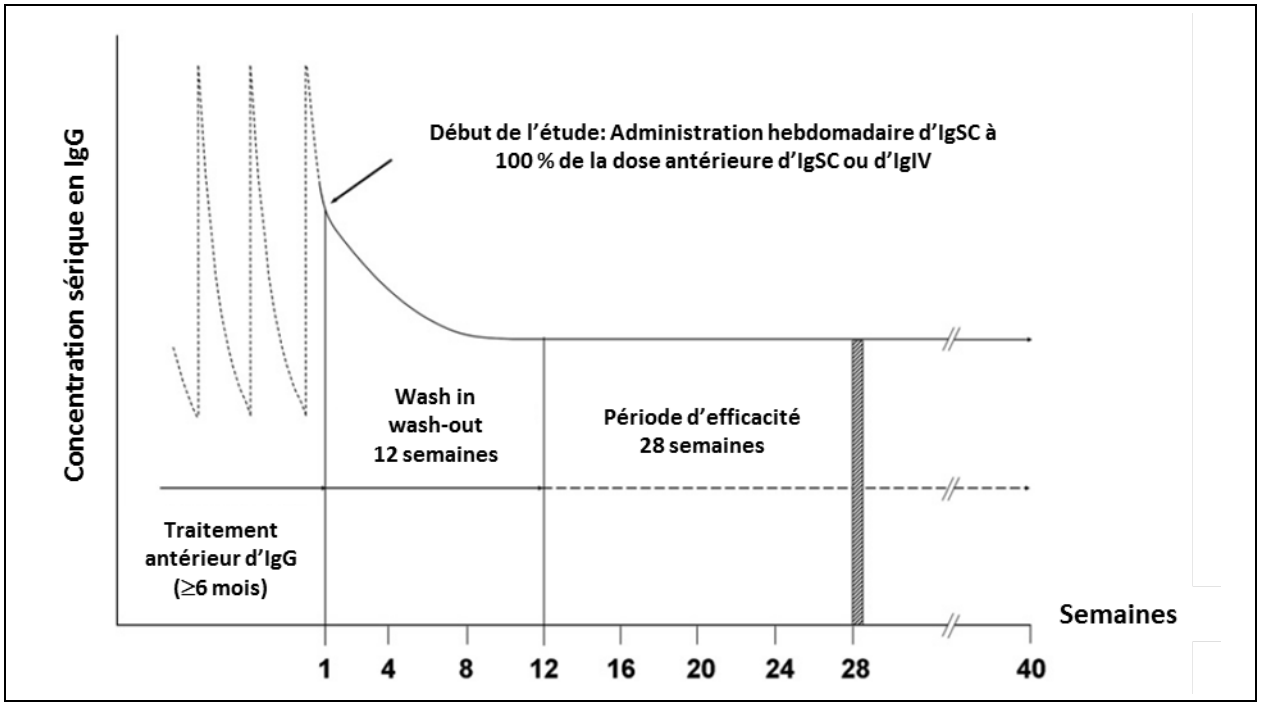
L'étude de Jolles [2011], d'une durée totale de 41 semaines, a été réalisée dans plusieurs centres européens et regroupe des patients âgés de 2 ans à 65 ans[92] répondant aux critères diagnostiques définis par le Pan-American Group for Immunodeficiency (PAGID) et la European Society for Immunodeficiencies (ESD) [Conley *et al.*, 1999] pour le déficit immunitaire commun variable ou l'agammaglobulinémie liée au chromosome X, ou qui sont atteints d'agammaglobulinémie autosomique récessive[93].

Durant la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines, les patients ont reçu, en remplacement de leur médicament habituel, des doses équivalentes d'Hizentra[MC] réparties en injections hebdomadaires. Durant cette période, la dose d'IgG pouvait être ajustée pour maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique supérieure ou égale à 5 g/l. À l'exception de raisons médicales, aucun autre ajustement n'a été permis par la suite, durant l'essai d'efficacité de 28 semaines (semaines 12 à 40). Le paramètre d'évaluation principal était la comparaison, par rapport aux valeurs initiales, de la concentration résiduelle d'IgG sérique mesurée avant les injections des semaines 12 à 17, lorsque l'état d'équilibre avec

[91] La posologie devait être stable et correspondre à une dose mensuelle 0,2 mg/kg à 0,8 mg/kg, répartie en administrations hebdomadaires, par voie sous-cutanée, ou en administrations à toutes les 3 ou 4 semaines par voie intraveineuse.
[92] Les patients recrutés dans les sites du Royaume-Uni étaient âgés de 16 ans à 65 ans.
[93] Le critère diagnostique pour l'agammaglobulinémie autosomique récessive n'est pas précisé.

Hizentra[MC] était atteint[94]. Le devis de cette étude, présenté dans la figure 2, ainsi que le choix du paramètre d'évaluation principal, est fondé sur les recommandations de l'EMA [2002] pour la commercialisation d'un tel produit.

Figure 2 Plan de l'étude de Jolles et ses collaborateurs [2011]



Source : Figure adaptée de Jolles et ses collaborateurs [2011].

Notons que ces recommandations ont depuis été remplacées. Selon les plus récentes lignes directrices de l'EMA [2015], ainsi que celles de la FDA [2008], l'efficacité d'une préparation d'IgG est démontrée lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 99 % est inférieure à 1,0 pour le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient[95].

Il était permis d'injecter Hizentra[MC], par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 25 ml par site. Durant l'essai d'efficacité, la vitesse d'injection pouvait être augmentée jusqu'à 35 ml par heure, si bien toléré. Outre les résultats de l'analyse pharmacocinétique, présentés à la section 7.2, les principaux résultats de cette étude figurent au tableau 4.

[94] Les mesures de concentration résiduelles d'IgG sérique obtenues avant les injections 12 à 17 étaient comparées de façon descriptive avec celles obtenues avec les traitements antérieurs, au cours des 3 à 6 mois précédents.
[95] Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C.

Tableau 4 Principaux résultats de l'étude de Jolles et ses collaborateurs [2011]

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	HIZENTRA[MC] (N = 46)
Paramètre d'efficacité primaire*	
Concentration résiduelle d'IgG sérique (g/l) Moyenne† (écart-type)	
▪ valeur initiale‡	7,49 (1,570)
▪ semaines 12 à 17§	8,10 (1,443)
▪ semaines 12 à 41‖	8,10 (1,340)
Paramètres d'efficacité secondaire*	
Taux annuel¶ d'infections bactériennes graves**/patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0 [0,192]
Taux annuel¶ par patient pour les : Moyenne (IC95 %)	
▪ épisodes d'infection *(toutes)*	5,18 (4,305 à 6,171)
▪ jours d'absence‡‡ pour infection	8,00 (n.d.)
▪ jours d'hospitalisation pour infection	3,48 (n.d.)
▪ jours de prise d'antibiotique pour infection ou prophylaxie	72,75 (n.d.)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; n.d. : résultat non disponible.
* Analyse descriptive portant sur la population en intention de traiter (ITT), soit les patients ayant participé à l'essai d'efficacité (N = 46)
† Moyenne des valeurs médianes individuelles issues de l'agrégation des résultats de plusieurs mesures
‡ Agrégation des données de 3 mesures prises entre 3 mois et 6 mois précédant l'étude
§ Agrégation des données de 6 mesures prises juste avant les injections des semaines 12 à 17
‖ Agrégation des données des 12 mesures prises juste avant les injections des semaines 12 à 17, 20, 24, 28, 32, 36 et 40
¶ Nombre moyen d'évènements observés divisé par le nombre de patients-année traités
** Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C
‡‡ Le patient ne peut pas se présenter à son travail ou à l'école, ou n'est pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles

Sur les 51 patients caucasiens ayant été sélectionnés pour cette étude et qui ont pris part à la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines, 46 patients l'ont terminée[96] et ont débuté l'essai d'efficacité de 28 semaines avec Hizentra[MC]. L'analyse d'efficacité porte sur cette population de 46 patients, âgés de 3 ans à 60 ans, incluant 17 enfants de moins de 12 ans et 5 adolescents de moins de 16 ans. Environ 67 % d'entre eux sont des hommes. Ces patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable, d'agammaglobulinémie liée au chromosome X ou d'agammaglobulinémie autosomique récessive dans des proportions de 61 %, 37 % et de 2 %, respectivement. Environ 59 % d'entre eux utilisaient au préalable un traitement de substitution des IgG par voie intraveineuse. Trois patients n'ont pas terminé l'essai avec Hizentra[MC] et ont abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable [Jolles *et al.*, 2011].

Les résultats ont montré que les concentrations résiduelles sériques d'IgG obtenues avant l'étude, durant la période d'évaluation du paramètre d'évaluation principal et par la suite sont numériquement comparables. Ceci porte à croire que l'effet des traitements antérieurs a été préservé lors de la transition vers Hizentra[MC] et que cet effet s'est maintenu tout au long de l'étude. De plus, ces résultats ont montré qu'Hizentra[MC] permet de maintenir la concentration sérique d'IgG entre deux doses au-delà du seuil minimal de 5 g/l prévu au protocole [Jolles *et al.*, 2011].

[96] Deux patients ont retiré leur consentement; les trois autres abandons sont pour cause d'effets indésirables.

Au regard des nouvelles exigences règlementaires, les auteurs n'ont rapporté aucune infection bactérienne grave, telle que définie par la FDA [2008], lors de l'essai d'efficacité de 28 semaines. Bien que ces résultats ne soient pas supportés par une analyse statistique, le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé avec Hizentra[MC] se situait sous la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année. Cependant, notons qu'une infection bactérienne grave, une pneumonie, a été rapportée durant la période d'ajustement et de sevrage chez une jeune fille de 5 ans atteinte de déficit immunitaire commun variable qui avant l'étude, présentait de fréquents épisodes de pneumonie grave et persistante, une atteinte pulmonaire importante et de nombreuses comorbidités. Par la suite, durant l'essai d'efficacité, deux effets indésirables graves, soit un épisode de fièvre, et quelques semaines plus tard, une autre pneumonie, ont été rapportés chez cette même patiente. Considérant l'historique médical de la patiente, les cliniciens ont jugé que ce nouvel épisode de pneumonie était en fait une exacerbation aiguë de la première pneumonie et cet évènement n'a pas été considéré comme étant une nouvelle infection bactérienne grave. Cette jeune fille a terminé l'étude comme prévu. Cependant, son état a continué à se détériorer et elle est décédée 2 mois plus tard [Jolles *et al.*, 2011].

Les patients utilisaient, en moyenne, une dose de 118,7 mg/kg par semaine. La vitesse d'injection était de 25,3 ml par heure[97], mais pour 39,8 % et 51,7 % des injections, le débit était plus élevé que 25 ml par heure et de 15 ml à 25 ml par heure, respectivement. La moyenne des valeurs individuelles médianes pour la durée d'une injection est de 1,27 heures [Jolles *et al.*, 2011].

Du point de vue de l'innocuité, l'analyse porte sur la population traitée, c'est-à-dire les 51 patients ayant reçu un traitement avec Hizentra[MC]. À l'exception d'un seul, tous les patients ont rapporté au moins un effet indésirable et la moitié d'entre eux ont rapporté une réaction locale associée à l'injection d'Hizentra[MC]. Ce terme englobe une variété de réactions telles que l'érythème, l'œdème, le prurit, la douleur ou l'inconfort. Cependant, près de 93 % des injections ont été administrées sans qu'une réaction locale n'ait été rapportée. Mis à part les réactions locales et les infections, les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Hizentra[MC] sont, notamment, les céphalées, le prurit, la fatigue, la fièvre, l'érythème, l'inconfort abdominal, l'urticaire et l'hypothermie. Presque tous ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'injection d'Hizentra[MC]. Cinq patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave, pour un total de 7 évènements qui, de l'avis des auteurs, ne sont pas attribuables au traitement. De plus, des résultats positifs au test de Coombs ont été rapportés chez 5 patients. Cependant, considérant les résultats des autres tests de laboratoire, aucun cas d'hémolyse n'est observé [Jolles *et al.*, 2011].

Les résultats de l'étude de Jolles [2011] ont fait l'objet d'une analyse de sous-groupe ayant pour but de comparer les résultats d'efficacité et d'innocuité obtenus pour les enfants et les adultes [Borte *et al.*, 2011]. Il s'agit d'une analyse *a posteriori* qui ne dispose pas de la puissance nécessaire pour appuyer ses comparaisons. Cependant, les résultats portent à croire qu'Hizentra[MC] serait aussi efficace et bien toléré par les patients atteints de déficit immunitaire primaire de tous les groupes d'âge.

[97] Il s'agit d'une moyenne des valeurs médianes.

Étude pivot américaine

L'essai de Hagan [2010], réalisé dans plusieurs centres aux États-Unis, est d'une durée totale de 15 mois. La population à l'étude inclut des patients âgés de 2 ans à 75 ans atteints de déficit immunitaire commun variable (selon les critères diagnostiques du PAGID et de la ESD [Conley *et al.*, 1999]) ou, de l'opinion du médecin, d'agammaglobulinémie liée au chromosome X[98].

Lors de la période de sevrage et d'ajustement de 12 semaines, pour remplacer le traitement habituel, les investigateurs ont sélectionné une dose d'Hizentra[MC] correspondant à 130 % de la dose utilisée avant l'étude et répartie en injections hebdomadaires. Durant cette période, la dose d'IgG peut être ajustée pour maintenir une concentration résiduelle d'IgG sérique supérieure ou égale à 5 g/l. À l'exception de raisons médicales, aucun autre ajustement n'est permis par la suite, durant l'essai d'efficacité de 12 mois. Le paramètre d'évaluation principal est le taux annuel d'infections bactériennes graves[99] par patient. Ce choix est fondé sur les recommandations de la FDA [2008] et de l'EMA [2010] quant à l'évaluation de l'efficacité des préparations IgG. L'efficacité du traitement est démontrée lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 99 % est inférieure à 1,0 pour le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient [Hagan *et al.*, 2010].

Durant l'essai d'efficacité, il était permis d'administrer Hizentra[MC], par voie sous-cutanée, à des volumes allant jusqu'à 25 ml par site. Si bien tolérée, la vitesse d'injection pouvait être augmentée jusqu'à 25 ml/h par site. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 Principaux résultats de l'étude de Hagan et ses collaborateurs [2010]

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	HIZENTRA[MC] (N = 38)
Paramètre d'efficacité primaire*	
Taux annuel† d'infections bactériennes graves‡/patient [Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %]	0 [0,132]
Paramètres d'efficacité secondaire*	
Taux annuel† par patient pour les : Moyenne (IC95 %)	
▪ épisodes d'infection *(toutes)*	2,76 (2,235 à 3,370)
▪ jours d'absence§ pour infection	2,06 (n.d.)
▪ jours d'hospitalisation pour infection	0,2 (n.d.)
▪ jours de prise d'antibiotique *(pour traitement ou prophylaxie)*	48,5 (n.d.)
Concentration résiduelle d'IgG sérique (g/l) Moyenne‖ (écart-type)	12,53 (3,21)

Abréviations : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; IgG : immunoglobulines G; n.d. : résultat non disponible.
* Analyse portant sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), soit les patients inclus dans l'essai d'efficacité (N = 38)
† Nombre moyen d'évènements observés divisé par le nombre de patients-année traités
‡ Diagnostic des infections bactériennes graves selon le critère de la FDA, présenté à l'Annexe C
§ Le patient ne peut pas se présenter à son travail ou à l'école, ou n'est pas en mesure d'accomplir ses activités quotidiennes habituelles
‖ Valeur moyenne durant l'essai d'efficacité

[98] Le critère diagnostique pour l'agammaglobulinémie liée au chromosome X n'est pas précisé.
[99] Selon le critère diagnostique de la FDA, présenté à l'Annexe C

Sur les 49 patients ayant été sélectionnés pour cette étude et qui ont pris part à la période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines[100], 38 patients l'ont terminée et ont débuté l'essai d'efficacité de 12 mois avec Hizentra[MC]. L'analyse d'efficacité porte sur la population de 38 patients, âgés de 5 ans à 72 ans, incluant 3 enfants de moins de 12 ans et 3 adolescents de moins de 16 ans. Environ 45 % d'entre eux sont des hommes. Ces patients sont atteints de déficit immunitaire commun variable et d'agammaglobulinémie liée au chromosome X dans des proportions de 95 % et de 5 %, respectivement. Vingt-huit patients ont terminé l'essai d'efficacité : 6 patients ont retiré leur consentement, 3 patients ont été exclus de l'étude et un patient a été perdu de vue [Hagan *et al.*, 2010].

L'efficacité d'Hizentra[MC] est démontrée puisque le taux annuel d'infections bactériennes graves par patient observé dans ce groupe se distingue favorablement de la valeur de référence de 1,0 épisode par patient-année. En fait, aucune infection bactérienne grave n'a été rapportée durant l'essai d'efficacité [Hagan *et al.*, 2010].

Par ailleurs, les patients utilisaient, en moyenne, une dose de 179,6 mg/kg à 224,3 mg/kg par semaine. La vitesse moyenne d'injection était de 39,1 ml/h, la durée médiane d'injection était de 2 heures. Du point de vue de l'innocuité, l'analyse porte sur la population traitée, c'est-à-dire les 49 patients ayant reçu un traitement avec Hizentra[MC]. Tous les patients ont rapporté au moins un effet indésirable et tous les patients ont rapporté au moins une réaction au site d'injection. Ce terme englobe une variété de symptômes, tels que l'érythème, l'œdème, le prurit, la douleur ou l'inconfort. À l'exception des réactions locales et les infections, les effets indésirables les plus souvent attribués au traitement avec Hizentra[MC] sont, notamment, les céphalées, les vomissements, la douleur, la fatigue, la diarrhée, l'inconfort abdominal, et la nausée. Presque tous ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'injection. Sept patients ont rapporté au moins un effet indésirable grave, pour un total de 10 évènements qui, de l'avis des auteurs, ne sont pas attribuables au traitement. Aucun décès n'a été rapporté durant cette étude [Hagan *et al.*, 2010].

Des résultats positifs au test de Coombs ont été rapportés chez 5 patients et une diminution transitoire du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus a été observée chez 5 autres patients. Cependant, considérant les résultats des autres tests de laboratoire, aucun cas d'hémolyse n'a été observé [Hagan *et al.*, 2010].

Prolongation des études pivot européenne et nord-américaine

La publication de Jolles et ses collaborateurs [2014] présente les résultats du suivi à long terme des patients des études précédentes, pour une durée médiane d'observation totale de 148 semaines pour l'étude européenne et de 87 semaines pour l'étude nord-américaine. En effet, parmi les patients ayant terminé les essais d'efficacité, 40 patients européens et 21 patients nord-américains ont pu poursuivre le traitement avec Hizentra[MC]. En dépit des nombreuses limites inhérentes à ce type d'étude, les résultats laissent supposer que l'efficacité et l'innocuité d'Hizentra[MC] sont préservés à plus long terme [Jolles *et al.*, 2014].

[100] Huit patients ont retiré leur consentement, deux patients ont abandonné pour cause d'effets indésirables et un patient a été disqualifié en raison de tests de laboratoire.

8.2 Déficit immunitaire secondaire

Aucun élément n'a été fourni pour appuyer l'indication d'Hizentra[MC], en tant que traitement de substitution des IgG chez des patients atteints de déficit immunitaire secondaire.

8.3 Prévention de l'hémolyse

Par ailleurs, le procédé de fabrication d'Hizentra[MC] inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité ayant pour objectif de réduire spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) [CSL Behring Canada, 2016]. En effet, de rares cas d'anémie hémolytique ont été associés à l'utilisation d'IgG pour injection intraveineuse. L'un des moyens mis en œuvre pour prévenir ce problème consiste à réduire la concentration d'isoagglutinines dans les préparations d'IgG [Romberg *et al.*, 2015]. Cependant, le lien entre les concentrations d'isoagglutinines et les évènements hémolytiques n'a pas été clairement établi [Berg *et al.*, 2015].

8.4 Autres considérations d'efficacité

À l'appui de l'utilisation de schémas posologiques n'ayant pas été évalués lors des études de phase III, notamment l'injection quotidienne d'Hizentra[MC], les résultats d'une étude ayant pour objectif de prédire la cinétique des concentrations d'IgG selon différents scénarios posologiques à l'aide d'un modèle pharmacocinétique [Sidhu *et al.*, 2014] sont présentés. Les résultats de ce modèle portent à croire que le profil cinétique d'Hizentra[MC], lorsque la dose hebdomadaire est répartie en 2 à 7 injections par semaine, ressemble à celui obtenu à la suite d'une injection hebdomadaire. Un modèle pharmacocinétique comparable, mais portant sur des injections à toutes les deux semaines, fait l'objet d'une autre étude [Landersdorfer *et al.*, 2013]. Les résultats de cette modélisation montrent que le profil cinétique d'Hizentra[MC], lorsqu'administré à toutes les deux semaines, à une dose équivalant à deux doses hebdomadaires, ressemble à celui obtenu à la suite d'une injection hebdomadaire. Santé Canada a accepté les résultats de ces études et autorisé le changement de posologie[101], tel que mentionné à la section 3.4. Notons qu'un nouvel essai clinique visant à confirmer les résultats de ces modélisations figure au registre des essais clinique américain[102].

8.5 Autres considérations d'innocuité

L'utilisation de préparations d'immunoglobulines comporte des mises en garde au sujet :

- de la possibilité qu'elles contiennent des agents infectieux pouvant causer des maladies;
- de la possibilité qu'elles contiennent des anticorps pouvant se comporter comme des hémolysines et, le cas échéant, provoquer de l'hémolyse, soit la destruction de globules rouges et, dans de rares cas, de l'anémie hémolytique;
- des cas de méningite aseptique ayant été recensés lors de leur utilisation;

[101] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 2 mai 2016).
[102] ClinicalTrials.gov. Study of Immune Deficiency Patients Treated With Subcutaneous Immunoglobulin (IgPro20, Hizentra®) on Weekly and Biweekly Schedules [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2016. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711228 (consulté le 30 septembre 2016).

- du risque de syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (SRPT);
- de la possibilité de réduire l'efficacité de vaccins vivants atténués, notamment ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole ou la varicelle et ce, pendant une période allant de six semaines à trois mois, voire même un an lorsque des doses élevées sont administrées;
- la possibilité que l'utilisation d'immunoglobulines interfère avec des tests sérologiques de dépistage d'anticorps viraux;
- la possibilité de transmission passive d'anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (A, B et D), ce qui pourrait entrainer un résultat positif au test à l'antiglobuline (test de Coombs) direct ou indirect [CSL Behring Canada, 2016].

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

Hizentra[MC] est la seule préparation d'IgG pour injection sous-cutanée à teneur de 20 % figurant à la *Liste des produits du système du sang* du Québec. Cependant, d'autres préparations pour injection intraveineuse sont inscrites sur cette liste, ainsi qu'une préparation pour injection sous-cutanée à teneur de 10 %. Une réévaluation d'Hizentra[MC] est réalisée à l'occasion de la demande d'ajout d'une autre IgG humaine pour injection sous-cutanée à teneur de 20 %, Cuvitru[MC]. Les caractéristiques des préparations d'IgG pour injection sous-cutanée sont présentées au tableau 6.

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

Les flacons d'Hizentra[MC] peuvent être entreposés pour une période de 30 mois à des températures allant de 2°C à 25°C [CSL Behring Canada, 2016]. Les autres préparations pour injection sous-cutanée doivent être réfrigérées afin d'en assurer la stabilité sur une aussi longue période. En fait, l'autre solution d'IgG humaine à 20 % pour injection sous-cutanée, Cuvitru[MC], peut être entreposée pour une période de 36 mois à des températures allant de 2°C à 8°C, mais pendant seulement 12 mois à des températures plus élevées [Baxalta US Inc., 2016]. Par ailleurs, le procédé de fabrication d'Hizentra[MC] inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité ayant pour objectif de réduire spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 6 Caractéristiques de différentes préparations d'immunoglobulines pour injection sous-cutanée

Marque de commerce	**CUVITRU**[MC*]	**GAMUNEX**[MC†]	**HIZENTRA**[MC†]
Fabricant	Shire Pharma Canada	Grifols Canada	CSL Behring Canada
Indications	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire	Déficit immunitaire primaire Déficit immunitaire secondaire
Contre-indications	Hypersensibilité[‡] Déficit grave en IgA	Hypersensibilité[‡] Déficit grave en IgA	Hypersensibilité[‡] Hyperprolinémie de type I ou II
Fractionnement	Éthanol à froid Chromatographie (2 étapes)	Éthanol à froid Précipitation caprylate	Éthanol à froid Acide octanoïque (avec filtration) Chromatographie
Étapes d'inactivation des pathogènes	Traitement solvant/détergent Nanofiltration (35 nm) Incubation à pH faible	Incubation avec caprylate Filtration (200 nm) Chromatographie Incubation à pH faible	Acide octanoïque Incubation à un pH de 4 Filtration en profondeur Nanofiltration (20 nm)
Stabilité	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 12 mois	2°C à 8°C pour 36 mois ≤ 25°C pour 6 mois	2°C à 25°C pour 30 mois
Forme	Solution injectable par voie S.C.	Solution injectable par voie I.V. ou S.C.	Solution injectable par voie S.C.
Teneur	20 % (200 mg/ml)	10 % (100 mg/ml)	20 % (200 mg/ml)
Contenu en IgG	≥ 98 %	≥ 98 %	≥ 98 %
Contenu en IgA	0,08 mg/ml, en moyenne	0,046 mg/ml (≤ 0,084 mg/ml)	≤ 0,05 mg/ml
Présence de sodium	Aucun sel ajouté	n.d.	Traces
Présence de sucre	Aucun sucre ajouté	n.d.	Aucun sucre ajouté
pH	4,6 à 5,1	4,0 à 4,5	4,8 (entre 4,6 et 5,2)
Osmolalité	280-292 mOsmol/kg	258 mOsmol/kg	380 mOsmol/kg
Stabilisant	Glycine	Glycine	L-proline
Agent de conservation	Aucun	Aucun	Aucun
Facteur de conversion I.V.	Aucun	1,37	Aucun
Fréquence d'injection	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire	Hebdomadaire	Quotidienne, hebdomadaire, bihebdomadaire
Injection simultanée	≤ 4 sites (10 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)	≤ 4 sites (5 cm entre les sites)
Volume d'injection recommandé *(par site)*	Initial : 20 ml[§] Maximal : 60 ml	Environ 34 ml (entre 17 ml et 69 ml)[‖]	Initial : 15 ml Maximal : 25 ml
Vitesse d'injection recommandée *(par site)*	Initiale : 10 ml à 20 ml/heure Maximale : 60 ml/heure	20 ml/heure	Initiale : 15 ml/heure Maximale : 34 ml/heure
Formats	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 8 g/40 ml	2,5 g/25 ml, 5 g/50 ml, 10 g/100 ml, 20 g/200 ml	1 g/5 ml, 2 g/10 ml, 4g /20 ml, 10 g/50 ml
Conditionnement	Flacons de verre, bouchons de bromobutyle; pas de latex	n.d.	Flacons de verre; sans latex
Programme de soutien aux patients	Oui	Non	Oui

Sources : Monographies de produit pour Cuvitru[MC] [Baxalta US Inc., 2016], Gamunex[MC] [Grifols Canada, 2016], Hizentra[MC] [CSL Behring Canada, 2016], Suez et ses collaborateurs [2016].

