


Rebinyn^{MC} – Prophylaxie de routine
chez les enfants et adolescents
atteints d'hémophilie de type B

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



Rebinyn^{MC} – Prophylaxie de routine
chez les enfants et adolescents atteints
d'hémophilie de type B

Rédaction

Bertrand Allard
Christian Kouakou
Alexandre Paré

Collaboration


Rania Saidi

Coordination scientifique

Sara Beha
Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 22 septembre 2022.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Bertrand Allard, Ph. D
Christian Kouakou, Ph. D
Alexandre Paré, Ph. D

Collaboratrice interne

Rania Saidi, M. Sc

Coordonnatrice et coordonnateur scientifiques

Sara Beha, M. Sc
Joël Brabant, M. Sc

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage de l'information scientifique

Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-93893-4 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Rebinyn^{MC} – Prophylaxie de routine chez les enfants et adolescents atteints d'hémophilie de type B. Avis rédigé par Bertrand Allard, Christian Kouakou et Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2023. 18 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Janie Charlebois, hématologue-oncologue pédiatrique, codirectrice du centre d'hémophilie du CHU de Sherbrooke

D^r Georges-Étienne Rivard, hématologue-oncologue, directeur du centre d'hémophilie du CHU Sainte-Justine

D^r Jean Saint-Louis, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Margaret Warner, hématologue, codirectrice du centre d'hémophilie du Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Consultation *ad hoc*

Pour ce rapport, une consultation *ad hoc* a été réalisée avec l'expert suivant :

D^r Olivier Fortin, neurologue pédiatrique, CUSM

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement de santé

Membres

D^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), professeure adjointe, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSSS de la Montérégie-Centre, professeure adjointe de clinique, Université de Sherbrooke

M. Kristian Fillion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r Alex Halme, interniste et gériatre, CISSS de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

M^e Thérèse Leroux, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier Saint-Jacques

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médi-Clinique de la Capitale, Urgences CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

Le **D^r Georges-Étienne Rivard** est membre du Comité consultatif national en médecine transfusionnelle (CCNMT).

Le **D^r Jean St-Louis** a participé aux travaux des comités consultatifs pour Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Takeda. Il a également été le clinicien invité par Novo Nordisk lors de la première évaluation du Rebinyn^{MC} (aucune rémunération).

Responsabilité

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.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	V
1 MANDAT	1
1.1 Information présentée par le fabricant.....	1
1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS.....	1
1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement.....	2
2 MÉTHODOLOGIE	3
2.1 Démarche d'évaluation	3
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	3
2.1.2 Données issues du processus de consultation	3
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	4
3.1 Hémophilie de type B.....	4
3.1.1 Description de la condition et prévalence.....	4
3.1.2 Prise en charge.....	4
3.1.3 Perspective des experts.....	6
3.2 Besoin non comblé	6
4 DIMENSION CLINIQUE.....	7
4.1 Description du produit.....	7
4.2 Résultat de la recherche documentaire.....	7
4.3 Études retenues	7
4.3.1 Études Paradigm 5 et Paradigm 6.....	7
4.3.2 Étude canadienne en contexte réel de soins.....	11
4.4 Autres considérations cliniques.....	12
4.4.1 Études précliniques sur la toxicité chez les animaux.....	12
4.4.2 Perspective de l'expert.....	12
4.4.3 Analyse agrégée des événements indésirables potentiellement liés aux dépôts de PEG.....	13
4.4.4 Fédération mondiale de l'hémophilie – Lignes directrices	13
5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE	15
5.1 Politique québécoise pour les maladies rares.....	15
5.2 Relation cliniciens – patients.....	15
6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE REBINYN ^{MC}	16
RÉFÉRENCES.....	18

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Portrait de la population atteinte d'hémophilie B au Québec	4
Tableau 3	FIX de remplacement inscrits à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	5
Tableau 4	Principaux résultats sur l'innocuité des études Paradigm 5 et 6	8
Tableau 5	Principaux résultats sur l'efficacité des études Paradigm 5 et 6	9
Tableau 6	Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique	16

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Novo Nordisk Canda Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Rebinyn^{MC} ou nanog bêta pegol, un facteur IX (FIX) recombinant humain pégylé. Au Canada, le nonacog bêta pégol est indiqué pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques, la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire et la prophylaxie de routine chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en FIX ou maladie de Christmas). Cette évaluation concerne l'utilisation du nonacog bêta pegol « *pour la prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence* ».

Le nonacog bêta pegol a déjà été évalué à 2 reprises par l'INESSS pour une utilisation ponctuelle chez les adultes et les enfants en cas de saignement et pour la prophylaxie de routine chez les adultes. La présente évaluation est donc la 3^e et elle concerne l'utilisation du nonacog bêta pegol pour l'indication de prophylaxie à long terme chez les enfants et adolescents.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du nonacog bêta pégol. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts ont également été mobilisées et intégrées.

Dimension populationnelle

L'hémophilie B est une maladie génétique rare et grave causée par un déficit en FIX de coagulation. Les formes sévères de la maladie se manifestent par des hémorragies spontanées et récurrentes pouvant mener à des dommages articulaires importants (hémarthroses) et des handicaps. Au Québec, on dénombre 83 patients traités pour un phénotype d'hémophilie de type B modéré ou sévère, dont environ 19 enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.

La prophylaxie par FIX de remplacement est le standard de soin pour les hémophiles de type B qui présentent un phénotype sévère et est débutée vers l'âge de 1 an. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires de FIX afin de prévenir les hémarthroses et les autres saignements spontanés. Cinq FIX de remplacement, dont 2 à action prolongée (Alprolix^{MC} et Idelvion^{MC}), sont actuellement inscrits à *Liste des produits du système du sang du Québec* et indiqués pour la prophylaxie de routine chez les enfants. Depuis environ un an, la levée des restrictions concernant l'accès aux FIX à demi-vie prolongée permet aux hémophiles de type B âgés de 12 ans et moins traités en prophylaxie à long terme d'avoir un accès sans restriction au FIX Alprolix^{MC}.

Malgré une bonne prise en charge de l'hémophilie B au Québec, le besoin de santé n'est que partiellement comblé par les traitements actuels. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, il existe un besoin pour un traitement dont l'administration serait moins contraignante. Des traitements offrant une meilleure prévention contre les arthropathies hémophiliques, les douleurs chroniques et le développement d'inhibiteurs sont également souhaitables.

Dimension clinique

Les principales données sur l'efficacité et l'innocuité du nonacog bêta pégol pour une utilisation en prophylaxie de routine chez les enfants atteints d'hémophilie B reposent sur deux études pivots de phase III à devis ouvert, non contrôlées. Bien que ces études aient été jugées d'une qualité méthodologique modérée, les risques de biais liés au type de devis employé demeurent importants. Globalement, la qualité de la preuve relative à l'efficacité et à l'innocuité du nonacog bêta pégol pour une utilisation en prophylaxie de routine chez les enfants et adolescents atteints d'hémophilie B a été jugée très faible. Une étude canadienne en contexte réel de soins incluant quelques patients pédiatriques a également été considérée.

