

JUIN 2020

AVIS

Rebiny^{MC}, Facteur IX de coagulation
(recombinant) – Nonacog bêta pégol
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 Rebinyn^{MC} Avis d'introduction à 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 consultables 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, 5e 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 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 aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A. MÉTHODOLOGIE	1
ANNEXE B. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES.....	4
ANNEXE C. DONNÉES COMPLÉMENTAIRES.....	5
ANNEXE D. APPRÉCIATION DE LA PREUVE.....	7
ANNEXE E. INFORMATION SUR LES PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC.....	9
ANNEXE F. ANALYSE PRIMAIRE DES DONNÉES DU QUESTIONNAIRE DE LA SCH	18
ANNEXE G. PROCESSUS DE FORMULATION DES RECOMMANDATIONS.....	19
RÉFÉRENCES	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Base de données bibliographiques.....	1
Tableau 2.	Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience.....	2
Tableau 3.	Évaluation de la qualité des études cliniques pour le nonacog bêta pégol.....	4
Tableau 4.	Paramètres pharmacocinétiques du nonacog bêta pégol par tranche d'âge (moyenne et ÉT*)	5
Tableau 5.	Efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour la résolution des épisodes de saignement chez l'enfant de moins de 13 ans	5
Tableau 6.	Efficacité hémostatique et consommation du nonacog bêta pégol lors de chirurgies électives ou d'urgences de l'étude Paradigm ^{MC} 4	6
Tableau 7.	Détails des événements indésirables liés ou probablement liés au nonacog bêta pégol lors des études interventionnelles Paradigm ^{MC}	6
Tableau 8.	Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le nonacog bêta pégol	7
Tableau 9.	Posologies suggérées des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec.....	9
Tableau 10.	Description des études cliniques utilisées pour l'évaluation des comparateurs.	10
Tableau 11.	Données pharmacocinétiques des FIXr (moyenne et ÉT).....	12
Tableau 12.	Comparaison pharmacocinétique entre le nonacog bêta pégol et l'eftrénonacog alfa lors de l'étude Paradigm ^{MC} 7 (moyenne et ÉT*)	13
Tableau 13.	Efficacité hémostatique des comparateurs en prophylaxie à long terme.....	13
Tableau 14.	Efficacité hémostatique des comparateurs lors de la résolution des épisodes de saignement.....	14
Tableau 15.	Efficacité des comparateurs lors de la prise en charge périopératoire	15
Tableau 16.	Effets indésirables des FIXr rapportés dans les monographies (nombre de cas et pourcentage)	16
Tableau 17.	Effets indésirables des comparateurs* rapportés en pharmacovigilance	17

ANNEXE A. MÉTHODOLOGIE

Stratégie de repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed (NLM, Embase (Ovid), EBM Reviews (Ovid) : Central, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation (Ovid).

Les mots clés présentés au tableau 1 ont été utilisés pour la recherche documentaire. Seules les publications en anglais et en français ont été considérées. Cette recherche a été complétée par la consultation de sites Internet d'organismes gouvernementaux et des principales agences d'évaluation des technologies de la santé.

2106 résultats avec les doublons. 1442 résultats sans les doublons.