Abréviations : IgG : immunoglobuline G; IgA : immunoglobuline A; S.C. : sous-cutanée; I.V. : intraveineuse; n.d. : information non disponible

* Cuvitru[MC] n'est pas homologué par Santé Canada et ne figure pas sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

† Figure sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

‡ Hypersensibilité connue ou antécédent de réaction d'hypersensibilité systémique grave à un traitement avec des IgG (par voie intraveineuse ou sous-cutanée), à l'un des éléments du produit ou de son conditionnement.

§ Le volume initial peut être de 60 ml pour patients de 40 kg ou plus

‖ Volumes d'injection observés dans une étude clinique

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Hizentra[MC]

La recommandation de l'INESSS

- X Maintien 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

- ✓ Le groupe d'experts reconnaît la pertinence d'Hizentra[MC] au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

Résumé des dispositions légales visant à assurer la qualité et la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada

Au Canada, la collecte du sang destiné à la fabrication de produits plasmatiques est régie par la Loi sur les aliments et drogues, le Règlement sur les aliments et drogues ainsi que par la Ligne directrice : Règlement sur le sang[103]. Ces textes comprennent plusieurs dispositions visant à s'assurer de la qualité et de la sécurité des produits plasmatiques utilisés au Canada et à contrer la propagation d'agents pathogènes. Afin de garantir aux canadiens l'approvisionnement nécessaire en produits sanguins, le gouvernement collabore avec la FDA, qui a aussi institué des mesures préventives rigoureuses[104].

En vertu de ces normes de sécurité, les produits plasmatiques canadiens doivent être fabriqués à partir de dons de sang recueillis dans des établissements répondant aux exigences de Santé Canada ou de la FDA. De plus, afin d'éviter l'introduction de maladies à prions telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou une variante de celle-ci, seul le plasma provenant de donneurs canadiens ou américains peut être utilisé dans la fabrication de ces produits. Avant d'être autorisés à donner du sang, les donneurs doivent avoir été déclarés aptes à le faire en vertu d'un processus de sélection qui comprend notamment un examen médical et des tests de dépistage de maladies infectieuses. Les dons sont ensuite testés selon des méthodes d'analyse sérologique approuvées pour la détection des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2), de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHB et VHC). Des tests de détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), du parvovirus B19 et de la syphilis sont également effectués. En présence d'un marqueur de maladie, l'unité de plasma est détruite de même que celles provenant des autres dons de ce donneur. Ce dernier n'est plus autorisé à donner du sang par la suite. Si les tests confirment qu'une unité de plasma est exempte d'agents pathogènes et qu'il s'agit du premier don d'un donneur, cette unité sera mise en quarantaine et ne pourra être utilisée que lorsque les résultats de l'analyse du plasma provenant d'un deuxième don soient jugés satisfaisants[105].

Santé Canada passe en revue le procédé de fabrication et effectue des évaluations sur place pour s'assurer qu'au moins deux méthodes « d'inactivation virale » ont été employées. Les fabricants sont également tenus de soumettre des échantillons de produits à Santé Canada pour analyse avant qu'il ne soit libéré au Canada.

[103] Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA). Ligne directrice : Règlement sur le sang. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/blood-reg-sang/blood-guid-sang-ligne-fra.pdf (consulté le 24 mai 2016).
[104] Santé Canada. Document d'information - Les dons de plasma au Canada [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2013. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/biolog/plasma-consult-disc-fra.php (consulté le 15 juillet 2016).
[105] Ibid.

ANNEXE B

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Hizentra[MC]

FORCES	LIMITES
Jolles et ses collaborateurs [2011]	
▪ Étude prospective internationale (plusieurs pays d'Europe) ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon ▪ Inclut une période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par l'EMA [2002], bien que désuet ▪ Analyse des paramètres d'efficacité fondée sur la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire les patients ayant reçu Hizentra[MC] durant l'essai d'efficacité ▪ Analyse des paramètres d'innocuité fondée sur la population traitée (AT), c'est-à-dire l'ensemble des patients ayant reçu Hizentra[MC] durant l'étude (incluant la période d'ajustement et de sevrage) ▪ Peu d'abandons durant l'essai d'efficacité (7 %); 43/46 patients l'ont terminé	▪ Étude ouverte, sans comparateur, non-randomisée ▪ L'admissibilité à l'étude était limitée aux personnes atteintes de l'une des trois formes de déficit immunitaire primaire prévues au protocole ▪ Le critère diagnostic de l'agammaglobulinémie autosomique récessive n'était pas précisé ▪ Les patients de plus de 65 ans n'étaient pas admissibles ▪ Les paramètres d'efficacité n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ▪ L'analyse n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ L'analyse des paramètres pharmacocinétiques fondée sur la population *per protocol* PK (PPK) est soumise à de nombreuses restrictions et n'implique que 23 patients ▪ Hormis la concentration résiduelle en IgG sérique, la réponse clinique avec les traitements antérieurs n'est pas décrite, ce qui empêche d'apprécier l'effet de la transition vers Hizentra[MC] sur l'état de santé des patients
Hagan et ses collaborateurs [2010]	
▪ Étude prospective, multicentrique ▪ Calcul et justification de la taille d'échantillon ▪ Inclut une période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines ▪ Paramètres d'évaluation clairement énoncés ▪ Paramètre d'évaluation primaire recommandé par la FDA [2008] ▪ Analyse des paramètres d'efficacité fondée sur la population en intention de traiter modifiée (mITT), c'est-à-dire les patients ayant reçu Hizentra[MC] durant l'essai d'efficacité ▪ Analyse des paramètres d'innocuité fondée sur la population en intention de traiter (ITT), c'est-à-dire l'ensemble des patients ayant reçu Hizentra[MC] durant l'étude (incluant la période d'ajustement et de sevrage)	▪ Étude ouverte, sans comparateur, non-randomisée ▪ L'admissibilité à l'étude était limitée aux personnes atteintes de l'une des deux formes de déficit immunitaire primaire prévues au protocole ▪ Le critère diagnostic de l'agammaglobulinémie liée au chromosome X n'était pas précisé ▪ Seulement trois enfants (de 5 à 11 ans) et trois adolescents (de 12 à 15 ans) sont inclus dans l'étude; les enfants d'âge préscolaire n'étaient pas admissibles ▪ Les paramètres d'efficacité n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ▪ L'analyse n'inclut pas de méthode d'imputation des données manquantes ▪ La réponse clinique avec les traitements antérieurs n'est pas décrite, ce qui empêche d'apprécier l'effet de la transition vers Hizentra[MC] sur l'état de santé des patients ▪ On observe 26 % d'abandons durant l'essai d'efficacité : 28/38 patients l'ont terminé (11 patients n'avaient pas terminé période d'ajustement et de sevrage de 12 semaines)

ANNEXE C

Diagnostic Criteria for Serious Acute Bacterial Infections [FDA, 2008]

Note: Items in bold are considered essential diagnostic features.

Infection: Bacteremia/Sepsis[(a)]

- *Symptoms: chills,* rigors
- *Physical findings:* fever, hypothermia, tachycardia, tachypnea, hypocarbia, hypotension (systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction of >40 mm Hg from baseline in the absence of other causes of hypotension), altered mental status, petechiae, purpura, oliguria, cutaneous vasodilation/ vasoconstriction
- *Laboratory tests:* **positive blood culture**[(b)], leukocytosis (WBC count > 12 000/mm^3), differential WBC count demonstrating > 10 % immature (band) neutrophils, leukopenia, thrombocytopenia, coagulopathy, lactic acidosis

(f) Two of the following should be present to make the diagnosis of sepsis in adults: temperature > 38°C oral/ > 39°C rectal or < 36°C oral or < 37°C rectal; heart rate > 90 beats/min; respiratory rate > 20 breaths/min, or partial pressure of carbon dioxide (PaCO2) < 32 mm Hg; white blood cell count > 12 000/mm^3, < 4 000/mm^3, or > 10 % immature (band) forms. For pediatric patients, we recommend you employ the definition of sepsis using age-specific criteria as recommended by the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis [Goldstein *et al.*, 2005].

(g) Indwelling catheter- or vascular access device-related blood-borne infections are not included because evidence is lacking that these are preventable with IGIV replacement therapy. For subjects without indwelling catheters or vascular access devices, a single blood culture positive for a pathogenic organism will meet the diagnostic criteria for bacteremia. (Multiple blood cultures are typically obtained in cases of suspected bacteremia/sepsis, as per standard medical practice, and the finding of a single positive culture should prompt additional confirmatory cultures). Subjects meeting criteria for positive blood culture but without 2 or more of the sepsis criteria listed above will be classified as having bacteremia.

Infection: Bacterial Meningitis

- *Symptoms*: headache, stiff neck, mental status changes, irritability, decreased feeding (infants), photophobia, nausea/vomiting, rigors, seizures
- *Physical findings*: Kernig's sign, Brudzinski's sign, meningococcal rash, fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests*: **positive cerebrospinal fluid (CSF) Gram stain and/or culture and/or positive CSF bacterial antigen assay**, positive blood culture[(c)], CSF leukocytosis with neutrophil predominance, decrease in CSF glucose

(h) A blood culture positive for growth of Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitides, or Haemophilus influenzae, in combination with CSF leukocytosis and/or decrease in CSF glucose, can serve to confirm the diagnosis of acute bacterial meningitis [FDA, 1998]

Infection: Osteomyelitis/Septic Arthritis

- *Symptoms:* pain, decreased range of motion, tenderness, edema, redness, warmth over the involved site (local inflammatory symptoms/signs may be lacking in adults)
- *Physical findings:* evidence of soft tissue infection adjacent to the involved bone/joint; drainage from sinus tract from involved bone; fever of > 38°C oral or > 39°C rectal
- *Laboratory tests:* positive blood culture, positive probe to bone, positive bone aspirate culture, positive bone biopsy culture, positive bone histopathology, positive joint fluid Gram stain and culture
- *Imaging studies:* **positive X-ray, nuclear medicine bone scan, magnetic resonance imaging (MRI) scan, or computed tomography (CT) scan showing bony destruction with radiolucent areas; for chronic osteomyelitis: sequestra, involucra**

Infection: Bacterial Pneumonia[(d)]

Note: The *Diagnosis of Pneumonia CRF* is to be completed for all diagnoses of pneumonia (not only for diagnoses of bacterial pneumonia).

- *Symptoms:* productive cough/change in character of sputum, dyspnea or tachypnea, chills, chest pain, rigors, headache, fatigue, sweats, anorexia, myalgias
- *Physical findings:* rales; pulmonary consolidation as reflected by: dullness on percussion, bronchial breath sounds, egophony; fever > 38°C oral or > 39°C rectal, or < 36°C, hypothermia (temperature < 36°C oral or < 37°C rectal)
- *Laboratory tests:* leukocytosis; differential WBC count of > 10 % band neutrophils; leukopenia; hypoxemia (PaO2 < 60 mm Hg on room air); positive blood culture; Gram stain and culture of deep expectorated sputum[(e)], positive culture with or without positive Gram stain of transtracheal aspirate, pleural fluid culture, lung biopsy, bronchoscopy with BAL or protected brush sampling,
- *Imaging studies:* **Pulmonary infiltrate with consolidation on chest X-Ray (new in comparison with baseline or previous chest X-Ray)**

[(i)] For the diagnosis of pneumonia in adults, commonly at least 2 of the listed symptoms and/or signs should be present in conjunction with at least one laboratory and one imaging studies diagnostic element. However, for the purposes of counting serious infection episodes in a clinical study of IGIV, the finding of a new pulmonary infiltrate with consolidation on chest x-ray (CXR) is considered sufficient. To establish the diagnosis of bacterial pneumonia for pediatric patients, most of the same diagnostic criteria listed may be used, with the following exceptions: Because pediatric patients may not produce a sputum specimen for culture, blood cultures or serology may be substituted to identify the etiologic bacterial pathogen. In infants age 3 to 24 months, who tend to have a higher baseline temperature, fever is defined as a rectal temperature > 38.3°C (101°F). In children > 2 years, fever is more commonly defined as a rectal temperature > 38°C (100.4°F). In pediatric patients, elevations of WBC counts > 15 000/mm^3 are frequent but could be variable in patients with bacterial pneumonia, or leukopenia with WBC count < 5 000/mm^3 may be observed, usually associated with severe infection [FDA, 2014]

[(j)] We recommend a deep expectorated sputum Gram stain demonstrate the presence of microorganisms on examination of 10-20 oil immersion microscopic fields and < 10 squamous epithelial cells and > 25 polymorphonuclear leukocytes at 10X low power magnification to determine suitability of sputum culture.

Infection: Visceral Abscess

- *Symptoms:* abdominal pain, anorexia, weight loss, cough/pleuritic chest pain (hepatic abscess), rigors (seldom present)
- *Physical findings*: intermittent fevers (temperature > 38°C oral or > 39°C rectal); abdominal tenderness; palpable mass; hepatomegaly; jaundice
- *Laboratory tests*: positive Gram stain and/or culture from the infected site, with isolation of an appropriate pathogen; positive blood culture; leukocytosis with accompanying left shift; differential white blood cell count of > 10 % immature (band) neutrophils elevated serum amylase concentration (pancreatic abscess); elevated alkaline phosphatase concentration (hepatic abscess) pyuria in renal abscess
- *Imaging studies*: **typical findings on ultrasound, CT scan, MRI scan, or radionuclide scan**

RÉFÉRENCES

Albin S et Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. Immunotherapy 2014;6(10):1113-26.

Baxalta US. Highlights of prescribing information: Cuvitru[MC], Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution. Westlake Village, CA : Baxalta US Inc.; 2016. Disponible à : http://www.shirecontent.com/PI/PDFS/Cuvitru_USA_ENG.pdf (consulté le 21 septembre 2016).

Berg R, Shebl A, Kimber MC, Abraham M, Schreiber GB. Hemolytic events associated with intravenous immune globulin therapy: A qualitative analysis of 263 cases reported to four manufacturers between 2003 and 2012. Transfusion 2015;55(Suppl 2):S36-46.

Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136(5):1186-205.e1-78.

Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(5 Suppl 1):S1-63.

Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of Hizentra®, a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol 2011;31(5):752-61.

Boschetti N, Niederhauser I, Kempf C, Stuhler A, Lower J, Blumel J. Different susceptibility of B19 virus and mice minute virus to low pH treatment. Transfusion 2004;44(7):1079-86.

Boyle JM et Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007;27(5):497-502.

British Columbia Provincial Blood Coordinating Office (BCPBCO). Guidelines for subcutaneous immune globulin (SCIG) home infusion programs in British Columbia. Vancouver, BC : BCPBCO; 2009. Disponible à : http://www.pbco.ca/images/Blood_Products/SCIG/UM.SCIG_0001_BC_Guidelines_for_SCIG_Home_Infusion_Programs.pdf (consulté le 26 mai 2016).

Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. Front Immunol 2014;5:626.

Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93(3):190-7.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Hizentra[MC]. Immunoglobuline sous-cutanée (humaine). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Hizentra/FR/Hizentra-Monographie-de-produit.pdf (consulté le 19 juillet 2016).

CSL Behring LLC. Highlights of prescribing information: Hizentra[MC], Immune Globulin Subcutaneous (Human) (IGSC), 20% Liquid. Kankakee, IL : CSL Behring LLC; 2015.

Disponible à : http://labeling.cslbehring.com/PI/US/Hizentra/EN/Hizentra-Prescribing-Information.pdf (consulté le 29 septembre 2016).

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use (EMEA/CPMP/BPWG/283/00). Londres, Angleterre : EMEA; 2002. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004255.pdf (consulté le 11 juillet 2011).

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for guidance on virus validation studies: The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses (CPMP/BWP/268/95). Londres, Angleterre : EMEA; 1996. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf (consulté le 25 août 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg) (EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1). Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf (consulté le 26 mai 2016).

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). (EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 2). Londres, Angleterre : EMA; 2010. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004766.pdf (consulté le 26 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Community-acquired bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm123686.pdf (consulté le 6 octobre 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2008. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm072130.htm (consulté le 25 mai 2016).

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: Acute bacterial meningitis – Developing antimicrobial drugs for treatment. Draft guidance. Rockville, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1998. Disponible à : http://permanent.access.gpo.gov/lps121141/ucm070937.pdf.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005;6(1):2-8.

Gregori L, Maring JA, MacAuley C, Dunston B, Rentsch M, Kempf C, Rohwer RG. Partitioning of TSE infectivity during ethanol fractionation of human plasma. Biologicals 2004;32(1):1-10.

Grifols Canada. Monographie de produit : Gamunex[MC]. Immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2016. Disponible à : http://www.grifols.ca/fr/web/canada/our_products.

Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. J Clin Immunol 2010;30(5):734-45.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des immunoglobulines intraveineuses. Note informative rédigée par Jean-Marie R. Lance. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS_Utilisation_immunoglobulines_intraveineuses.pdf.

Jolles S, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo JP, Wasserman RL. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra® for treatment of primary immunodeficiency disease. Clin Immunol 2014;150(2):161-9.

Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. Clin Immunol 2011;141(1):90-102.

Landersdorfer CB, Bexon M, Edelman J, Rojavin M, Kirkpatrick CM, Lu J, et al. Pharmacokinetic modeling and simulation of biweekly subcutaneous immunoglobulin dosing in primary immunodeficiency. Postgrad Med 2013;125(6):53-61.

Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: An updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res 2016;64(3):736-53.

Nikolov N, Reisinger J, Schwarz HP. 10% liquid human immunoglobulin (KIOVIG®) for immunomodulation in autoimmune disorders. Immunotherapy 2016;8(8):923-40.

Nova Scotia Provincial Blood Coordinating Program (NSPBCP). Atlantic Guideline for Subcutaneous Immune Globulin Home Administration Programs. Halifax, NS : NSPBCP; 2016. Disponible à : http://novascotia.ca/dhw/nspbcp/docs/Atlantic-Guideline-for-Subcutaneous-Immune-Globulin-Home-Administration-Programs-September-2016.pdf (consulté le 26 septembre 2016).

Patel NC, Gallagher JL, Ochs HD, Prescott Atkinson T, Wahlstrom J, Dorsey M, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy with Hizentra® is safe and effective in children less than 5 years of age. J Clin Immunol 2015;35(6):558-65.

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union

of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015;35(8):696-726.

Romberg V, Hoefferer L, El Menyawi I. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titers in intravenous immunoglobulin products. Transfusion 2015;55(Suppl 2):S105-9.

Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: A national surveillance study. J Clin Immunol 2013;33(8):1310-6.

Santé Canada. Résumé de l'examen d'innocuité - Immunoglobulines - Risque de caillots sanguins (thrombose) [site Web]. Médicaments et produits de santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/immuno-fra.php (consulté le 27 mai 2016).

Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin (16 or 20%) therapy in obese patients with primary immunodeficiency: A retrospective analysis of administration by infusion pump or subcutaneous rapid push. Clin Exp Immunol 2013a;173(2):365-71.

Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: A retrospective analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2013b;111(1):51-5.

Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. Pediatr Allergy Immunol 2013c;24(1):49-53.

Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: A retrospective analysis. J Clin Immunol 2010;30(2):301-7.

Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: An evidence-based practice guideline. Transfus Med Rev 2010;24(Suppl 1):S28-50.

Sidhu J, Rojavin M, Pfister M, Edelman J. Enhancing patient flexibility of subcutaneous immunoglobulin G dosing: Pharmacokinetic outcomes of various maintenance and loading regimens in the treatment of primary immunodeficiency. Biol Ther 2014;4(1-2):41-55.

Stein MR, Koterba A, Rodden L, Berger M. Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases. Postgrad Med 2011;123(5):186-93.

Stucki M, Boschetti N, Schafer W, Hostettler T, Kasermann F, Nowak T, et al. Investigations of prion and virus safety of a new liquid IVIG product. Biologicals 2008;36(4):239-47.

Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20 % in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. J Clin Immunol 2016;36(7):700-12.

IDELVION[MC] – FACTEUR IX DE COAGULATION RECOMBINANT, PROTÉINE DE FUSION ALBUMINE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

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

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

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

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

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

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Idelvion[MC]

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada

Dénomination commune; forme et teneur : albutrépénonacog alfa

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

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

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

Date de commercialisation du produit au Canada : 1 avril 2017

Mise en garde

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

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

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

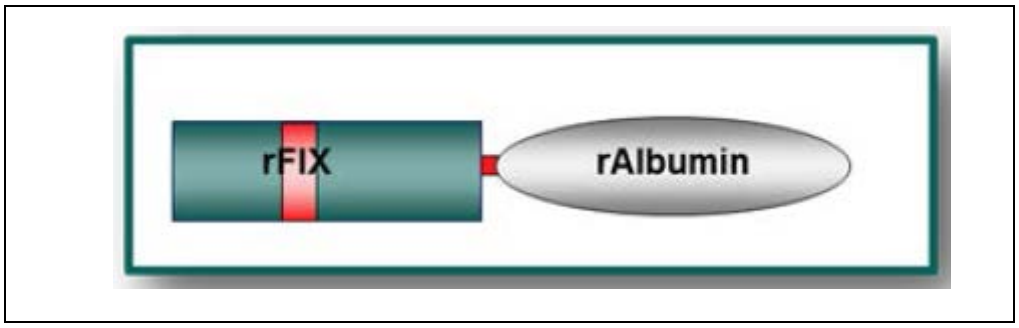
- D[r] Jean-François Castilloux, Hématologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
- D[re] Catherine Vézina, Hématologue-oncologue, Centre universitaire de santé McGill

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

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

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



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

L'emballage d'Idelvion[MC] est composé de deux boîtes :

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

La teneur des excipients selon le format du produit est présentée dans le tableau 1. Une fois reconstitué, Idelvion[MC] a une concentration minimale de 8 mg/mL de protéine ayant une activité spécifique d'au moins 53 UI/mg [CSL Behring Canada, 2016][106].

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

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

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

Source : CSL Behring Canada, 2016.

Abréviation : UI : unités internationales.

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

Tableau 2 Volume de diluant pour la reconstitution d'Idelvion[MC]

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

Source : CSL Behring Canada, 2016.

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

2.2 Origine du produit

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

3 INDICATION

3.1 Indication

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

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

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

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

Femmes enceintes

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

Femmes qui allaitent

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

Gériatrie

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

3.2 Contre-indications et mises en garde

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

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X dont la prévalence est estimée à une pour 20 000 à 30 000 naissances de garçons. Cette maladie est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les deux tiers des cas d'hémophilie B sont héréditaires tandis qu'un tiers survient *de novo*. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des saignements dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX : légère (>5 % à <40 %), modérée (1 % à 5 %) ou sévère (<1 %). Les patients atteints de la forme légère ont tendance à présenter des saignements anormaux en réponse à une chirurgie, une extraction dentaire ou une blessure, tandis que les patients atteints de la forme modérée présentent des saignements prolongés lors de traumatismes mineurs. Les patients atteints de la forme sévère subissent des épisodes de saignements spontanés et récurrents, particulièrement des hémarthroses, des hématomes des tissus mous, des saignements rétropéritonéaux, des hémorragies intracérébrales et des saignements tardifs post-chirurgies. À long terme, ces saignements entrainent 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 primaire[107] est le traitement standard pour les patients atteints d'hémophilie B sévère [Franchini, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Idelvion[MC] a été homologué par Santé Canada[108], la Food and Drug Administration (FDA)[109] et l'Agence européenne des médicaments (de l'anglais European Medicines Agency ou EMA)[110] en 2016 pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B.

3.5 Orientations d'autres organisations

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

- la prophylaxie prévient les hémorragies et la destruction articulaire et doit être le but de la thérapie visant à préserver une fonction musculosquelettique normale (Niveau 2)[111];
- dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser des concentrés de facteur IX pour traiter l'hémophilie B que les concentrés de complexe prothrombinique (Niveau 2) [Srivastava *et al.*, 2013].

