

Évaluation de Afstyla^{MC} (rFVIII) –
Hémophilie de type A
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
Information sur le produit	1
1.1 Extrait de la monographie de produit	1
1.1.1 Composition du produit	1
1.1.2 Origine du produit	1
1.1.3 Indication	1
1.1.4 Contre-indication et mise en garde	1
1.1.5 Stabilité et conservation	2
1.1.6 Enjeu d'entreposage	2
1.1.7 Pharmacologie clinique	2
1.1.8 Pharmacocinétique.....	3
1.2 Inactivation des pathogènes.....	4
ANNEXE B.....	5
Stratégie de repérage scientifique	5
ANNEXE C.....	8
Décisions d'autres juridictions.....	8
ANNEXE D.....	9
Évaluation critique de la qualité méthodologique des études cliniques.....	9
ANNEXE E.....	10
Données complémentaires	10
ANNEXE F.....	19
Appréciation de la preuve	19
ANNEXE G.....	21
Analyse d'efficience	21

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'injection d'une dose unique de lonoctocog alfa de 50 UI/kg chez des adultes (≥ 18 ans).....	3
Tableau A-2	Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'injection d'une dose unique de lonoctocog alfa de 50 UI/kg chez des enfants et des adolescents (< 18 ans)	3
Tableau B-1	Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité de vie et de l'efficience.....	5
Tableau B-2	Stratégie de repérage scientifique.....	6
Tableau C-1	Recommandations des autres organismes et agences	8
Tableau D-1	Évaluation de la qualité des études cliniques pour le lonoctocog alfa	9
Tableau E-1	Description des études et documents présentés.....	10
Tableau E-2	Sévérité de l'hémophilie pour les populations des études retenues	13
Tableau E-3	Échelle d'évaluation de l'efficacité du traitement des saignements utilisée dans les études cliniques	14
Tableau E-4	Taux de saignement annualisés chez les sujets utilisant différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis	15
Tableau E-5	Sujets avec aucun saignement et utilisant différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis	15
Tableau E-6	Fréquence d'administration de la prophylaxie de différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis	16
Tableau E-7	Consommation de facteurs chez les sujets sous prophylaxie avec différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis	16
Tableau E-8	Description des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	17
Tableau E-9	Efficacité clinique des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	18
Tableau F-1	Évaluation de la force de la preuve	19
Tableau G-1	Comparaison des coûts annuels de traitement des FVIII en prophylaxie inscrits sur la Liste des produits du système de sang du Québec et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A pour la population adulte.....	21
Tableau G-2	Comparaison des coûts annuels de traitement des FVIII en prophylaxie inscrits sur la Liste des produits du système de sang du Québec et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A pour la population pédiatrique.....	21
Tableau G-3	Comparaison des coûts de traitement de FVIII sur demande des produits du système du sang inscrits sur la <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A	22

ANNEXE A

Information sur le produit

1.1 Extrait de la monographie de produit

Les informations rapportées dans cette section sont issues de la monographie de produit fournie par le fabricant en date du 27 juillet 2021. Étant donnée la nature dynamique de ce document, il est conseillé de consulter sa version la plus récente, sur le site Web du fabricant, pour bénéficier de toutes les mises à jour disponibles.

1.1.1 Composition du produit

Lonoctocog alfa est un facteur VIII antihémophilique recombinant à chaîne unique (rVIII-SingleChain) obtenu par recombinaison d'ADN.

1.1.2 Origine du produit

Lonoctocog alfa est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

1.1.3 Indication

Adultes et enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- en prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

1.1.4 Contre-indication et mise en garde

Lonoctocog alfa n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand. Aucune étude sur la toxicité de lonoctocog alfa n'a été menée pour la reproduction, le développement et la lactation chez l'animal. En conséquence, lonoctocog alfa ne doit être administré à la femme enceinte ou qui allaite que s'il est clairement nécessaire. Les études cliniques portant sur lonoctocog alfa ne comportaient pas de patients de plus de 65 ans.

Lonoctocog alfa est contre-indiqué chez les patients ayant eu une réaction d'hypersensibilité (notamment anaphylactique) menaçant le pronostic vital à l'un de ses ingrédients ou excipients, ou aux protéines de hamster.

Lonoctocog alfa peut provoquer des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie. Chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'hypersensibilité, l'administration préalable d'antihistaminique peut être envisagée.

Lonococog alfa ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni avec des diluants ou solvants autre que ceux qui sont fournis dans l'emballage.

1.1.5 Stabilité et conservation

Lonococog alfa se présente sous forme de poudre ou de masse friable lyophilisée stérile et apyrogène, de couleur blanche à légèrement jaunâtre, et sans agent de conservation, à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables pour l'administration intraveineuse. Une fois reconstitué, le produit doit être administré immédiatement ou dans un délai maximal de 4 heures.

Le flacon de lonococog alfa doit être conservé au réfrigérateur entre +2 °C et +8 ° dans son emballage d'origine afin de la protéger de la lumière.

Lonococog alfa ne doit pas être utilisé après la date de péremption inscrite sur le flacon ou après la nouvelle date de péremption notée sur la boîte au moment de sortir le produit du réfrigérateur, selon la première de ces deux dates.

