

Rebinyn^{MC} – Prophylaxie de routine
chez les enfants et adolescents
atteints d’hémophilie B
Annexes complémentaires

Une production de l’Institut national
d’excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l’évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de
remboursement

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport d'évaluation d'un produit du système du sang pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport Évaluation d'un produit du système du sang pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage scientifique	1
ANNEXE B.....	3
Évaluation de la qualité méthodologique des études cliniques	3
ANNEXE C.....	4
Appréciation de la preuve.....	4
ANNEXE D.....	5
Décisions d'autres juridictions	5
RÉFÉRENCES.....	5

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Bases de données consultées et stratégies de recherche	1
Tableau A-2	Critères PICOTS considérés pour la recherche documentaire.....	2
Tableau B-1	Évaluation de la qualité méthodologique des études – outils Down & Black	3
Tableau C-1	Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le nanog bêta pegol	4
Tableau D-1	Recommandations des autres organismes et agences	5

ANNEXE A

Stratégie de repérage scientifique

Tableau A-1 Bases de données consultées et stratégies de recherche

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 24 octobre 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	Hemophilia B/
2	(christmas disease OR haemophilia* OR hemophilia* OR ((f9 OR factor 9 OR factor ix OR fix) ADJ10 defici*)).ti,ab,kf,kw
3	1 OR 2
4	(albutrepenonacog alfa OR albutrepenonacog alpha OR alprolix OR benefix OR dalcinonacog alfa OR dalcinonacog alpha OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR ((fix OR factor ix OR factor 9) ADJ10 (glycopegylated OR recombinant)) OR idelvion OR n9-gp OR nonacog alfa OR nonacog alpha OR nonacog beta pegol OR nonacog gamma OR novact m OR octanine f OR profilnine hd OR profilnine sd OR proplex t OR rebiny OR refixia OR replenine vf OR rfix OR rfixfc OR rix fp OR rixubis OR trenonacog alfa OR trenonacog alpha).ti,ab,kf,kw
5	Adolescent/ OR exp Child/ OR exp Infant/
6	(adolescen* OR babies OR baby OR boy OR boys OR child* OR girl OR girls OR highschool* OR high school* OR infan* OR junior* OR juvenil* OR kid OR kids OR kindergart* OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newborn* OR newly born* OR paediatr* OR pediatr* OR perinat* OR postnat* OR post-nat* OR postneonat* OR post-neonat* OR preadolescenc* OR prepube* OR preschool* OR pube* OR school* OR teen* OR toddler* OR young* OR youth OR youths).ti,ab,kf
7	5 OR 6
8	3 AND 4 AND 7
9	exp Animals/ NOT (Humans/ AND exp Animals/)
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 24 octobre 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	Hemophilia B/
2	(christmas disease OR haemophilia* OR hemophilia* OR ((f9 OR factor 9 OR factor ix OR fix) ADJ10 defici*)).ti,ab,kf,kw
3	1 OR 2
4	(albutrepenonacog alfa OR albutrepenonacog alpha OR alprolix OR benefix OR dalcinonacog alfa OR dalcinonacog alpha OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR ((fix OR factor ix OR factor 9) ADJ10 (glycopegylated OR recombinant)) OR idelvion OR n9-gp OR nonacog alfa OR nonacog alpha OR nonacog beta pegol OR nonacog gamma OR novact m OR octanine f OR profilnine hd OR profilnine sd OR proplex t OR rebiny OR refixia OR replenine vf OR rfix OR rfixfc OR rix fp OR rixubis OR trenonacog alfa OR trenonacog alpha).ti,ab,kf,kw
5	Adolescent/ OR exp Child/
6	(adolescen* OR babies OR baby OR boy OR boys OR child* OR girl OR girls OR highschool* OR high school* OR infan* OR junior* OR juvenil* OR kid OR kids OR kindergart* OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newborn* OR newly born* OR paediatr* OR pediatr* OR perinat* OR postnat* OR post-nat* OR postneonat* OR post-neonat* OR preadolescenc* OR prepube* OR preschool* OR pube* OR school* OR teen* OR toddler* OR young* OR youth OR youths).ti,ab,kf
7	5 OR 6
8	3 AND 4 AND 7
9	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
10	8 NOT 9