[107] L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et/ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].
[108] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 15 juin 2016).
[109] Food and Drug Administration (FDA). FDA approves first coagulation factor-albumin fusion protein to treat patients with hemophilia B [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2016. Disponible à : http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm489266.htm (consulté le 15 juin 2016).
[110] European Medecines Agency (EMA). Idelvion [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003955/human_med_001974.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 15 juin 2016).
[111] Les niveaux de preuve selon le classement du Groupe de travail des niveaux de preuve de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine sont présentés.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le procédé de fabrication d'Idelvion[MC] comprend deux méthodes validées d'inactivation ou d'élimination virale, soit le traitement par solvant-détergent et la nanofiltration (Tableau 3)[112].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'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]				

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

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

5.2 Enjeu d'entreposage

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

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

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

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

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

Prophylaxie systématique

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

Calcul de la dose requise

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

Nombre d'unités (UI) à administrer = poids corporel (kg) x hausse désirée du FIX (% de la normale ou UI/dL)[113] x (inverse de la récupération [UI/kg par UI/dL])

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

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

Source : CSL Behring Canada, 2016.

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

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

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

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

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

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

Source : CSL Behring Canada, 2016.

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

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

Tableau 6 Posologie pour la prise en charge périopératoire*

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

Source : CSL Behring Canada, 2016.

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

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

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

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

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

Surveillance et examens de laboratoire

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

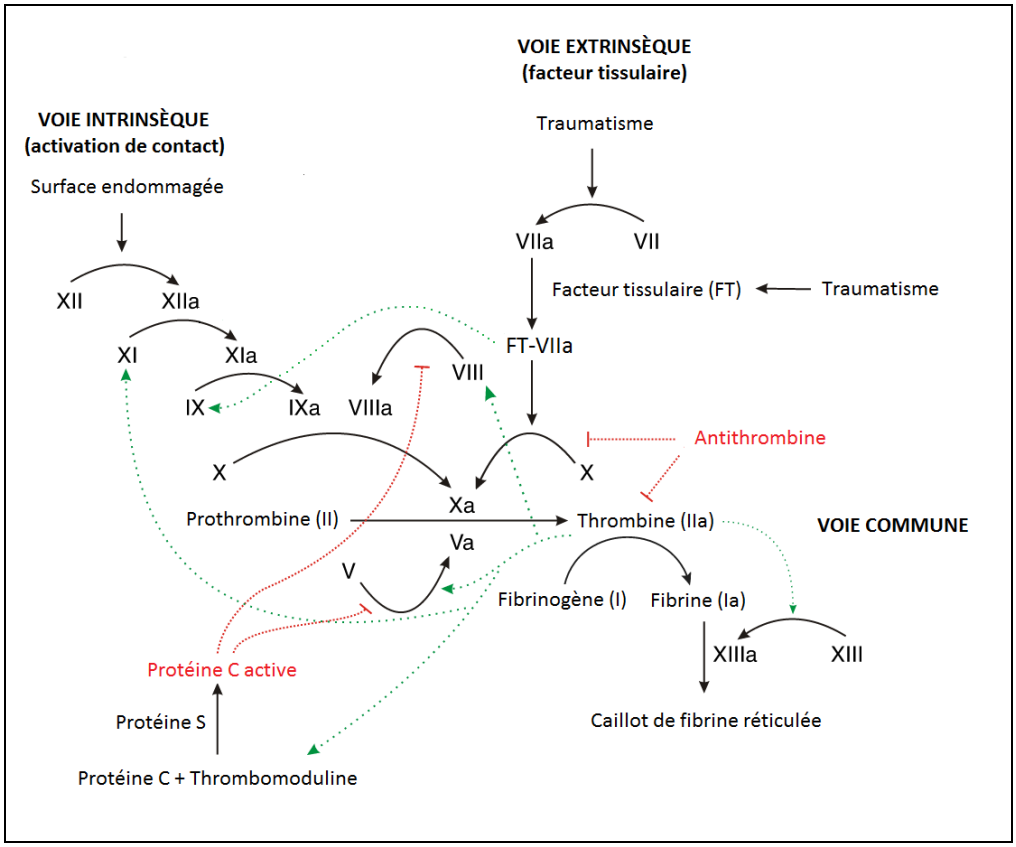
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le facteur IX est activé par le facteur XIa dans la voie intrinsèque, de même que par le complexe activé formé par le facteur VIIa et le facteur tissulaire (FT) dans la voie extrinsèque de la coagulation sanguine. De concert avec le facteur VIII activé, le facteur IX activé entraine l'activation du facteur X. Cette séquence d'activation conduit éventuellement à la transformation de la prothrombine en thrombine. À son tour, la thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, puis le caillot peut se former (Figure 2) [CSL Behring Canada, 2016].

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

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



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

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

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Idelvion[MC] a notamment été étudié après l'injection d'une dose unique de 25 UI/kg, de 50 UI/kg et de 75 UI/kg par voie intraveineuse chez des patients atteints d'hémophilie B lors des études cliniques de phase I, II et III [Santagostino *et al.*, 2016; Martinowitz *et al.*, 2015; Santagostino *et al.*, 2012]. Les paramètres pharmacocinétiques ont étés évalués selon l'activité du facteur IX dans le plasma, mesurée au moyen du dosage chronométrique en un temps. Les échantillons de sang utilisés pour les analyses pharmacocinétiques ont été prélevés avant et jusqu'à 336 heures (14 jours) après l'administration du médicament [CSL Behring Canada, 2016].

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

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

PARAMÈTRE PHARMACOCINÉTIQUE	DONNÉE PHARMACOCINÉTIQUE, MOYENNE ARITHMÉTIQUE (CV)		
	1 À <12 ANS (N = 27)	12 À <18 ANS (N = 8)	≥ 18 ANS (N = 47)
RP (UI/dL)/(UI/kg)	1,01 (22,5)	1,11 (27,7)	1,30 (23,8)
C_{max} (UI/dL)	50,9 (21,8)	55,3 (28,1)	66,6 (26,7)
$ASC_{0\text{-}inf}$ (h x UI/dL)	4 788 (31,3)	5 347 (48,2)	7 482 (28,4)
$t_{1/2}$ (h)	91,0 (17,7)	87,3 (35,7)	104,2 (25,4)
TRM (h)	125,8 (17,4)	119 (31,2)	142,8 (22,7)
CL (mL/h/kg)	1,13 (27,1)	1,08 (39,3)	0,731 (26,8)
V_{ss} (dL/kg)	1,38 (21,0)	1,16 (14,0)	1,020 (27,9)
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 5 % (jours)*	n.d.	n.d.	12,0
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 3 % (jours)*	n.d.	n.d.	15,5
Intervalle avant l'obtention d'une activité FIX de 1 % (jours)*	n.d.	n.d.	21,0

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

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

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

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

Quinze patients de cette étude ont également reçu une dose de 50 UI/kg de leur traitement antérieur, soit un concentré plasmatique humain de facteur IX (n = 5) ou un facteur IX recombinant (BeneFIX[MC], n = 10). Après l'administration d'une dose unique de 50 UI/kg d'Idelvion[MC], une demi-vie augmentée de plus de 5 fois, une aire sous la courbe plus étendue, une clairance plus faible et une récupération progressive accrue ont étés observées en comparaison aux paramètres pharmacocinétiques observés lors de l'administration des traitements antérieurs [Santagostino *et al.*, 2012]. La récupération

progressive moyenne (% de CV) d'Idelvion[MC] était de 1,30 (23,8 %) par rapport à 1,00 (25,7 %) pour les traitements antérieurs. Ainsi, 1 UI/kg d'Idelvion[MC] produit une hausse moyenne de 1,30 UI/dL de la quantité de facteur IX dans le sang [CSL Behring Canada, 2016].

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

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

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

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

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

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

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

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité d'Idelvion[MC] dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques s'appuient principalement sur une étude clinique de phase III ouverte menée auprès de 63 patients atteints d'hémophilie B [Santagostino *et al.*, 2016]. Une étude clinique de phase I/II ouverte a également évaluée l'efficacité et l'innocuité d'Idelvion[MC] chez 17 patients atteints d'hémophilie B [Martinowitz *et al.*, 2015]. À noter que ces études ont été réalisées chez des patients atteints d'hémophilie B préalablement traités. Des études sont présentement en cours chez des patients n'ayant pas été préalablement traités[114].

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

Cette étude prospective, internationale, ouverte et non-contrôlée visait notamment à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Idelvion[MC] dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques auprès de 63 patients atteints de l'hémophilie B. Les patients

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

admissibles devaient être de sexe masculin, âgés de 12 ans à 65 ans, être atteints d'hémophilie B avec une activité du facteur IX inférieure ou égale à 2 %, avoir au moins 150 jours d'exposition à un autre facteur IX de remplacement et ne pas avoir d'inhibiteurs détectables ou d'antécédents d'inhibiteurs. Les patients étaient assignés au groupe 1 de prophylaxie ou au groupe 2 de traitement sur demande. Seuls les patients qui recevaient déjà un traitement sur demande étaient éligibles pour le groupe 2.

Les patients admissibles au groupe 2 devaient avoir eu au moins deux épisodes hémorragiques par mois non induits par un traumatisme dans les 3 mois à 6 mois précédant l'étude. Vingt-trois patients ont reçu un traitement sur demande sur une période de 26 semaines. Après cette période, 19 patients ont reçu une prophylaxie hebdomadaire d'Idelvion[MC] à une dose médiane de 40,3 UI/kg (écart type (ET) : 37,6 à 50,6 UI/kg) pour le reste de l'étude (médiane de 45,1 semaines, ET : 17,3 à 74 semaines). Le paramètre d'efficacité primaire était l'efficacité d'Idelvion[MC] à prévenir les épisodes hémorragiques, tel qu'évalué par une comparaison intra-individuelle de la fréquence annualisée des hémorragies[115] spontanées pendant la prophylaxie de 7 jours avec la fréquence annualisée des hémorragies pendant le traitement sur demande. La médiane de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 15,43 pendant la période de traitement sur demande tandis qu'elle était de 0 pendant la période de prophylaxie, ce qui correspond à une réduction de 100 % ($p < 0,0001$) (Tableau 9). Cinq patients du groupe 2 n'ont pas complété l'étude en raison d'effets indésirables (n = 1), de perte au suivi (n = 3) ou d'une violation du protocole (n = 1).

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

Un total de 358 épisodes hémorragiques ont été traités avec Idelvion[MC] au cours de cette étude. La probabilité de succès du traitement, définie comme deux doses d'Idelvion[MC] ou moins pour atteindre l'hémostase, était de 98,6 % (Tableau 9). L'efficacité d'Idelvion[MC] dans le traitement des épisodes hémorragiques a été jugée comme excellente ou bonne par

[115] La fréquence annualisée des hémorragies correspond à 365,25 x (nombre d'épisodes hémorragiques)/(nombre de jours de la période de traitement d'intérêt) [Santagostino *et al.*, 2016].

l'investigateur [116] dans 94,1 % des cas [Santagostino *et al.*, 2016].

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

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

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

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

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

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

Les auteurs de cette étude ont conclu qu'Idelvion[MC] était sécuritaire et efficace dans la prévention et le traitement des épisodes hémorragiques des patients atteints d'hémophilie B à une dose de 40 UI/kg hebdomadaire et 75 UI/kg à toutes les deux

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

semaines. Le profil pharmacocinétique amélioré d'Idelvion[MC] a permis un intervalle de traitement prophylactique allant jusqu'à 14 jours [Santagostino *et al.*, 2016], en maintenant l'activité du facteur IX au-dessus de la cible de 1 UI/dl, telle que recommandée par les lignes directrices de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].

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

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

Un total de 85 épisodes hémorragiques est survenu : sept des treize patients (53,8 %) recevant une prophylaxie et les quatre patients recevant le traitement sur demande ont subi des épisodes hémorragiques. Ces derniers ont été traités avec succès avec une (95,3 %) ou deux doses (4,7 %) d'Idelvion[MC]. L'efficacité d'Idelvion[MC] dans le traitement des épisodes hémorragiques a été jugée excellente ou bonne[117] par l'investigateur dans 96,5 % des cas. La moyenne de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 21,74 pour les patients recevant Idelvion[MC] sur demande, tandis qu'elle était de 1,26 pour les patients recevant une prophylaxie d'Idelvion[MC]. Deux patients n'ont pas complété l'étude en raison d'une transition vers l'étude clinique de phase III de Santagostino et ses collaborateurs [2016] présentée précédemment [Martinowitz *et al.*, 2015].

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

Les résumés de congrès de Kenet et ses collaborateurs

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

Les paramètres d'évaluation primaires étaient le profil pharmacocinétique et le nombre de sujets qui développent des inhibiteurs. La demi-vie d'Idelvion[MC] était plus de 5 fois supérieure à celle des produits standards de facteur IX, supportant ainsi l'intervalle de traitement prophylactique aux 7 à 14 jours. Aucun sujet n'a développé d'inhibiteurs. La médiane de la fréquence annualisée des hémorragies spontanées était de 0,00 et était similaire entre les groupes d'enfants âgés de moins de 6 ans et de 6 ans et plus. La dose médiane de prophylaxie hebdomadaire était de 46 UI/kg. Globalement, 97 % (IC 95 % : 92 % à 99 %) des saignements ont été traités avec 1 ou 2 injections d'Idelvion[MC] et 96 % des traitements ont été considérés efficaces par les investigateurs. Aucun effet indésirable associé à Idelvion[MC] n'a été rapporté. Pour l'étude d'extension

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

présentement en cours, 24 sujets ont continué leur traitement prophylactique, dont 63 % ont opté pour un intervalle de traitement prophylactique aux 10 ou 14 jours.

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

8.1 La prévention des hémorragies périopératoires

Selon la monographie d'Idelvion[MC], sept sujets ont reçu Idelvion[MC] au cours de neuf interventions chirurgicales dans le cadre de trois études cliniques[118]. L'investigateur a adapté la dose aux valeurs pharmacocinétiques et à la réponse clinique obtenues par le patient. L'analyse de l'efficacité d'Idelvion[MC] lors d'une prise en charge périopératoire a porté sur sept interventions réalisées chez cinq patients préalablement traités (âgés de 12 à 61 ans) qui subissaient une intervention chirurgicale majeure ou mineure, y compris des opérations dentaires. Deux des quatre opérations dentaires ont été réalisées chez des enfants de moins de 12 ans [CSL Behring Canada, 2016].

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

8.2 Autres considérations d'innocuité

Étude clinique en cours

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

Hypersensibilité

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Événements thrombotiques

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

Fonction rénale

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

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

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

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

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

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

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

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

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

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

- Le potentiel de réduire la quantité annuelle d'UI requise comparé au facteur IX de demi-vie standard et prolongée actuellement homologué.
- Pour les patients utilisant une prophylaxie avec des produits de demi-vie standard, Idelvion[MC] réduit le nombre d'injections intraveineuses annuelles requis à 26 injections avec une administration aux deux semaines et 52 injections avec une administration hebdomadaire par rapport à 104 injections pour les traitements standards.
- Le potentiel d'atteindre et maintenir un creux sérique de facteur IX à 5 % ou plus par rapport à la normale, utilisant une dose de départ de 25 UI/kg à tous les 7 jours ou 50 UI/kg à tous les 14 jours, permettant la transition du niveau de sévérité de la déficience du facteur IX du patient de sévère (moins de 1 %) à faible (supérieur ou égale à 5 %)[119].

11 IMPACTS BUDGÉTAIRES

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

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

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

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

[119] Information transmise par le fabricant dans la lettre de demande.

- Il est estimé que [redacted] % des unités distribuées sont utilisées pour la prophylaxie et le traitement des patients atteints d'hémophilie B.
- Basé sur les données de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patient équivalente au taux de croissance de la population québécoise, soit de 0,74 %, est anticipée.
- Le prix d'Idelvion[MC] est de [redacted] $ par unité, alors que celui de BeneFix[MC] est de [redacted] $ par unité[120].
- Compte tenu, du régime posologique d'Idelvion[MC], il est anticipé que quatre fois moins d'unités de ce produit serait utilisé annuellement par rapport à son principal comparateur.
- Il est estimé qu'Idelvion[MC] pourrait détenir [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché détenues par BeneFix[MC] au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

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

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

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

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

[120] En fonction du taux de change en date du 18 juillet 2016.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Idelvion[MC]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

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

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Idelvion[MC]

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

RÉFÉRENCES

Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit : Rixubis. Concentré de facteur IX (FIXr) recombinant, Nonacog gamma. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/RIXUBIS.pdf.

Biogen Canada. Monographie de produit : Alprolix[MC]. Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2015. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/Alprolix-Product-Monograph-19Nov2015_F.pdf.

Corporation Baxter. Monographie – IMMUNINE VH (Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO). Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2013. Disponible à : http://www.baxter.ca/fr/downloads/product_information/IMMUNINE_PM_2013Oct25_FR.pdf.

CSL Behring Canada. IDELVION, Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf.

Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. Expert Rev Hematol 2014;7(5):573-81.

Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Alvarez-Roman MT, Halimeh S, et al. Recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated children with hemophilia B: Efficacy and safety from a phase 3 pivotal clinical trial. Haemophilia 2016;22(Suppl 2):22-3 [abstract P004].

Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Alvarez-Roman M, Halimeh S, et al. Efficacy, pharmacokinetics (PK) and safety results of a phase 3 clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated children with hemophilia B. J Thromb Haemost 2015;13(Suppl 2):227-8 [abstract OR346].

Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia 2015;21(6):784-90.

Pfizer Canada. Monographie du produit: BeneFIX[MD]. Facteur IX de coagulation (recombinant), DCI = Nonacog alfa. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201604/BENEFIX_PM_184948_14Apr2016_F.pdf.

Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesch B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. Blood 2016;127(14):1761-9.

Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. Blood 2012;120(12):2405-11.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.

BENEFIX[MC] – FACTEUR IX DE COAGULATION RECOMBINANT

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

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

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

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

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

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : BeneFIX[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Pfizer Canada Inc.

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

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

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

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

Date de commercialisation du produit au Canada : 14 avril 2007

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

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

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

Chaque flacon est accompagné d'une seringue préremplie de solvant (5 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,234 % injectable pour la reconstitution), d'un piston, d'un adaptateur stérile pour la reconstitution et d'un nécessaire à perfusion stérile [Pfizer Canada, 2016][121].

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

Tableau 1 Concentrations en facteur IX recombinant obtenues selon le format de BeneFIX[MC]

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

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

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

2.2 Origine du produit

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

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

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

3 INDICATION

3.1 Indication

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

3.1.1 Populations particulières

Enfants et adolescents

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

Femmes enceintes ou qui allaitent

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

Personnes âgées

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

3.2 Contre-indications et mises en garde

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

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

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement substitutif de facteur IX peut augmenter ces risques [EMA, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X dont la prévalence est estimée à une pour 20 000 à 30 000 naissances de garçons. Cette maladie est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les deux tiers des cas d'hémophilie B sont héréditaires tandis qu'un tiers survient *de novo*. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des saignements dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX : légère (>5 % à <40 %), modérée (1 % à 5 %) ou sévère (<1 %). Les patients atteints de la forme légère ont tendance à présenter des saignements anormaux en réponse à une chirurgie, une extraction dentaire ou une blessure,

tandis que les patients atteints de la forme modérée présentent des saignements prolongés lors de traumatismes mineurs. Les patients atteints de la forme sévère subissent des épisodes de saignements spontanés et récurrents, particulièrement des hémarthroses, des hématomes des tissus mous, des saignements rétropéritonéaux, des hémorragies intracérébrales et des saignements tardifs post-chirurgies. À long terme, ces saignements entrainent 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 primaire[122] est le traitement standard pour les patients atteints d'hémophilie B sévère [Franchini, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

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

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES APPROUVÉES
Santé Canada[123]	Indiqué pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B, y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.
FDA[124]	Contrôle et prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B, incluant la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie B subissant une chirurgie.
EMA[125]	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX), incluant le contrôle et la prévention des hémorragies dans le cadre chirurgical. BeneFIX[MC] peut être utilisé dans tous les groupes d'âge.

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

[122] L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].
[123] Gouvernement de Canada. Détails sur : BENEFIX [site Web]. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3583&query=benefix (consulté le 21 novembre 2016).
[124] Food and Drug Administration (FDA). Benefix [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm089236.htm (consulté le 21 novembre 2016).
[125] European Medecines Agency (EMA). BeneFIX [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000139/human_med_000671.jsp&mid=WC0b01ac05 (consulté le 11 juillet 2016).

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

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

[redacted]

[redacted]	[redacted]				
	[redacted]			[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

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

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

BeneFIX[MC] peut être conservé, dans son emballage d'origine, au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre 2 °C et 30 °C) [Pfizer Canada, 2016]. La durée de vie de BeneFIX[MC] est de 24 mois suivant sa fabrication[126].

5.2 Enjeu d'entreposage

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

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

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

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

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

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

Patient de 15 ans et plus

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

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

Patients de moins de 15 ans

Chez les patients âgés de moins de 15 ans, une unité internationale de BeneFIX[MC] par kg de poids corporel augmente, en moyenne, l'activité circulante en facteur IX de 0,7 UI/dL (± 0,3 UI/dL; intervalle de 0,2 à 2,1 UI/dL). En supposant une augmentation moyenne du facteur IX de 0,7 UI/dL par UI/kg de poids corporel de facteur IX injecté, l'estimation de la dose à administrer peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Pfizer Canada, 2016] :

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

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

Posologie pour la prophylaxie

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

Posologie dans le cas d'épisodes hémorragiques et de chirurgies

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

Tableau 4 Guide posologique pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ou en cas d'intervention chirurgicale[127]

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

Abréviations : SNC : système nerveux central

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

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux de reconstitution

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

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

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

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

Enjeux liés à l'administration

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

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

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

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

Surveillance et examens de laboratoire

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

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

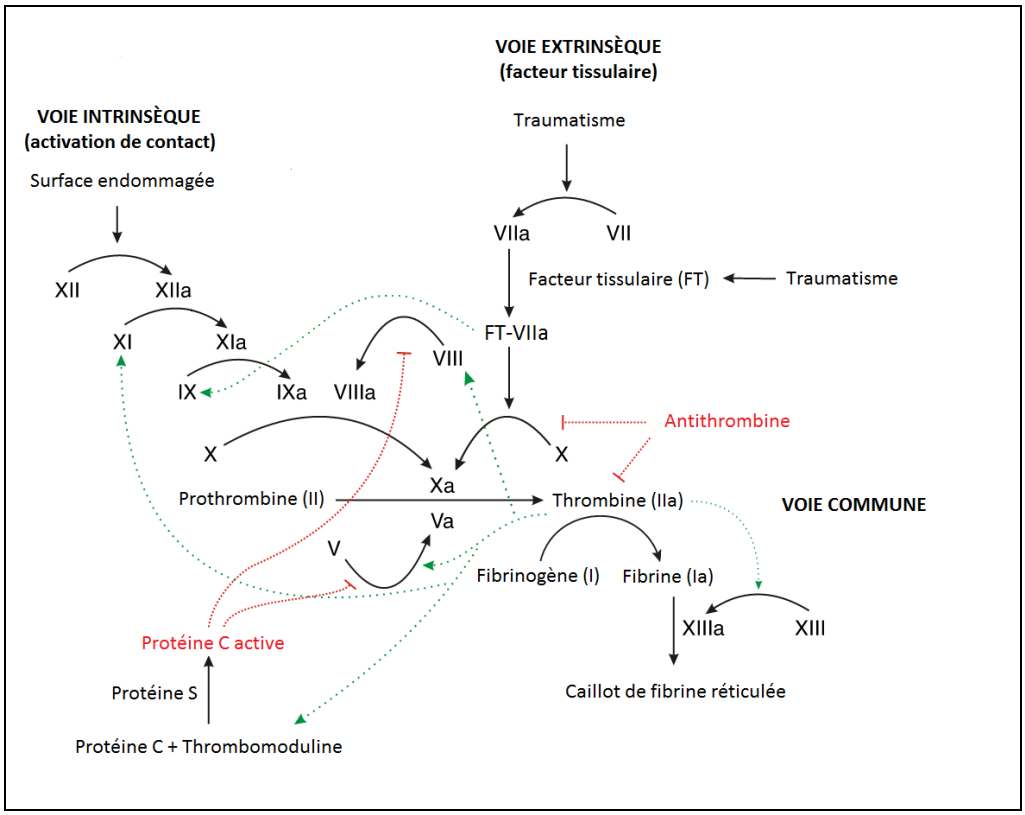
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le facteur IX de coagulation est une glycoprotéine faisant partie des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K nommés protéases à sérine. Lors du processus de la coagulation sanguine, le facteur IX est activé par le facteur XI activé (XIa) dans la voie intrinsèque, ainsi que par le complexe formé par le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII activé (VIIa) dans la voie extrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé (IXa), associé au facteur VIII activé (VIIIa), active le facteur X. Il en résulte la conversion de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) [Pfizer Canada, 2016]. La thrombine (IIa) transforme alors le fibrinogène (I) en fibrine (Ia), ce qui permet la formation du caillot (Figure 1).

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

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



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

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

7.2 Pharmacocinétique

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

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

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

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

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

Les données sont exprimées en moyenne ± écart types

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

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

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	GROUPE D'ÂGE				
	NOURISSONS <2 ANS (N = 7)	ENFANTS 2 À <6 ANS (N = 16)	ENFANTS 6 À 12 ANS (N = 1)	ADOLESCENTS 12 À <18 ANS (N = 19)	ADULTES 18 À 60 ANS (N = 30)
RP [(UI/dL)/(UI/kg)]	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,69 ± 0,16	0,74 ± 0,20
$t_{1/2}$ (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	21,5 ± 5,0	23,9 ± 4,5
CL (mL/h/kg)	13,1 ± 2,1	13,1 ± 2,9	15,5	9,2 ± 2,3	8,0 ± 0,6

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

Les données sont exprimées en moyenne ± écart types

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

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

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

- une étude clinique de phase IV randomisée comparant deux régimes prophylactiques au traitement sur demande [Valentino *et al.*, 2014];
- une étude prospective et multicentrique comparant une prophylaxie hebdomadaire au traitement sur demande chez des adultes et des adolescents précédemment traités [Kavakli *et al.*, 2016].