1.1.6 Enjeu d'entreposage

Lonococog alfa peut être conservé à la température ambiante (maximum de + 25°C) pendant une seule période ne dépassant pas 3 mois. Une fois laissé à la température ambiante, le produit ne doit pas être réfrigéré de nouveau

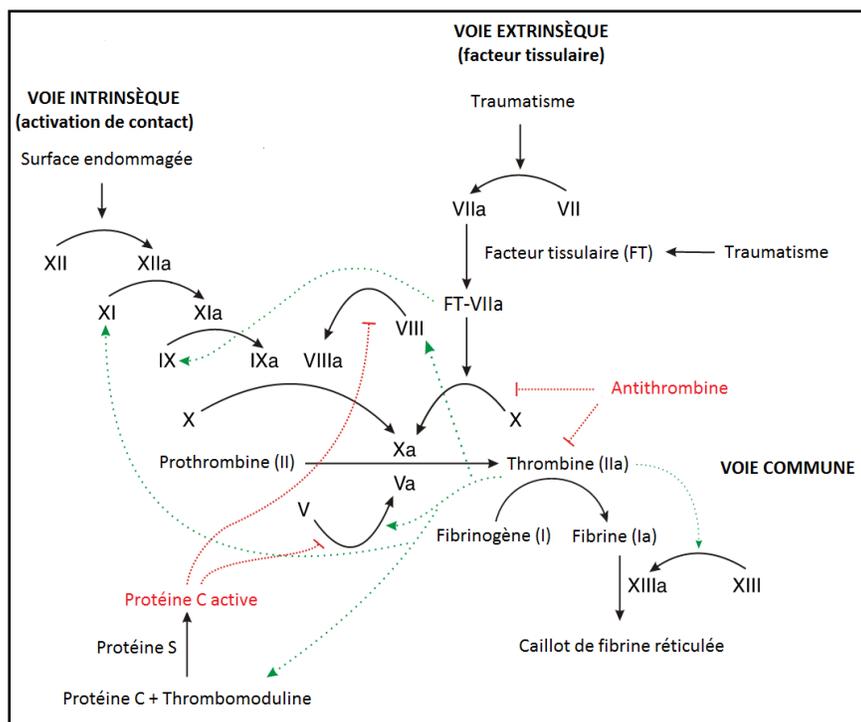
1.1.7 Pharmacologie clinique

Le rôle central du FVIII dans la coagulation est illustré dans la figure 1 ci-dessous. Le FVIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine; celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement¹.

Lonococog alfa est une protéine recombinante qui remplace le facteur VIII de coagulation manquant nécessaire à l'hémostase. Lonococog alfa est un facteur VIII recombinant à chaîne unique formé par le retrait de la majeure partie du domaine B présente dans le facteur VIII pleine longueur de type sauvage. La chaîne unique permet une forte liaison de lonococog alfa au facteur von Willebrand.

¹ Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII.

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



Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 12 juillet 2021).

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leur chiffre romain respectif. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

1.1.8 Pharmacocinétique

Tableau A-1 Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'injection d'une dose unique de Ionoctocog alfa de 50 UI/kg chez des adultes (≥ 18 ans)

Paramètre pharmacocinétique	AFSTYLA à 50 UI/kg (N = 81)
RP (UI/dL)/(UI/kg)	2,00 (20,8)
C _{max} (UI/dL)	106 (18,1)
ASC _{0-inf} (h*UI/dL)	1960 (33,1)
t _{1/2} (h)	14,2 (26,0)
TRM (h)	20,4 (25,8)
CL (mL/h/kg)	2,90 (34,4)
V _{ss} (mL/kg)	55,2 (20,8)

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection; C_{max} : concentration maximale; ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps extrapolée à l'infini; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

Tableau A-2 Paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'injection d'une dose unique de lonoctocog alfa de 50 UI/kg chez des enfants et des adolescents (< 18 ans)

Paramètre pharmacocinétique	0 à < 6 ans (N = 20)	6 à < 12 ans (N = 19)	12 à < 18 ans (N = 10)
RP (UI/dL)/(UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)	1,69 (24,8)
C _{max} (UI/dL)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)	89,7 (24,8)
ASC _{0-inf} (h*UI/dL)	1080 (31,0)	1170 (26,3)	1540 (36,5)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)	14,3 (33,3)
TRM (h)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)	20,0 (32,2)
CL (mL/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)	3,80 (46,9)
V _{ss} (mL/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)	68,5 (29,9)

RP : récupération progressive notée 30 minutes après l'injection chez les 12 à < 18 ans et 60 minutes après l'injection chez les 1 à < 12 ans; C_{max} : concentration maximale; ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps extrapolée à l'infini; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; V_{ss} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

1.2 Inactivation des pathogènes

Globalement, le risque pathogène pour la protéine recombinante du facteur VIII à chaîne unique est considéré très faible.

Lonoctocog alfa est produit dans une lignée cellulaire de hamster chinois cultivée sans l'ajout de substances d'origine animale ou humaine. Pour assurer l'innocuité virale du produit, le procédé de fabrication comporte différentes étapes visant à assurer sa sécurité :

- Processus de production et de nettoyage effectué dans un environnement contrôlé, monitoré et gradé pour minimiser la contamination par des virus ou des micro-organismes;
- Étapes de filtration à travers un filtre stérile de 0,2 µm permettant d'éliminer les microbes résiduels;
- Remplissage aseptique;
- Lyophilisation du produit.

La spécification du produit pharmaceutique comprend des tests pour la stérilité et les endotoxines conformément aux normes officinales garantissant la sécurité des rVIII-SingleChain aux patients. Les ingrédients, substances auxiliaires et excipients ajoutés au cours du processus de fabrication sont étroitement contrôlés en ce qui concerne la contamination par des micro-organismes et leurs métabolites.

ANNEXE B

Stratégie de repérage scientifique

Critères de sélection des études

La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères PICOTS d'inclusion et d'exclusion.