Efficacité

- Les résultats des deux études pivots indiquent que l'utilisation du nonacog bêta pégol en prophylaxie de routine permet de maintenir un faible taux de saignement annualisé (TSA) chez les enfants.
- Sur la base de l'étude rétrospective canadienne en contexte réel de soins et de la perspective des experts, le nonacog bêta pégol apparaît au moins aussi efficace que ses comparateurs.

Innocuité

- À la lumière des résultats des études cliniques pédiatriques, le profil d'innocuité du nonacog bêta pégol est jugé acceptable et apparaît comparable à celui des autres options inscrites à la *Liste*.
- Lors d'études toxicologiques chez l'animal, l'administration de fortes doses de nonacog bêta pégol a été associée à des dépôts de polyéthylène glycol (PEG) dans certains organes en pourtour du système nerveux central, sans conséquence clinique observable à court terme.

Perspective des experts

- Sur la base des résultats des études pivots, les experts estiment que les profils d'efficacité et d'innocuité du nonacog bêta pégol chez les enfants sont satisfaisants et semblables à ceux des autres traitements disponibles.
- Cependant, les experts soutiennent que les risques théoriques liés à une possible accumulation de PEG dans différentes structures et organes en développement

chez les enfants représentent une incertitude importante quant à l'innocuité du produit à long terme.

- Pour une utilisation chez les enfants, les experts indiquent préférer les autres FIX inscrits à la *Liste* considérant que ceux-ci représentent des options thérapeutiques efficaces, sécuritaires et exemptes de risque théorique.

Dimension socioculturelle

Perspective des experts

- Au Québec, les enfants atteints d'hémophilie de type B et leur famille sont partie prenante des décisions relatives au choix du traitement et reçoivent de la part des professionnels de la santé toute l'information nécessaire à une prise de décision libre et éclairée.
- Dans ce contexte, en toute connaissance des risques potentiels liés au PEG et des autres options thérapeutiques disponibles, les experts anticipent une faible propension des parents à l'utilisation de Rebinyn^{MC} chez leurs enfants hémophiles.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Rebinyn^{MC} n'est pas démontrée pour une utilisation en prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position majoritaire

- Les membres sont sensibles aux besoins des jeunes hémophiles de type B. Ils sont néanmoins d'avis que le nonacog bêta pégol ne répond que partiellement à leurs besoins de santé.
- Sur la base des résultats des études et de la perspective des experts consultés, les membres reconnaissent l'efficacité de la prophylaxie à long terme du nonacog bêta pégol comme semblable à celle des autres FIX recombinants.
- Plusieurs membres soulignent toutefois la faiblesse méthodologique des études pivots. Selon eux, les données actuelles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique du nonacog bêta pégol comparable à celle des autres produits inscrits à *la Liste*.
- Bien que les données issues des études cliniques démontrent un profil d'innocuité acceptable à court terme, les membres demeurent préoccupés par les risques liés à une accumulation de PEG dans différents organes et structures en développement chez les enfants qui utiliseraient le nonacog bêta pégol en prophylaxie de routine toute leur vie.
- En présence d'autres options thérapeutiques jugées efficaces et sécuritaires, les membres préconisent la prudence.

Motifs de la position minoritaire

- Selon certains membres, les risques associés à l'accumulation de PEG sont théoriques. À cet égard, ils mentionnent qu'aucune donnée empirique ne suggère que le nonacog bêta pégol soit moins bien toléré ou plus toxique que les autres FIX recombinants.

Recommandation de l'INESSS sur Rebinyn^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'inscription du produit Rebinyn^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B.

SUMMARY

Rebinyn™ – Prophylaxis in children and adolescents with hemophilia B

Mandate

At the request of the manufacturer, Novo Nordisk Canada Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated Rebinyn™ (nonacog beta pegol), a pegylated recombinant human factor IX (FIX). In Canada, nonacog beta pegol is indicated for the control and prevention of bleeding episodes, the control and prevention of bleeding in the perioperative setting, and routine prophylaxis in adults and children with hemophilia B (congenital FIX deficiency, otherwise known as Christmas disease). This evaluation concerns the use of nonacog beta pegol *“as routine prophylaxis in children and adolescents under 18 years of age with hemophilia B to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.”*

Nonacog beta pegol was previously evaluated twice by INESSS for occasional use in adults and children for bleeding and as routine prophylaxis in adults. This is the third evaluation of this product and is focused on the use of nonacog beta pegol for the indication of long-term prophylaxis in children and adolescents.

Evaluation process

Literature data and the data provided by the manufacturer were reviewed to evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of nonacog beta pegol. In addition, contextual and experiential data from expert consultations were mobilized and integrated.

Populational dimension

Hemophilia B is a rare and serious genetic disorder caused by coagulation FIX deficiency. The severe forms of the disorder manifest as spontaneous and recurrent bleeding that can lead to significant joint damage (hemarthrosis) and disability. In Québec, there are 83 patients being treated for a moderate or severe hemophilia B phenotype, approximately 19 of whom are children or adolescents under 18 years of age.

FIX replacement prophylaxis is the standard of care for type B hemophiliacs with a severe phenotype and is started around the age of 1 year. It consists of several weekly intravenous injections of FIX to prevent hemarthrosis and other spontaneous bleeding. Five replacement FIXs, including two long-acting products (Alprolix™ and Idelvion™), are currently listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec* and indicated as routine prophylaxis in children. For about the past year, the lifting of restrictions on access to extended half-life FIXs has enabled type B hemophiliacs aged 12 years and under on long-term prophylaxis to have unrestricted access to FIX prophylaxis with Alprolix™.

Despite the fact that hemophilia B is well managed in Québec, the health need is only partially met by the current treatments. In addition to the desire for a permanent curative treatment, there is a need for a treatment that would be less burdensome to administer. Treatments that offer better prevention of hemophilic arthropathies, chronic pain and the development of inhibitors are also desirable.

Clinical dimension

The main efficacy and safety data for nonacog beta pegol for use as routine prophylaxis in children with hemophilia B are based on two open-label, uncontrolled phase III pivotal studies. Although these studies were considered to be of moderate methodological quality, the risk of design bias is significant. Overall, the quality of the efficacy and safety evidence for nonacog beta pegol for use as routine prophylaxis in children and adolescents with hemophilia B was considered very low. A Canadian study in a real-life care setting that included some pediatric patients were also considered.

Efficacy

- The results of the two pivotal studies indicate that the use of nonacog beta pegol as routine prophylaxis is effective in maintaining a low annualized bleeding rate (ABR) in children.
- Based on the Canadian real-world retrospective study and the expert perspective, nonacog beta pegol appears to be at least as effective as its comparators.