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

L'étude de Roth et ses collaborateurs [2001]

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

Les paramètres d'efficacité du traitement sur demande étaient le nombre de perfusions requises pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement par le sujet ou l'investigateur, selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation basée sur la comparaison de la réponse à celle obtenue lors d'utilisations antérieures de pdFIX pour une procédure ou un saignement similaire [128]. Au total, 1 796 hémorragies chez 55 sujets ont été traitées avec 2 758 perfusions de BeneFIX[MC]. La dose moyenne administrée était de 46,56 UI/kg (± 23,48 UI/kg). La plupart des épisodes hémorragiques (80,9 %) ont été résolus avec une seule perfusion et la majorité des réponses au traitement (90,9 %) ont été qualifiées « excellente » ou « bonne » par les sujets ou l'investigateur.

L'efficacité du traitement prophylactique était évaluée tous les 3 mois par les investigateurs selon une échelle de 3 niveaux d'appréciation basée sur la survenue de saignements spontanés[129]. Au total, 47 sujets ont utilisé BeneFIX[MC] en prophylaxie (intermittente ou de routine). La dose moyenne administrée était de 38,0 UI/kg (± 17,06 UI/kg). Vingt-huit (28) des participants à ce volet de l'étude utilisaient Benefix[MC] en prophylaxie intermittente pour la prévention de saignements anticipés lors d'activités physiques occasionnelles. Dix-neuf sujets ont reçu BeneFIX[MC] en prophylaxie de routine à raison d'une dose moyenne de 40,3 UI/Kg (de 13 à 78 UI/kg) administrée de 2 à 3 fois par semaine. Parmi ceux-ci, 16 sujets ont rapporté un total de 203 hémorragies, incluant 64 causées par une blessure et 139 de nature spontanée. Des 139 saignements spontanés, 61 % se sont produits plus de 72 heures

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

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

après la dernière perfusion, alors que 19 % sont survenues dans les 48 premières heures suivant la perfusion. Dans l'ensemble, 93 % des réponses au traitement prophylactique ont été jugées « excellentes » ou « efficaces ».

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

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

L'étude de Ragni et ses collaborateurs [2002]

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

Les paramètres d'efficacité incluaient l'estimation de la perte de sang peropératoire et postopératoire, la durée des saignements, les besoins en transfusion, la présence d'hématome ou d'autres symptômes d'hémorragie. L'évaluation subjective de la réponse au traitement était également effectuée selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation basée sur la comparaison de la réponse à celle obtenue lors d'utilisations antérieures de produit de substitution du facteur IX, pour une procédure ou un saignement similaire[130]. La dose préopératoire administrée variait de 25,0 UI/kg à 155,0 UI/kg, avec une activité post-perfusion de 58,0 UI/dL à 155,0 UI/dL. Selon les auteurs, les pertes de sang peropératoire étaient similaires à celles attendues chez des individus sans trouble de la coagulation. Une

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

transfusion postopératoire a été requise chez trois sujets (5 procédures représentant 13,9 % des interventions chirurgicales), incluant deux patients subissant des arthroplasties totales du genou et un greffé du foie. La réponse clinique a été jugée « excellente » ou « bonne » dans 97,1 % des procédures chirurgicales évaluées.

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

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

L'étude de Shapiro et ses collaborateurs [2005]

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

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

L'évaluation de la prophylaxie de routine était effectuée par l'investigateur tous les 3 mois, selon une échelle à 3 niveaux d'appréciation[131]. Des 42 sujets participants à ce volet de l'étude :

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

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

- 8 suivaient une prophylaxie d'une dose de 75,9 UI/kg (± 17,9 UI/kg) hebdomadaire;
- 10 utilisaient BeneFIX[MC] en prophylaxie intermittente en prévision d'activité physique ou de risque accru de saignements.

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

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

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

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

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

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

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

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

Les paramètres d'efficacité du traitement sur demande étaient le nombre de perfusions requises pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement par le sujet, le personnel soignant ou l'investigateur selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation[132]. Au total, 95 hémorragies chez 15 sujets ont été traitées avec 124 doses de BeneFIX[MC] reformulé sur une période de 6 à 12 mois. La dose médiane administrée était de 87,4 UI/kg (de 30,3 UI/kg à 147,2 UI/kg). Plus de 80 % des hémorragies ont été résolues avec une seule dose. La réponse au traitement lors d'une première perfusion a été jugée « excellente » ou « bonne » pour 85,3 % des hémorragies traitées.

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

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

Au total, 1 179 doses de BeneFIX[MC] reformulé ont été administrées pour l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques, des traitements sur demande ou en prophylaxie, pour un total cumulé de 5 199 532 UI de BeneFIX[MC] administrées et plus de 1 161 jours d'exposition au produit chez 34 patients. Aucune manifestation de type allergique ou thromboembolique n'a été rapportée. Aucun inhibiteur de facteur IX ni d'anticorps dirigé contre le facteur IX et aucune transmission virale n'a été observé au cours de l'étude. Trois sujets ont rapporté des événements indésirables d'intensité légère possiblement liés au traitement, soit des maux de tête, des nausées, des étourdissements et une dysgueusie. Un sujet, avec des antécédents d'agglutination de globules rouges en lien avec l'administration du produit d'origine, a rapporté deux incidents du même type, une pour chacune des deux premières administrations du produit reformulé. Pour ce sujet, 38 perfusions ultérieures ont été

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

administrées sans récurrence d'agglutination de globules rouges. Aucun événement indésirable grave lié à l'administration de BeneFIX[MC] reformulé n'a été observé.

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

L'étude de Monahan et ses collaborateurs [2010]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Calculée selon la méthode des moindres carrés

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

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

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

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

L'objectif de cette étude internationale, menée en mode ouvert, était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un traitement prophylactique hebdomadaire de BeneFIX[MC] comparativement au traitement sur demande chez des sujets atteints d'hémophilie B modérée à sévère. Au total, 25 hommes âgés de 12 ans à 65 ans (âge moyen de 31,3 ans) atteints d'hémophilie B sévère ou modérée (activité FIX de moins de 2 %) ont été recrutés. Ceux-ci devaient avoir cumulé au moins 100 jours d'exposition et 12 épisodes hémorragiques au cours des 12 derniers mois, incluant au moins 6 hémarthroses. L'étude comportait une période de traitement sur demande de 26 semaines suivi d'une prophylaxie de 100 UI/kg hebdomadaire de BeneFIX[MC] pour une période de 52 semaines. Le paramètre d'efficacité primaire était le taux de saignements annualisé. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, notamment, l'évaluation de la réponse au traitement sur demande par le sujet, le personnel soignant ou l'investigateur selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation[133], le

[133]Excellente : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures suivant la perfusion, sans administration de dose supplémentaire; Bonne : soulagement de la douleur et/ou amélioration des signes hémorragiques dans les 8 heures

nombre de perfusion nécessaire pour traiter chaque épisode hémorragique, ainsi que le nombre de saignement ayant lieu dans les 48 heures suivant une dose du traitement prophylactique.

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

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

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

*Valeur p <0,0001

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

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

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

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

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

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

Autres considérations d'innocuité

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

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

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

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

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

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

En plus de BeneFIX[MC], deux autres facteurs IX recombinants, soit Alprolix[MC] et Rixubis[MC], figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Alprolix[MC] est un facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, constitué d'une protéine de fusion entièrement recombinante dans laquelle le facteur IX de coagulation humain est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) [Biogen Canada, 2016]. Un second facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, soit Idelvion[MC], constitué d'une protéine de fusion à l'albumine, est actuellement en évaluation pour être ajouté sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Certaines des différences entre ces produits, soit les indications et la demi-vie, sont présentées dans le tableau 9. Par ailleurs, un concentré humain de facteur IX, Immunine[MC], figure à la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

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

Tableau 9 Facteurs IX homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B

NOM COMMERCIAL	COMPOSITION	ORGANISME HÔTE	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA	DEMI-VIE MOYENNE, HEURE
Facteur IX recombinant à durée de vie prolongée				
Idelvion[MC] [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Idelvion[MC] est indiqué : ▪ en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques; ▪ en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.	1 an à <12 ans : 91,0 12 ans à <18 ans : 87,3 ≥18 ans : 104,2
Alprolix[MC] [Biogen Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à la région Fc de l'IgG1	Lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Alprolix[MC] est indiqué : ▪ en prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des saignements; ▪ la prophylaxie périopératoire.	<6 ans : 66,5 6 à <12 ans : 70,3 ≥12 ans : 82,0
Facteur IX recombinant				
BeneFIX[MC] [Pfizer Canada, 2016]	Facteur IX recombinant	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, BeneFIX[MC] est indiqué pour : ▪ réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques; ▪ la prophylaxie systématique; ▪ réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.	<2 ans : 15,6 2 ans à <6 ans : 16,7 6 à 12 ans : 16,3 12 à >18 ans : 21,5 18 à 60 ans : 23,9
Rixubis[MC] [Baxalta Canada Corporation, 2015]	Facteur IX recombinant	Lignée de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Rixubis[MC] est indiqué pour : ▪ la répression des épisodes hémorragiques ▪ la prise en charge périopératoire; ▪ la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.	<6 ans : 27,7 6 à <12 ans : 23,2 ≥12 ans : 26,7
Facteur IX, concentré plasmatique humain				
Immunine VH[MC] [Corporation Baxter, 2013]	Facteur IX humain, concentré plasmatique traité à la vapeur, IMMUNO	Humain	Chez les patients atteints d'un déficit congénital ou acquis en facteur IX, Immunine[MC] VH est indiqué pour : ▪ le traitement curatif et préventif des hémorragies	>12 ans : 17,42

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

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

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

BeneFIX^{MC}

La recommandation de l'INESSS

- [X] Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- [ ] Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

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

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de BeneFIX[MC]

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

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

ANNEXE B

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

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

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

*Définitions des niveaux d'appréciation variables selon les études

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

‡Valeurs moyenne

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

Tableau B2 Études traitant de l'efficacité de BeneFIX[MC] en prophylaxie chez des patients atteints d'hémophilie B

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

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

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

†Valeur moyenne

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

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

§Taux moyen de saignements annualisé

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

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

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

*Définition des niveaux d'appréciation variable selon l'étude
†Femme hétérozygote
‡Incluant hernie inguinale (n = 3), transplantation de foie (n = 1), débridement de peau ou de muscle (n = 1) et ablation de la rate (n = 1)

ANNEXE C

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations			Cellulite au site de perfusion[a]	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Inhibition du facteur IX[b]	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité[c]		Réaction anaphylactique*
Affections du système nerveux	Céphalée[d]	Sensation vertigineuse ; dysgueusie	Somnolence ; tremblement	
Affections oculaires			Défauts visuels[e]	
Affections cardiaques			Tachycardie[f]	
Affections vasculaires		Phlébite ; bouffées vasomotrices[g]	Hypotension[h]	Syndrome de la veine cave supérieure[i,*] ; thrombose veineuse profonde* ; thrombose* ; thrombophlébite*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux[j]			
Affections gastro-intestinales		Vomissement ; nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash[k] ; urticaire		
Affections du rein et des voies urinaires			Infarctus rénal[l]	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Gêne thoracique[o] ; réaction au site de perfusion[n] ; douleur au site de perfusion[m]		Réponse thérapeutique inadéquate*
Investigations				Récupération en facteur IX inadéquate[p,*]

* EI identifié après la mise sur le marché
[a] y compris cellulite
[b] formation transitoire d'inhibiteurs de faible titre
[c] y compris hypersensibilité médicamenteuse, angioedème, bronchospasme, respiration asthmatiforme, dyspnée et laryngospasme
[d] y compris migraine, céphalée d'origine sinusienne
[e] y compris scotome scintillant et vision trouble
[f] y compris fréquence cardiaque augmentée, tachycardie sinusale
[g] y compris bouffées de chaleur, sensation de chaleur, chaleur cutanée
[h] y compris pression artérielle diminuée
[i] syndrome de la veine cave supérieure (VCS) chez des nouveau-nés dans un état critique, pendant une perfusion continue de BeneFIX via un cathéter veineux central
[j] y compris toux productive
[k] y compris éruption maculeuse, éruption papuleuse, éruption maculopapuleuse
[l] développé chez un patient positif aux anticorps de l'hépatite C 12 jours après une dose de BeneFIX pour un épisode hémorragique.
[m] y compris douleur au site d'injection, gêne au site de perfusion
[n] y compris prurit au site de perfusion, érythème au site de perfusion
[o] y compris douleur thoracique et oppression thoracique
[p] Terme tel que rapporté. Aucun PT de MedDRA 17.1 n'a été identifié.

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

RÉFÉRENCES

Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit : Rixubis. Concentré de facteur IX (FIXr) recombinant, Nonacog gamma. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/RIXUBIS.pdf.

Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP, et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. Haemophilia 2012;18(4):503-9.

Biogen Canada. Monographie de produit : Alprolix®. Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/16August2016-Alprolix_PM_Fr.pdf.

Bush L, Webb C, Bartlett L, Burnett B. The formulation of recombinant factor IX: Stability, robustness, and convenience. Semin Hematol 1998;35(2 Suppl 2):18-21.

Corporation Baxter. Monographie – IMMUNINE VH (Concentré de facteur IX (humain), traité à la vapeur, IMMUNO). Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2013. Disponible à : http://www.baxter.ca/fr/downloads/product_information/IMMUNINE_PM_2013Oct25_FR.pdf.

CSL Behring Canada. IDELVION, Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf.

European Medicines Agency (EMA). BeneFIX : EPAR - Product Information. Londres, Angleterre : EMA; 2016. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000139/human_med_000671.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. Expert Rev Hematol 2014;7(5):573-81.

Harrison S, Adamson S, Bonam D, Brodeur S, Charlebois T, Clancy B, et al. The manufacturing process for recombinant factor IX. Semin Hematol 1998;35(2 Suppl 2):4-10.

Kavakli K, Smith L, Kuliczkowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2016;22(3):381-8.

Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: Efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2007;13(3):233-43.

Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. Haemophilia 2010;16(3):460-8.

Pfizer Canada. Monographie du produit : BeneFIX^{MD}. Facteur IX de coagulation (recombinant), DCI = Nonacog alfa. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à :

http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201604/BENEFIX_PM_184948_14Apr2016_F.pdf.

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

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

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

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

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

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

RIXUBIS[MC] – FACTEUR IX DE COAGULATION RECOMBINANT

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

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

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

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

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

.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Rixubis[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Shire Pharma Canada ULC

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

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

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

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

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 avril 2015

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Rixubis[MC] est une préparation lyophilisée, apyrogène et stérile du facteur IX de coagulation recombinant.

Rixubis[MC] est fourni dans un flacon à usage unique à teneur nominale de 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI ou 3 000 UI par flacon.

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

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

Tableau 1 Concentration en facteur IX recombinant obtenue selon le format de Rixubis[MC]

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

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

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

2.2 Origine du produit

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

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

3 INDICATION

3.1 Indication

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

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

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

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

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

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

Gériatrie

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

3.2 Contre-indications et mises en garde

Rixubis[MC] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à la substance active, aux excipients ou aux protéines de hamster puisqu'il contient des traces de cellules CHO [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie B est une maladie génétique récessive liée au chromosome X dont la prévalence est estimée à une pour 20 000 à 30 000 naissances de garçons. Cette maladie est caractérisée par un déficit en facteur IX de coagulation. Les deux tiers des cas d'hémophilie B sont héréditaires tandis qu'un tiers survient *de novo*. Les patients atteints d'hémophilie B subissent des saignements dont la sévérité dépend principalement de l'activité résiduelle du facteur IX : légère (>5 % à <40 %), modérée (1 % à 5 %) ou sévère (<1 %). Les patients atteints de la forme légère ont tendance à présenter des saignements anormaux en réponse à une chirurgie, une extraction dentaire ou une blessure, tandis que les patients atteints de la forme modérée présentent des saignements prolongés lors de traumatismes mineurs. Les patients atteints de la forme sévère subissent des épisodes de saignements spontanés et récurrents, particulièrement des hémarthroses, des hématomes des tissus mous, des saignements rétropéritonéaux, des hémorragies intracérébrales et des saignements tardifs post-chirurgies. À long terme, ces saignements entrainent 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 primaire[134] est le traitement standard pour les patients atteints d'hémophilie B sévère [Franchini, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

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

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada[135]	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour la répression des saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine afin de prévenir ou réduire la fréquence des épisodes de saignements.
FDA[136]	Indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour la répression et la prévention des épisodes de saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine.
EMA[137]	Indiqué pour le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B.

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le processus de fabrication de Rixubis[MC] comprend :

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

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

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

[134] L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].
[135] 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).
[136] Food and Drug Administration (FDA). RIXUBIS [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm358781.htm (consulté le 7 septembre 2016).
[137] European Medecines Agency (EMA). Rixubis [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003771/human_med_001830.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 7 septembre 2016).

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

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

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

5.2 Enjeu d'entreposage

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

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

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

Calcul de la dose requise

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

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

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

Patients de moins de 12 ans

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

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

Patients de 12 ans et plus

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

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

Prophylaxie systématique

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

Traitement des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

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

Tableau 3 Posologie de Rixubis[MC] pour la maitrise et la prévention des hémorragies

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

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Tableau 4. Posologie de Rixubis[MC] pour la prise en charge périopératoire

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

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

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

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

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

Surveillance et examens de laboratoire

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

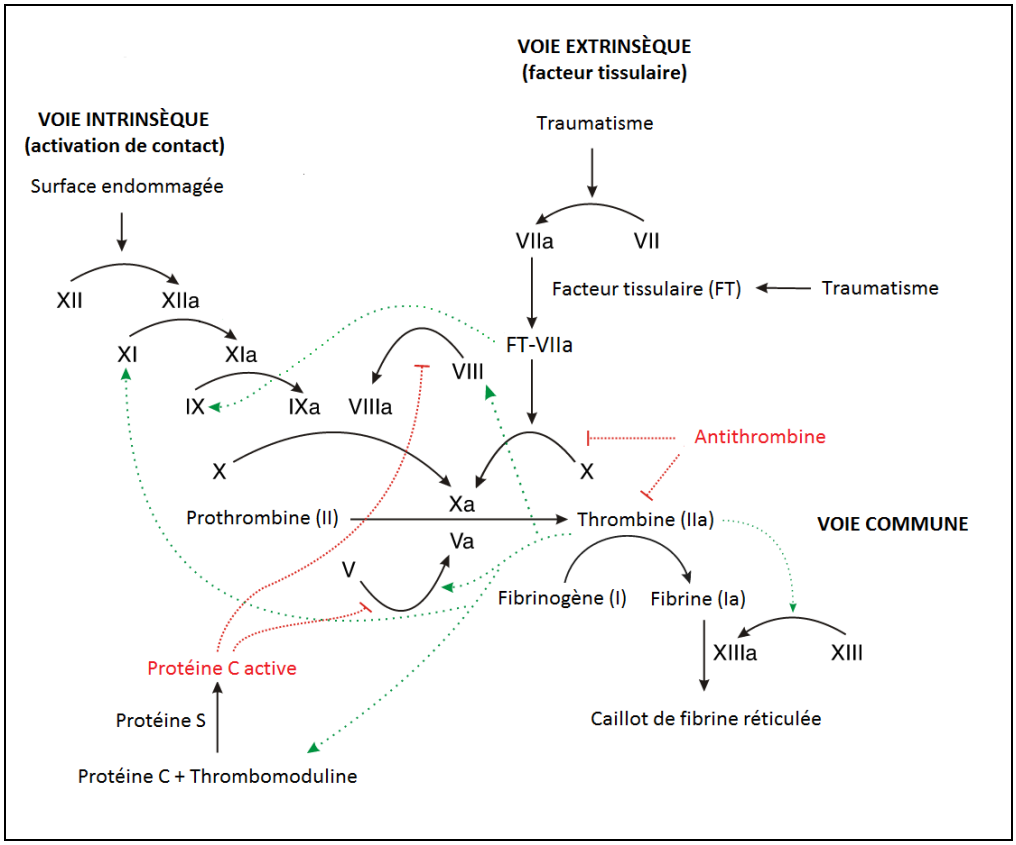
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le facteur IX de coagulation est une glycoprotéine faisant partie des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K nommés protéases à sérine. Lors du processus de la coagulation sanguine, le facteur IX est activé par le facteur XI activé (XIa) dans la voie intrinsèque, ainsi que par le complexe formé par le facteur tissulaire (FT) et le facteur VII activé (VIIa) dans la voie extrinsèque de la coagulation. Le facteur IX activé (IXa), associé au facteur VIII activé (VIIIa), active le facteur X. Il en résulte la conversion de la prothrombine (II) en thrombine (IIa). La thrombine (IIa) transforme alors le fibrinogène (I) en fibrine (Ia), ce qui permet la formation du caillot (Figure 1).

Chez les patients atteints d'hémophilie B, l'activité du facteur IX est absente ou considérablement réduite. Afin de corriger ce déficit, Rixubis[MC] remplace temporairement le facteur IX manquant nécessaire à une hémostase efficace [Baxalta Canada Corporation, 2016].

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



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

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

7.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Rixubis[MC] proviennent principalement de deux études cliniques, la première a été menée auprès de 28 patients âgés de 12 ans à 65 ans et la seconde auprès de 23 patients âgés de moins de 12 ans [Urasinski *et al.*, 2015; Windyga *et al.*, 2014b].

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

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

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

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

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

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	ÉVALUATION INITIALE (N = 25)	RÉPÉTITION DE L'ÉVALUATION (N = 23)
RP ((UI/dl)/(UI/kg))	0,87 ± 0,22	0,95 ± 0,25
C_{max} (UI/dl)	66,22 ± 15,80	72,75 ± 19,73
ASC_{0-72} ((UI x h)/dl)	1 067,81 ± 238,42	1 156,15 ± 259,44
$t_{1/2}$ (h)	26,70 ± 9,55	25,36 ± 6,86
TRM (h)	30,82 ± 7,26	29,88 ± 4,16
CL (dl/h/kg)	0,0644 ± 0,0133	0,0602 ± 0,0146
V_{ss} (dl/kg)	2,02 ± 0,77	1,79 ± 0,45

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FIX en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heures; RP : récupération progressive; $t_{1/2}$: demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± les écarts types.

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

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

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

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

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	GROUPE D'ÂGE		
	< 6 ANS (N = 11)	6 ANS À < 12 ANS (N = 12)	TOTAL (N = 23)
RP ((UI/dl)/(UI/kg))	0,59 ± 0,13	0,73 ± 0,16	0,67 ± 0,16
$ASC_{0\text{-}inf}$ (UI x h/dl)	723,7 ± 119,00	886,0 ± 133,66	808,4 ± 149,14
$t_{1/2}$ (heures)	27,67 ± 2,658	23,15 ± 1,582	25,31 ± 3,130
TRM (heures)	30,62 ± 3,266	25,31 ± 1,830	27,85 ± 3,726
CL (dl/h/kg)	0,1058 ± 0,01650	0,0874 ± 0,01213	0,0962 ± 0,01689
CL (dl/h)	1,731 ± 0,3683	2,689 ± 0,4152	2,231 ± 0,6223
V_{ss} (dl/kg)	3,225 ± 0,5223	2,209 ± 0,3165	2,695 ± 0,6662
V_{ss} (dl)	51,93 ± 5,836	67,37 ± 6,608	59,99 ± 9,973

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FIX en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; RP : récupération progressive; $t_{1/2}$: demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± les écarts types.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

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

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

8.1 Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques

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

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

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

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

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

Efficacité hémostatique

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

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

Tableau 8 Taux de saignement annualisé des patients atteints d'hémophilie B traités en prophylaxie avec Rixubis[MC]

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

*Hémorragie induite par une blessure ou un traumatisme

Au total, 249 épisodes de saignements sont survenus au cours de l'étude, dont 134 chez les 14 patients du groupe de traitement sur demande et 115 chez 32 des 59 patients recevant la prophylaxie de Rixubis[MC]. La plupart des épisodes de saignements (84,7 %) ont été traités avec une ou deux injections de Rixubis[MC] et la majorité (61,4 %) ont été maîtrisés à l'aide d'une seule injection.

L'efficacité hémostatique a été évaluée selon une échelle de 4 niveaux d'appréciation (excellente, bonne, correcte, absente)[138]. Celle-ci a été qualifiée de bonne à excellente dans 96 % des cas. Pour la majorité des saignements mineurs (63,4 %), l'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente. L'efficacité hémostatique de la majorité des saignements modérés et majeurs a été qualifiée de bonne (62,6 % et 66,7 % respectivement) [Windyga *et al.*, 2014b].

Qualité de vie des patients

Les patients âgés de 17 ans et plus du groupe recevant la prophylaxie de Rixubis[MC] ont répondu au questionnaire SF-36[139] permettant d'évaluer la qualité de vie au début de l'étude et après une période de suivi de 6 mois. Une amélioration significative de la qualité de vie reliée à la santé a été rapportée pour la composante physique du formulaire (P = 0,0189). Cette amélioration était principalement due à une réduction statistiquement significative des douleurs corporelles et des limites à travailler dues à la douleur (P = 0,0146) ainsi qu'à une augmentation de la capacité à effectuer une activité physique sans risque pour la santé (P = 0,0162) [Windyga *et al.*, 2014b].