Tableau B-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité de vie et de l'efficience

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Hémophiles de type A	Autres types d'hémophilie
Intervention	Lonococog alfa donné en prophylaxie à long terme, sur demande ou périopératoire	Induction de tolérance immune
Comparateurs	Advate ^{MC} , Kovaltry ^{MC} , Nuwiq ^{MC} , Xyntha ^{MC} , Zonovate ^{MC} , Adynovate ^{MC} , Eloctate ^{MC} , Experoct ^{MC} , Hemlibra ^{MC}	Autres traitements qu'un facteur FVIII
Résultats d'intérêt	Efficacité, innocuité, qualité de vie, efficience	
Temporalité	Aucune restriction de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune restriction de site	
Période de recherche	À partir de janvier 2020	
Type de publication	Revue systématique, méta-analyses, évaluation des 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

Tableau B-2 Stratégie de repérage scientifique

MEDLINE (Ovid)		
Date du repérage : septembre 2021		
Limites : 2018- ; anglais, français		
1	Hemophilia A/	21 399
2	(acquired haemophilia OR acquired hemophilia OR ahf deficienc* OR ahg deficienc* OR classic haemophilia OR classic hemophilia OR haemophilia a OR haemophilia vera OR hemophilia a OR hemophilia plasma OR hemophilia vera OR hemophylia type a OR mckusick 30670 OR true haemophilia OR true hemophilia).ti,ab,kw	9588
3	OR/1-2	23 393
4	Factor VIII/	16 762
5	(anti hemophilia factor OR antihemophilic factor OR antihemophilic globulin OR antihemophilic factor OR antihemophilic globulin OR antihemophilia a factor OR antihemophilia factor OR antihemophilia globulin OR antihemophilic factor OR antihemophilic globulin OR blood coagulation factor 8 OR blood factor viii OR clotting factor viii OR coagulation factor viii OR coagulation globulin OR F VIII-C OR factor 8 OR factor VIII OR factor VIII C OR factor eight OR factorate OR humafac OR "hyate-C" OR "hyatt-C" OR thrombocyte co factor 1 c OR thrombocyte co factor 1c OR thromboplastinogen).ti,ab,kw	20 165
6	OR/4-5	26 112
7	3 OR 6	38 719
8	Recombinant Proteins/	222 906
9	(biosynthetic protein* OR recombinant DNA origin OR recombinant protein*).ti,ab,kw	33 022
10	(advate OR adynovate OR adynovi OR afstyla OR antihemophilic factor VIII complex OR antihemophilic factor VIII complex OR (((antihemophilic OR antihemophilic) AND factor AND recombinant) OR rVIII) AND single chain) OR bax 855 OR bax855 OR bay 94 9027 OR bay 94-9027 OR bay w 6240 OR bay w6240 OR bay94 9027 OR bay94-9027 OR beroctocog alfa OR beroctocog alpha OR bioclata OR csl 627 OR csl627 OR damoctocog alfa OR damoctocog alpha pegol OR damoctocog alpha OR damoctocog alpha pegol OR efanectoocog alfa OR efanectoocog alpha OR efmoroctocog alfa OR efmoroctocog alpha OR elocta OR eloctate OR esperoct OR green eight OR helixate OR helixatenexgen OR human coagulation factor VIII OR human recombinant blood clotting factor 8 OR iblias OR jivi OR kogenate OR kogenatebayer OR kovaltry OR lonoctogog alfa OR lonoctocog alpha OR moroectocog alfa OR moroectocog alpha OR nn 7088 OR nn 7170 OR nn7088 OR nn7170 OR novoeight OR nuwiq OR obizur OR octocog alfa OR octocog alpha OR omfiloctocog alfa OR omfiloctocog alpha OR recombinant antihemophilic factor OR recombinant antihemophilic factor OR recombinant coagulation factor VIII OR recombinant factor viii OR recombinant human FVIII OR recombinant FVIII OR recombinant OR refacto OR refacto AF OR rhFVIII OR ruriococog alfa OR ruriococog alpha OR simoectocog alfa OR simoectocog alpha OR solofuse OR susoectocog alfa OR susoectocog alpha OR turoctocog alfa OR turoctocog alpha OR vihuma OR xyntha OR zonovate).ti,ab,kw	1486
11	OR/8-10	241 624
12	(ace-910 OR ace910 OR emicizumab OR hemlibra OR rg 6013 OR rg6013 OR ro 5534262 OR ro5534262).ti,ab,kw	316
13	11 AND 12	38
14	7 AND 13	36
15	7 AND 11	3118
16	7 AND 12	284
17	Hemorrhage/	76 259
18	(bleeding OR blood effusion OR blood loss OR haemorrhage OR haemorrhagic OR hemorrhage OR hemorrhagia OR hemorrhagic).ti,ab,kw	479 782
19	OR/17-18	501 999
20	Hemostasis/	16 785
21	(blood stasis OR haemostasis OR haemostatic mechanism OR hemostasis OR hemostatic mechanism).ti,ab,kw	39 269
22	OR/20-21	47 126
23	Prevention Control.fs	1 362 600
24	(control OR prevention OR preventive OR prophylaxis).ti,ab,kw	3 404 126
25	OR/23-24	4 293 330
26	Treatment Outcome/	1 053 070

27	(effectiveness OR efficacy OR outcome*).ti,ab,kw	3 013 495
28	OR/26-27	3 538 029
29	Administration Dosage.fs	1 470 222
30	(dosage OR dose OR doses OR dosing).ti,ab,kw	1 516 096
31	OR/29-30	2 610 293
32	Quality of Life/	220 634
33	(HRQL OR HRQOL OR QOL OR life quality OR quality of life).ti,ab,kw	324 647
34	OR/32-33	384 976
35	Adverse Effects.fs	1 833 559
36	(adverse drug OR adverse event* OR adverse effect* OR adverse outcome* OR adverse reaction* OR harmlessness OR side effect*).ti,ab,kw	663 057
37	OR/35-36	2 272 460
38	Budgets/ OR exp "Costs and Cost Analysis "/ OR Decision Trees/ OR ec.fs OR Economics, Medical/ OR Economics, Phamaceutical/ OR "Fees and Charges "/ OR Financial Management/ OR Financial Support/ OR Markov Chains/ OR exp Models, Statistical/ OR Monte Carlo Method/	972 909
39	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path OR paths OR pathway OR pathways)) OR copayment* OR copayment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR marginal analys* OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR ((save OR saving) ADJ2 money) OR saves OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 mone*) OR "willingness to pay").tw,hw,sh	1 975 144
40	OR/38-39	2 374 477
41	19 OR 22 OR 25 OR 28 OR 31 OR 34 OR 37 OR 40	11 363 028
42	(15 OR 16) AND 41	2542
43	animals/ NOT (humans/ AND animals/)	4 851 183
44	42 NOT 43	2434*
45	limit 44 to (yr="2018 -Current" and (english or french))	534