Tableau 1. Base de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : novembre 2019	
Limites : 1990- ; anglais, français	
#1	Nonacog Beta Pegol[nm] OR Factor IX/administration and dosage[majr] OR Factor IX/analysis[majr] OR Factor IX/pharmacokinetics[majr] OR Factor IX/pharmacology[majr] OR Factor IX/therapeutic use[majr]
#2	albutrepenonacog alfa[tiab] OR albutrepenonacog alpha[tiab] OR alprolix[tiab] OR benefix[tiab] OR "dalcinonacog alfa"[tiab] OR "dalcinonacog alpha"[tiab] OR eftrenonacog alfa[tiab] OR eftrenonacog alpha[tiab] OR ((FIX[tiab] OR factor IX[tiab] OR factor 9[tiab]) AND (glycopegylated[tiab] OR recombinant[tiab])) OR idelvion[tiab] OR N9-GP[tiab] OR nonacog alfa[tiab] OR nonacog alpha[tiab] OR nonacog beta pegol[tiab] OR nonacog gamma[tiab] OR novact m[tiab] OR octanine f[tiab] OR profilinine hd[tiab] OR profilinine sd[tiab] OR proplex t[tiab] OR rebinyln[tiab] OR refixia[tiab] OR replenine vf[tiab] OR rFIX[tiab] OR rFIXFc[tiab] OR rix fp[tiab] OR rixubis[tiab] OR trenonacog alfa[tiab] OR trenonacog alpha[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Hemophilia B[mh]
#5	haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab] OR christmas[tiab] OR ((factor IX[tiab] OR factor 9[tiab] OR F9[tiab] OR FIX[tiab]) AND defici*[tiab]) OR plasma[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	(Factor IX[mh] OR Recombinant Proteins[mh]) AND Hemophilia B/drug therapy[majr]
#9	#7 OR #8
#10	Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])
#11	#9 NOT #10
Embase (Ovid)	
Date du repérage : novembre 2019	
Limites : 1990- ; anglais, français	
1	*Recombinant Blood Clotting Factor 9/ OR *Blood Clotting Factor 9/ad,an,do,dt,pk,pd
2	(albutrepenonacog alfa OR albutrepenonacog alpha OR alprolix OR benefix OR dalcinonacog alfa OR dalcinonacog alpha OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR ((FIX OR factor IX OR factor 9) AND (glycopegylated OR recombinant)) OR idelvion OR N9-GP OR nonacog alfa OR nonacog alpha OR nonacog beta pegol OR nonacog gamma OR novact m OR octanine f OR profilinine hd OR profilinine sd OR proplex t OR rebinyln OR refixia OR replenine vf OR rFIX OR rFIXFc OR rix fp OR rixubis OR trenonacog alfa OR trenonacog alpha).ti,ab
3	1 OR 2
4	*Hemophilia B/
5	(haemophilia* OR hemophilia* OR christmas OR ((factor IX OR factor 9 OR F9 OR FIX) AND defici*) OR plasma).ti,ab
6	4 OR 5
7	3 AND 6
8	(*Blood Clotting Factor 9/ OR *Recombinant Protein/) AND *Hemophilia B/dt
9	7 OR 8
10	"Conference Abstract".pt
11	9 NOT 10
12	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
13	11 NOT 12

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : novembre 2019	
Limites : 1990- ; anglais, français	
1	(albutreponacog alfa OR albutreponacog alpha OR alprolix OR benefix OR dalcinonacog alfa OR dalcinonacog alpha OR eftrenonacog alfa OR eftrenonacog alpha OR ((FIX OR factor IX OR factor 9) AND (glycopegylated OR recombinant)) OR idelvion OR N9-GP OR nonacog alfa OR nonacog alpha OR nonacog beta pegol OR nonacog gamma OR novact m OR octanine f OR profilnine hd OR profilnine sd OR proplex t OR rebinyon OR refixia OR replenine vf OR rFIX OR rFIXFc OR rix fp OR rixubis OR trenonacog alfa OR trenonacog alpha).mp
2	(haemophilia* OR hemophilia* OR christmas OR ((factor IX OR factor 9 OR F9 OR FIX) AND defici*) OR plasma).mp
3	1 AND 2

Critères de sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité méthodologique des études

La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis au tableau 2.

Tableau 2. Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients atteints d'hémophilie de type B (maladie de Christmas) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients qui ne sont pas atteints d'hémophilie B
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des épisodes de saignement, prophylaxie à long terme et prophylaxie périopératoire par Rebynin^{MC} (nonacog bêta pégol, N9-GP, facteur IX recombinant) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tous les autres produits sanguins stables ou médicaments
Comparateur	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres facteurs IX recombinants 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs IX plasmatiques
Résultats d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité ▪ Innocuité ▪ Qualité de vie ▪ Efficience 	
Temporalité	Aucune durée limite de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune limite	
Période de recherche	Aucune limite	
Type de publication	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Études contrôlées randomisées ; ▪ Revues systématiques avec ou sans méta-analyse ; ▪ Évaluation des technologies de la santé ; ▪ Études observationnelles ; ▪ Études qualitatives ; ▪ Série de cas ; ▪ Revues non systématiques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Éditoriaux ; ▪ Résumés ; ▪ Études de cas ; ▪ Affiches et résumés de conférences ; ▪ Études <i>in vitro</i> ; ▪ Études sur les animaux.
Langue	Anglais et français	Langues autres que l'anglais et le français

Résultats de la recherche documentaire

Pour la période allant de 1990 à 2019, huit publications issues sept études cliniques ont été répertoriées pour le nonacog bêta pégol et 19 publications ont été sélectionnées au total pour les quatre comparateurs BeneFIX^{MC}, Rixubis^{MC}, Alprolix^{MC} et Idelvion^{MC} (voir le tableau 4 de l'avis et le tableau 10 ici-bas).