Innocuité

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

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

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

Au total, 44 patients ayant préalablement complété un traitement avec Immunine[MC] ont été recrutés pour l'étude prospective évaluant Rixubis[MC], dont 12 enfants et 32 adultes étaient âgés de 12 ans et plus. Les patients adultes ont reçu une posologie de 42 UI/kg à 63 UI/kg de Rixubis[MC] et les patients pédiatriques ont reçu une posologie de 43 UI/kg à 75 UI/kg de Rixubis[MC] deux fois par semaine. Tous les patients ont reçu Rixubis[MC] en prophylaxie pour un minimum de trois mois. Les patients adultes et pédiatriques ont respectivement cumulé de 50 à 74 jours d'exposition et de 50 à 58 jours d'exposition à Rixubis[MC] [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

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

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

Efficacité hémostatique

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

Tableau 9. Efficacité hémostatique et thérapeutique de Rixubis[MC]

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

*Hémorragie induite par une blessure ou un traumatisme

Innocuité

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

Les auteurs ont conclu que cette étude présente les évidences directes d'une transition efficace et sécuritaire d'un facteur IX dérivé du plasma à un facteur IX recombinant, Rixubis[MC], pour le traitement et la prévention des saignements chez des patients

préalablement traités de tous âges [Solano Trujillo *et al.*, 2014].

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

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

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

Efficacité hémostatique

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

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

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

* Quartile 25 et quartile 75

†Épisode hémorragique induit par une blessure ou un traumatisme

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

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

Innocuité

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

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

8.2 Prise en charge périopératoire

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

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

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

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

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

Perte de sang intra et postopératoire

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

Hémostase périopératoire

L'efficacité hémostatique de Rixubis[MC] a été évaluée intraopératoire[140], postopératoire[141,142] et au congé de l'hôpital. L'efficacité hémostatique intraopératoire a été qualifiée d'excellente et celle postopératoire (et au congé) a été qualifiée d'excellente ou bonne pour toutes les interventions [Windyga *et al.*, 2014b].

Innocuité

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

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

[140] Efficacité hémostatique intraopératoire évaluée par la perte sanguine : excellente : ≤ 100 % de celle anticipée; bonne : 101-150 %; correcte : > 150 %; aucune : hémorragie incontrôlée.
[141] Efficacité hémostatique post-opératoire selon le volume de sang collecté par le drain : excellente : ≤ 100 % à celui anticipé; bonne : 101-150 %; correcte : > 150 % ; aucune : saignement incontrôlé.
[142] Efficacité hémostatique postopératoire subjective pour les patients sans drain : excellente : efficacité supérieure ou égale à celle attendue; bonne : efficacité probablement aussi bonne que celle attendue; correcte : efficacité clairement sous-optimale; aucune : saignements incontrôlés.

8.3 Autres considérations d'innocuité

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

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

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

En plus de Rixubis[MC], deux autres facteurs IX recombinants, soit Alprolix[MC] et BeneFIX[MC], figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Alprolix[MC] est un facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, constitué d'une protéine de fusion dans laquelle le facteur IX de coagulation humain est lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) [Biogen Canada, 2016]. Un second facteur IX recombinant à demi-vie prolongée, soit Idelvion[MC], constitué d'une protéine de fusion à l'albumine, est actuellement en évaluation pour être ajouté sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Certaines des caractéristiques de ces produits sont présentées dans le tableau 11. Par ailleurs, un concentré plasmatique humain de facteur IX, Immunine[MC], figure à la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

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

Tableau 11 Facteurs IX homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B

NOM COMMERCIAL	COMPOSITION	ORGANISME HÔTE	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA	DEMI-VIE MOYENNE, HEURE
Facteur IX recombinant				
BeneFIX[MC] [Pfizer Canada, 2016]	Facteur IX recombinant (nonacog alfa)	Lignée cellulaire CHO	Chez les patients atteints d'hémophilie B, BeneFIX[MC] est indiqué pour : ▪ réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques; ▪ la prophylaxie systématique; ▪ réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.	<2 ans : 15,6 2 ans à <6 ans : 16,7 6 à 12 ans : 16,3 12 à >18 ans : 21,5 18 à 60 ans : 23,9
Rixubis[MC] [Baxalta Canada Corporation, 2016]	Facteur IX recombinant (nonacog gamma)	Lignée cellulaire CHO	Chez les patients atteints de l'hémophilie B, Rixubis[MC] est indiqué pour : ▪ la répression des épisodes hémorragiques ▪ la prise en charge périopératoire; ▪ la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.	<6 ans : 27,7 6 à <12 ans : 23,2 ≥12 ans : 26,7
Facteur IX recombinant à durée de vie prolongée				
Idelvion[MC] [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine (Albutrépénonacog alfa)	Lignée cellulaire CHO	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Idelvion[MC] est indiqué en : ▪ prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques; ▪ en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.	1 an à <12 ans : 91,0 12 ans à <18 ans : 87,3 ≥18 ans : 104,2
Alprolix[MC] [Biogen Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à la région Fc de l'IgG1 (Eftrenonacog alfa)	Lignée cellulaire HEK	Chez les patients atteints de l'hémophilie B, Alprolix[MC] est indiqué : ▪ en prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des saignements; ▪ la prophylaxie périopératoire.	<6 ans : 66,5 6 à <12 ans : 70,3 ≥12 ans : 82,0
Facteur IX, concentré plasmatique humain				
Immunine VH[MC] [Baxalta Canada Corporation, 2015]	Facteur IX humain, concentré plasmatique traité à la vapeur, IMMUNO	Humain	Chez les patients atteints d'un déficit congénital ou acquis en facteur IX, Immunine[MC] VH est indiqué pour : ▪ le traitement curatif et préventif des hémorragies	>12 ans : 17,42

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

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

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Rixubis[MC]

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Bien que la quantité d'information disponible pour procéder à l'évaluation de Rixubis[MC] demeure limitée, le groupe d'experts reconnaît sa pertinence au regard des données cliniques publiées et présentées en appui.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Rixubis[MC]

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

RÉFÉRENCES

Baxalta Canada Corporation. Product Monograph: Rixubis. Recombinant coagulation factor IX (rFIX), Nonacog gamma. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php.

Baxalta Canada Corporation. Product Monograph: Immunine VH (Factor IX Concentrate (Human), Vapor Heated, IMMUNO). Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php.

Biogen Canada. Monographie de produit : Alprolix®. Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. Mississauga ON : Biogen Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ALPROLIX/16August2016-Alprolix_PM_Fr.pdf.

CSL Behring Canada. IDELVION, Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf.

Franchini M. Current management of hemophilia B: Recommendations, complications and emerging issues. Expert Rev Hematol 2014;7(5):573-81.

Pfizer Canada. Monographie du produit: BeneFIXMD. Facteur IX de coagulation (recombinant), DCI = Nonacog alfa. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201604/BENEFIX_PM_184948_14Apr2016_F.pdf.

Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, et al. Safe switching from a pdFIX (Immunine®) to a rFIX (Bax326). Haemophilia 2014;20(5):674-81.

Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: A prospective clinical trial. Haemophilia 2015;21(2):196-203.

Wasley LC, Rehemtulla A, Bristol JA, Kaufman RJ. PACE/furin can process the vitamin K-dependent pro-factor IX precursor within the secretory pathway. J Biol Chem 1993;268(12):8458-65.

Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: A prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. Haemophilia 2014a;20(5):651-8.

Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level </=2%) haemophilia B. Haemophilia 2014b;20(1):15-24.

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'achat[143]
- 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).

[143] Information transmise par monsieur Jason Lee, Biogen Canada, par communication électronique le 1er 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 antihémolytique (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 entrainent 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 primaire[144] 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[145] (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[146] (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[147] (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 Medecines Agency*); FDA : Food and Drug Administration.

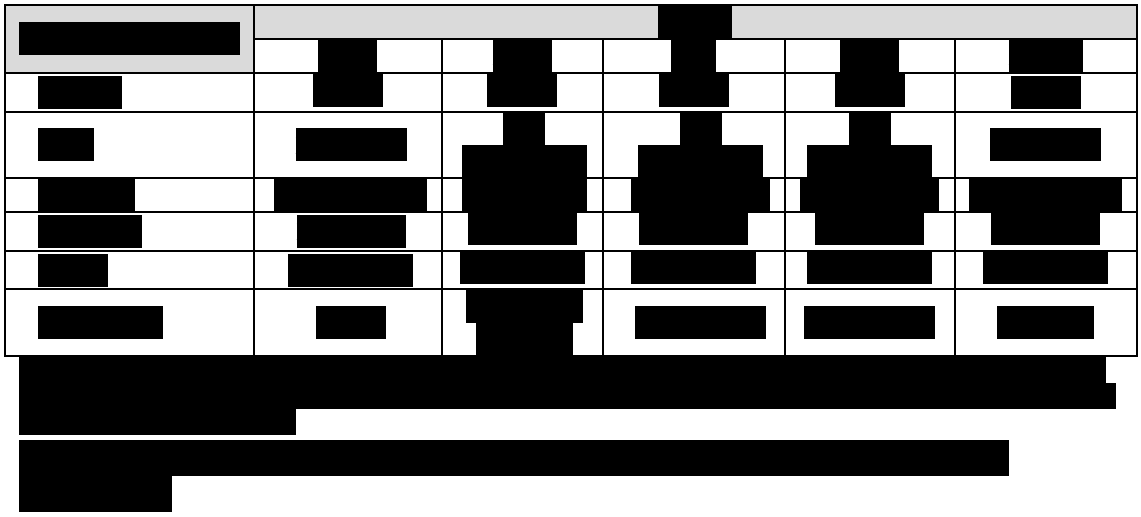
3.5 Orientations d'autres organisations

[redacted]

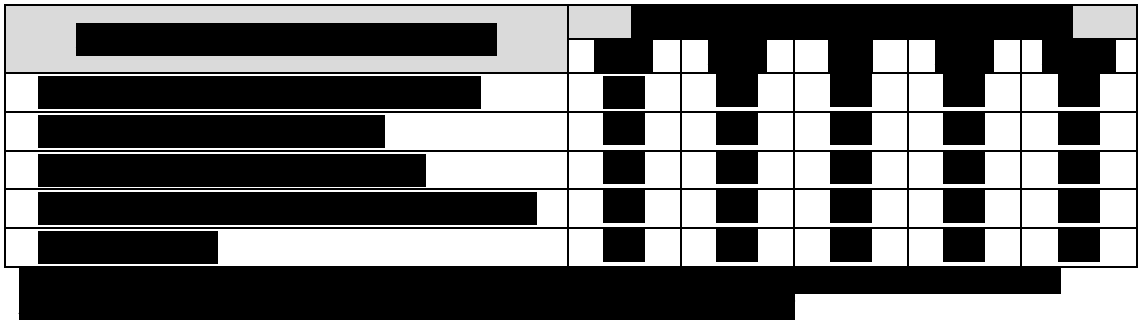
[144] L'injection régulière de facteur IX débutant après la première hémarthrose et ou avant l'âge de 2 ans [Franchini, 2014].
[145] Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp (consulté le 7 septembre 2016).
[146] 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).
[147] European Medecines 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]

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].

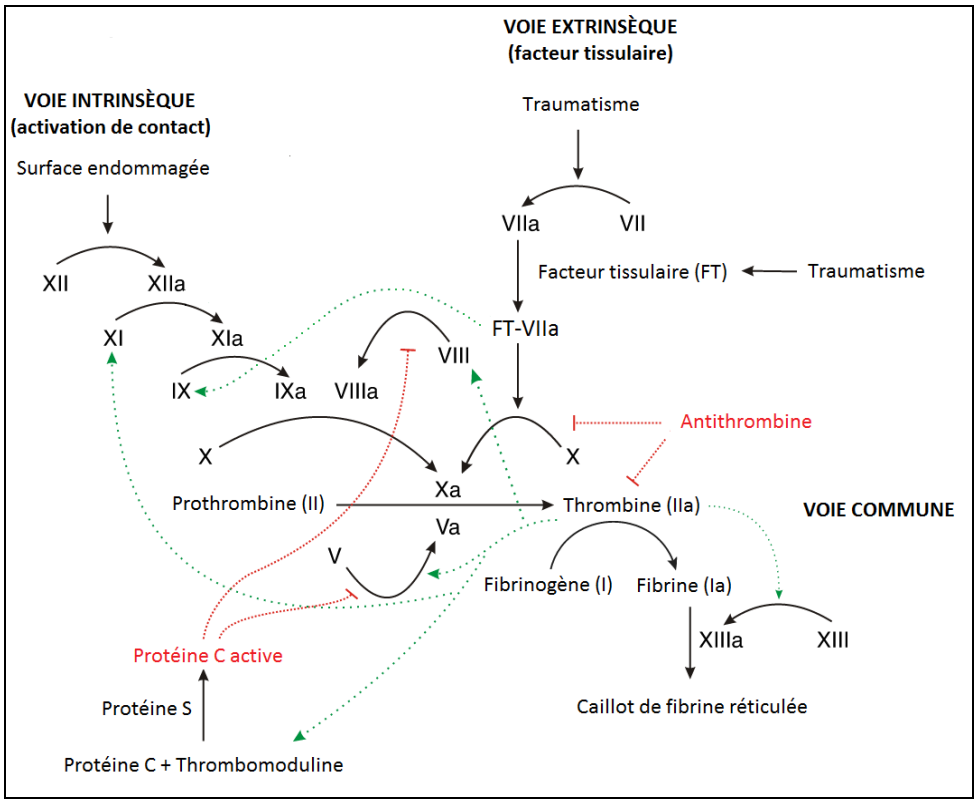
Le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de repérer la formation d'anticorps contre le facteur IX. Advenant que l'utilisation d'Alprolix^{MC} ne réprime pas les hémorragies et que l'activité plasmatique du facteur IX n'atteigne pas le taux prévu, il faut réaliser un dosage pour déterminer 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 structurelles 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 ± 20,9 heures) et le temps de résidence moyen (110 ± 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 26e 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 26e 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 cours[148]. 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.

[148] 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 saignement[149]. 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 un patient. Ce patient, ayant des antécédents d'hématurie douloureuse, a développé un

[149] 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].

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 évaluables du groupe 1, l'administration hebdomadaire médiane de facteur IX précédent 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 évaluables 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 évaluables 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)[150]. 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 développé d'inhibiteur du facteur IX, n'a présenté de réaction anaphylactique ou d'événement thrombotique lors de l'étude [Powell *et al.*, 2015b].

[150] 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.

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.

Efficacité 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 donnés 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'étude[151], 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].

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

[151] 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.

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 QT[152] 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)[153,154].

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][155]. 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 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 ± 6,7; p = 0,0026) que chez ceux recevant un traitement épisodique sur demande précédant l'étude (-7,5 ± 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].

[152] 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)).

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

[154] 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].

[155] 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].

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 ± 17,6	<0,0001
	Sports et loisirs	30	-12,1 ± 21,2	0,0039
	total	34	-6,5 ± 8,7	0,0001
Prophylaxie individualisée (groupe 2)	Santé physique	13	-15,8 ± 13,2	0,0010
	Sports et loisirs	9	-5,8 ± 29,4	NS
	total	12	-4,0 ± 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 MedDRA[156]

† 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.*

[156] 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
Facteur IX recombinant				
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
Facteur IX recombinant à durée de vie prolongée				
Idelvion[MC] [CSL Behring Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à l'albumine (Albutrépénonacog alfa)	Lignée cellulaire CHO	Chez les patients atteints d'hémophilie B, Idelvion[MC] est indiqué : ▪ en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; ▪ en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques; ▪ en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.	1 an à <12 ans : 91,0 12 ans à <18 ans : 87,3 ≥18 ans : 104,2
Alprolix[MC] [Biogen Canada, 2016]	Facteur IX recombinant, protéine de fusion à la région Fc de l'IgG1 (Eftrenonacog alfa)	Lignée cellulaire HEK	Chez les patients atteints 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
Facteur IX, concentré plasmatique humain				
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

- [X] 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.cslbehring.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, Auguste 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, Auguste 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.

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 : 2e 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 :

- Dr Jean St-Louis, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'Est de l'Ile de Montréal (CEMTL)
- Dre 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 chronométrique 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'Obizur[157].

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].

[157] 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)[158] [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 auto-immune, un cancer et la grossesse [Shetty et Ghosh, 2015; Collins *et al.*, 2007].

[158] 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)).

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 débuter 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 Canada[159] 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 Administration[160] des États-Unis en 2014 et l'Agence européenne des médicaments (en anglais *European Medecines Agency,* EMA)[161] 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].

[159] Santé Canada. [Pr]OBIZUR. 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).
[160] 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).
[161] European Medecines 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)[162]. Un traitement hémostatique n'est pas nécessaire pour tous les saignements. Plusieurs saignements sous-cutanés peuvent être pris en charge de façon conservative. 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'immunoadsorption 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].

[162] 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.bcshguidelines.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	N*	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].

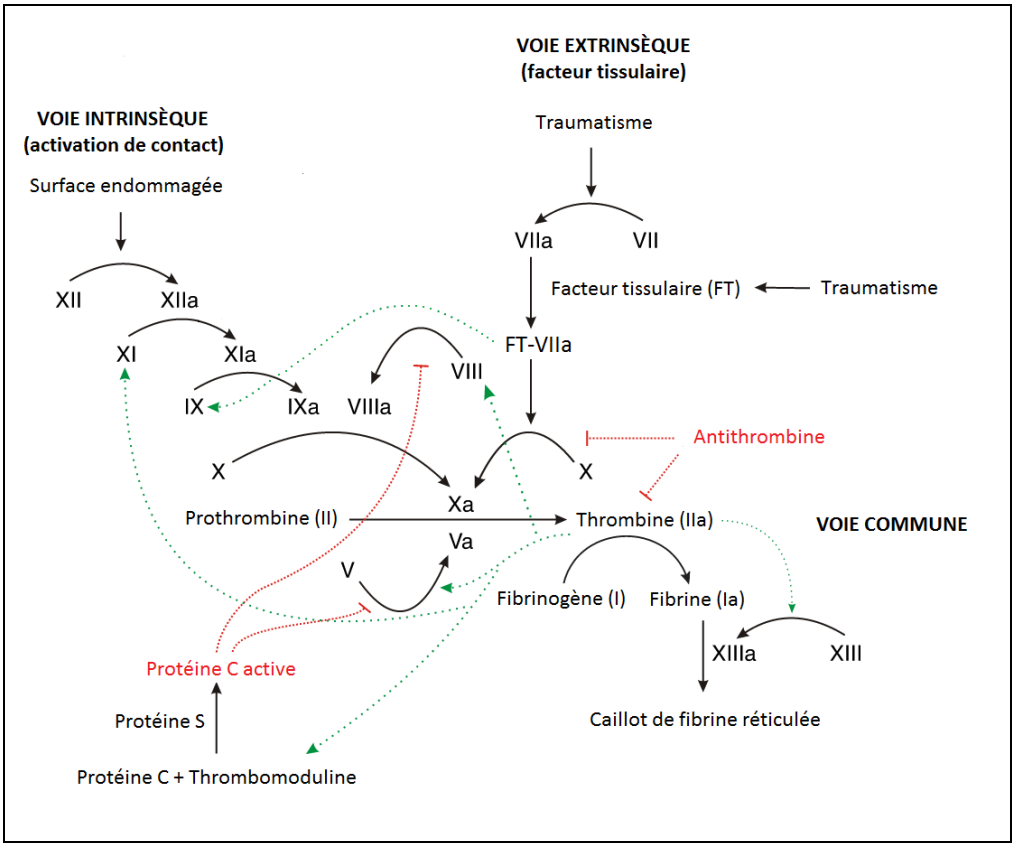
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 entraine 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 ± 0,4 heures à 3,5 ± 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 neufs 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 ± 0,77 heures à 12,86 ± 5,32 heures, tandis que la clairance variait de 476,25 ± 150,12 ml/h à 545,49 ± 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 hospitalisation[163]. 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/µl.

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 immunosuppressif 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 d'activité du facteur VIII ainsi que les titres d'auto-anticorps contre le facteur VIII et des

[163] 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.

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 (≥ 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'immunoadsorption 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 humain[164].

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 [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % 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 [redacted], [redacted] et [redacted] 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.

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

- Le prix par unité est de [redacted] $ pour Obizur et de [redacted] $ pour FEIBA[MC], alors qu'il est de [redacted] $ 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 [redacted] $ avec Obizur, de [redacted] $ avec NiaStase[MC] et de [redacted] $ 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	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Nouveau scénario				
Coûts	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $
Impact net	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] $	[redacted] **$**
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			[redacted] $
	Pour 3 ans, coût les plus élevés			[redacted] $

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 [redacted] $ pour les trois premières années.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Obizur

La recommandation de l'INESSS

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ 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.

TACHOSIL[MC] – MATRICE DE COLLAGÈNE RECOUVERTE DE FIBRINOGÈNE HUMAIN ET DE THROMBINE HUMAINE

Avis d'évaluation publié le 12 décembre 2016

SOMMAIRE

Les agents hémostatiques sont largement utilisés, notamment, pour le contrôle des saignements peropératoires lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes ou impraticables.

TachoSil[MC] est une matrice chirurgicale dégradable prête à l'emploi, constituée de collagène équin recouvert de fibrinogène humain et de thrombine humaine.

Au Canada, TachoSil[MC] est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes.

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] ont été établies, entres autres, lors d'essais cliniques dans le contexte de la résection hépatique, de la résection rénale, de la chirurgie cardiovasculaire et de la chirurgie vasculaire. La littérature scientifique a notamment démontré que l'utilisation de TachoSil[MC] entraine une réduction statistiquement significative du délai d'hémostase peropératoire comparativement à certaines techniques hémostatiques conventionnelles.

TachoSil[MC] est approuvé dans plus de 50 pays et a été utilisé chez plus de 5 millions de patients comme agent hémostatique adjuvant et pour le scellement des tissus en chirurgie. Selon les résultats d'une étude de surveillance, TachoSil[MC] ne serait pas associé à un risque accru d'événement thromboembolique, de saignements majeurs ou d'événement immunologique.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : TachoSil[MC]

Nom du demandeur/fabricant : Takeda Canada Inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Matrice de collagène résorbable à base de fibrine, format de 9,5 cm par 4,8 cm

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 26 mars 2015

Date de la dernière mise à jour de l'avis de conformité de Santé Canada : Sans objet

Identification numérique de drogue (DIN) : 02439042

Date de commercialisation du produit au Canada : 18 septembre 2015

Mise en garde

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

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] Louis P. Perrault, chirurgie cardiovasculaire et thoracique, Institut de cardiologie de Montréal
- D[r] Réal Lapointe, chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, CHUM
- D[r] Ricardo Ruz, chirurgie vasculaire, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval
- D[r] Jean-François B. Ouellet, chirurgie générale, Hôtel-Dieu de Québec, CHU de Québec

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

TachoSil[MC] est constitué d'une matrice de collagène équin, blanchâtre et à alvéoles fermées (structure alvéolaire), dont la surface active est recouverte de fibrinogène humain et de thrombine humaine (ingrédients actifs). La surface active est indiquée par la présence de riboflavine de coloration jaune.

Les ingrédients non actifs incluent l'albumine humaine, la riboflavine (E101), le chlorure de sodium, le citrate de sodium (E331) et le chlorhydrate de L-arginine.

Chaque matrice est emballée individuellement dans une plaquette thermoformée en polyéthylène téréphtalate-glycosaminoglycane et scellée au moyen d'une feuille de polyéthylène. La plaquette thermoformée est emballée dans une pellicule d'aluminium contenant un sachet déshydrateur [Takeda Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Le fibrinogène et la thrombine sont obtenus à partir d'un pool de plasma humain provenant de centres de prélèvement de plasma autorisés aux États-Unis, tandis que la matrice de collagène est fabriquée à partir de tendons équins [Takeda Canada, 2016].

2.3 Teneurs et formats

La quantité et la concentration des composants de Tachosil[MC] sont présentées dans le tableau 1 [Takeda Canada, 2016].

Tableau 1 Composition de TachoSil[MC] (matrice de 9,5 cm x 4,8 cm)

COMPOSANTS	ORIGINE	QUANTITÉ, MG	CONCENTRATION
Fibrinogène	Humaine	250,8	5,5 mg/cm^2
Thrombine	Humaine	91,2	2,0 UI/cm^2
Collagène (tropocollagène)	Équine	n.d.	2,1 mg/cm^2

Abréviation : n.d. : donnée non disponible

Au Canada, TachoSil[MC] est offert dans les formats d'emballage suivants[165] :

- Emballage contenant 1 matrice de 3,0 cm x 2,5 cm (DIN 02439026)
- Emballage contenant 2 matrices de 4,8 cm x 4,8 cm (DIN 02439034)
- Emballage contenant 1 matrice de 9,5 cm x 4,8 cm (DIN 02439042)

La demande d'ajout de TachoSil[MC] à la *Liste des produits du système du sang du Québec* concerne uniquement le format d'emballage contenant la matrice de 9,5 cm par 4,8 cm (DIN 02439042).

[165] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 6 juin 2016).

3 INDICATION

3.1 Indication

TachoSil[MC] est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016].

Selon la monographie de produit, l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] ont été établies lors d'essais cliniques dans les contextes suivants :

- résection hépatique;
- résection rénale;
- chirurgie cardiovasculaire; et
- chirurgie vasculaire.

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (moins de 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TachoSil[MC] chez les enfants n'ont pas été établies [Takeda Canada, 2016].

Une étude prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée de phase IIIb, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité hémostatique et l'innocuité de TachoSil[MC] pour le contrôle des saignements locaux chez les patients pédiatriques (de 6 ans et moins) subissant une résection chirurgicale du foie, avec ou sans transplantation hépatique segmentaire, est inscrite au registre de ClinicalTrials.gov (NCT00365248). Aucun résultat n'a été publié jusqu'à présent (dernière mise à jour en date du 4 mai 2012)[166].

Femmes enceintes et allaitement

L'innocuité des colles à base de fibrine ou des agents hémostatiques chez les femmes enceintes ou qui allaitent n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés [Takeda Canada, 2016].

Gériatrie (plus de 65 ans)

L'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] ont été évaluées chez 204 patients âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes [Takeda Canada, 2016].