ANNEXE C

Décisions d'autres juridictions

Tableau C-1 Recommandations des autres organismes et agences

Organismes/ Agences	En cours d'évaluation	Évalué		Particularités
		Avis positif	Avis négatif	
<i>Mise en marché</i>				
FDA		X		Avril 2020 ² . Autorisation pour le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire chez les enfants et les adultes hémophiles A.
EMA		X		Janvier 2017 ³ . Autorisation pour le traitement des saignements et la prophylaxie de routine chez les patients hémophile A.
<i>Recommandations – remboursement</i>				
NICE				Aucune évaluation
HAS		X		Août 2017 ⁴ . Autorisation dans l'indication « Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII)
Scottish/Wales				Aucune évaluation
Australie				Aucune évaluation
ACMTS				Aucune évaluation

² Food and Drug Administration (FDA). Afstyla [site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/afstyla> (consulté de 21 septembre 2021).

³ European Medicines Agency (EMA), Afstyla (lonococog alfa) [site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afstyla> (consulté le 21 septembre 2021).

⁴ Haute Autorité de Santé (HAS) Afstyla (lonococog alfa) [site Web]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2788650/fr/afstyla-lonococog-alfa (consulté le 21 septembre 2021).

ANNEXE D

Évaluation critique 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 nonacog bêta pégol a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil de Downs et Black [1998].

Tableau D-1 Évaluation de la qualité des études cliniques pour le lonoctocog alfa

Données cliniques	Devis	Qualité	Commentaires
Études cliniques			
Mahlangu <i>et al.</i> , 2016 NCT01486927	Étude ouverte de phase I/III; prospective; internationale; simple bras.	Faible (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none">▪ Devis ouvert;▪ Aucune randomisation;▪ Hémophile sévères et modérés confondus;▪ Faible durée de suivi;▪ Aucun ajustement facteurs confusionnels
Stasyshyn <i>et al.</i> , 2017 NCT02093897	Étude pivot de phase 3. Étude d'innocuité et d'efficacité, prospective, internationale, simple bras.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none">▪ Devis ouvert;▪ Aucune randomisation;▪ Durée de suivi;▪ Aucun ajustement facteurs confusionnels

ANNEXE E

Données complémentaires

Tableau E-1 Description des études et documents présentés

Référence	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt	Inclusion pour évaluation
Études cliniques					
Mahlangu <i>et al.</i> , 2016 NCT01486927	Étude ouverte de phase I/III; prospective; internationale; simple bras.	N = 173 ≥ 12 ans, sexe masculin. Hémophilie A sévère sans inhibiteur, péalablement traités par un concentré de FVIII. 60 % préalablement traité sur demande 40 % préalablement traités en prophylaxie	Prophylaxie (N = 146) 20 – 40 IU/kg à tous les 2 jours ou 20 – 50 IU/kg 2 à 3 fois/sem ou Sur demande (N = 27)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité hémostatique des saignements; • Taux de saignements spontanés annualisés; • Efficacité hémostatique pendant une chirurgie; • Taux de saignements annualisés; • Nombre d'injections requises pour atteindre hémostasie; • Effets indésirables. 	Oui.
Stasyshyn <i>et al.</i> , 2017 NCT02093897	Étude pivot de phase 3. Étude d'innocuité et d'efficacité, prospective, internationale, simple bras.	N = 84; < 12 ans, sexe masculin. - Hémophilie A sévère sans inhibiteur. - tous préalablement traités en prophylaxie	Prophylaxie (N = 81) 15 à 50 UI/kg à tous les 2 jours ou 2 à 3 fois/sem ou Sur demande (N = 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité hémostatique des saignements; • Taux de saignements; • Pharmacocinétique; • Effets indésirables. 	Oui
Santagostino <i>et al.</i> , 2019 NCT02093897	Analyses intérim de l'étude de prolongation de Stasyshyn <i>et al.</i> , 2017 (NCT02093897)	N = 50 < 12 ans, sexe masculin. Hémophilie A sévère sans inhibiteur.	Prophylaxie 15 à 50 UI/kg à tous les 2 jours ou 2 à 3 fois/sem ou Sur demande	<ul style="list-style-type: none"> • Développement d'inhibiteur • Élimination des inhibiteurs 	Oui

Référence	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt	Inclusion pour évaluation
Études cliniques					
Zhang <i>et al.</i> , 2017	Étude de pharmacocinétique populationnelle	N = 130 12-65 ans, sexe masculin Hémophilie A sévère	Dose unique 50 UI/kg	CL (dL h ⁻¹) WT effect on CL VWF effect on CL V ₁ (dL) WT effect on V ₁ Q (dL h ⁻¹) V ₂ (dL) BASE (IU dL ⁻¹)	Non, les données de pharmacocinétique de la monographie sont utilisées dans le rapport
Graf <i>et al.</i> , 2020	Revue systématique	5 études observationnelles	Comparaison naïve	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de saignement • Consommation de facteurs 	Non, comparaison naïve
Olivieri <i>et al.</i> , 2020	Étude observationnelle rétrospective (dossiers de patients) – Comparaison indirecte entre différents FVIIIr Allemagne	N = 225 Adultes et enfants, sexe masculin Hémophilie A	Prophylaxie selon la posologie de chaque produit Afstyla ^{MC} Eloctate ^{MC} Advate/Helixate/Kogenate ^{MC} Kovaltry ^{MC} Xyntha ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de saignement • Intervalle entre les doses • Taux de saignement spontané • Consommation de produit 	Oui
Simpson <i>et al.</i> , 2020	Étude observationnelle rétrospective (dossiers de patients) – Comparaison indirecte entre différents FVIIIr États-Unis	N = 120 Adultes et enfants, sexe masculin Hémophilie A	Prophylaxie selon la posologie de chaque produit Afstyla ^{MC} Eloctate ^{MC} Adynovate ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de saignement • Intervalle entre les doses • Consommation de produit 	Non, comparateurs ne représentent pas le standard de soin du Québec
Yan <i>et al.</i> , 2020	Étude observationnelle rétrospective (dossiers de patients) – Comparaison indirecte entre différents FVIIIr États-Unis	N = 240 Adultes et enfants, sexe masculin Hémophilie A	Prophylaxie selon la posologie de chaque produit Afstyla ^{MC} Advate ^{MC} Kogenate ^{MC} Kovaltry ^{MC} Eloctate ^{MC} Adynovate ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de saignement • Intervalle entre les doses • Consommation de produit 	Oui