Littérature grise

Sites Web consultés :

- Agence Européenne du Médicament (AEM)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia>
- ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/>
- Fédération Mondiale de l'Hémophilie
<https://www.wfh.org/fr/accueil>
- Food and Drugs Administration
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/rebinyn>
- Google scholar
<https://scholar.google.ca/>
- Haute Autorité de santé (HAS)
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2825852/fr/refixia-nonacog-beta-pegol-facteur-anti-hemophilique-facteur-ix
- Santé Canada
<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary.php>

ANNEXE B. RÉSULTATS DE L'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES

L'évaluation de la qualité des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et des événements indésirables a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs avec l'aide de l'outil Downs & Black pour les études observationnelles [Downs et Black, 1998].

Tableau 3. Évaluation de la qualité des études cliniques pour le nonacog bêta pégol

Données cliniques	Devis	Qualité	Commentaires
Études cliniques			
Paradigm ^{MC} 1 NCT00956345 [Negrier <i>et al.</i> , 2011]	Phase I, ouverte, doses ascendantes, non randomisée multicentrique et internationale.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Hémophiles B sévères et modérés graves confondus; ▪ Nombre faible d'individus.
Paradigm ^{MC} 2 NCT01333111 [Collins <i>et al.</i> , 2014]	Phase III, mise à l'aveugle simple et randomisée (dose), multicentrique et internationale.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Hémophiles B sévères et modérés graves confondus; ▪ Randomisation seulement pour les doses de prophylaxie; ▪ Aucune comparaison pertinente avec un FIX plasmatique ou recombinant.
Paradigm ^{MC} 3 NCT01386528 [Escobar <i>et al.</i> , 2017]	Phase III, ouverte, non randomisée multicentrique et internationale.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Hémophiles B sévères et modérés graves confondus; ▪ Peu de chirurgies, en particulier celles non orthopédiques; ▪ Aucune chirurgie mineure; ▪ Aucune comparaison pertinente avec un FIX plasmatique ou recombinant.
Paradigm ^{MC} 4 NCT01395810 [Young <i>et al.</i> , 2016]	Phase III, ouverte, non randomisée multicentrique et internationale.	Faible (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Hémophiles B sévères et modérés graves confondus; ▪ Aucune randomisation; ▪ Aucune comparaison pertinente avec un FIX plasmatique ou recombinant; ▪ Données d'efficacité manquantes pour certaines chirurgies.
Paradigm ^{MC} 5 NCT01467427 [Carcao <i>et al.</i> , 2016]	Phase III, ouverte, non randomisée multicentrique et internationale.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Aucune randomisation; ▪ Aucune comparaison pertinente avec un FIX plasmatique ou recombinant.
Paradigm ^{MC} 7 NCT03075670 [Escuriola Ettingshausen <i>et al.</i> , 2019]	Phase I, ouverte, randomisée et croisement (PK seulement), multicentrique et internationale.	Modérée (Down & Black)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Devis ouvert; ▪ Aucune randomisation; ▪ Hémophiles B sévères et modérés graves confondus; ▪ Nombre faible d'individus.

Abréviation : PK : pharmacocinétique.