[166] ClinicalTrials.gov. TachoSil Paediatric Liver Trial (TC-019-IN) [site Web]. Bethesda, MD : National Institutes of Health; 2012. Disponible à : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00365248 (consulté le 6 juin 2016).

3.2 Contre-indications et mises en garde

TachoSil[MC] ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives, à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés de l'emballage (voir la section 2.1 du présent avis) [Takeda Canada, 2016].

La monographie de produit comporte également certaines mises en garde et les précautions suivantes :

- TachoSil[MC] ne doit pas être utilisé pour le traitement d'une hémorragie artérielle grave ou abondante, car il n'a pas été évalué pour ce traitement.
- TachoSil[MC] ne doit pas être utilisé comme traitement principal pour obtenir une hémostase. Ce produit n'est pas destiné à remplacer une technique chirurgicale méticuleuse ni la bonne application des procédés de suture et de ligature, ou d'autres procédés conventionnels, relatifs à l'hémostase.
- TachoSil[MC] ne doit pas être utilisé dans le cadre d'interventions neurochirurgicales, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées en neurochirurgie.
- TachoSil[MC] ne doit pas être utilisé dans le cadre de procédure d'anastomose gastro-intestinale, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées pour ce type d'intervention [Takeda Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

Les agents hémostatiques sont largement utilisés, notamment, pour le contrôle des saignements peropératoires lorsque les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes ou impraticables [Genyk *et al.*, 2016]. De façon générale, les agents hémostatiques à action locale sont divisés en trois catégories [Colombo *et al.*, 2014] :

- les pansements hémostatiques;
- les scellants chirurgicaux; et
- les agents hémostatiques actifs dérivés du sang.

Les pansements hémostatiques sont des dispositifs médicaux dérivés des plantes (polysaccharides, cellulose), des animaux (collagène, gélatine) ou des minéraux (zéolite). Leur mécanisme d'action est passif. Ils agissent principalement comme barrière mécanique permettant l'agrégation des plaquettes sur la surface de la plaie, ce qui favorise le processus de la coagulation [Colombo *et al.*, 2014].

Les scellants chirurgicaux sont des dispositifs médicaux d'origine synthétique ou semi-synthétique. En présence d'eau, le matériau d'étanchéité est polymérisé et interagit avec la cascade de la coagulation par une action mécanique [Colombo *et al.*, 2014].

Pour leur part, les agents hémostatiques actifs dérivés du sang ont un mécanisme d'action métabolique. Ils interagissent, en général, avec la cascade de la coagulation sanguine. Certains ont une action mécanique comme agent hémostatique adhésif [Colombo *et al.*, 2014].

Ces différentes catégories de produits ont parfois les mêmes indications cliniques. Certains améliorent l'étanchéité et procurent un soutien aux sutures, tandis que d'autres facilitent l'hémostase [Colombo *et al.*, 2014]. TachoSil[MC] combine les qualités de soutien mécanique d'une matrice de collagène (pansement hémostatique) aux propriétés adhésives et actives

du fibrinogène et de la thrombine (agents hémostatiques actifs dérivés du sang). Le mode d'action de TachoSil[MC] est plus amplement présenté à la section 7.1. Les principaux agents hémostatiques et de support aux techniques chirurgicales conventionnelles utilisées au Québec sont présentés à la section 9.

3.4 Avis des agences réglementaires

TachoSil[MC] est approuvé dans plus de 50 pays et a été utilisé chez plus de 5 millions de patients comme agent adjuvant de l'hémostase et pour le scellement des tissus en chirurgie [Genyk *et al.*, 2016]. Au Canada, TachoSil[MC] a été approuvé et commercialisé le 18 septembre 2015 par Santé Canada[167]. Tel que mentionné précédemment, il est indiqué chez l'adulte comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016].

Aux États-Unis, TachoSil[MC] a été approuvé le 5 avril 2010 par la Food and Drug Administration (FDA). Il est indiqué avec une compression manuelle chez les adultes et les patients pédiatriques en complément de l'hémostase en chirurgie cardiovasculaire et hépatique, lorsque le contrôle de l'hémorragie par des techniques chirurgicales usuelles (comme les sutures, la ligature ou la cautérisation) sont inefficaces ou impraticables[168].

En Europe, TachoSil[MC] a été approuvé le 8 juin 2004 par l'Agence européenne des médicaments (en anglais European Medecines Agency ou EMA). Il est indiqué chez l'adulte pour le traitement de soutien en chirurgie afin d'améliorer l'hémostase, de promouvoir l'imperméabilisation des tissus, et pour le soutien de suture en chirurgie vasculaire où les techniques conventionnelles sont insuffisantes. Le 25 février 2016, le Comité des médicaments à usage humain (en anglais *Committee for Medicinal Products for Human Use* ou CHMP) de l'EMA a émis un avis favorable recommandant une modification des indications pour ce produit. La nouvelle indication concerne la neurochirurgie où Tachosil[MC] sera indiqué dans l'étanchéité de soutien de la dure-mère pour éviter les fuites de liquide céphalorachidien postopératoire à la suite d'une intervention neurochirurgicale[169].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les mesures usuelles visant la prévention des infections résultant de l'utilisation de produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le contrôle des dons individuels et des pools de plasma visant à repérer des marqueurs d'infections précises, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication permettant d'inactiver ou d'éliminer les virus [Takeda Canada, 2016].

Des études de validation *in vitro* des étapes de fabrication du fibrinogène, de la thrombine et de la matrice de collagène de TachoSil[MC] ont été menées au moyen d'échantillons de produits intermédiaires fabriqués et inoculés avec des suspensions virales aux titres connus,

[167] Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp (consulté le 19 mai 2016).
[168] Food and Drug Administration (FDA). TachoSil [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2015. Disponible à : http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm207482.htm (consulté le 19 mai 2016).
[169] European Medecines Agency (EMA). TachoSil. Londres, Angleterre : EMA; 2015. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000505/WC500202364.pdf (consulté le 19 mai 2016).

puis soumis à d'autres transformations équivalentes à celles des étapes de fabrication respectives du produit actuel [Takeda Canada, 2016].

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
	[redacted]				[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[170] Informations confidentielles obtenues par courrier électronique, à la suite d'une communication avec monsieur Patrick Manfred, Affaires extérieures, Québec & Atlantique, Takeda Canada, en date du 8 juillet 2016.

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
	[redacted]				[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Selon la monographie de produit, les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour le virus non enveloppé de l'hépatite A (VHA). Toutefois, les mesures prises peuvent avoir une valeur limitée contre les virus non enveloppés comme le parvovirus B19 [Takeda Canada, 2016].

La monographie de produit ne comporte aucune information concernant les risques potentiels de transmission de protéines infectieuses. Par ailleurs, une revue systématique publiée par Rickenbacher et ses collaborateurs [2009], traitant de l'efficacité de TachoSil^{MC} dans différente domaine de la chirurgie, mentionne qu'en dépit du fait que les prions peuvent être présents dans le sang, aucun rapport d'une telle transmission par des produits dérivés du plasma n'a été répertorié. Les auteurs mentionnent également que les procédés modernes de purification semblent présenter une capacité de réduction virale supérieure à 7,6 log, correspondant à un risque ajusté de 7×10^{-10} [Rickenbacher *et al.*, 2009].

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

TachoSil^{MC} doit être entreposé entre 2°C et 30 °C dans son emballage d'origine [Takeda Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

TachoSil^{MC} ne doit pas être congelé [Takeda Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Le nombre de matrices de TachoSil^{MC} à appliquer dépend de l'importance de la surface lésée et doit être adapté au besoin clinique sous-jacent du patient. La matrice TachoSil^{MC} doit être appliquée de sorte que ses bords dépassent de 1 cm à 2 cm les limites de la plaie. Si plus d'une matrice est utilisée, elles doivent se chevaucher. Au besoin, une matrice trop grande peut être découpée ou taillée afin d'obtenir une couverture adéquate de la surface lésée [Takeda Canada, 2016].

TachoSil^{MC} est destiné à un usage topique uniquement [Takeda Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

TachoSil^{MC} ne doit pas être appliqué par voie intravasculaire. Des complications thromboemboliques peuvent survenir si la préparation est involontairement appliquée par voie intravasculaire [Takeda Canada, 2016].

Avant son application, la surface lésée doit être nettoyée, notamment pour enlever le sang, les désinfectants et d'autres liquides. TachoSil^{MC} doit être utilisé dans des conditions stériles. Le sachet extérieur en papier d'aluminium peut être ouvert dans une zone opératoire non stérile. La plaquette thermoformée stérile intérieure doit être ouverte uniquement dans une zone stérile de la salle de chirurgie [Takeda Canada, 2016].

Afin d'empêcher le développement d'adhérences de tissus à des sites indésirables, les zones de tissus en dehors du site d'application doivent être adéquatement nettoyées avant l'application TachoSil^{MC}. Des événements d'adhérences aux tissus gastro-intestinaux conduisant à une obstruction gastro-intestinale ont été rapportés avec une utilisation en chirurgie abdominale réalisée à proximité de l'intestin [Takeda Canada, 2016].

Une fois la matrice TachoSil^{MC} sortie de son emballage, elle doit être préhumectée dans une solution saline stérile et appliquée immédiatement. La face active de couleur jaune doit être appliquée sur la zone de l'hémorragie et maintenue contre celle-ci avec une légère pression

pendant une période de 3 à 5 minutes. La pression doit être appliquée avec des gants ou un tampon humidifié. Une fois le temps de pression écoulé, le gant ou le tampon en contact avec la matrice Tachosil[MC] doit être retiré avec précaution. Pour éviter que la matrice ne se détache, elle peut être maintenue en place à une extrémité, notamment à l'aide d'une pince. La matrice TachoSil[MC] doit être laissée en place lorsqu'elle adhère au tissu. Les matrices TachoSil[MC] entières ou partielles non fixées doivent être retirées et remplacées par de nouvelles matrices [Takeda Canada, 2016].

Dans certains cas, notamment lorsque les saignements sont plus abondants ou que la surface lésée est humide, TachoSil[MC] peut être appliqué sans être préhumecté, avec une légère pression pendant une période 3 à 5 minutes. Il est recommandé d'appliquer la pression au moyen d'un linge ou d'un tampon humide lorsque la matrice TachoSil[MC] est appliquée à sec [Takeda Canada, 2016].

En raison de la grande affinité du collagène pour le sang, TachoSil[MC] peut adhérer aux instruments chirurgicaux ou aux gants recouverts de sang. Cette situation peut être évitée en mouillant préalablement les instruments chirurgicaux et les gants avec une solution saline physiologique stérile [Takeda Canada, 2016].

Lorsque placé dans des cavités ou des zones fermées, un tamponnement excessif de TachoSil[MC] est à proscrire afin d'éviter de comprimer les tissus sous-jacents [Takeda Canada, 2016].

TachoSil[MC] peut être dénaturé à la suite d'une exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex. solutions antiseptiques). De telles substances doivent être éliminées autant que possible avant l'application de TachoSil[MC] [Takeda Canada, 2016]**.**

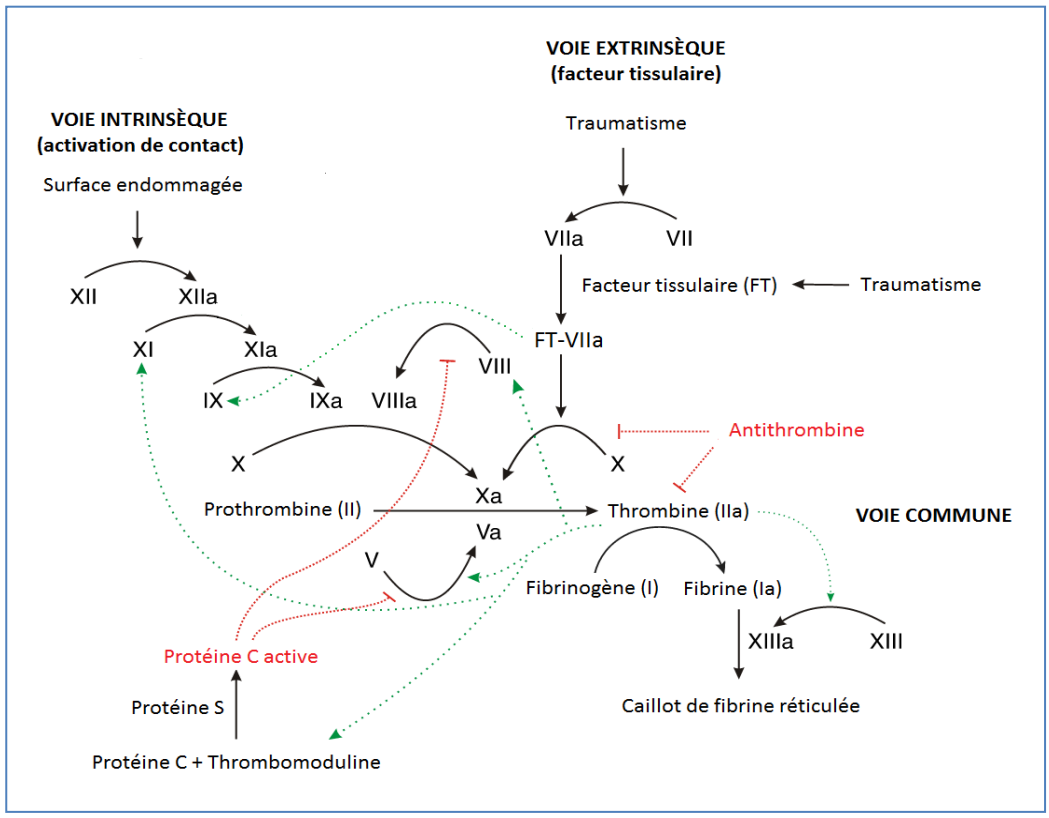
7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

La thrombine et le fibrinogène sont des composants de la coagulation sanguine. Ils font partie de la voie finale commune de la coagulation, au point de convergence de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque de la cascade (Figure 1).

Lorsqu'ils entrent en contact avec des liquides physiologiques, comme le sang, la lymphe ou une solution saline physiologique, les composants de la couche active de TachoSil[MC], soit la thrombine et le fibrinogène, se dissolvent et diffusent partiellement à la surface de la lésion [Takeda Canada, 2016]. Au contact de la thrombine, le fibrinogène est converti en monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément en un caillot fibrineux, qui maintient fermement la matrice de collagène contre la surface de la lésion. La fibrine se lie alors au facteur XIII endogène activé par la thrombine, créant un réseau ferme et mécaniquement stable [Takeda Canada, 2016; Rickenbacher *et al.*, 2009].

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



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 Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique sur TachoSil[MC] n'a été menée chez l'humain. Toutefois, dans certains cas isolés, des résidus ont été observés par pure coïncidence chez des patients qui ne présentaient aucun signe d'atteinte fonctionnelle [Takeda Canada, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Le temps d'hémostase peropératoire est considéré comme le paramètre d'efficacité standard dans l'évaluation des agents hémostatiques à base de fibrine et est recommandé par la FDA [Siemer *et al.*, 2007; FDA, 1999]. Pour ces raisons, ce paramètre constituait un des principaux critères de sélection des études concernant l'efficacité du produit dans cet avis. Selon ce critère de sélection, la recherche documentaire a permis de recenser neuf études traitant de l'efficacité de TachoSil[MC] dans le cadre des indications et des utilisations cliniques proposées par le fabricant et approuvées par Santé Canada, soit :

- 6 études contrôlées randomisées, comportant un total de 686 patients nécessitant une chirurgie hépatique [Genyk *et al.*, 2016; Moench *et al.*, 2014; Kakaei *et al.*, 2013; Ollinger *et al.*, 2013; Fischer *et al.*, 2011; Frilling *et al.*, 2005];

- 1 étude contrôlée randomisée chez 185 patients nécessitant une chirurgie du rein [Siemer *et al.*, 2007];
- 1 étude contrôlée randomisée chez 119 patients nécessitant une chirurgie cardiovasculaire [Maisano *et al.*, 2009];
- 1 étude prospective chez 20 patients nécessitant une chirurgie vasculaire [Bajardi *et al.*, 2009].

En raison de l'apparence distinctive de TachoSil[MC] et des particularités respectives des différentes méthodes hémostatiques, les études cliniques évaluant l'innocuité et l'efficacité de TachoSil[MC] ont été menées en mode ouvert. Le tableau 5 présente les données concernant l'atteinte de l'hémostase chez les patients traités avec TachoSil[MC] comparativement à ceux traités avec les techniques hémostatiques usuelles pour chacune des neuf études retenues.

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

Tableau 5 Comparaison de l'efficacité de TachoSil[MC] et des techniques hémostatiques usuelles utilisées en chirurgie

ÉTUDE	PAYS	DEVIS	TYPE DE CHIRURGIE	TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE (PATIENTS, N)	DÉLAI D'HÉMOSTASE*	VALEUR P
Chirurgie hépatique						
Frilling *et al.* [2005]	Allemagne	ECR, multicentrique	Résection hépatique élective	TachoSil[MC] (59)	3,9 min	0,0007
				Faisceau d'argon (62)	6,3 min	
Fischer *et al.* [2011]	Allemagne Autriche Danemark Italie	ECR, multicentrique	Résection d'au moins un segment hépatique	TachoSil[MC] (60)	3,6 min (CV : 0,9 min)	0,0018
				Faisceau d'argon (59)	5,0 min (CV : 3,6 min)	
Ollinger *et al.* [2013]	Autriche Belgique Allemagne	ECR, multicentrique	Résection hépatique	TachoSil[MC] (18)	3,0 min[†a] Après 3 min : 71 % (IC95 % : 46,0 - 88,0 %)[b]	0,001[a] 0,034[b]
				Veriset[MC] (32)	1,0 min[†a] Après 3 min : 94 % (IC95 % : 77,8 - 98,9 %)[b]	
Kakaei *et al.* [2013]	Iran	ECR	Résection hépatique	TachoSil[MC] (15)	3,00 min (± 0,84 min)	0,43
				Surgicel[MC] (15)	3,26 min (± 1,48 min)	
				Glubran 2[MC] (15)	2,66 min (± 1,15 min)	
Moench *et al.* [2014]	Allemagne Autriche	ECR, multicentrique	Chirurgie hépatique	TachoSil[MC] (65)	2,2 min (CV : 1,6 min)	n.d.[‖]
				Sangustop[MC] (62)	3,38 min (CV : 0,88 min)	
Genyk *et al.* [2016]	États-Unis	ECR, multicentrique	Résection hépatique par laparoscopie ou par chirurgie ouverte	TachoSil[MC] (114)	3,5 min (CV : 1,3 min)	<0,001
				Surgicel Original[MC] (110)	5,5 min (CV : 4,6 min)	

Abréviations : CV : coefficient de variation; ECR : étude contrôlée randomisée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minute(s); n.d. : donnée non disponible

*Selon l'étude, le délai d'hémostase est évalué en minutes, en secondes (valeur moyenne) ou en pourcentage (%) de patients ayant atteint l'hémostase à un temps donné

[†] Première évaluation de l'hémostase à 3 minutes chez les patients traités avec TachoSil[MC] et à 30 secondes chez les patients traités avec Veriset[MC] (différence attribuable au mode d'emploi respectif)

[‖] Les auteurs précisent que les traitements à l'étude ne peuvent être comparés au cours des 3 premières minutes considérant les différences entre leur mode d'application respectif

Tableau 5 Comparaison de l'efficacité de TachoSil[MC] et des techniques hémostatiques usuelles utilisées en chirurgie (suite)

ÉTUDE	PAYS	DEVIS	TYPE DE CHIRURGIE	TRAITEMENT HÉMOSTATIQUE (PATIENTS, N)	DÉLAI D'HÉMOSTASE*	VALEUR P
Chirurgie du rein						
Siemer *et al.* [2007]	Allemagne Autriche Belgique	ECR, multicentrique	Résection de tumeurs rénales	TachoSil[MC] (92)	5,3 min[a] Après ≤10 min : 92 %[b]	<0,0001[a] <0,0001[b]
				Sutures standards (93)	9,5 min[a] Après ≤10 min : 67 %[b]	
Chirurgie cardiovasculaire						
Maisano *et al.* [2009]	Allemagne France Danemark Espagne Italie	ECR, multicentrique	Intervention chirurgicale élective du cœur, de l'aorte ascendante ou de l'arche, nécessitant un pontage cardiopulmonaire	TachoSil[MC] (59)	Après 3 min : 75 % (IC95 % : 0,64 - 0,86)[a] Après 6 min : 95 % (IC à 95 % : 0,89 – 1,0)[b]	< 0,0001[a] 0,0006[b]
				Matériau hémostatique habituel (60)	Après 3 min : 33 % (IC95 % : 0,21 - 0,45)[a] Après 6 min : 72 % (IC95 % : 0,60 – 0,83)[b]	
Chirurgie vasculaire						
Bajardi *et al.* [2009]	Italie	ECR	Remplacement électif d'un anévrisme infrarénal de l'aorte abdominale par une prothèse de Dacron[‡]	TachoSil[MC] (10)	264,0 sec (± 127,1 sec)	0,026
				Compresse[§] (10)	408,0 (± 159,5 sec)	

Abréviations : CV : coefficient de variation; ECR : étude contrôlée randomisée; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; min : minutes; sec : secondes

*Selon l'étude, le délai d'hémostase est évalué en minutes, en secondes ou en pourcentage (%) de patients ayant atteint l'hémostase à un temps donné

[‡]Tissu étanche à usage médical, utilisé dans la fabrication de certaines prothèses et endoprothèses artérielles

§ Compresse standard à l'aide de tampons chirurgicaux

8.1.1 Efficacité et innocuité de TachoSil[MC] comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie hépatique

Six études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] comme traitement adjuvant pour le contrôle des saignements des plaies de résection hépatique ont été retenues, dont :

- l'étude de Frilling et ses collaborateurs [2005] et celle de Fischer et ses collaborateurs [2011] comparant l'utilisation de TachoSil[MC] à celle du coagulateur à faisceau d'argon ;
- l'étude d'Ollinger et ses collaborateurs [2013] comparant Veriset[MC] à TachoSil[MC];
- l'étude de Kakaei et ses collaborateurs [2013] comparant TachoSil[MC], Surgicel[MC] et Glubran 2[MC];
- l'étude de Moench et ses collaborateurs [2014] comparant Sangustop[MC] à TachoSil[MC];
- l'étude de Genyk et ses collaborateurs [2016] comparant TachoSil[MC] à Surgicel[MC].

L'étude clinique comparative de Frilling et ses collaborateurs [2005]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité peropératoire et postopératoire de TachoSil[MC] comparativement à celle du coagulateur à faisceau d'argon comme agent hémostatique d'appoint en chirurgie hépatique. Au total, 121 patients devant subir une résection hépatique élective dans un des sept centres (six pays) participants ont été inclus dans l'étude. Pendant la chirurgie, l'hémostase primaire était obtenue par l'application de pinces vasculaires, de sutures, de compression ou par la ligature des vaisseaux. L'application de TachoSil[MC] (n = 59) ou le recours au coagulateur à faisceau d'argon (n = 62) constituait le traitement hémostatique secondaire.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase peropératoire à la suite de l'application de TachoSil[MC] ou du faisceau d'argon. Une différence statistiquement significative entre les délais moyens d'hémostase a été obtenue, avec une valeur de 3,9 minutes (médiane de 3,0 minutes, entre 3 et 20 minutes) chez les patients traités avec TachoSil[MC] et de 6,3 minutes (médiane de 4,0 minutes, entre 3 et 39 minutes) pour ceux traités avec le coagulateur à faisceau d'argon (p = 0,0007).

Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la proportion de patients ayant exigée plus de 10 minutes avant l'atteinte de l'hémostase ainsi que le volume du liquide de drainage au jour 1 et au jour 2 post-chirurgie. La concentration d'hémoglobine du liquide de drainage et la durée totale du drainage postopératoire ont également été mesurées. Une différence non statistiquement significative entre les proportions de patients ayant exigé plus de 10 minutes pour atteindre l'hémostase a été obtenue en faveur du traitement avec TachoSil[MC] comparativement au coagulateur à faisceau d'argon (3 % contre 10 %, respectivement; p = 0,27). Une différence significative a été observée en faveur de TachoSil[MC] concernant les concentrations d'hémoglobine du fluide de drainage au jour 2 (1,1 mmol/L contre 2,3 mmol/L; p= 0,012), et en faveur du groupe de patients traités à l'aide du coagulateur à faisceau d'argon concernant la durée totale du drainage postopératoire (8,2 jours pour les patients traités avec TachoSil[MC] contre 5,7 jours pour ceux traités avec le faisceau d'argon; p = 0,005).

L'innocuité peropératoire et postopératoire du traitement a également été évaluée jusqu'à un mois post-chirurgie. Deux événements indésirables ont été considérés comme étant possiblement liés à l'utilisation de TachoSil[MC], soit un cas d'anémie et un cas d'hémorragie postopératoire jugé sérieux. En général, les événements indésirables étaient également répartis entre les groupes de traitement (en termes de nombre total, d'événements indésirables les plus fréquents et de causalité). Aucun profil spécifique d'événements indésirables n'a été détecté.

Selon les auteurs, les résultats de leur étude ont montré qu'en chirurgie hépatique, l'hémostase peropératoire est obtenue plus rapidement avec TachoSil[MC] qu'avec l'utilisation du coagulateur à faisceau d'argon [Frilling *et al.*, 2005].