Safety

- Based on the results of the pediatric clinical studies, the safety profile of nonacog beta pegol is considered acceptable and appears to be comparable to that of other options on the *Liste*.
- In animal toxicology studies, the administration of high doses of nonacog beta pegol was associated with polyethylene glycol (PEG) deposition in certain organs surrounding the central nervous system, with no observable short-term clinical consequences.

Expert perspective

- Based on the results of the pivotal studies, the experts feel that the efficacy and safety profiles of nonacog beta pegol in children are satisfactory and similar to those of the other available treatments.
- However, the experts consider that the theoretical risks associated with the possible accumulation of PEG in different developing structures and organs in children raise a significant uncertainty regarding the drug's long-term safety.
- As for its use in children, the experts indicate a preference for the other FIXs on the *Liste*, given that they are effective, safe and theoretically risk-free treatment options.

Sociocultural dimension

Expert perspective

- In Québec, children with hemophilia B and their families are involved in choice-of-treatment decisions and receive from health professionals all the information they need to make free and informed decisions.
- In this context, being aware of the potential risks associated with PEG and of the other available treatment options, the experts anticipate a low propensity among parents to choose Rebinyn™ as treatment for their hemophilic children.

Deliberation regarding therapeutic value

A majority of the members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* having exercised their right to vote are of the opinion that the therapeutic value of Rebinyn™ has not been demonstrated for its use as routine prophylaxis in children and adolescents under 18 years of age with hemophilia B to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

Reasons for the majority opinion

- The members are sensitive to the needs of young type B hemophiliacs. However, they feel that nonacog beta pegol only partially meets their health needs.
- Based on the study results and the perspective of the experts consulted, the members recognize the efficacy of long-term prophylaxis with nonacog beta pegol as being similar to that of the other recombinant FIXs.
- However, several members called attention to the pivotal studies' methodological weakness. In their opinion, the current data do not support considering nonacog beta pegol's therapeutic value to be comparable to that of the other products on the *Liste*.
- Although the clinical study data show an acceptable short-term safety profile, the members are concerned about the risks associated with PEG deposition in different developing organs and structures in children who would use nonacog beta pegol as lifelong routine prophylaxis.
- Given that there are other therapeutic options that are considered effective and safe, the members urge caution.

Reasons for the minority position

- According to some of the members, the risks associated with PEG depositions are theoretical. In this regard, they indicated that there is no empirical evidence to suggest that nonacog beta pegol is less well tolerated or more toxic than the other recombinant FIXs.

INESSS's recommendation regarding Rebinyn™

In light of the available data, INESSS does not recommend including Rebinyn™ on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for routine prophylaxis in children and adolescents under 18 years of age with hemophilia B.

1 MANDAT

1.1 Information présentée par le fabricant

Le fabricant Novo Nordisk Canada Inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Rebinyn^{MC} (facteur IX recombinant humain pégylé). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Novo Nordisk Canada inc.
Marque de commerce	Rebinyn ^{MC}
Dénomination commune	Nonacog bêta pégol ou facteur IX recombinant humain pégylé
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable par voie i.v.
Teneurs	Flacon contenant 2 000 UI (500 UI/ml, 1 000 UI (250 UI/ml) ou 500 UI (125 UI/ml)
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	2017-11-29 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
Indication reconnue par Santé Canada	Rebinyn ^{MC} est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie de type B (déficit congénital en facteur IX), pour : <ul style="list-style-type: none">▪ la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence ;▪ la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ;▪ la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire.
Indication demandée à l'INESSS	<i>Prophylaxie de routine chez les enfants atteints d'hémophilie de type B afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence</i>
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit de la 3^e évaluation du nonacog bêta pégol par l'INESSS.

Lors de la 1^{re} évaluation publiée en juin 2020 ([avis de juin 2020](#)), l'INESSS n'a pas recommandé l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie de type B et la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence chez les patients âgés de plus de 18 ans. La valeur thérapeutique du produit n'avait pas été démontrée et les principaux constats appuyant cette décision étaient les suivants :

- en raison de la faiblesse de la preuve, les études disponibles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique comparable à Rebinyn^{MC} par rapport aux autres produits actuellement inscrits à la *Liste*;

- des préoccupations ont été soulevées par les membres en lien avec l'accumulation de polyéthylène glycol (PEG) dans le cerveau des animaux observée lors d'études précliniques et concernant les risques à long terme qui y sont associés;
- compte tenu de la disponibilité d'autres options de traitement bien établies, les membres préconisent la prudence.

Lors de la deuxième évaluation du produit publiée en octobre 2021 ([avis d'octobre 2021](#)), l'INESSS a émis une recommandation favorable à l'ajout de Rebinyn^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les indications reconnues par Santé Canada, soit la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie de type B et la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence chez les patients âgés de plus de 18 ans.

Les principaux constats appuyant cette décision étaient les suivants :

- la prophylaxie par nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que celle par FIX à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée;
- des données supplémentaires provenant d'une étude canadienne de faible qualité méthodologique, mais pertinente au contexte québécois, rassurent les membres du comité quant à l'efficacité du produit;
- l'utilisation du nonacog bêta pégol présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée;
- les nouvelles données sur l'innocuité du nonacog bêta pégol ainsi que les analyses des experts consultés rassurent les membres quant aux risques théoriques liés à l'accumulation de PEG chez les patients adultes et pédiatriques recevant une administration ponctuelle du produit ainsi que chez les adultes traités en prophylaxie.

1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Selon l'information repérée dans la littérature grise, Rebinyn^{MC} est homologuée aux États-Unis, en Europe et en Suisse. En Europe, la prophylaxie de routine est approuvée seulement pour les enfants âgés de 12 ans et plus. En France, la Haute Autorité de Santé a émis un avis défavorable quant au remboursement de Rebinyn par le système public de santé (voir le tableau D-1 de l'annexe D du document *Annexes complémentaires*) pour l'indication homologuée par l'Agence européenne du médicament, soit le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie B à partir de 12 ans.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

Pour répondre à la demande d'évaluation du produit, une revue rapide de la littérature a été effectuée afin de compléter l'information soumise par le fabricant. Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique (Annexe A du document *Annexes complémentaires*). Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database). Une évaluation de la qualité des études et de l'appréciation de la preuve a aussi été réalisée (Annexes B et C du document *Annexes complémentaires*). Enfin, les recommandations des autres organismes ou agences réglementaires sont présentées (Annexe D du document *Annexes complémentaires*).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès d'experts a été réalisée par l'entremise :
 - d'un comité consultatif regroupant 4 hémato-oncologues impliqués dans la prise en charge des enfants et adultes hémophiles au Québec;
 - d'une consultation *ad hoc* avec un neurologue pédiatrique.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'INESSS emploie une approche multidimensionnelle qui tient compte de l'évaluation de 5 dimensions : populationnelle, socioculturelle, clinique, organisationnelle et économique. Les données probantes (issues de la littérature), contextuelles et expérientielles (issues des différentes consultations) sont intégrées pour chaque dimension et présentées au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes consultés ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts et de rôles par les membres du CSEMI.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Hémophilie de type B

3.1.1 Description de la condition et prévalence

L'hémophilie de type B, aussi appelée maladie de Christmas, est une maladie génétique récessive liée au chromosome X qui touche principalement les hommes et est caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX). Avec une prévalence estimée à 4,3 cas sur 100 000 naissances de sexe masculin, dont 1,3 / 100 000 sont des cas sévères [Iorio *et al.*, 2019], l'hémophilie de type B est considérée comme une maladie rare.