ANNEXE C. DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques du nonacog bêta pégol par tranche d'âge (moyenne et ÉT*)

Tranche d'âge	ASC _{0-∞} (UI × h/ml)	Demi-vie (h)	CL (ml/h/kg)	V _{ss} (ml/kg)	TSM (h)	RD (UI/ml par UI/kg)	Nombre de patients
< 6 ans	46 (6)	70 (11)	0,8 (0,1)	72 (11)	95 (14)	0,015 (0,001)	12
6-12 ans	56 (11)	76 (20)	0,6 (0,1)	68 (15)	105 (25)	0,016 (0,003)	13
13-17 ans	80 (28)	89 (21)	0,5 (0,2)	59 (5)	124 (30)	0,020 (0,003)	3
≥ 18 ans	91 (15)	83 (19)	0,4 (0,1)	47 (8)	116 (26)	0,023 (0,003)	6

Source : [Novo Nordisk Canada Inc., 2017].

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance; ÉT : écart-type; h : heure; kg : kilogramme; ml : millilitre; ND : non disponible; TSM : temps de séjour moyen; RD : récupération différentielle; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'équilibre.

* Écart-type calculé par l'INESSS à l'aide du coefficient de variation et de la moyenne.

Tableau 5. Efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour la résolution des épisodes de saignement chez l'enfant de moins de 13 ans

	0-6 ans	7-12 ans	Total
N ^{bre} de patients	12	13	25
Réponse hémostatique efficace*, % (nombre de saignements)	90,9 (10/11)	93,5 (29/31)	92,9 (39/42)
N ^{bre} total de saignements	11	31	42
Résolution des saignements, %			
1 injection	81,8	87,1	85,7
2 injections	9,1	12,9	11,9
3 injections	0	0	0
≥ 4 injections	9,1	0	1,4 ¹
Dose pour l'arrêt des saignements, UI/kg			
Moyenne (ÉT)	59,7 (53,0)	47,5 (13,5)	-
Médiane	42,8	43,2	-

Sources : [Carcao *et al.*, 2016].

Abréviations : ÉT : écart-type; kg : kilogramme; N^{bre} : nombre; UI : unité internationale.

* Les réponses hémostatiques avec un score d'excellent ou de bon ont été jugées satisfaisantes par les auteurs. Les valeurs n'excluent pas les données manquantes.

¹ Un nombre total de ■ injections a été nécessaires pour la résolution d'un saignement [Novo Nordisk, 2014].

Tableau 6. Efficacité hémostatique et consommation du nonacog bêta pégol lors de chirurgies électives ou d'urgences de l'étude Paradigm^{MC} 4

	Type de chirurgies		Total
	Orthopédiques	Non-orthopédiques	
N ^{bre} de chirurgies	2	21	23
Chirurgies électives, N ^{bre} (%)	1 (50,0)	17 (81,0)	18 (78,3)
Échecs et transfusions	-	-	-
Efficacité hémostatique, % (nombre de saignement)			
Excellente	50,0 (1/2)	85,7 (18/21)	78,3 (19/23)
Bonne	0	9,5 (2/21)	8,7 (2/23)
Modérée/Faible	0	0	0
Aucune donnée	50,0 (1/2)	4,8 (1/21)	8,7 (2/23)
Consommation de produit pendant et après l'intervention*, †, UI/kg			
Moyenne	21,3	49,9	47,3
Minimum-maximum	0,0-42,6	0,0-126,1	0,0-126,1

Source : [Young *et al.*, 2016].

Abréviations : kg: kilogramme; Nbre: nombre; UI: unité internationale.

* Valeurs calculées par l'INESSS à l'aide des données présentées au tableau 3 de l'article de Young et collaborateurs [2016].

† Tous les patients étaient sous prophylaxie (10 ou 40 UI/kg tous les 7 jours) et ont reçu ou non une dose de charge de nonacog bêta pégol tout dépendant du nombre de jours entre la dernière dose de FIX et le jour de l'intervention.

Tableau 7. Détails des événements indésirables liés ou probablement liés au nonacog bêta pégol lors des études interventionnelles Paradigm^{MC}