L'étude clinique comparative de Fischer et ses collaborateurs [2011]

Cette étude avait comme objectif de confirmer les résultats démontrant l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] obtenus par Frilling et ses collaborateurs [2005] (étude présentée précédemment). Au total, 119 adultes (âge moyen de 59,9 ans) subissant une résection d'au moins un segment hépatique dans l'un des dix centres européens de soins tertiaires participants, et présentant des saignements légers ou modérés persistants à la suite des procédures chirurgicales hémostatiques primaires, ont été inclus dans l'analyse.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase peropératoire à la suite de l'application de TachoSil[MC] (n = 60) ou du faisceau d'argon (n = 59) comme traitement hémostatique d'appoint. Le délai moyen d'hémostase était de 3,6 minutes avec TachoSil[MC] et de 5,0 minutes avec le coagulateur à faisceau d'argon (p = 0,0018). Selon une analyse paramétrique, l'estimation du ratio entre les délais moyens d'hémostase (TachoSil[MC]/coagulateur à faisceau d'argon) était de 0,61 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de 0,47 à 0,80; p = 0,003).

Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient le volume total du liquide de drainage postopératoire, la concentration d'hémoglobine et de bilirubine du liquide de drainage, la durée totale du drainage postopératoire et la mesure du volume de sang et de liquide au site de résection évalués par échographie deux jours post-chirurgie. Aucune différence significative n'a été observée pour ces paramètres entre les deux groupes.

L'innocuité peropératoire et postopératoire du traitement a également été évaluée jusqu'à un mois post-chirurgie. Quatre effets indésirables possiblement liés au traitement sont survenus, soit un abcès du foie et un abcès postopératoire dans le groupe de patients traités avec Tachosil[MC], ainsi qu'un hématome intra-abdominal et une infection dans le groupe de patients traités avec le coagulateur à faisceau d'argon. Aucune différence significative des complications postopératoires ou de mortalité entre les deux groupes n'a été observée.

Selon les auteurs, les résultats de cette étude ont montré que TachoSil[MC] permet d'atteindre l'hémostase peropératoire plus rapidement que le coagulateur à faisceau d'argon et confirment les résultats obtenus précédemment par Frilling et ses collaborateurs [2005]. Ils ajoutent que, bien qu'une différence de 85 secondes peut sembler mineure sur l'ensemble de la durée de la chirurgie, les patients traités à l'aide de TachoSil[MC] ont atteint l'hémostase, en moyenne, à l'intérieur de 61 % du temps nécessaire à ceux traités avec le coagulateur à faisceau d'argon (100 %) [Fischer *et al.*, 2011].

Étude clinique comparative d'Ollinger et ses collaborateurs [2013]

L'étude d'Ollinger et ses collaborateurs [2013] avait comme objectif de comparer l'innocuité et l'efficacité de Veriset^{MC} (Covidien Inc., États-Unis), une compresse hémostatique composée d'une matrice résorbable à base de cellulose oxydée et de composants d'hydrogel auto-adhésifs de source non animale, avec TachoSil^{MC} (contrôle) comme traitement hémostatique secondaire en chirurgie hépatique. Pour être admissibles, les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et présenter un saignement mineur ou modéré persistant au site de résection malgré l'utilisation des procédures primaires habituelles d'hémostase (pinces, cautérisation, ligature et sutures). Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe de traitement de Veriset^{MC} (n = 32) ou de TachoSil^{MC} (n = 18)[171] après la confirmation de saignement diffus nécessitant l'utilisation d'un agent hémostatique local.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Le paramètre d'efficacité secondaire était la proportion de patients ayant atteint l'hémostase en 3 minutes ou moins. Selon les résultats, le délai moyen d'hémostase était plus court chez les patients traités avec Veriset^{MC} qu'avec TachoSil^{MC} (1,0 minute contre 3,0 minutes, respectivement; p <0,001). Précisons que l'évaluation du délai d'hémostase débutait dès l'application de la matrice hémostatique. Toutefois, afin de respecter leur mode d'emploi respectif, la première évaluation de l'hémostase a été effectuée à 3 minutes[172] chez les patients traités avec TachoSil^{MC} et à 30 secondes chez les patients traités avec Veriset^{MC}. Des 32 patients traités avec Veriset^{MC}, 30 (94 %) ont atteint l'hémostase en moins de 3 min, contre 12 (71 %) des 17 patients traités avec TachoSil^{MC}. D'après ces résultats, 23 % (IC95 % de 1,9 % à 47,3 %) plus de patients traités avec Veriset^{MC} ont atteints l'hémostase après 3 minutes qu'avec TachoSil^{MC} (p = 0,034). L'hémostase a été atteinte en 4 minutes chez tous les patients (100 %) traités avec Veriset^{MC} contre 71 % des patients traités avec TachoSil^{MC}.

Aucun des patients traités avec TachoSil^{MC} n'a nécessité de traitement de secours. Toutefois, trois patients traités avec Veriset^{MC} ont nécessité un tel traitement une fois l'évaluation du délai d'hémostase terminé. Chez deux de ces patients, le dispositif s'est détaché du site de saignement avant la fin de la procédure chirurgicale. Ces événements ont été résolus par cautérisation ou par l'utilisation d'un agent hémostatique topique. Le troisième patient a développé un saignement artériel après l'atteinte initiale de l'hémostase, et ce, avant la fermeture de l'incision. Dans ce cas, le saignement émanant à travers le dispositif hémostatique a été traité avec des sutures supplémentaires.

Trois événements indésirables considérés liés à l'utilisation d'un des produits à l'étude ont été rapportés, soit deux dans le groupe de patients traités avec Veriset^{MC} (fuite biliaire post-procédurale et hématome) et un dans le groupe de patients traités avec TachoSil^{MC} (hémorragie post-procédurale). Aucune différence significative dans le nombre, la gravité ou le type d'évènements indésirables (liés ou non au produit à l'étude) n'a été observée entre les traitements.

Selon les auteurs, les résultats de l'étude ont permis de conclure en la non-infériorité de Veriset^{MC} par rapport à TachoSil^{MC} comme agent hémostatique de seconde ligne en chirurgie hépatique. Les résultats concernant le délai d'hémostase sont favorables à l'utilisation de Veriset^{MC}, malgré la différence d'évaluation de ce délai attribuable au mode

[171] Un patient a été exclu de l'étude parce qu'il a été traité avec une procédure autre que celles à l'étude (coagulateur à faisceau d'argon).
[172] L'administration de TachoSil^{MC} nécessite une légère pression contre la surface lésée pendant une période de 3 à 5 minutes (voir la section 5.3 du présent avis).

d'emploi respectif de Veriset[MC] et TachoSil[MC] [Ollinger *et al.*, 2013].

L'étude clinique comparative de Kakaei et ses collaborateurs [2013]

Cette étude avait comme objectif de comparer les paramètres peropératoires et postopératoires chez des patients subissant une résection hépatique et traités avec TachoSil[MC], Surgicel[MC] (Ethicon Inc.)[173] ou Glubran 2[MC] (GEM S.R.L., Italie)[174] comme agent hémostatique d'appoint. Quarante-cinq patients, âgés de 18 à 75 ans, présentant des suintements de sang sur la surface de résection malgré l'application des techniques hémostatiques standards (ligature, suture, coagulateur à faisceau d'argon ou électro-cautérisation) ont été répartis aléatoirement pour être traités par un des trois agents à l'étude (15 patients par groupe de traitement).

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Les paramètres d'efficacité secondaires comportaient, entres autres, le taux de saignement postopératoire, les fuites biliaires, le volume total de liquide de drainage postopératoire et le volume total de transfusion de produits sanguins. Aucune différence statistiquement significative des paramètres peropératoires, incluant le délai d'hémostase, n'a été observée entre les trois groupes. Toutefois, une évaluation entre TachoSil[MC] et Surgicel[MC] a permis d'observer une différence statistiquement significative du taux de saignement post-hémostase (0 patient contre 5 patients (33,3 %), respectivement; p = 0,004), ainsi que pour le volume moyen de drainage sanguin dans les premières 24 heures suivant la chirurgie (150,0 ± 60,82 mL contre 281,33 ± 103,98 mL, respectivement; p = 0,02).

Les complications postopératoires étaient plus fréquentes chez les patients traités avec Surgicel[MC] comparativement à une incidence moindre dans le groupe de traitement avec TachoSil[MC]. Toutefois, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

Les auteurs ont conclu que, malgré l'obtention de meilleurs résultats dans le groupe de traitement de TachoSil[MC] et l'occurrence plus élevée de complications chez les patients traités avec Surgicel[MC], dans l'ensemble, les différences entre les trois groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Précisons que les auteurs font mention de la faible puissance statistique de leurs résultats, attribuable à la petite taille de l'échantillon à l'étude qui, selon eux, est justifiée par la nature invasive de la procédure et le fait que cette étude constituait la première utilisation de Glubran 2[MC] en résection hépatique [Kakaei *et al.*, 2013].

L'étude clinique comparative de Moench et ses collaborateurs [2014]

L'étude de Moench et ses collaborateurs [2014], connue sous le nom ESSCALIVER (NCT00918619), avait comme objectif de démontrer que l'efficacité hémostatique de Sangustop[MC] (B. Braun, Allemagne), une matrice résorbable de collagène bovin sans additif pharmacologique ou produit actif dérivé du sérum sanguin, était non-inférieure à celle de TachoSil[MC]. À cette fin, 128 adultes subissant une chirurgie hépatique dans huit centres européens spécialisés et présentant des saignements persistants à la suite de l'application de sutures ou de pinces vasculaires (hémostase primaire) ont été assignés aléatoirement à Sangustop[MC] (n = 62) ou TachoSil[MC] (n = 65) comme traitement hémostatique secondaire.

[173] Compresse hémostatique résorbable faite de polymère de cellulose régénérée et oxydée (Ethicon Inc. Instructions For Use [site Web]. Disponible à : http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu (consulté le 16 juillet 2016)).

[174] Glubran 2[MC] est une colle synthétique (cyanoacrylate de n-butyl), certifiée CE à usage interne et externe, aux propriétés hémostatique, adhésive, scellante et bactériostatique (GEM S.R.L. Glubran 2 [site Web]. Disponible à : http://www.gemitaly.it/web/fr/glubran2.html (consulté le 16 juillet 2016)).

Le paramètre d'efficacité primaire était la proportion de patients ayant atteint l'hémostase après 3 minutes suivant l'application de l'agent hémostatique. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint l'hémostase après 5 minutes et après 10 minutes, ainsi que le délai d'hémostase. Les proportions de patients ayant atteint l'hémostase après 3 minutes, 5 minutes et 10 minutes montrent qu'aucune différence statistiquement significative entre l'utilisation de Sangustop[MC] et de TachoSil[MC] n'a été observée (Tableau 6). Le délai moyen d'hémostase était de 2,2 minutes (coefficient de variation [CV] de 1,60 minute) pour Sangustop[MC] et de 3,38 minutes (CV de 0,88 minute) pour TachoSil[MC] (Tableau 5). Précisons qu'en raison des différences dans leur mode d'emploi respectif, la mesure du délai d'hémostase débutait à 0 minute pour Sagustop[MC] et à 3 minutes pour Tachosil[MC]. La reprise de l'analyse en intention de traiter des paramètres d'efficacité primaires et secondaires a montré des résultats similaires et a permis de confirmer la non-infériorité de Sangustop[MC] comparativement à TachoSil[MC]. Les auteurs ont également comparé les paramètres sanguins et les besoins en transfusion. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Tableau 6 Comparaison de l'efficacité hémostatique de Sangustop[MC] et de TachoSil[MC] en chirurgie hépatique, résultats rapportés dans l'étude de Moench et ses collaborateurs [2014]

DÉLAI D'HÉMOSTASE	PATIENTS AYANT ATTEINT L'HÉMOSTASE, % (N)		VALEUR P
	SAGUSTOP[MC] (N = 61)*	TACHOSIL[MC] (N = 65)	
3 minutes	86,9 (53)	80,0 (52)	0,3452
5 minutes	93 (57)	95 (62)	0,7114
10 minutes	98 (60)	100 (65)	n.a. n.s.[†]

Abréviations : N : nombre; n.a. : donnée non disponible : n.s. : valeur non significative

*Un des 62 patients aléatoirement assignés au groupe de traitement de Sangustop[MC] n'a pas été inclus dans l'analyse en intention de traiter à cause d'une utilisation inadéquate du produit

[†]Valeur statistique du test (valeur p) non fournie, mais mentionnée comme étant non significative par les auteurs

L'innocuité postopératoire des traitements a également été évaluée 1 mois et 3 mois post-chirurgie. Aucun événement indésirable lié à l'agent hémostatique à l'étude n'a été signalé par Moench et ses collaborateurs [2014].

Les auteurs ont conclu que les deux traitements sont efficaces et que Sangustop[MC] est non-inférieur à TachoSil[MC] comme agent hémostatique d'appoint pour le traitement des saignements résiduels en chirurgie hépatique [Moench *et al.*, 2014].

Étude clinique comparative de Genyk et ses collaborateurs [2016] (NCT01192022)

Cette étude avait comme objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] à celle de Surgicel Original[MC] (Ethicon Inc., États-Unis) comme traitement hémostatique secondaire chez les adultes et les patients pédiatriques nécessitant une résection hépatique par laparoscopie ou par chirurgie ouverte. Précisons que les analyses effectuées chez les patients pédiatriques ne sont pas présentées dans le présent avis parce que les indications approuvées au Canada pour TachoSil[MC] ne concernent que les adultes. Pour être éligible, le patient devait nécessiter une résection élective de tissu hépatique équivalent à au moins un segment anatomique du foie et présenter un saignement mineur ou modéré persistant de la zone de résection, malgré l'application des mesures hémostatiques primaires habituelles

des saignements artériels ou veineux (sutures, ligatures, pinces, agrafes vasculaires, électrocoagulation, radiofréquence focale). Un total de 224 patients adultes provenant de 19 centres aux États-Unis ont été inclus dans l'étude et répartis aléatoirement au groupe de traitement avec TachoSil[MC] (n = 114) ou Surgicel Original[MC] (n = 110).

Le paramètre d'efficacité primaire était la proportion de patients adultes ayant atteint l'hémostase peropératoire à l'intérieur de la zone cible après 3 minutes suivant l'application du traitement. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient la proportion de patients ayant atteint l'hémostase dans les 5 minutes suivant l'application du traitement, ainsi que le délai d'hémostase peropératoire à l'intérieur de la zone cible maximale de 10 minutes. Une différence statistiquement significative de l'efficacité hémostatique a été observée après 3 minutes et 5 minutes chez les patients traités avec TachoSil[MC] comparativement à ceux traités avec Surgicel Original[MC] (Tableau 7). Le délai moyen d'hémostase était significativement plus court chez les patients traités avec TachoSil[MC], soit 3,5 minutes (CV de 1,3 minute) comparativement à 5,5 minutes (CV de 4,6 minutes) avec Surgicel Original[MC] ($p < 0,001$) (Tableau 5) [Genyk *et al.*, 2016].

Tableau 7 Comparaison de l'efficacité hémostatique de TachoSil[MC] et de Surgicel Original[MC] en chirurgie hépatique, résultats rapportés dans l'étude de Genyk et ses collaborateurs [2016]

DÉLAI D'HÉMOSTASE	PATIENTS AYANT ATTEINT L'HÉMOSTASE, % (N)		RISQUE RELATIF; VALEUR P
	TACHOSIL[MC] (N = 114)	SURGICEL ORIGINAL[MC] (N = 110)	
3 minutes	80,7 (92)	50,0 (55)	4,87 (IC95 % : 2,55 - 9,29 %); p < 0,001
5 minutes	94,7 (108)	76,4 (84)	6,24 (IC95 % : 2,39 - 16,30); p < 0,001
10 minutes	100 (114)	89,1 (98)	n.d.

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

L'innocuité postopératoire a également été évaluée 1 mois et 3 mois post-chirurgie. Sept événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez cinq patients (4,4 %) traités avec TachoSil[MC]. Parmi ceux-ci, des événements indésirables graves ont été observés chez 3 patients (2,6 %), soit une péritonite infectieuse, un abcès du foie et une adhérence postopératoire. Les autres événements indésirables étaient une leucocytose, un hématome hépatique, un changement de l'état mental et une fuite biliaire post-chirurgie. Les profils d'innocuité de TachoSil[MC] et de Surgicel Original[MC] étaient similaires [Genyk *et al.*, 2016].

Genyk et ses collaborateurs [2016] ont également effectué des tests optionnels d'immunogénicité chez 85,1 % des patients traités avec TachoSil[MC] lors des visites à 1 mois et 3 mois suivant l'intervention, afin de vérifier la présence d'anticorps dirigés contre les composants majeurs de TachoSil[MC] (collagène équin, thrombine humaine, fibrinogène humain et albumine humaine). Selon les résultats, des anticorps dirigés contre le collagène équin ont été détectés chez environ un quart des patients traités avec TachoSil[MC]. Toutefois, aucune réaction croisée avec le collagène humain n'a été observée. En outre, aucun événement indésirable lié à des réactions immunologiques n'a été observé dans les premiers 6 mois de suivi et aucune condition médicale pouvant être liée au développement d'anticorps contre le collagène équin n'a été observée lors d'un suivi prolongé pouvant aller

jusqu'à 2 ans. Par conséquent, les auteurs ont conclu que les résultats d'immunogénicité ne semblaient pas être cliniquement significatifs [Genyk *et al.*, 2016].

Des tests de sérologie virale (parvovirus B19, VIH[175] et virus de l'hépatite A, B et C) ont également été réalisés au début de l'étude et 3 mois suivant l'exposition à TachoSil[MC]. Aucune séroconversion pour les virus testés n'a été observée [Genyk *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que l'efficacité hémostatique de TachoSil[MC] chez les patients adultes subissant une résection hépatique était supérieure, avec une probabilité d'atteindre l'hémostase après un délai de 3 minutes de près de 5 fois plus élevée qu'avec Surgicel Original[MC]. Les auteurs ont accordé une importance clinique particulière au fait que l'hémostase complète a été obtenue chez tous les patients traités avec TachoSil[MC], alors que 11 % des patients traités avec Surgicel Original[MC] n'ont pas atteint l'hémostase à l'intérieur du délai maximal de 10 minutes et ont nécessité un traitement de secours [Genyk *et al.*, 2016].

8.1.2 Efficacité de TachoSil[MC] comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie du rein

L'étude clinique de phase III de Siemer et ses collaborateurs [2007]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] comparativement aux sutures standards comme traitement hémostatique d'appoint à la suite de la résection d'une tumeur rénale. Les patients admissibles devaient être âgés de 18 ans ou plus et nécessiter la résection de petites tumeurs rénales superficielles sans atteinte de l'intégrité pyélocalicielle. À la suite du recrutement, 185 sujets provenant de treize centres en Autriche, en Belgique et en Allemagne ont été inclus dans l'étude. L'utilisation de sutures et de ligatures, jusqu'à l'arrêt des pulsations artérielles et des saignements veineux majeurs, constituaient les mesures hémostatiques primaires. Les patients étaient alors répartis aléatoirement au groupe de traitement avec TachoSil[MC] (n = 92) ou avec les sutures conventionnelles (n = 93) pour le traitement des saignements résiduels de la plaie parenchymateuse de résection rénale.

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient, entres autres, la proportion de sujets ayant atteint l'hémostase en 10 minutes ou moins suivant l'application de TachoSil[MC] ou des sutures. Les résultats montrent que l'utilisation de TachoSil[MC] a permis d'atteindre l'hémostase plus rapidement, soit en 5,3 minutes comparativement à 9,5 minutes chez les sujets traités avec des sutures (p <0,0001). Ce résultat est supporté par une proportion plus grande de sujets ayant obtenu l'hémostase en 10 minutes ou moins dans le groupe de traitement de TachoSil[MC] (92 %) par rapport au groupe traité à l'aide de suture (67 %) (p <0,0001).

La formation d'hématome deux jours suivant l'intervention, le volume total de liquide de drainage, la concentration d'hémoglobine du liquide de drainage et les besoins en transfusion ont également été évalués. Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée.

L'innocuité peropératoire et postopératoire, jusqu'à 30 jours post-chirurgie, a également été évaluée. Vingt-un événements indésirables[176] considérés comme étant liés à l'utilisation de TachoSil[MC] ont été rapportés, dont un événement jugé sévère, mais non grave, soit une

[175] VIH : virus de l'immunodéficience humaine.
[176] La liste et le descriptif des évènements indésirables liés à l'utilisation de TachoSil[MC] ne sont pas fournis par les auteurs de l'étude.

extravasation d'urine. Un rétablissement complet a été observé. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement relativement à la fréquence, la gravité et la causalité des événements indésirables n'a été observée.

Les auteurs ont conclu que Tachosil[MC] était supérieur aux sutures conventionnelles pour obtenir une hémostase peropératoire à la suite d'une résection rénale. Selon eux, la différence entre les délais d'hémostase était assez importante pour avoir une pertinence clinique directe relativement à ce type d'interventions chirurgicales. Aussi, les sutures standards sont associées à un risque d'ischémie locale, qui peut induire une nécrose du parenchyme rénal et donc, potentiellement réduire le volume de tissu néphrétique actif. Pour cette raison, TachoSil[MC], qui est un traitement atraumatique, constitue une alternative intéressante qui, selon les auteurs, pourrait être particulièrement utile chez les patients n'ayant qu'un seul rein [Siemer *et al.*, 2007].

8.1.3 Efficacité de TachoSil[MC] comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie cardiovasculaire

L'étude clinique comparative de Maisano et ses collaborateurs [2009]

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC] par rapport à l'utilisation du matériau de fibre hémostatique habituellement utilisé en chirurgie cardiovasculaire comme traitement hémostatique adjuvant. À cette fin, 120 adultes nécessitant un pontage coronarien ou une intervention cardiaque et présentant des saignements à la suite de l'application des mesures hémostatiques primaires ont été répartis aléatoirement pour être traité à l'aide de TachoSil[MC] (n = 59) ou du matériau de fibre hémostatique habituel (n = 60)[177]. Les procédures hémostatiques primaires étaient laissées à la discrétion du chirurgien et pouvaient comporter les compresses, les sutures, les pinces, l'électrocoagulation ou aucun traitement.

Les paramètres d'efficacité primaire et secondaire étaient la proportion de patients atteignant l'hémostase après 3 minutes et 6 minutes, respectivement, suivant l'application du traitement adjuvant. Une plus grande proportion de patients traités à l'aide de TachoSil[MC] a atteint l'hémostase à l'intérieur des 3 premières minutes suivant son application, soit 75 % contre 33 % pour les patients traités à l'aide du matériau habituel (p <0,0001). Une différence statistiquement significative a également été observée après 6 minutes, avec 95 % des patients traités avec TachoSil[MC] ayant atteint l'hémostase comparativement à 72 % pour le groupe de patients traités avec le matériau habituel (p = 0,0006). Trois patients (5 %) traités avec TachoSil[MC] comparativement à 17 patients (28 %) traités à l'aide du matériau habituel n'ont pas atteint l'hémostase après un délai maximal de 6 minutes et ont reçu un traitement de secours (colle de fibrine, suture seule, suture et cellulose oxydée, suture et TachoSil[MC] ou électrocoagulation).

TachoSil[MC] s'est également avéré efficace lorsqu'administré avant une réversion de l'héparinisation à l'aide de protamine, indiquant que les propriétés hémostatiques et d'étanchéité de la matrice semblent être indépendantes de la coagulabilité du sang. Dans un sous-groupe de 19 patients (TachoSil[MC], n = 10; fibre hémostatique habituelle, n = 9), qui a reçu un traitement d'essai avant la perfusion de protamine, 70 % des patients traités avec TachoSil[MC] contre 56 % de ceux traités avec la fibre habituelle ont atteint l'hémostase à

[177] La majorité des patients assignés à ce groupe (n = 52) ont été traités à l'aide du matériau conventionnel de fibre hémostatique, sans composés actifs additionnels stimulant la coagulation. Toutefois, certains patients ont été traités à l'aide de sutures (n = 4) ou de colle à base de fibrine (n = 1). Ces patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter.

3 minute. Bien que la différence ne fût pas statistiquement significative, selon les auteurs, ces résultats ont suggéré que TachoSil[MC] peut être efficace dans un tel environnement.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée concernant la durée du drainage postopératoire, le volume total de drainage et les besoins transfusionnels.

L'innocuité peropératoire et postopératoire, jusqu'à 30 jours post-chirurgie, a également été évaluée. Un seul événement indésirable, soit une légère pyrexie, a été considéré comme possiblement lié à l'utilisation de TachoSil[MC]. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'apparition d'effets indésirables entre les deux groupes.

Maisano et ses collaborateurs [2009] ont conclu que TachoSil[MC] était plus efficace que le matériau à fibre hémostatique conventionnel pour le contrôle des saignements locaux lors de chirurgies cardiovasculaires. De plus, TachoSil[MC] s'est avéré efficace lorsqu'il est appliqué à une variété de structures vasculaires, tels les vaisseaux veineux, l'aorte, l'oreillette et le ventricule. Selon les auteurs, cette versatilité de TachoSil[MC] suggère que son utilisation pourrait être étendue à la chirurgie vasculaire périphérique [Maisano *et al.*, 2009].

8.1.4 Efficacité de TachoSil[MC] comme méthode hémostatique secondaire en chirurgie vasculaire

L'étude clinique comparative de Bajardi et ses collaborateurs [2009]

Cette étude avait comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de TachoSil[MC], comparativement aux techniques de compresses usuelles, dans le contrôle des saignements des sutures en chirurgie vasculaire chez des patients nécessitant le remplacement d'un anévrisme infrarénal de l'aorte abdominale par une prothèse en Dacron Gelsoft[MC] Plus (Vascutek, Écosse)[178]. À cette fin, 20 patients ont été répartis aléatoirement pour être traités à l'aide de TachoSil[MC] (n = 10) ou par compresse à l'aide de tampons chirurgicaux (n = 10).