La maladie se manifeste par un allongement du temps de coagulation provoquant des saignements excessifs à la suite de traumatismes mineurs. Dans les cas sévères, le déficit en FIX peut mener à des hémorragies spontanées qui peuvent mettre la vie des patients en danger. Les saignements les plus fréquemment observés chez les hémophiles de type B se retrouvent au niveau des tissus mous et des articulations. Les saignements répétés aux articulations peuvent entraîner une détérioration de celles-ci, ou hémarthroses, et conduire à long terme à des douleurs chroniques et à des handicaps [Srivastava *et al.*, 2020].

La sévérité des symptômes corrèle généralement avec l'activité plasmatique basale de FIX. Un phénotype sévère, modéré ou léger est généralement observé chez les patients présentant un taux basal de FIX < 1 %, entre 1 et 5 % ou > 5 %, respectivement [Srivastava *et al.*, 2020].

Au Québec, la répartition des patients atteints d'hémophilie B modérée et sévère recevant un traitement sur demande ou prophylactique est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 Portrait de la population atteinte d'hémophilie B au Québec

Type de traitement	Nombre d'hémophiles de type B (phénotypes modérés et sévères)*		
	Prophylaxie à long terme	Sur demande	Total
Adultes	43	21	64
Enfants et adolescents	14	5	19
Total	57	26	83

* Données colligées auprès des 4 centres de traitement de l'hémophilie du Québec en 2021.

3.1.2 Prise en charge

La sévérité de la maladie oriente la prise en charge des patients. Au Québec, les patients présentant une forme légère ou modérée de la maladie reçoivent généralement des injections de FIX de remplacement sur demande, à la suite d'un saignement ou pour

prévenir les saignements lors d'activités plus à risque. Pour les patients qui présentent une forme sévère de la maladie, la prophylaxie par FIX de remplacement est préférée, en particulier chez les enfants. Dans le but de prévenir les hémarthroses et les saignements spontanés, la prophylaxie est amorcée lorsque les enfants commencent l'apprentissage de la marche et que le risque de trauma augmente, soit généralement entre 8 et 15 mois pour les garçons.

Pour bénéficier des traitements par FIX de remplacement, les hémophiles doivent obligatoirement être inscrits dans un des 4 centres d'hémophilie du Québec. La liste des différents FIX de remplacement disponibles au Québec est présentée dans le [tableau 3](#).

Une complication importante, mais peu fréquente, à la thérapie de remplacement est le développement d'anticorps contre le FIX, appelés inhibiteurs. L'incidence cumulative du développement d'inhibiteurs est estimée à 5 % chez les hémophiles de type B [Srivastava *et al.*, 2020]. Les inhibiteurs sont le plus souvent observés en bas âge dès les premières expositions au FIX de remplacement. L'utilisation d'un facteur VIIa recombinant est recommandée pour ces patients [Srivastava *et al.*, 2020]. Au Québec, un seul patient (adulte) avec des inhibiteurs est connu des centres d'hémophilie.

Tableau 3 FIX de remplacement inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce	Dénomination commune	Demi-vie	Fréquence d'administration	Distribution par Héma-Québec
BeneFIX ^{MC}	nonacog alfa	standard	2-3 fois/semaine	En cas d'intolérance/pénurie de Rixubis ^{MC}
Rixubis ^{MC}	nonacog gamma			Distribué actuellement
Alprolix ^{MC}	eftrénonacog alfa	prolongée	Tous les 7-14 jours	Accès restreint > 12 ans*
Idelvion ^{MC}	albutrepenonacog alfa			
Rebinyn ^{MC}	nonacog bêta pégol	prolongée	Tous les 7 jours	Accès restreint > 18 ans * Prophylaxie chez l'adulte seulement
Immunine ^{MC}	FIX d'origine plasmatique	standard	2-3 fois/semaine	Utilisation chez environ 5 % des patients

* En raison du coût unitaire significativement plus élevé des produits à demi-vie prolongée comparativement à celui des produits à durée d'action standard, l'accès aux facteurs IX à demi-vie prolongée est restreint aux individus qui répondent aux critères suivants : 1) Évidence d'impossibilité d'injecter raisonnablement facilement le concentré de facteur par voie périphérique, ce qui commanderait la mise en place d'une voie centrale; et 2) Demi-vie anormalement courte du produit à « durée d'action standard » utilisé par le patient, en l'absence d'évidence d'inhibiteur du facteur VIII ou du facteur IX¹. Depuis environ 1 an, ces restrictions ne s'appliquent plus aux patients âgés de 12 ans et moins qui ont désormais un accès sans restriction au facteur IX à demi-vie prolongée Alprolix^{MC}.

¹ Héma-Québec. Produits stables [site Web]. Disponible à : <https://www.hemaquebec.qc.ca/sang/professionnelssante/produits-sanguins-stables/index.fr.html> (consulté le 25 octobre 2022).

3.1.3 Perspective des experts

Les experts consultés rapportent que l'accès restreint aux FIX à demi-vie prolongée est toujours en vigueur pour les individus âgés de plus de 12 ans. Les enfants et adolescents de 12 ans et moins ont maintenant un accès sans restriction au FIX à demi-vie prolongée Alprolix^{MC}. Après l'âge de 12 ans, les enfants préalablement traités avec un FIX longue action pourront poursuivre son utilisation sans restriction. Dans l'éventualité d'une pénurie d'Alprolix^{MC}, les experts indiquent que les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie de type B pourraient recevoir le FIX à longue demi-vie Idelvion^{MC} ou le FIX standard Rixubis^{MC}.

3.2 Besoin non comblé

Malgré une bonne prise en charge des patients pédiatriques atteints d'hémophilie B au Québec, certaines lacunes liées aux traitements disponibles demeurent. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, le développement de traitements offrant une meilleure protection contre les arthropathies hémophiliques, les douleurs chroniques et le développement d'inhibiteurs représente un besoin non comblé. Malgré la disponibilité de FIX de remplacement à demi-vie prolongée, il existe toujours un besoin pour un traitement dont l'administration serait moins contraignante, particulièrement chez les jeunes enfants. Une atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées et une meilleure protection hémostatique restent des besoins qui sont partiellement comblés par les options actuellement disponibles.