El rapportés	N ^{bre} d'El par étude Paradigm ^{MC}						Total	% de tous les El rapportés†
	1	2	3	4	5	7		
Fatigue	2	2	0	0	0	0	4	0,62
Surdose	0	2	0	2	0	0	4	0,62
Maux de tête	0	2	0	0	1	0	3	0,46
Douleur au site de perfusion	0	0	0	0	2	0	2	0,31
Mauvaise dose administrée	0	2	0	0	0	0	2	0,31
Nausée	0	1	0	0	1	0	2	0,31
Réaction au point de perfusion	0	0	0	2	0	0	2	0,31
Trouble de la parole développemental	0	2	0	0	0	0	2	0,31
Bouffée de chaleur	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Diarrhée	0	0	0	0	1	0	1	0,15
Douleur abdominale	0	0	0	0	1	0	1	0,15
Douleur dans une extrémité	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Douleur laryngée	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Éosinophilie	0	0	0	0	1	0	1	0,15
Ferritine sérique élevée	0	0	1	0	0	0	1	0,15
Globules blancs élevés	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Neutropénie	0	0	0	1	0	0	1	0,15
Palpitations	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Prurit	0	0	1	0	0	0	1	0,15
Myalgie	1	0	0	0	0	0	1	0,15
Prurit à l'oreille	0	1	0	0	0	0	1	0,15
Réaction d'hypersensibilité	1*	0	0	0	0	0	1	0,15
Respiration sifflante	0	0	0	0	1	0	1	0,15
Surdose accidentelle	0	1	0	0	0	0	1	0,15

Sources : [Escuriola Ettingshausen *et al.*, 2019; AEM-EMA, 2017; Escobar *et al.*, 2017; Carcao *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014; Negrier *et al.*, 2011].

Abréviations : El : effets indésirables; N^{bre} : nombre.

* Cet effet indésirable jugé grave a mené au retrait du patient de l'étude.

† Valeurs calculées par l'INESSS en utilisant le nombre total d'effets indésirables de 650.

ANNEXE D. APPRÉCIATION DE LA PREUVE

Pour apprécier la qualité de la preuve scientifique découlant de l'analyse des données de la littérature et la valeur de l'ensemble de la preuve, une approche basée sur celle proposée par le *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* a été utilisée et les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le nonacog bêta pégol

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 Paradigm ^{MC} 2 et 4 (Paradigm ^{MC} 5 exclue, car hors indication)	Limites importantes (-2) - commandite du fabricant ; - aucune ECR de qualité* ; - Mobilité entre les bras de l'étude	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - le comparateur ne représente pas le standard de soin ; - Faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible
Traitement des saignements (efficacité hémostatique) 3 études observationnelles Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5	Limites importantes (-2) - commandite du fabricant ; - aucune ECR ; - Mobilité entre les bras de l'étude	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - un seul saignement majeur évalué ; - Faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible
Prise en charge périopératoire (efficacité hémostatique) 2 études observationnelles Paradigm ^{MC} 3 et 4	Limites très importantes (-2) - commandite du fabricant ; - aucune ECR.	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - Peu de chirurgies majeures ; - Faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible
Innocuité							
Événements indésirables et développement d'inhibiteurs 6 études observationnelles Paradigm ^{MC} 1 à 5 et 7	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 - surveillance des fonctions neurologiques inadéquate [†]	Pas de limite importante	-	Très faible

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Force de la preuve
Impact sur la qualité de vie							
Réponses aux questionnaires Haem-A-QoL et EQ-5D 2 études observationnelles Paradigm ^{MC} 2 et 4	Limites importantes (-1) - commandite du fabricant ; - aucune ECR. - mobilité entre les bras de l'étude	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) -très faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible

Abréviation : ECR : étude contrôlée randomisée; EI : effet indésirable.

* La seule ECR présentée (étude Paradigm^{MC} 2) excluait le groupe contrôle (traitement sur demande) de la randomisation et il n'y avait aucune comparaison avec le traitement standard privilégié (prophylaxie à long terme à l'aide d'un FIX comparateur).

† Les effets potentiels de l'accumulation de polyéthylène glycol dans le cerveau des sujets n'ont peut-être pas été détectés, car les paramètres d'investigation n'incluaient pas de surveillance approfondie des fonctions neurologiques.

ANNEXE E. INFORMATION SUR LES PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Quatre autres FIX recombinants sont présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* : BeneFIX^{MC} (nonacog alfa) et Rixubis^{MC} (nonacog gamma), des FIXr à action standard ainsi qu'Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa) et Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa), des FIXr à demi-vie prolongée.