Référence	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt	Inclusion pour évaluation
Études cliniques					
Bonadad <i>et al.</i> , 2021	Comparaison indirecte ajustée appariée	N = 146 Adultes et adolescent Hémophilie A sévère	Prophylaxie selon la posologie de chaque produit Advate ^{MC} Eloctate ^{MC}	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de saignement 	Oui
Johnston <i>et al.</i> , 2021	Étude d'utilité (marchandage de temps)	N = 82 Population générale	Marchandage de temps selon six états de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Utilité • échelle visuelle analogue 	Non, valeur d'utilité non nécessaire pour l'évaluation économique

Abréviations : PPx : prophylaxie; sem. : semaine.

Tableau E-2 Sévérité de l'hémophilie pour les populations des études retenues

Référence	Sévérité de l'hémophilie A
Études cliniques	
Mahlangu <i>et al.</i> , 2016 NCT01486927	173 sujets hémophiles de type A sévère (activité FVIII < 1 %) Traitement préalable connu pour 121 sujets <ul style="list-style-type: none"> • 73 (60 %) traitement sur demande • 48 (40 %) traitement de prophylaxie
Stasyshyn <i>et al.</i> , 2017 NCT02093897	84 sujets hémophiles de type A sévère (activité FVIII < 1 %) <ul style="list-style-type: none"> • 81 assignés à un traitement de prophylaxie • 3 assignés à un traitement sur demande
Santagostino <i>et al.</i> , 2019 NCT02093897	N.D.
Olivieri <i>et al.</i> , 2020	rVIII-SingleChain : 40 sujets, 12 (30 %) sévère
	rFVIII Fc : 47 sujets, 20 (42,6 %) sévère
	Octocog alfa : 58 sujets, 20 (34,5 %) sévère
	Octocog alfa : (BAY 81-8973) 40 sujets, 13 (32,5 %) sévère
	Moroctocog alfa : 40 sujets, 11 (27,5 %) sévère
Yan <i>et al.</i> , 2020	rVIII-SingleChain : 40 sujets, 35 (87,5 %) sévère
	Octocog alfa : 40 sujets, 35 (87,5 %) sévère
	BAY 14-2222 : 40 sujets, 25 (62,5 %) sévère
	BAY 81-8973 : 40 sujets, 28 (70 %) sévère
	rFVIII Fc : 40 sujets, 33 (82,5 %) sévère
	PEG-rFVIII : 40 sujets, 35 (87,5 %) sévère

Abréviation : N.D. non disponible

Tableau E-3 Échelle d'évaluation de l'efficacité du traitement des saignements utilisée dans les études cliniques

Rating	Criteria
Excellent	Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding (i.e. swelling, tenderness and/or increased range of motion in the case of musculoskeletal hemorrhage) within approximately 8 h after the first rVIII-SingleChain infusion.
Good	Definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding at approximately 8 h after the first rVIII-SingleChain infusion; requires two infusions for complete resolution.
Moderate	Probable or slight beneficial effect within approximately 8 h after the first rVIII-SingleChain infusion; requires more than two infusions for complete resolution.
Poor/no response	No improvement at all or condition worsens (i.e. signs of bleeding) after the first rVIII-SingleChain infusion and additional hemostatic intervention is required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

Stasyshyn *et al.*, 2017; Mahlangu *et al.*, 2016.

Tableau E-4 Taux de saignement annualisés chez les sujets utilisant différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis

Produit	États-Unis [Yan <i>et al.</i> , 2020]				Allemagne [Olivieri <i>et al.</i> , 2020]			
	Tous les sujets		Sujets hémophiles sévères		Tous les sujets		Sujets hémophiles sévères	
	Moyenne (ET)	Médiane (min,max)	Moyenne (ET)	Médiane (min,max)	Moyenne (ET)	Médiane (min,max)	Moyenne (ET)	Médiane (min,max)
Octocog alfa	2,8 (3,1)	2,0 (0,0 à 18,0)	2,9 (3,3)	2,0 (0,0 à 18,0)	0,6* (1,0)	0,0 (0,0 à 4,0)	1,1 (1,4)	0,5 (0,0 à 4,0)
BAY 14-2222	3,0 (2,5)	3,0 (0,0 à 12,0)	3,4 (3,0)	3,0 (0,0 à 12,0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
BAY 81-8973	4,4 (4,7)	3,0 (0,0 à 24,0)	4,8 (5,0)	3,0 (0,0 à 24,0)	1,2* (1,5)	0,0 (0,0 à 4,0)	1,5 (1,7)	1,0 (0,0 à 4,0)
Lonoctocog alfa	2,6 (2,8)	2,0 (0,0 à 12,0)	2,5 (3,0)	2,0 (0,0 à 12,0)	0,4* (0,7)	0,0 (0,0 à 3,0)	0,3 (0,7)	0,0 (0,0 à 2,0)
rFVIIIc	2,6 (2,8)	2,0 (0,0 à 12,0)	2,8 (3,0)	2,0 (0,0 à 12,0)	0,5* (1,2)	0,0 (0,0 à 5,0)	0,8 (1,5)	0,0 (0,0 à 5,0)
PEG-rFVIII	3,7 (4,4)	3,0 (0,0 à 24,0)	3,9 (4,7)	3,0 (0,0 à 24,0)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Moroctocog alfa	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,1* (1,8)	0,0 (0,0 à 6,0)	1,4 (1,4)	1,0 (0,0 à 4,0)