Perspective des experts

Avec les produits disponibles au Québec, les experts estiment que la population pédiatrique atteinte d'hémophilie de type B est adéquatement prise en charge, mais que certains besoins restent à combler. Les experts soulignent que la récente levée des restrictions relatives à l'accès aux FIX à demi-vie prolongée pour les jeunes enfants vient atténuer un besoin de santé important en réduisant le nombre d'injections intraveineuses hebdomadaires requises pour la prophylaxie de 3 injections à 1 injection par semaine.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du produit

Le nonacog bêta pégol est un FIX de coagulation humain recombinant péglylé. La molécule de FIX recombinant (rFIX) est une enzyme formée d'un domaine gamma-carboxylé (Gla), de 2 domaines ressemblant à l'EGF (*epidermal growth factor*, ou facteur de croissance épidermique), d'un peptide d'activation (qui est clivé lors de l'activation) et d'un domaine protéase qui lui confère son activité enzymatique. Un groupe PEG de 40 kDa est fixé de manière sélective dans le peptide d'activation du rFIX, et la forme prédominante du nonacog bêta pégol est le rFIX monopegylé [Novo Nordisk Canada Inc].

L'ajout du PEG permet d'augmenter la demi-vie du nonacog bêta pégol par rapport aux rFIX standards. Au moment de l'activation du nonacog bêta pégol, le peptide comportant le motif de PEG est clivé laissant ainsi un FIX actif et pleinement fonctionnel pour activer les étapes subséquentes de la coagulation et atteindre l'hémostase.

4.2 Résultat de la recherche documentaire

Au total, 3 études repérées et soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation du nonacog bêta pégol destiné à la prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B. L'évaluation de la qualité des études et de l'ensemble de la preuve est présentée aux annexes B et C du document *Annexes complémentaires*.

4.3 Études retenues

4.3.1 Études Paradigm 5 et Paradigm 6

Les études Paradigm 5 et Paradigm 6 sont 2 études de phase III à devis ouvert, multinationales et non contrôlées. Leur objectif principal était d'évaluer l'innocuité du nonacog bêta pégol lorsqu'utilisé en prophylaxie de routine chez des enfants atteints d'hémophilie de type B sévère (FIX < 1 %). L'étude Paradigm 5, décrite dans les articles de Carcao et collaborateurs [Carcao *et al.*, 2020; 2016], a été réalisée sur un total de 25 enfants hémophiles préalablement traités par FIX de remplacement. L'étude Paradigm 6, décrite dans l'article de Chan et collaborateurs [Chan *et al.*, 2020], a été réalisée sur un total de 37 enfants ayant eu une exposition minimale à des traitements à base de FIX. Dans les 2 études, les patients qui présentaient un historique d'anticorps inhibiteurs étaient exclus.

La prophylaxie de routine avec le nonacog bêta pégol consistait en une injection intraveineuse hebdomadaire, à une dose de 40 UI/kg. En cas de saignement, des injections supplémentaires de nonacog bêta pégol à une dose de 40 ou 80 UI/kg, en fonction de la sévérité de l'hémorragie, étaient permises. Le paramètre d'évaluation

principal des 2 études était la mesure de l'incidence d'anticorps inhibiteurs anti-FIX dans le sang des patients, déterminée par un seuil de positivité fixé à 0,6 unité Bethesda. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient l'efficacité du produit en prophylaxie via la mesure du taux de saignement annulé (TSA), l'efficacité hémostatique et la mesure de paramètres pharmacocinétiques dont l'activité plasmatique moyenne du FIX.

Dans les 2 études, le profil d'innocuité du nonacog bêta pegol apparaît satisfaisant. Tous les effets indésirables, y compris ceux relatifs à l'immunogénicité du produit, sont présentés dans le tableau 4. La plupart des effets indésirables ne sont pas liés au traitement et sont de grade faible à modéré. Dans l'étude Paradigm 5, aucun effet indésirable n'a mené à l'abandon de l'étude et aucun patient n'a développé d'inhibiteur contre le FIX. Comme anticipé, l'étude Paradigm 6 portant sur des enfants minimalement préexposés rapporte plus d'effets indésirables graves ou sévères liés à l'immunogénicité du produit. Trois patients ont abandonné l'étude à la suite du développement d'anticorps inhibiteurs anti-FIX ou du déclenchement d'une réaction d'hypersensibilité au produit.

Tableau 4 Principaux résultats sur l'innocuité des études Paradigm 5 et 6

Évènements indésirables	Étude Paradigm 5 Enfants déjà exposés (N = 25)		Étude Paradigm 6 Enfants peu exposés (N = 37)	
	N ^{bre} de cas (% des cas)	N ^{bre} de patients (% des patients)	N ^{bre} de cas (% des cas)	N ^{bre} de patients (% des patients)
Tous types	573 (100)	24 (96)	380 (100)	36 (97,3)
Graves*	4 (0,7)	3 (12)	24 (6,3)	14 (37,8)
Sévères	3 (0,5)	2 (8)	11 (2,9)	9 (24,3)
Modérés	47 (8,2)	13 (52)	38 (10)	19 (51,3)
Faibles	523 (91,3)	24 (96)	331 (87,1)	35 (94,6)
Probablement liés au produit†	8 (2,9)	4 (16)	13 (3,4)	7 (18,9)
D'intérêt médical spécial	7 (2,5)	5 (20)	14 (3,7)	9 (24,3)
Menant à l'abandon de l'étude‡	0 (0)	0 (0)	5 (1,3)	3 (8,1)
Immunogénicité				
Anticorps anti-FIX inhibiteur	0 (0)	0 (0)	2 (0,53)	2 (5,4)
Anticorps anti-FIX non-inhibiteur§	1 (0,2)	1 (4)	5 (1,3)	5 (13,5)
Anticorps anti-CHO§	1 (0,2)	1 (4)	5 (1,3)	5 (13,5)
Anticorps anti-PEG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypersensibilité au produit	0 (0)	0 (0)	3 (0,79)	2 (5,4)
Réaction anaphylactique	0 (0)	0 (0)	1 (0,26)	1 (2,7)
Éruption cutanée	0 (0)	0 (0)	5 (1,3)	2 (5,4)

Abréviations : CHO : *chinese hamster ovary*; FIX : facteur IX; PEG : polyéthylène glycol.

* Paradigm 5 : infection au site d'injection, infection des voies respiratoires, empoisonnement alimentaire et hémoptysie.

Paradigm 6 : affections gastro-intestinales, examens, blessures, intoxications et interventions, affections de la peau et du tissu sous-cutané.

† Paradigm 5 : les effets indésirables probablement liés au produit incluent les douleurs abdominales, la douleur au site d'injection, les maux de tête, les nausées, l'éosinophilie et une respiration sifflante.