Tableau 9. Posologies suggérées des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce	BeneFIX ^{MC} (nonacog alfa)	Rixubis ^{MC} (nonacog gamma)	Alprolix ^{MC} (eftrénonacog alfa)	Idelvion ^{MC} (albutrepenonacog alfa)
Traitement sur demande des saignements	<p><u>Saignement mineur</u> Cible de FIX de 20-30 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 1 à 2 jrs si le saignement persiste.</p> <p><u>Saignement modéré</u> Cible de FIX de 25-50 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 2 à 7 jrs jusqu'à la cicatrisation.</p> <p><u>Saignement majeur</u> Cible de FIX de 50-100 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 7 à 10 jrs.</p>	<p><u>Saignement mineur</u> Cible de FIX de 20-30 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 1 à 2 jrs jusqu'à l'arrêt du saignement.</p> <p><u>Saignement modéré</u> Cible de FIX de 25-50 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 2 à 7 jrs jusqu'à l'arrêt du saignement.</p> <p><u>Saignement majeur</u> Cible de FIX de 50-100 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 7 à 10 jrs.</p>	<p><u>Saignement mineur et modéré*</u> Dose de 30-60 UI/kg. Dose d'entretien toutes les 48 h si le saignement persiste.</p> <p><u>Saignement majeur*</u> Doses initiales de 80-100 UI/kg à modifier après 6-10 h, puis toutes les 24 h pendant les 3 premiers jours.</p>	<p><u>Saignement mineur</u> Une dose de 25-50 UI/kg devrait suffire pour la majorité. Dose d'entretien aux 48-72 h si besoin.</p> <p><u>Saignement majeur</u> Doses de 50-80 UI/kg à répéter toutes les 48-72 h pendant la première semaine puis doses hebdomadaires jusqu'à l'arrêt du saignement.</p>
Prophylaxie à long terme	<p><u>Adultes et enfants*</u> 40 UI/kg tous les 3-4 jrs.</p>	<p><u>Adultes (≥ 12 ans)</u> 40-60 UI/kg 2 fois semaine</p> <p><u>Enfants (< 12 ans)</u> 40-80 UI/kg 2 fois semaine</p>	<p><u>Adultes et enfants*</u> 50 UI/kg tous les 7 jrs OU 100 UI/kg tous les 10-14 jrs.</p>	<p><u>Adultes et enfants</u> 25-40 UI/kg tous les 7 jrs OU 50-75 UI/kg tous les 14 jrs.</p>
Prophylaxie périopératoire	<p><u>Chirurgie mineure</u> Cible de FIX de 20-30 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 1 à 2 jrs si le saignement persiste.</p> <p><u>Chirurgie modérée</u> Cible de FIX de 25-50 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 2 à 7 jrs jusqu'à la cicatrisation.</p> <p><u>Chirurgie majeure</u> Cible de FIX de 50-100 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 12-24 h pendant 7 à 10 jrs.</p>	<p><u>Chirurgie mineure</u> Cible de FIX de 30-60 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 24 h pendant au moins 1 jr jusqu'à la guérison.</p> <p><u>Chirurgie majeure</u> Cible de FIX de 80-100 UI/dl. Dose d'entretien toutes les 8-24 h pendant 7 à 10 jrs jusqu'à la guérison.</p>	<p><u>Chirurgie mineure*</u> Une dose de 50-80 UI/kg devrait suffire. Dose d'entretien aux 24-48 h au besoin.</p> <p><u>Chirurgie majeure*</u> Doses initiales de 100 UI/kg à modifier après 6-10 h, puis toutes les 24 h pendant les 3 premiers jours.</p>	<p><u>Chirurgie mineure</u> Une dose de 40-60 UI/kg devrait suffire pour la majorité. Dose d'entretien aux 48-72 h si besoin.</p> <p><u>Chirurgie majeure</u> Doses de 50-80 UI/kg à répéter toutes les 48-72 h pendant la première semaine puis doses 1-2 fois par semaine jusqu'à l'arrêt du saignement.</p>

Sources : [CSL Behring Canada Inc, 2019; Bioverativ Canada Inc, 2018; Shire Pharma Canada ULC, 2018; Pfizer Canada Inc, 2017].

Abréviations : dl : décilitre; h : heure; jrs : jours; kg : kilogramme; UI : unité internationale.