*Statistiquement significatif; p=0,0158

Tableau E-5 Sujets avec aucun saignement et utilisant différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis

Produit	États-Unis [Yan <i>et al.</i> , 2020]		Allemagne [Olivieri <i>et al.</i> , 2020]	
	Patients sans saignement, n (%)		Patients sans saignement, n (%)	
	Tous les sujets	Sujets hémophiles sévères	Tous les sujets	Sujets hémophiles sévères
Octocog alfa	7 (17,5)	6 (17,1)	34* (58,6)	10 (50,0)
BAY 14-2222	3 (7,5)	3 (12,0)	n.d.	n.d.
BAY 81-8973	4 (10,0)	4 (14,3)	22* (55,0)	6 (46,2)
Lonoctocog alfa	10 (25)	10 (28,6)	30* (75,0)	9 (75,0)
rFVIIIc	9 (22,5)	8 (24,2)	37* (78,7)	13 (65,0)
PEG-rFVIII	7 (17,5)	7 (20,0)	n.d.	n.d.
Moroctocog alfa	n.d.	n.d.	23* (57,5)	4 (36,4)

*Statistiquement significatif p=0,0482

Tableau E-6 Fréquence d'administration de la prophylaxie de différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis

Produit	Fréquence d'administration			
	États-Unis [Yan <i>et al.</i> , 2020]		Allemagne [Olivieri <i>et al.</i> , 2020]	
	≤2x/sem (%)	≥3x/sem (%)	≤2x/sem (%)	≥3x/sem (%)
Octocog alfa	25	75	37,9	62,1
BAY 14-2222	40	60	n.d.	n.d.
BAY 81-8973	47,5	52,5	35	65
Lonoctocog alfa	65	35	82,5	17,5
rFVIIIc	70	30	76,5	23,4
PEG-rFVIII	72,5	27,5	n.d.	n.d.
Moroctocog alfa	n.d.	n.d.	50	50

Tableau E-7 Consommation de facteurs chez les sujets sous prophylaxie avec différents rFVIII en Allemagne et aux États-Unis

Produit	États-Unis [Yan <i>et al.</i> , 2020] Quantité par semaine (IU/kg/sem.)				Allemagne [Olivieri <i>et al.</i> , 2020] Quantité par semaine (IU/kg/sem.)			
	Tous les sujets		Sujets hémophiles sévères		Tous les sujets		Sujets hémophiles sévères	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane
Octocog alfa	117,5 [†]	114,0	120,0 ^{††}	114,1	82,7 [*]	87,5	92,5	95,6
BAY 14-2222	102,6 [†]	102,5	116,6 ^{††}	130,6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
BAY 81-8973	100,7 [†]	95,1	106,9 ^{††}	105,8	91,4 [*]	96,3	104,0	112,7
Lonoctocog alfa	91,1 [†]	91,9	90,1 ^{††}	89,6	59,2 [*]	61,5	83,2	81,7
rFVIIIc	103,6 [†]	108,5	107,8 ^{††}	112,9	81,1 [*]	87,0	97,2	88,7
PEG-rFVIII	111,0 [†]	97,6	118,6 ^{††}	100,1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Moroctocog alfa	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	81,4 [*]	79,0	102,1	101,4

Statistiquement significatif [†]p=0,045; ^{††}p=0,014; ^{*}p = 0,001

Tableau E-8 Description des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce	Advate ^{MC}	Kovaltry ^{MC}	Nuwiq ^{MC}	Xyntha ^{MC}	Zonovate ^{MC}	Adynovate ^{MC*}	Eloctate ^{MC*}	Esperoct ^{MC*}	Hemlibra ^{MC}
Ingrédient actif	Octocog alfa	Octocog alfa	Simoctocog alfa	Moroctocog alfa	Turoctocog alfa	Rurioctocog alfa	Efmoroctocog alfa	Turoctocog alfa pégol	Émicizumab
Posologie	Prophylaxie ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, tous les 2 jrs. < 12 ans : 25-50 UI/kg, tous les 2 jrs. Sur demande 10-50 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, 2-3 fois/sem. < 12 ans : 20-50 UI/kg, 2-3 fois/sem. Sur demande 10-30 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2 jrs. < 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2-3 jrs. Sur demande 10-50 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. < 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. Sur demande 10-50 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 20-50 UI/kg, tous les 2-3 jrs. < 12 ans : 25-60 UI/kg, tous les 2-3 jrs. Sur demande 10-50 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 40-50 UI/kg, 2 fois/sem. < 12 ans : 40-60 UI/kg, 2 fois/ sem. Sur demande 10-60 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 25-65 UI/kg, tous les 3-5 jrs. < 12 ans : 25-80 UI/kg, tous les 3-5 jrs. Sur demande 20-50 UI/kg	Prophylaxie ≥ 12 ans : 50 UI/kg, tous les 3-4 jrs. < 12 ans : 50 – 75 UI/kg, 2 fois par sem. Sur demande 40-65 UI/kg	Prophylaxie Sem 1 à 4 : 3 mg/kg, 1 fois/sem; Sem 5 et plus : 1,5 mg/kg, 1 fois/sem ou 3 mg/kg, 1 fois toutes les 2 sem.
Indications reconnues par Santé Canada	<ul style="list-style-type: none"> la prophylaxie systématique pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique); la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A; la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. 	<ul style="list-style-type: none"> traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale). 	<ul style="list-style-type: none"> Nuwiq^{MC} est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Nuwiq^{MC} est également indiqué pour le traitement périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. 	Le facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) Xyntha est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et pour la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	<ul style="list-style-type: none"> le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques la prise en charge périopératoire, la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence. 	<ul style="list-style-type: none"> la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques la prise en charge périopératoire. 	<ul style="list-style-type: none"> la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques la prophylaxie périopératoire. 	<ul style="list-style-type: none"> Esperoct^{MC} est indiqué pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin; la prise en charge périopératoire des saignements. 	Prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII

Sources : Advate^{MC} [Takeda Canada, 2021a]; Adynovate^{MC} [Takeda Canada, 2021b]; Eloctate^{MC} [Sanofi-aventis Canada, 2021]; Kovaltry^{MC} [Bayer Inc., 2019]; Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada, 2021]; Xyntha^{MC} [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2021]; Hemlibra^{MC} [Hoffmann-La Roche, 2021].