‡ Paradigm 6 : 1 patient avec hypersensibilité au produit, réaction anaphylactique et inhibition du FIX, 1 patient avec inhibition du FIX et 1 patient avec hypersensibilité.

§ Paradigm 5 : 1 patient a eu un test positif transitoirement pour le développement d'anticorps, sans aucune conséquence clinique.

Dans l'étude Paradigm 5, l'efficacité du nonacog bêta pegol en prophylaxie est illustrée par la mesure du TSA des patients (suivi médian de 5,6 années) et sa comparaison avec le TSA historique préenrôlement. Les résultats présentés dans le tableau 5 démontrent que le traitement prophylactique de routine par le nonacog bêta pegol permet de diminuer le TSA global moyen de la cohorte par rapport au TSA historique. Toutefois, l'absence d'analyse statistique ne permet pas de déterminer si cette différence est statistiquement significative ou non. L'étude Paradigm 6 documente le même paramètre sur l'efficacité dans une cohorte pédiatrique minimalement préexposée, pour laquelle on constate que le traitement prophylactique par le nonacog bêta pegol permet de maintenir un faible TSA global (suivi médian de 1,52 année). Pour les 2 études, l'utilisation prophylactique du nonacog bêta pegol a permis d'atteindre une activité moyenne du FIX oscillant autour de 15 %.

Tableau 5 Principaux résultats sur l'efficacité des études Paradigm 5 et 6

Paramètres de l'efficacité	Étude Paradigm 5 (N = 25)	Étude Paradigm 6 [§] (N = 28)
<i>Taux de saignement annualisé moyen (IC95 %)</i>		
TSA global	0,99* (0,61-1,60)	0,31 (0,16-0,57)
TSA traumatique	0,63 (0,36-1,10)	0,23 (0,11-0,46)
TSA spontané	0,33 (0,15-0,70)	0,08 (0,03-0,21)
TSA articulaire	0,42 (0,26-0,68)	0,02 (0,00-0,14)
<i>Autres statistiques sur les saignements</i>		
Patients sans saignement [†] , n (%)	5 (20)	19 (67,9)
Patients sans saignement spontané [†] , n (%)	16 (64)	24 (85,7)
Activité plasmatique moyenne du FIX, % (IC95 %)	17,9 (15,8-20,3)	15 (14,1-16)

* Le TSA global préenrôlement dans l'étude Paradigm 5 était de 2,51.

† Suivi médian de 5,6 ans pour l'étude Paradigm 5 et de 1,52 an pour le groupe en prophylaxie dans Paradigm 6.

§ Pour le groupe en prophylaxie seulement.

Qualité des études et appréciation de la preuve

La qualité méthodologique des études a été évaluée à l'aide de l'outil Down & Black (détails à l'annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les 2 études ont obtenu un score identique de 16/28 indiquant que 53 % des critères d'évaluation étaient satisfaits. Bien que ce score corresponde à une qualité méthodologique « modérée » selon l'échelle de l'outil Down & Black, des lacunes importantes relatives à la validité interne des études ont été mises en évidence. En particulier, le type de devis ouvert sans répartition aléatoire et sans comparateur confère un risque de biais important aux données sur l'efficacité et l'innocuité du nonacog bêta pegol. Par ailleurs, l'absence de test et d'hypothèse statistiques relatifs aux paramètres principaux sur l'efficacité et l'innocuité complique l'interprétation des résultats.

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique a été réalisée en suivant les recommandations du groupe de travail GRADE (détails à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*). En raison du type de devis employé, de l'hétérogénéité des procédures et des patients recrutés ainsi que du faible nombre d'individus inclus dans les études, la qualité de la preuve relative à l'efficacité et à l'innocuité du nonacog bêta pegol pour une utilisation en prophylaxie chez les enfants a été jugée très faible.

Perspective des experts

D'après les experts, les individus recrutés dans les études Paradigm 5 et 6 sont représentatifs de la population pédiatrique québécoise atteinte d'hémophilie de type B dont l'état requiert un traitement par prophylaxie. Toutefois, les experts notent que les cohortes recrutées pourraient présenter un phénotype d'hémophilie B un peu plus sévère que celui de la population pédiatrique québécoise, sans toutefois compromettre la validité externe.

Globalement, les experts confirment que le profil d'effets indésirables du nonacog bêta pegol est celui attendu pour ce type de produit et qu'il est comparable à celui des autres FIX de remplacement disponibles. Dans l'étude Paradigm 6, l'incidence d'inhibiteurs rapportée ainsi que le moment de l'apparition de ceux-ci sont conséquents avec la pratique au Québec.

De l'avis de certains experts, les résultats d'efficacité du nonacog bêta pegol pour la prophylaxie sont satisfaisants et témoignent de sa capacité à réduire les saignements. Toutefois, les experts mentionnent que les patients recrutés ont probablement amélioré significativement leur observance du traitement à la suite de leur inclusion dans les essais par rapport à l'observance thérapeutique historique préinclusion, ce qui crée un biais en faveur du nonacog bêta pegol.

Selon les experts, le taux plasmatique de FIX est un indicateur imparfait du niveau de protection, notamment en raison du fait que le FIX a un volume de distribution plus grand en dehors du compartiment sanguin. Les experts soulignent que l'efficacité hémostatique pourrait dépendre à la fois de la quantité de FIX présente dans l'espace vasculaire, mais aussi de celui présent dans l'espace interstitiel. Pour les FIX à demi-vie prolongée, l'augmentation des niveaux de FIX plasmatique (par rapport aux FIX standards) n'est pas nécessairement liée à une meilleure distribution du FIX dans l'espace interstitiel. Les experts conviennent néanmoins qu'un taux plancher entre 3 et 5 % est généralement considéré comme protecteur.

Concernant la qualité des études, les experts mentionnent que les devis observationnels à bras unique sont employés dans la majorité des études cliniques sur l'hémophilie et qu'ils sont conséquents avec les exigences des agences réglementaires de santé américaines et européennes. Compte tenu du mécanisme pathophysiologique de l'hémophilie B, de sa faible prévalence et de sa prise en charge, certains experts sont d'avis que ce type de devis est suffisant pour apprécier l'efficacité et l'innocuité des facteurs de coagulation recombinants.

4.3.2 Étude canadienne en contexte réel de soins

Une version préliminaire et non publiée de l'étude de Matino et ses collaborateurs a été retenue par l'INESSS lors de l'évaluation précédente du nonacog bêta pégol ([avis d'octobre 2021](#)). La version finale et publiée de cette étude, disponible dans le cadre de cette évaluation, inclut un plus grand nombre de patients comprenant 5 individus hémophiles de moins de 18 ans et un suivi rétrospectif plus long [Matino *et al.*, 2022]. Cette étude est la seule comparaison entre le nonacog bêta pégol et Alprolix^{MC}, le FIX à demi-vie prolongée actuellement utilisé au Québec chez les hémophiles de type B de 12 ans et moins.