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : 24 octobre 2022	
Limites : 2010- ; anglais, français	
1	(christmas disease OR haemophilia* OR hemophilia* OR ((f9 OR factor 9 OR factor ix OR fix) ADJ10 defici*)).ti,ab,kw
2	(albutrepenonacog alfa OR albutrepenonacog alpha OR alprolix OR benefix OR dalcinonacog alfa OR dalcinonacog alpha OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR ((fix OR factor ix OR factor 9) ADJ10 (glycopegylated OR recombinant)) OR idelvion OR n9-gp OR nonacog alfa OR nonacog alpha OR nonacog beta pegol OR nonacog gamma OR novact m OR octanine f OR profilnine hd OR profilnine sd OR proplex t OR rebiny OR refixia OR replenine vf OR rfix OR rfixfc OR rix fp OR rixubis OR trenonacog alfa OR trenonacog alpha).ti,ab,kw
3	(adolescen* OR babies OR baby OR boy OR boys OR child* OR girl OR girls OR highschool* OR high school* OR infan* OR junior* OR juvenil* OR kid OR kids OR kindergart* OR neo nat* OR neonat* OR new born* OR newborn* OR newly born* OR paediatr* OR pediatr* OR perinat* OR postnat* OR post-nat* OR postneonat* OR post-neonat* OR preadolescenc* OR prepube* OR preschool* OR pube* OR school* OR teen* OR toddler* OR young* OR youth OR youths).ti,ab,kw
4	1 AND 2 AND 3

Tableau A-2 Critères PICOTS considérés pour la recherche documentaire

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Hémophiles de type B, n'ayant pas d'inhibiteur.	Autres types d'hémophilie
Intervention(s)	Nonacog bêta pégol donné en prophylaxie à long terme	
Comparateur(s)	Alprolix ^{MC} , BeneFIX ^{MC} , Rixubis ^{MC} , Eloctate ^{MC} , Idelvion ^{MC} , Immunine ^{MC}	
Résultats d'intérêt	Taux de saignement annualisé (TSA), activité plasmatique moyenne, efficacité hémostatique, innocuité, qualité de vie	Autres traitements que le nonacog bêta pegol
Temporalité	Aucune restriction de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune restriction de site	
Période de recherche	À partir de janvier 2020	
Types de publications	Revue systématique, méta-analyses, évaluation de technologies de la santé, études expérimentales et observationnelles, études qualitatives	Revue littéraire, série de cas (n < 5), éditoriaux, résumés, études de cas, études <i>in vitro</i> ou sur les animaux
Langue	Anglais et français	Autres qu'anglais et français

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique des études cliniques

L'évaluation de la qualité des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du nanog bêta pegol a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil Down & Black.

Tableau B-1 Évaluation de la qualité méthodologique des études – outils Down & Black

Étude	NOMBRE MOYEN DE CRITÈRES RENCONTRÉS, RATIO (%)						Qualité générale*
	Présentation des résultats	Validité externe	Validité interne	Validité interne – Facteurs de confusion	Puissance	Total	
Carcao 2016	8/11 (72,7)	3/3 (100)	4/7 (57,1)	1/6 (16,7)	0/1 (0)	16/28 (57,1)	Modérée
Carcao 2020	8/11 (72,7)	3/3 (100)	4/7 (57,1)	1/6 (16,7)	0/1 (0)	16/28 (57,1)	Modérée
Chan 2020	8/11 (72,7)	3/3 (100)	4/7 (57,1)	1/6 (16,7)	0/1 (0)	16/28 (57,1)	Modérée

Sources : {Carcao, 2016 #86}{Carcao, 2020 #35}{Chan, 2020 #577}.