Abréviations : jrs : jours; kg : kilogramme; sem. : semaine; UI : unités internationales.

* Produit à demi-vie prolongée (longue action)

Tableau E-9 Efficacité clinique des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce	TSA médian en prophylaxie	Réduction* (%) vs sur demande	T _{1/2} , moyenne en heures (ET)			
			0-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	≥18 ans
Demi-vie standard (action standard)						
Advate ^{MC}	1,0	97,7*	8,67 [†] (1,43) 10,22 [‡] (2,72)		12,00 [§] (2,92)	12,96 (4,02)
Kovaltry ^{MC}	1,97 [¶]	96,7 [¶]	11,8 (3,19 ^{**})	11,9 (1,98 ^{**})	13,4 (3,48 ^{**})	n.d.
Nuwiq ^{MC}	0,9	N.D.	11,91 (5,36)	13,08 (2,59)	17,05 (11,23)	n.d.
Xyntha ^{MC}	1,9	N.D.	N.D.	N.D.	11,8 (6,2)	n.d.
Zonovate ^{MC}	1,7	N.D.	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,96 (9,28)	n.d.
Demi-vie prolongée (longue action)						
Adynovate ^{MC}	1,9	95,4*	12,4 (1,67)		15,06 (4,08)	16,39 (5,28)
Eloctate ^{MC}	1,60	95,2	12,3 (N.D.)	13,5 (N.D.)	16,0 (N.D.)	19,0 (N.D.)
Esperoct ^{MC}	1,18 [¶]	96,1	13,6 (2,72)	14,2 (3,69)	15,8 (6,79)	19,9 (6,77)
Afstyla ^{MC}	1,14 [¶]	n.d.	10,4 (25,0)	10,2 (19,4)	14,3 (33,3)	14,2 (26,0)
Anticorps monoclonal						
Hemlibra ^{MC}	0,6 ^{&}	95	~26,9 jours			

Sources : Advate^{MC} [Takeda Canada, 2021a]; Adynovate^{MC} [Takeda Canada, 2021b]; Eloctate^{MC} [Sanofi-aventis Canada, 2021]; Kovaltry^{MC} [Bayer Inc., 2019]; Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada, 2021]; Xyntha^{MC} [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2021]; Hemlibra^{MC} [Hoffmann-La Roche, 2021].

Abréviations : ET : écart-type; N.D. : non disponible; T_{1/2} : temps de demi-vie; TSA : taux de saignement annualisé; vs : versus.

*Valeur calculée par l'INESSS d'après les valeurs présentées dans la monographie de chacun des produits.

† Valeur mesurée chez les individus de 1 mois à moins de 2 ans.

‡ Valeur mesurée chez les individus de 2 ans à 11 ans.

§ Valeur mesurée chez les individus de 12 à 15 ans.

|| Valeur mesurée chez les individus de plus de 16 ans.

¶ Valeur mesurée chez les adolescents et adultes de plus de 12 ans.

& Valeur mesurée avec une dose de 1,5 mg/kg 1 fois/sem.

** La valeur de l'écart-type a été calculée par l'INESSS.

ANNEXE F

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*⁵. Les résultats en noirs sont ceux présentés lors de l'évaluation précédente du nonacog bêta pégol. Le texte coloré en rouge représente les éléments soulevés lors de la présente évaluation.

Tableau F-1 Évaluation de la force de la preuve

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Force de la preuve
Efficacité hémostatique							
Prophylaxie à long terme (taux de saignement annualisé) 2 études observationnelles prospectives et 3 études observationnelles rétrospectives	Limites importantes (-1) -Devis ouvert commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité.	Limites importantes (-1) -Population hétérogènes pour études rétrospective	Limite importante (-1) - Sujets préalablement traités sur demande et en prophylaxie amalgamés; -aucun comparateur	Limite importante (-1) - faible nombre de sujets; -Courte durée d'exposition au traitement et mesure d'événement rare	Pas de limite importante	-	Très faible
Traitement des saignements (efficacité hémostatique) 2 études observationnelles prospectives	Limites importantes (-1) -Devis ouvert commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité.	Limites importantes (-1) -Population hétérogènes pour études rétrospective	Limite importante (-1) - Sujets préalablement traités sur demande et en prophylaxie amalgamés; -aucun comparateur	Certaines limites - faible nombre de sujets;	Pas de limite importante	-	Très faible

⁵ GRADE working group [site Web]. Disponible à : <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Force de la preuve
Prise en charge périopératoire (efficacité hémostatique) 1 étude observationnelle prospective	Limites importantes (-1) -Devis ouvert commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité.	Limites importantes (-1) -Population hétérogènes pour études rétrospective	Limite importante (-1) - Sujets préalablement traités sur demande et en prophylaxie amalgamés; -aucun comparateur	Certaines limites - faible nombre de sujets;	Pas de limite importante	-	Très faible
Innocuité							
Évènements indésirables et développement d'inhibiteurs 2 études observationnelles prospectives	Limites importantes (-1) - commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité*.	Limite importante (-1) - sélection des sujets à faible risque d'EI.	Pas de limite importante	Certaines limites - faible nombre de sujets;	Pas de limite importante	-	Faible
Impact sur la qualité de vie							
N.D.							