L'étude de Matino est une étude rétrospective, non interventionnelle, réalisée en contexte réel de soins dans 5 provinces canadiennes. L'étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du passage de la prophylaxie par FIX au nonacog bêta pégol. Elle inclut 42 patients, tous des hommes atteints d'hémophilie B et traités en prophylaxie par FIX. Avant de passer au nonacog bêta pégol, 16 et 26 patients recevaient respectivement un FIX à action standard (nonacog alfa ou BeneFIX^{MC}) ou à demi vie prolongée (eftrénonacog alfa ou Alprolix^{MC}). Les patients admis sont atteints d'hémophilie B de divers degrés de sévérité et leurs données comprennent un suivi d'au moins 6 mois avec prophylaxie par FIX précédant le nonacog bêta pégol. Les données ont été obtenues à partir du *Canadian Blood Disorder Registry* entre le 1^{er} avril 2018 et le 31 mars 2021 et elles proviennent de 24 centres d'hémophilie au Canada [Matino *et al.*, 2022].

Les comparaisons intrapatient des TSA pré et post-nonacog bêta pégol semblent favoriser la prophylaxie par ce dernier. En effet, les patients préalablement traités avec le FIX à demi-vie standard et ceux traités avec Alprolix^{MC} affichent une réduction de leurs TSA d'environ 50 % et 37 %, respectivement, lorsqu'ils sont passés au nonacog bêta pégol. Aucune analyse statistique n'a été réalisée pour estimer la puissance statistique de ces comparaisons. Notons également qu'aucun évènement indésirable n'a été rapporté au *Canadian Blood Disorder Registry* durant la période d'analyse.

Perspective des experts

Certains experts se sont dits surpris de l'ampleur de la réduction des TSA avec le nonacog bêta pégol et ils ont avancé l'hypothèse que l'observance thérapeutique (et donc la protection hémostatique) pourrait avoir été meilleure avec le nonacog bêta pégol en raison de l'administration moins fréquente de ce produit comparativement au FIX à demi-vie standard et à Alprolix^{MC}. Dans l'ensemble, les experts consultés sont d'avis que les résultats de la prophylaxie par le nonacog bêta pégol suggèrent une efficacité comparable du nonacog bêta pégol par rapport aux comparateurs de l'étude. Selon eux, les résultats sur l'efficacité de la prophylaxie par le nonacog bêta pégol, présentés dans l'étude de Matino et colligés chez une majorité d'adultes, sont transposables aux enfants atteints d'hémophilie de type B.

4.4 Autres considérations cliniques

4.4.1 Études précliniques sur la toxicité chez les animaux

De fortes doses de nonacog bêta pégol ont été administrées à différents animaux (souris, rats, singes) pour évaluer la toxicité du produit. Des dépôts de PEG ont été trouvés dans différents organes et tissus, dont le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires, certains motoneurons et dans des macrophages de la glande pituitaire. Aucune altération neurocomportementale et neurocognitive ou autre changement neuropathologique n'a été observé [Novo Nordisk Canada Inc, 2022].

4.4.2 Perspective de l'expert

La plus récente monographie du nonacog bêta pégol [Novo Nordisk Canada Inc] rapporte que des dépôts de PEG ont été observés dans le plexus choroïde, l'hypophyse, les organes circumventriculaires et certains motoneurons crâniens chez les animaux traités avec de fortes doses du produit d'investigation. Les éléments suivants résument la perspective de l'expert consulté.

- Les structures citées sont généralement bien développées et matures dès la naissance. Le profil d'hormones produites par l'hypophyse et les organes circumventriculaires va toutefois varier en fonction de l'âge (par exemple, en période de croissance à l'enfance ou de puberté à l'adolescence).
- Le plexus choroïde, l'hypophyse et les organes circumventriculaires sont des structures dépourvues de barrière hématoencéphalique, ce qui pourrait expliquer les dépôts de PEG à l'intérieur de celles-ci.
- Une altération des fonctions normales des structures dans lesquelles des dépôts de PEG a été observée chez les animaux pourrait mener, entre autres, aux phénotypes suivants :
 - plexus choroïde : un déficit dans la production ou une réabsorption de liquide céphalorachidien pourrait mener à une augmentation ou une réduction de la pression intracrânienne, lesquelles peuvent causer des maux de tête et des vomissements;
 - hypophyse et organes circumventriculaires : un déficit dans la production d'hormones pourrait mener à des pathologies endocriniennes; un déficit dans la capacité de suivre adéquatement le contenu sanguin pourrait mener à des réponses neuroendocrines inadéquates. Une altération de la fonction sensorielle de certains organes circumventriculaires comme l'area postrema pourrait se manifester par des nausées ou des vomissements;
 - motoneurons crâniens : un déficit des motoneurons pourrait mener à des dysfonctions motrices ou à des paralysies.

- Les cellules du plexus choroïde ont une certaine capacité de régénération, ce qui n'est pas nécessairement le cas des cellules qui constituent l'hypophyse, les organes circumventriculaires et les motoneurons crâniens. Les phénomènes de régénération cellulaire sont toutefois plus efficaces en bas âge et diminuent avec le vieillissement.
- Selon l'expert, il est difficile d'associer le diagnostic de trouble du spectre de l'autisme (événement indésirable rapporté dans l'évaluation précédente) aux dépôts de PEG dans les structures citées et presque impossible d'établir un lien de causalité.

4.4.3 Analyse agrégée des événements indésirables potentiellement liés aux dépôts de PEG

Depuis l'autorisation de l'EMA, le fabricant réalise une analyse agrégée des événements indésirables potentiellement liés aux dépôts de PEG dans le plexus choroïde ainsi que d'autres tissus et organes. Ces analyses incluent les événements indésirables non sévères rapportés lors des études cliniques et des données postcommercialisation. Une sous-analyse des maux de tête est également réalisée simultanément.

L'analyse agrégée regroupe tous les événements indésirables sous les classifications par disciplines médicales (de l'anglais *System Organ Class* ou SOC) *Nervous system disorders and Psychiatric disorders* et *SMQs Acute renal failure and Drug related hepatic disorders*, en raison de l'élimination connue du PEG par le foie et les reins. Pour la sous-analyse des maux de tête, les termes de référence *Headache* ou *Migraine* sont compilés.

En juillet 2022, le fabricant conclut sur la base des données disponibles qu'il est peu probable que l'exposition à long terme de PEG entraîne des conséquences cliniques.