Le paramètre d'efficacité primaire était le délai d'hémostase. Des analyses statistiques sur la perte de sang peropératoire, la perte de sang à la suite du retrait des pinces chirurgicales, le volume de drainage et les besoins en transfusion ont également été effectuées. Le délai moyen d'hémostase était de 264 secondes (180 à 600 secondes) chez les patients traités avec TachoSil[MC] et de 408 secondes (120 à 720 secondes) chez ceux traités avec les compresses standards (p = 0,026). L'hémostase complète a été atteinte en 3 minutes chez 40 % des patients traités avec TachoSil[MC] et 10 % des patients traités avec compresses. Après 5 minutes, 90 % des patients traités avec TachoSil[MC] avaient atteints l'hémostase contre 30 % de ceux traités avec compresses. Les pertes de sang peropératoire (503,5 cm^3 contre 615,7 cm^3; p <0,001), postopératoire (26,5 g contre 45,4 g; p <0,001), ainsi que le volume de liquide de drainage (116,7 cm^3 contre 134,5 cm^3; p = 0,034), étaient également moins élevés chez les patients traités avec TachoSil[MC] que ceux traités avec des compresses usuelles.

Aucun cas de fièvre, de réaction allergique, de thrombose ou d'embolie intravasculaire postopératoire n'a été rapporté. Aucun événement indésirable n'a été considéré lié au traitement à l'étude.

[178] Vascutek Ltd. Gelsoft™ [site Web]. Disponible à : http://www.vascutek.com/vascutek/products/item/gelsoft (consulté le 12 juillet 2016).

Selon les auteurs, malgré le petit nombre de patients inclus, la présente étude a montré que TachoSil[MC] réduit de manière statistiquement significative le délai d'hémostase. De plus, les hémorragies peropératoires et postopératoires étaient réduites dans le groupe de traitement de TachoSil[MC]. Les auteurs ont conclu que TachoSil[MC] était efficace et sécuritaire pour le contrôle des saignements de sutures chez les patients en cours de reconstruction vasculaire à l'aide de prothèses de Dacron [Bajardi *et al.*, 2009].

8.2 Autres effets indésirables

Selon la monographie de produit, les effets indésirables signalés lors des essais cliniques (déterminés par les investigateurs) sont survenus chez 6,9 % des patients traités avec TachoSil[MC] comparativement à 7,2 % des patients recevant un traitement de comparaison. L'effet indésirable le plus fréquent était la pyrexie, qui a été observée chez 2,5 % des patients traités avec TachoSil[MC] et chez 2,0 % des patients recevant un traitement de comparaison [Takeda Canada, 2016].

Autres effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Selon la monographie de produit, certains effets indésirables ont été rapportés après la commercialisation de TachoSil[MC] :

- Troubles immunitaires : choc anaphylactique, hypersensibilité;
- Troubles gastro-intestinaux : occlusion intestinale, iléus (en chirurgie abdominale);
- Troubles vasculaires : thrombose;
- Troubles généraux : adhérences, inefficacité du produit [Takeda Canada, 2016].

Étude de surveillance internationale

Une étude de surveillance internationale, prospective et non interventionnelle, concernant l'utilisation de TachoSil[MC] comme agent hémostatique d'appoint en chirurgie, a été menée par Birth et ses collaborateurs [2009] (NCT00285623). L'objectif de cette étude était de confirmer le profil d'innocuité de TachoSil[MC], en termes d'incidence des événements thromboemboliques, des saignements majeurs et des événements immunologiques. Le paramètre primaire était la proportion de patients ayant subi un événement thromboembolique confirmé. Au total, 3 098 patients (âge moyen de 60,7 ans) ont été recrutés dans 227 centres de 12 pays européens. Parmi ceux-ci, 46 patients (1,5 %, IC95 % de 1,1 % à 2,0 %) ont eu au moins un événement thromboembolique au cours de l'étude. Pendant la période de suivi de 6 mois, 13 événements ont été considérés comme étant possiblement liés à TachoSil[MC] par des chirurgiens participants à l'étude ou d'autres médecins, soit :

- 3 événements thromboemboliques, dont deux jugés sérieux (phlébite de sévérité modérée à la jambe gauche et embolie pulmonaire sévère) et un de sévérité modérée (thrombose de la veine porte);
- 8 hémorragies majeures chez 7 patients, dont deux de sévérité modérée et une sévère;
- 2 événements immunologiques observés chez le même patient, soit une pyrexie et une éosinophilie.

Aucune interaction médicamenteuse avec TachoSil[MC] n'a été soupçonnée comme cause possible de la survenue d'un événement thromboembolique ou d'une hémorragie majeure par les médecins participants.

Les auteurs ont conclu que TachoSil[MC] ne semblait pas être associé à un risque accru d'événement thromboembolique, de saignements majeurs ou d'événement immunologique chez les patients subissant une intervention chirurgicale [Birth *et al.*, 2009].

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

Des agents hémostatiques mécaniques (p.ex. Surgicel[MC] et GELFOAM[MC]), des scellants ou adhésifs chirurgicaux (p.ex. BioGlue[MC]) ainsi que des agents hémostatiques actifs, tels des colles de fibrine (p. ex. TISSEEL[MC], EVICEL[MC], FLoSeal[MC], SURGIFLO[MC]) sont utilisés au Québec et au Canada pour le traitement adjuvant des saignements en chirurgie. Le tableau 8 présente les principaux agents hémostatiques retenus pour l'évaluation de TachoSil[MC] basée sur le profil d'usage au Québec. Les indications approuvées par Santé Canada ainsi que les utilisations cliniques établies sont également présentées.

Tableau 8 Principaux agents hémostatiques et de support aux techniques conventionnelles d'hémostase primaire utilisées en chirurgie au Québec

NOM COMMERCIAL (FABRICANT)	AGENT HÉMOSTATIQUE (ORIGINE)	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA	UTILISATION CLINIQUE
Agents hémostatiques mécaniques			
SURGICEL[MC] (Ethicon)	Cellulose régénérée oxydée (V)	Traitement adjuvant dans les procédures chirurgicales pour aider au contrôle des saignements capillaires, veineux et des petites artères lorsque la ligature ou d'autres procédés conventionnels sont impraticables ou inefficaces [Ethicon, 2013]	▪ Chirurgie
GELFOAM[MC] (Pfizer Canada)	Gelatine (P)	Traitement hémostatique dans les procédures chirurgicales, lorsque le contrôle de l'hémorragie capillaire, veineuse ou artériolaire par ligature, pression ou autres méthodes classiques est inefficace ou peu pratique [Pfizer Canada, 2014]	▪ Chirurgie
Scellants et adhésifs chirurgicaux			
BioGlue[MC] (CryoLife)	Sérum-albumine (B) Glutaraldéhyde (S)	BioGlue[MC] est indiqué pour une utilisation en tant que complément des méthodes hémostatiques classiques (tels que les sutures et les agrafes) chez les patients adultes, en chirurgie ouverte, pour la réparation des gros vaisseaux (comme les artères fémorales, l'aorte et les carotides) [CryoLife, 2014; Santé Canada, 2006].	▪ Chirurgie vasculaire
Agents hémostatiques actifs			
TISSEEL[MC] (Corporation Baxter)	Fibrinogène (H) Thrombine (H) Facteur XIII (H) Aprotinine (S)	Tisseel[MC] s'utilise en association avec les méthodes classiques pour obtenir l'hémostase, l'imperméabilisation ou le collage des tissus ainsi que pour faciliter la cicatrisation en chirurgie abdominale, thoracique, cardiovasculaire, orthopédique et en urologie [Corporation Baxter, 2016].	▪ Chirurgie abdominale ▪ Chirurgie cardiovasculaire ▪ Chirurgie orthopédique ▪ Chirurgie thoracique ▪ Urologie

EVICEL[MC] (Omrix Biopharmaceuticals)	Fibrinogène (H) Facteur XIII (H) Thrombine (H)	Traitement de soutien pour favoriser l'hémostase dans le cadre d'une intervention chirurgicale, lorsque les techniques chirurgicales classiques s'avèrent insuffisantes. EVICEL[MC] est également indiqué afin d'assurer l'étanchéité de la ligne de suture lors de la fermeture de la dure-mère (neurochirurgie) [Omrix Biopharmaceuticals, 2016].	▪ Résection hépatique et transplantation d'un foie réduit ▪ Chirurgie orthopédique ▪ Chirurgie rétropéritonéale/ intra-abdominale ▪ Chirurgie vasculaire ▪ Neurochirurgie
FloSeal[MC] (Baxter Healthcare Corporation)	Gélatine (B) Thrombine (H)	Indiqué au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmologiques) en tant qu'adjuvant à l'hémostase lorsque la maîtrise des hémorragies par ligature ou autres procédures conventionnelles est inefficace ou impraticable [Baxter Healthcare Corporation, 2012]	▪ Chirurgie (sauf ophtalmologiques)
SURGIFLO[MC] (Ethicon)	Gélatine (P) Thrombine (H)	Traitement des saignements diffus et des saignements capillaires et veineux mineurs lors d'interventions chirurgicales lorsque les procédures habituelles (sutures, ligatures ou cautérisation) sont inefficaces ou impraticables [Ethicon, 2014]	▪ Chirurgie (sauf ophtalmologique)
Agent hémostatique mécanique et actif			
TachoSil[MC] (Takeda Canada)	Collagène (E) Thrombine (H) Fibrinogène (H)	Traitement de soutien en chirurgie chez l'adulte pour améliorer l'hémostase et pour renforcer les sutures en chirurgie vasculaire lorsque les techniques conventionnelles sont insuffisantes [Takeda Canada, 2016]	▪ Résection hépatique ▪ Résection rénale ▪ Chirurgie cardiovasculaire ▪ Chirurgie vasculaire

Abréviations : B : origine bovine; E : origine équine; H : origine humaine; P : origine porcine; S : synthétique; s.o. : sans objet; V : origine végétale

10 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES ET VALEUR AJOUTÉE DU PRODUIT

TachoSil[MC] est une matrice prête à l'emploi, combinant les qualités de soutien mécanique d'une matrice de collagène aux propriétés adhésive des facteurs I (fibrinogène) et IIa (thrombine) de la coagulation sanguine [Briceno *et al.*, 2010; Rickenbacher *et al.*, 2009].

TachoSil[MC] peut être conservé, dans son emballage d'origine, à température ambiante (entre 2°C et 30°C) [Takeda Canada].

TachoSil[MC] est flexible, ce qui lui permet de s'adapter aux mouvements physiologiques des tissus et des organes [Takeda Canada, 2016]. Son utilisation est simple [Rickenbacher *et al.*, 2009].

En chirurgie cardiovasculaire, la suture d'un saignement avec des points supplémentaires se traduit souvent par de nouvelles fuites, ce qui complique davantage la situation. Pour éviter ce désagrément, l'application de colle hémostatique ou de collagène est couramment utilisée. Toutefois, les saignements diffus peuvent laver le produit appliqué le rendant inefficace. Avec TachoSil[MC], les agents hémostatiques sont ancrés dans les alvéoles de la matrice de collagène et ne peuvent être lavés une fois la matrice fermement appliquée [Rickenbacher *et al.*, 2009].

Selon les résultats d'une revue systématique, dont l'objectif était d'analyser la littérature scientifique internationale sur l'utilisation de TachoSil[MC] comme agent scellant et comme méthode hémostatique secondaire utilisée en chirurgie, du point de vue de son incidence économique, en termes de coûts et de conséquences sur le système de santé, Tachosil[MC] a montré une diminution statistiquement significative des complications postopératoires par rapport aux procédures chirurgicales standards dans 13 des 15 études retenues [Colombo *et al.*, 2014].

11 IMPACTS BUDGÉTAIRES

TachoSil[MC] est soumis à un prix de vente de [redacted] $ de la part de son fabricant. L'analyse d'impact budgétaire lié à son usage comme traitement de soutien en chirurgie pour améliorer l'hémostase est complexe et tributaire de plusieurs facteurs liés à son utilisation et à celle de ses comparateurs. En effet, l'usage actuel des agents hémostatiques est notamment influencé par le type de chirurgie effectuée, par la nature du saignement et sa sévérité, par la configuration de la plaie et son accessibilité ainsi que par la condition peropératoire du patient. Leur utilisation dépend aussi de l'expertise et des préférences du chirurgien pour un agent donné, de la nature même de cet agent, de ses caractéristiques, de son coût et de sa disponibilité. Il s'avère alors complexe de quantifier les coûts nets liés à l'ajout potentiel de TachoSil[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec*. Par ailleurs, la documentation scientifique consultée ne permet pas d'établir de constat clair en regard de l'utilisation actuelle des agents hémostatiques, notamment quant à la quantité d'agents utilisés en fonction des divers types de chirurgies effectuées. De plus, aucun algorithme n'a été recensé à cet effet.

Selon les experts consultés, bien que TachoSil[MC] présente certaines caractéristiques distinctives, il constitue une alternative supplémentaire aux agents hémostatiques utilisés actuellement et il permet ainsi de diversifier l'arsenal thérapeutique sans pour autant combler un besoin de santé non couvert.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

TachoSil[MC]

La recommandation de l'INESSS

☐ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

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

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Le produit ne comble pas un besoin de santé non couvert actuellement au Québec.
- ✓ Le coût du produit est élevé comparativement aux alternatives utilisées au Québec. Une mauvaise utilisation du produit pourrait entrainer des coûts élevés pour le système de santé.
- ✓ Selon les experts consultés, l'utilité clinique du produit n'est pas démontrée.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de TachoSil[MC]

FORCES	LIMITES
Frilling et ses collaborateurs [2005]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Justification de la taille de l'échantillon (entre 107 et 144 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Les caractéristiques des patients étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil[MC] ne permet pas une étude à double insu) • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs
Fischer et ses collaborateurs [2011]	
• Étude enregistrée (EudraCT 2008-006407-23) • Justification de la taille de l'échantillon (120 patients) • Surveillance clinique, répartition aléatoire par ligne téléphonique centralisée, gestion des données et statistiques effectuées par Quintiles Ltd (Berkshire, R.-U.) • Analyse en intention de traiter • Les caractéristiques des patients et des procédures chirurgicales étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude	• Étude ouverte (choix justifié par les auteurs, la nature de l'intervention et le paramètre d'efficacité primaire) • Répartition aléatoire des patients pendant la chirurgie peut être à l'origine de biais de sélection (décision d'inclure ou non le patient possiblement influencée par le jugement du chirurgien selon la sévérité des saignements) • Présence d'un effet selon le centre d'intervention démontré par analyse paramétrique exploratoire
Ollinger et ses collaborateurs [2013]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Groupes d'étude comparables concernant la comorbidité et les techniques procédurales • Aucune différence significative entre les groupes de traitement concernant les caractéristiques démographiques ou de référence • Analyse en intention de traiter	• Différence entre le moment initial de l'évaluation du délai d'hémostase (attribuable aux différences entre les modes d'emploi des fabricants) • Un patient a été exclu de l'étude parce qu'il a été traité avec une procédure autre que celles à l'étude (coagulateur à faisceau d'argon) • Déséquilibre du nombre total de participants entre les deux groupes (32 participants contre 18) • Changement de la méthode de répartition aléatoire (randomisation) en cours d'étude parce que la première méthode produisait une randomisation non permutée

Kakaei et ses collaborateurs [2013]	
• Étude randomisée, contrôlée et prospective • Répartition aléatoire effectuée par un calculateur disponible en ligne • Justification de la petite taille de l'échantillon selon les limites et contraintes de l'étude (nature invasive de l'intervention, première utilisation de Glubran 2[MC] en résection hépatique) • Étude enregistrée (Iranian Registry of Clinical Trials) • Aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement concernant les caractéristiques démographiques ou de référence	• Faible puissance statistique attribuable à la petite taille de l'échantillon à l'étude
Moench et ses collaborateurs [2014] – ESSCALIVER	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Groupes d'étude comparables pour tous les patients et les caractéristiques procédurales • Justification de la taille de l'échantillon en fonction du paramètre d'efficacité primaire (126 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Étude enregistrée (NCT00918619) • Publication préalable du protocole expérimental [Moench *et al.*, 2010] • Surveillance clinique et gestion des données contractées au Centrial GmbH	• Étude ouverte (l'apparence de Sangustop[MC] et de TachoSil[MC] ne permet pas une étude à double insu) • Différence de mesure du délai d'hémostase entre les groupes (débutant à 0 minute pour Sangustop[MC] et à 3 minutes pour TachoSil[MC]) possiblement à l'origine d'un biais • Généralisation des résultats limitée par le recrutement des patients exclusivement dans des centres chirurgicaux à haut volume avec une grande expertise en chirurgie hépatique • Un patient a été exclu de l'analyse par protocole en raison d'une mauvaise utilisation de Sangustop[MC] (application de la matrice mouillée plutôt que sèche)
Genyk et ses collaborateurs [2016]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Les caractéristiques des patients étaient similaires pour les deux groupes à l'entrée dans l'étude • Justification de la taille de l'échantillon (224 patients adultes, 112 dans chaque groupe) • Étude enregistrée (NCT01192022)	• Étude ouverte (l'apparence de Surgicel[MC] et de TachoSil[MC] ne permet pas une étude à double insu) • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs
Siemer et ses collaborateurs [2007]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective, multicentrique	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil[MC] ne permet pas une étude à double insu)

• Justification de la taille de l'échantillon en fonction du paramètre d'efficacité primaire (170 patients) • Analyse effectuée en intention de traiter • Normalisation de la méthode d'évaluation du délai d'hémostase assurée par une définition précise des critères et la formation des chirurgiens au début de l'étude	• Liste et descriptif des 21 événements indésirables liés à l'utilisation de TachoSil[MC] non fournis • Absence de discussion des limites possibles de l'étude de la part des auteurs
Maisano et ses collaborateurs [2009]	
• Étude randomisée, contrôlée, prospective et multicentrique • Étude rapportée conformément à la liste CONSORT pour les essais contrôlés randomisés • Justification de la taille de l'échantillon (120 patients, 60 par groupe de traitement) • Analyse effectuée en intention de traiter	• Étude ouverte (l'apparence de TachoSil[MC] ne permet pas une étude à double insu) • 2 des 10 centres participants à l'étude ont inclu des patients sans effectuer de répartition aléatoire • 3 patients aléatoirement assignés au traitement standard ont été traités par erreur avec TachoSil[MC] (les données ont été utilisées dans l'évaluation de l'innocuité seulement) • 5 patients assignés au traitement standard ont été traités à l'aide de suture (n = 4) ou de colle de fibrine (n = 1) au lieu du matériau de fibre hémostatique prévu (les données ont été utilisées dans l'analyse en intention de traiter) • Procédures complexes ou combinées, associées à un plus haut risque de saignement, plus fréquentes dans le groupe de patients traités avec le matériau habituel de fibres hémostatiques que ceux traités avec TachoSil[MC]
Bajardi et ses collaborateurs [2009]	
• Étude randomisée, contrôlée et prospective	• Étude ouverte (la nature du traitement ne permettait pas une étude à double insu) • Petite taille de l'échantillon (20 patients, à raison de 10 sujets par groupe de traitement) • Étude réalisée dans un seul centre

Birth et ses collaborateurs [2009]	
• Étude de surveillance prospective, multicentrique et internationale • Étude effectuée dans un environnement clinique réel • Cohorte représentative des patients traités avec TachoSil^{MC} dans la pratique clinique • Justification de la taille de l'échantillon (3 000 patients) • Étude enregistrée (NCT01192022) • Établissement, avant le début du protocole, d'un comité de surveillance des données composé de trois chirurgiens ne participent pas au recrutement des patients à l'étude	• Étude non interventionnelle, non contrôlée et non randomisée • Sous-estimation possible des événements indésirables attribuable aux événements passés inaperçus, à l'enregistrement moins rigoureux des données de santé au dossier des patients que lors d'un essai contrôlé, au transfert possible des patients à d'autres centres lors du suivi post-chirurgie (6 mois) menant à une sous-déclaration des effets indésirables • Définition de « saignement majeur » potentiellement imprécise compte tenu de l'hétérogénéité de la cohorte et de la gamme d'interventions chirurgicales rapportées

RÉFÉRENCES

Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D. Efficacy of TachoSil® patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. J Cardiothorac Surg 2009;4:60.

Baxter Healthcare Corporation. Floseal[MC], matrice hémostatique. Mode d'emploi. Mississauga, ON : Baxter Healthcare Corporation; 2012. Disponible à : http://www.baxter.ca/fr/downloads/product_information/FLOSEALVH_IFU_Aug052010_FR.pdf.

Birth M, Figueras J, Bernardini S, Troen T, Gunther K, Mirza D, Mortensen FV. Collagen fleece-bound fibrin sealant is not associated with an increased risk of thromboembolic events or major bleeding after its use for haemostasis in surgery: A prospective multicentre surveillance study. Patient Saf Surg 2009;3(1):13.

Briceno J, Naranjo A, Ciria R, Diaz-Nieto R, Sanchez-Hidalgo JM, Luque A, et al. A prospective study of the efficacy of clinical application of a new carrier-bound fibrin sealant after liver resection. Arch Surg 2010;145(5):482-8.

Colombo GL, Bettoni D, Di Matteo S, Grumi C, Molon C, Spinelli D, et al. Economic and outcomes consequences of TachoSil®: A systematic review. Vasc Health Risk Manag 2014;10:569-75.

Corporation Baxter. Monographie : [Pr]TISSEEL - Colle de fibrine (humaine), traitée à la vapeur et par solvent-détergent, 500 UI (prise rapide). Mississauga, ON : Corporation Baxter; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

CryoLife. BioGlue[MC] Surgical Adhesive – Instructions for Use. Kennesaw, GA : CryoLife, Inc.; 2014. Disponible à : http://www.cryolife.com/wp-content/uploads/stories/assets/docs/BG_Surgical_Adhesive_Syringe_IFU_dom.pdf.

Ethicon. SURGIFLO[MC] - Hemostatic Matrix Kit with Thrombin. Instruction for Use. Somerville, NJ : Ethicon, Inc.; 2014. Disponible à : http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu.

Ethicon. PPE Specification. Labeling Specification 038390. SURGICEL Original/ SURGICEL NU-KNIT/ SURGICEL Fibrillar US IFU. Neuchâtel, Suisse : Ethicon SARL; 2013. Disponible à : http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/ifu.

Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE, de Hemptinne B, Klempnauer J, Mischinger HJ, et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: An open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. Surgery 2011;149(1):48-55.

Food and Drug Administration (FDA). Efficacy studies to support marketing of fibrin sealant products manufactured for commercial use. Guidance for Industry. Rockville, MD : FDA; 1999. Disponible à : http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/ucm080795.pdf.

Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J, et al. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection: A randomised prospective trial. Langenbecks Arch Surg 2005;390(2):114-20.

Genyk Y, Kato T, Pomposelli JJ, Wright JK Jr, Sher LS, Tetens V, Chapman WC. Fibrin sealant patch (TachoSil) vs oxidized regenerated cellulose patch (Surgicel Original) for the secondary treatment of local bleeding in patients undergoing hepatic resection: A randomized controlled trial. J Am Coll Surg 2016;222(3):261-8.

Kakaei F, Seyyed Sadeghi MS, Sanei B, Hashemzadeh S, Habibzadeh A. A randomized clinical trial comparing the effect of different haemostatic agents for haemostasis of the liver after hepatic resection. HPB Surg 2013;2013:587608.

Maisano F, Kjaergard HK, Bauernschmitt R, Pavie A, Rabago G, Laskar M, et al. TachoSil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: A randomised controlled trial. Eur J Cardiothorac Surg 2009;36(4):708-14.

Moench C, Mihaljevic AL, Hermanutz V, Thasler WE, Suna K, Diener MK, et al. Randomized controlled multicenter trial on the effectiveness of the collagen hemostat Sangustop® compared with a carrier-bound fibrin sealant during liver resection (ESSCALIVER study, NCT00918619). Langenbecks Arch Surg 2014;399(6):725-33.

Moench C, Bechstein WO, Hermanutz V, Hoexter G, Knaebel HP. Comparison of the collagen haemostat Sangustop® versus a carrier-bound fibrin sealant during liver resection; ESSCALIVER-Study. Trials 2010;11:109.

Ollinger R, Mihaljevic AL, Schuhmacher C, Bektas H, Vondran F, Kleine M, et al. A multicentre, randomized clinical trial comparing the Veriset haemostatic patch with fibrin sealant for the management of bleeding during hepatic surgery. HPB (Oxford) 2013;15(7):548-58.

Omrix Biopharmaceuticals. Monographie de produit : EVICEL® - Trousse de colle de fibrine (Ph. Eur.). Markham, ON : Produits médicaux Johnson & Johnson; 2016. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp.

Pfizer Canada. Gelfoam^MC (éponge de gélatine absorbable, USP). Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2014. Disponible à : http://www.pfizer.ca/fr/products/gelfoam-0.

Rickenbacher A, Breitenstein S, Lesurtel M, Frilling A. Efficacy of TachoSil a fibrin-based haemostat in different fields of surgery: A systematic review. Expert Opin Biol Ther 2009;9(7):897-907.

Santé Canada. Adhésif chirurgical BioGlue : incidents signalés d'inflammation chronique et de réactions à corps étrangers. Bulletin canadiens des effets indésirables 2006;16(4):1-2.

Siemer S, Lahme S, Altziebler S, Machtens S, Strohmaier W, Wechsel HW, et al. Efficacy and safety of TachoSil® as haemostatic treatment versus standard suturing in kidney tumour resection: A randomised prospective study. Eur Urol 2007;52(4):1156-63.

Takeda Canada. Monographie de produit : TachoSil^MC - Matrice pour collage résorbable à base de fibrine. Oakville, ON : Takeda Canada, Inc. ; 2016. Disponible à : http://www.takedacanada.com/tachosilmp/~/media/countries/ca/files/product%20pdfs%20fr/tachosilpm_fre_2016may19.pdf.