Abréviations : ECR : étude contrôlée aléatoire; EI : effet indésirable; N.D. : non disponible

ANNEXE G

Analyse d'efficience

Tableau G-1 Comparaison des coûts annuels de traitement des FVIII en prophylaxie inscrits sur la Liste des produits du système de sang du Québec et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A pour la population adulte

FVII Nom commercial, fabricant	Posologie	Prix unitaire*	Coûts annuels†
Afstyla^{MC}	25 à 50 UI/kg 2 à 3 fois/sem	■ \$	■ \$ à ■ \$
Eloctate^{MC}	25-65 UI/kg tous les 3-5 jrs	■ \$	■ \$ à ■ \$
Nuwiq^{MC}	30-40 UI/kg tous les 2 jrs	■ \$	■ \$ à ■ \$
Zonovate^{MC}	20-50 UI/kg tous les 2-3 jrs	■ \$	■ \$ à ■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Le coût de traitement est calculé pour un patient adulte de 83,8 kg.

Tableau G-2 Comparaison des coûts annuels de traitement des FVIII en prophylaxie inscrits sur la Liste des produits du système de sang du Québec et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A pour la population pédiatrique

FVII Nom commercial, fabricant	Posologie	Prix unitaire*	Coûts annuels†
Afstyla^{MC}	20 à 50 UI/kg 2 à 3 fois/sem	■ \$	■ \$ à ■ \$
Eloctate^{MC}	25-80 UI/kg tous les 3-5 jrs	■ \$	■ \$ à ■ \$
Nuwiq^{MC}	30-40 UI/kg tous les 2-3 jrs	■ \$	■ \$ à ■ \$
Zonovate^{MC}	25-60 UI/kg tous les 2-3 jrs.	■ \$	■ \$ à ■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Le coût de traitement est calculé pour un enfant de 38,6 kg.

Pour évaluer les coûts des différentes modalités de traitements sur demande (intervention mineure, saignement léger à modéré, intervention majeure et saignement grave), la dose médiane a été utilisée pour calculer un coût par modalité

Tableau G-3 Comparaison des coûts de traitement de FVIII sur demande des produits du système du sang inscrits sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* et distribués par Héma-Québec pour le traitement de l'hémophilie A

FVII Nom commercial, fabricant	Posologie	Prix unitaire*	Coûts annuels†
Afstyla^{MC}	Adulte : 10 à 50 UI/kg Enfant : 10 à 50 UI/kg	■ \$	■ \$
Eloctate^{MC}	Adulte : 20 à 50 UI/kg Enfant : 20 à 50 UI/kg	■ \$	■ \$
Nuwiq^{MC}	Adulte : 10 à 50 UI/kg Enfant : 10 à 50 UI/kg	■ \$	■ \$
Zonovate^{MC}	Adulte : 10 à 50 UI/kg Enfant : 10 à 50 UI/kg	■ \$	■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Le coût de traitement est calculé pour un patient adulte de 83,8 kg et enfant de 38,6 kg.

RÉFÉRENCES

- Bayer Inc. Monographie : Kovaltry®. Facteur antihémophilique (recombinant) avec un adaptateur pour flacon. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052224.PDF.
- Bonanad S, Nuñez R, Poveda JL, Kurnik K, Goldmann G, Andreozzi V, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and consumption of rVIII-SingleChain versus two recombinant FVIII products used for prophylactic treatment of adults/adolescents with severe haemophilia Adv Ther 2021;38(9):4872-84.
- Downs SH et Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998;52(6):377-84.
- Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. J Med Econ 2020;23(12):1493-8.
- Hoffmann-La Roche. Monographie : Hemlibra®. Émicizumab injectable. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limited/Limitée; 2021. Disponible à : https://www.rochecanada.com/PMS_Fr/Hemlibra/Hemlibra_PM_F.pdf.
- Johnston K, Stoffman JM, Mickle AT, Klaassen RJ, Diles D, Olatunde S, et al. Preferences and health-related quality-of-life related to disease and treatment features for patients with hemophilia A in a Canadian general population sample. Patient Prefer Adherence 2021;15:1407-17.
- Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016;128(5):630-7.
- Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Zonovate®. Facteur antihémophilique recombinant au domaine B tronqué. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061273.PDF.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : Nuwiq®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00061658.PDF.
- Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. Eur J Haematol 2020;104(4):310-7.
- Pfizer Canada. Monographie : Xyntha^{MD} et Xyntha^{MD} Solofuse^{MC}. Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour injection intraveineuse. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035010.PDF.

- Sanofi-aventis Canada. Monographie de produit : Eloctate®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Laval, Qc : Sanofi-aventis Canada Inc.; 2021. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064019.PDF.
- Santagostino E, Fischer K, Koenigs C, Djambas Khayat C, Lucas S, Salazar B, et al. Interim analysis of the extension study with rVIII-SingleChain in previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A (CSL627-3001). Blood 2019;134(Suppl 1):162 [abstract].
- Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing factor use and bleed rates in U.S. hemophilia A patients receiving prophylaxis with 3 different long-acting recombinant factor VIII products. J Manag Care Spec Pharm 2020;26(4):504-12.
- Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: Results of a multicenter clinical trial. J Thromb Haemost 2017;15(4):636-44.
- Takeda Canada. Monographie de produit : Advate^{MD}. Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2021a. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062025.PDF.
- Takeda Canada. Monographie de produit : Adynovate^{MD}. Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé. Toronto, ON : Takeda Canada Inc.; 2021b. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063890.PDF.
- Yan S, Maro GS, Desai V, Simpson ML. A real-world analysis of commonly prescribed FVIII products based on U.S. medical charts: Consumption and bleeding outcomes in hemophilia A patients. J Manag Care Spec Pharm 2020;26(10):1258-65.
- Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, Veldman A, St Ledger K, Feussner A, Sidhu J. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2017;15(6):1106-14.

*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