4.4.4 Fédération mondiale de l'hémophilie – Lignes directrices

Recommandation 5.3.10 des *Lignes directrices pour la prise en charge de l'hémophilie* publiées par la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) [Srivastava *et al.*, 2020] : *For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates (consensus-based recommendation).*

Perspective des experts consultés

Les experts consultés apprécient la perspective des neurologues et d'autres spécialistes au sujet des risques (ou de l'absence de risques) de l'accumulation à long terme de PEG sur le développement des enfants ainsi que le suivi plus attentif du fabricant des effets indésirables associés aux troubles du système nerveux et psychiatrique, hépatique et rénal. Toutefois, les experts sont d'avis qu'à l'heure actuelle il n'existe aucune réponse définitive quant aux effets à long terme du PEG sur différents organes et structures en développement chez les enfants. Ainsi, les experts consultés préconisent la prudence,

particulièrement lorsque d'autres options thérapeutiques (FIX à demi-vie standard et prolongée) sont disponibles pour les enfants atteints d'hémophilie de type B. Les préoccupations théoriques des experts sont toutefois beaucoup moins importantes chez les adultes qui seraient traités avec le nonacog bêta pégol.

Selon certains experts, la recommandation de la FMH à l'égard du choix agnostique de la méthode de prolongation de la demi-vie des FIX manque de nuance. En effet, l'absence de données sur les effets à long terme d'une exposition prolongée à des agents dits « non physiologiques » mériterait d'être abordée.

5 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

5.1 Politique québécoise pour les maladies rares

La Politique québécoise pour les maladies rares de 2022² vise à optimiser l'accès à des soins et à des services de santé de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints d'une maladie rare. Ses principes directeurs sont : l'approche centrée sur le patient et la famille, l'équité en santé, l'accès amélioré et facilité aux soins et aux services, la pérennité des soins et des services et l'approche apprenante.

5.2 Relation clinicien – patient

Les experts consultés mentionnent qu'au Québec les patients sont de nos jours partenaires de leurs soins. Les experts rapportent que les parents sont très engagés dans la gestion de la maladie de leur enfant hémophile et qu'ils sont partie prenante des décisions relatives au choix de leur traitement. Ils soutiennent que les risques potentiels liés à l'accumulation à long terme de PEG chez les enfants seront discutés si le nonacog bêta pégol est distribué. Les experts appuient l'importance d'une décision libre et éclairée par les patients ou les parents d'enfants atteints d'hémophilie et ils s'engagent pour leur part à ce qu'ils aient accès à toute l'information nécessaire, y compris celle relative aux risques associés aux traitements.

² MSSS – Politique québécoise pour les maladies rares (2022). Disponible au : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-916-01W.pdf> (consulté le 6 décembre 2022).

6 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE REBINYN^{MC}

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse et de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique.

Tableau 6 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique

Constats	Incertitudes
Dimension populationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'hémophilie B est une maladie génétique rare et grave causée par un déficit congénital en FIX de coagulation qui se manifeste par des hémorragies spontanées et récurrentes pouvant mener à des dommages articulaires importants et des handicaps. ▪ La prise en charge débute lorsque le patient a environ un an et comprend l'administration prophylactique répétée (1 à 3 fois par semaine) de FIX par voie intraveineuse pour toute sa vie. ▪ La prophylaxie de routine avec les FIX actuellement disponibles permet de limiter les saignements et les hémarthroses hémophiliques. ▪ La fréquence et la voie d'administration sont des inconvénients majeurs des traitements actuels qui rendent la prophylaxie de routine particulièrement pénible chez les jeunes enfants. ▪ Depuis environ un an, les hémophiles de type B de 12 ans et moins traités en prophylaxie sont tous passés à un FIX à demi-vie prolongée (Alprolix^{MC}). 	
Dimension clinique	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les principales données sur l'innocuité et l'efficacité du nonacog bêta pegol chez les enfants reposent sur 2 essais cliniques observationnels de phase III de qualité méthodologique modérée. ▪ Lorsqu'il est utilisé en prophylaxie de routine, le nonacog bêta pegol permet de réduire les saignements et de maintenir un faible TSA chez les enfants. ▪ Le profil d'innocuité du nonacog bêta pegol évalué lors des études cliniques pédiatriques apparaît semblable à celui des autres FIX recombinants inscrits à la <i>Liste</i>. ▪ Lors d'études précliniques chez des animaux traités par de fortes doses de nonacog bêta pegol, des dépôts de PEG ont été rapportés dans différents tissus, notamment certains organes en pourtour du système nerveux central. Aucune altération 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les seules données comparatives sur l'efficacité de la prophylaxie au nonacog bêta pegol ont été obtenues dans une cohorte rétrospective adulte canadienne. ▪ L'incertitude quant à la transposabilité de ces données à la population pédiatrique est faible. ▪ Sur la base de ces données et de la perspective des experts, le nonacog bêta pegol apparaît au moins aussi efficace que ses comparateurs. Compte tenu des biais et limites relatives aux études, cette conclusion est empreinte d'une certaine incertitude. ▪ Bien qu'aucun évènement indésirable n'ait été associé aux dépôts de PEG, les experts consultés sont d'avis que des

Constats	Incertitudes
neurocomportementale et neurocognitive ou autre changement neuropathologique n'ont été observés.	dérèglements liés à l'exposition prolongée au PEG durant l'enfance pourraient potentiellement entraîner des conséquences à long terme. Compte tenu des autres options thérapeutiques disponibles, ils préconisent ainsi la prudence.

Délibération sur la valeur thérapeutique
<p>Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de Rebinyn^{MC} n'est pas démontrée pour une utilisation en prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.</p> <p>Motifs de la position majoritaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les membres sont sensibles aux besoins des jeunes hémophiles de type B. Ils sont néanmoins d'avis que le nonacog bêta pégol ne répond que partiellement à leurs besoins de santé. ▪ Sur la base des résultats des études et de la perspective des experts consultés, les membres reconnaissent l'efficacité de la prophylaxie à long terme du nonacog bêta pégol comme semblable à celle des autres FIX recombinants. ▪ Plusieurs membres soulignent toutefois la faiblesse méthodologique des études pivots. Selon eux, les données actuelles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique du nonacog bêta pegol comparable à celle des autres produits inscrits à <i>la Liste</i>. ▪ Bien que les données issues des études cliniques démontrent un profil d'innocuité acceptable à court terme, les membres demeurent préoccupés par les risques liés à une accumulation de PEG dans différents organes et structures en développement chez les enfants qui utiliseraient le nonacog bêta pegol en prophylaxie de routine toute leur vie. ▪ En présence d'autres options thérapeutiques jugées efficaces et sécuritaires, les membres préconisent la prudence. <p>Motifs de la position minoritaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon certains membres, les risques associés à l'accumulation de PEG sont théoriques. À cet égard, ils mentionnent qu'aucune donnée empirique ne suggère que le nonacog bêta pégol soit moins bien toléré ou plus toxique que les autres FIX recombinants.
Recommandation de l'INESSS sur Rebinyn ^{MC}
<p>À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'inscription du produit Rebinyn^{MC} à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour la prophylaxie de routine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'hémophilie de type B.</p>

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