* La qualité d'une étude est jugée bonne, modérée ou faible si le nombre de critères rencontrés au total est ≥ 20 , entre 14 et 20 et < 14 , respectivement.

ANNEXE C

Appréciation de la preuve

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique qui découle de l'analyse des données de la littérature et de la valeur de l'ensemble de la preuve a été basée sur l'approche proposée par le *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group*¹. Aucune donnée de qualité de vie n'a été répertoriée.

Tableau C-1 Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le nanog bêta pegol

	Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité en prophylaxie								
Taux de saignement annualisé	2 OBS	Limites importantes (-1)*	Pas de limite importante†	Pas de limite importante	Limite importante (-1)§	Pas de limite importante	Aucun	Très faible
Innocuité								
Évènements indésirables	2 OBS	Limites importantes (-1)*	Pas de limite importante†	Pas de limite importante	Limite importante (-1)§	Pas de limite importante	Aucun	Très faible

Abréviation : OBS : essai observationnel.

* L'absence d'essai clinique randomisé et l'absence de comparaison avec un autre FIX pour la population pédiatrique ont été jugées d'ampleur suffisante pour abaisser le niveau de preuve du paramètre évalué.

† Les hémophiles de type B avec un phénotype sévère et modéré ont été amalgamés dans les études. Cet élément n'a pas été jugé pas suffisant pour abaisser le niveau de preuve.

§ Le nombre de sujets recrutés dans les 2 études observationnelles est très faible et a été jugé d'ampleur suffisante pour abaisser le niveau de preuve du paramètre évalué.

¹ GRADE working group [Site Web] Consultable à: <http://www.gradeworkinggroup.org/>.

ANNEXE D

Décisions d'autres juridictions

Tableau D-1 Recommandations des autres organismes et agences

Organismes/ agences	En cours d'évaluation	Évalué		Particularités* (par ex. inscrire les dates clés, indication ou critères de remboursement)
		Avis positif	Avis négatif	
Mise en marché				
FDA		X		Mai 2017. Autorisation pour le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire. Indication de prophylaxie de routine bloquée par une exclusivité de Rixubis ^{MC,†}
EMA		X		Mars 2017. Autorisation pour le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire. Prophylaxie de routine limitée aux patients de ≥ 12 ans.
Recommandations – remboursement				
NICE				Pas évalué
HAS			X	Novembre 2018. Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie B en raison d'incertitudes sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus
Scottish/Wales				Pas évalué
Australie				Pas évalué
ACMTS				Pas évalué
SwissMedic		X		Septembre 2017. Autorisation pour le traitement des saignements, la prise en charge périopératoire et la prophylaxie de routine.

* En date du 28 novembre 2022.

† Novo Nordisk USA a émis un [communiqué](#) en date du 29 juillet 2022 à l'effet que la FDA a approuvé pour « for use in adults and children with hemophilia B (congenital factor IX deficiency) for routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes ».

RÉFÉRENCES

- Carcao M, Kearney S, Lu MY, Taki M, Rubens D, Shen C, Santagostino E. Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B. *Thromb Haemost* 2020;120(5):737-46.
- Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1521-9.
- Chan AK, Alamelu J, Barnes C, Chuansumrit A, Garly ML, Meldgaard RM, Young G. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1101-13.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019;171(8):540-6.
- Matino D, Iorio A, Keepanasseril A, Germini F, Caillaud A, Carcao M, et al. Switching to nonacog beta pegol in hemophilia B: Outcomes from a Canadian real-world, multicenter, retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(3) (no pagination)
- Novo Nordisk Canada Inc Periodic Safety Update Report / Periodic Benefit-Risk Evaluation Report - Nonacog beta pegol - Recombinant coagulation factor IX - Refixia™ / Rebinyn™. 2022.
- Novo Nordisk Canada Inc Product monograph, Rebinyn^{MC} - Coagulation Factor IX (Recombinant), pegylated - nonacog beta pegol. Disponible à : <https://www.novonordisk.ca/content/dam/nncorp/ca/en/products/rebinyn-product-monograph.pdf>.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