* Il se peut que des doses plus fréquentes ou plus élevées soient nécessaires chez les patients plus jeunes (BeneFIX^{MC} : aucun âge spécifié; Alprolix^{MC} : < 12 ans).

Tableau 10. Description des études cliniques utilisées pour l'évaluation des comparateurs

Référence	Devis d'étude*	Objectifs principaux	Nombre de patients, âges, sexes et niveaux de FIX
BeneFIX^{MC} (nonacog alfa)			
[Roth <i>et al.</i> , 2001]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité, innocuité, risque de thrombose et PK du FIXr lors du traitement sur demande, de la prophylaxie à long terme et de la prophylaxie périopératoire.	N = 56 (âge médian : 23 [4-56 ans]), PPT; ♂ = 46 sévères (< 1 %) et 10 modérés (1-5 %); 27 chirurgies chez 20 patients.
[Ragni <i>et al.</i> , 2002]	Prospective, ouverte, randomisée (PK seulement), non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du FIXr lors de la prophylaxie périopératoire.	N = 28 (âge médian : 35,5 [3-69 ans]), PNPT; ♂ = 17 sévères (< 1 %), 6 modérés (1-5 %), 3 légers; ♀ = 2 porteuses (0,28 UI/dl); 36 chirurgies chez 28 patients.
[Shapiro <i>et al.</i> , 2005]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du FIXr lors du traitement sur demande, de la prophylaxie à long terme et de la prise en charge périopératoire.	N = 63 (âge médian : 0,75 [0-14 ans]), PNPT; ♂ = 40 sévères (< 1 %), 22 modérés (1-3 %); ♀ = 1; 30 chirurgies chez 23 individus.
[Lambert <i>et al.</i> , 2007]	Prospective, ouverte, randomisée (PK seulement), non contrôlée, multicentrique	Bioéquivalence de la version reformulée, PK, efficacité et innocuité lors du traitement sur demande, de la prophylaxie à long terme et de la prophylaxie périopératoire chez des patients préalablement traités.	N = 34 (âge moyen : 28,32 [12-61 ans]), PPT; Sexe des participants inconnu : 34 sévères et/ou modérés (≤ 2%); 1 chirurgie chez 1 individu.
[Monahan <i>et al.</i> , 2010]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du BeneFIX ^{MC} lors du traitement sur demande, de la prophylaxie à long terme chez des enfants de moins de 6 ans.	N = 25 (âge médian : 2,0 [0,6-4,0 ans]), PPT (24/25); Sexe des participants inconnu : 25 sévères (≤ 1%).
[Valentino <i>et al.</i> , 2014]	Prospective, ouverte, randomisée et croisement (posologie), non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du nonacog alfa sous deux régimes prophylactiques comparativement au traitement sur demande.	N = 50 (âge moyen : 27,7 [ÉT : 13,9 ans]), PPT; ♂ = 50 sévères et/ou modérés (≤ 2%).
[Kavakli <i>et al.</i> , 2016]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité de nonacog alfa lors du traitement sur demande et de la prophylaxie à long terme.	N = 25 (âge moyen : 31,3 [12,1-53,7 ans]), PNPT en prophylaxie; ♂ = patients modérés graves et sévères (≤ 2 %).
Rixubis^{MC} (nonacog gamma)			
[Solano Trujillo <i>et al.</i> , 2014]	Prospective, ouverte, non randomisée, contrôlée (Immunine ^{MC}), multicentrique et internationale	Monitorer le développement d'anticorps du FIX, efficacité et innocuité de FIXr comparativement à un FIX dérivé du plasma (Immunine ^{MC}) lors de la prophylaxie à long terme.	N = 32 (≥ 12 ans, âge médian : 29,5 [14-55 ans]), PPT; ♂ = patients modérés graves et sévères (≤ 2 %). N = 12 (< 12 ans, âge médian : 7,5 [1-10 ans]), PPT; ♂ = Patients modérés graves et sévères (≤ 2 %).
[Windyga <i>et al.</i> , 2014a]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du Bax326 chez des hémophiles de type B sévères et modérés graves lors de chirurgies.	N = 14 (âge : ≥ 16 ans), PPT; ♂ = 3 modérés graves (1-2 %) et 11 sévères (< 1 %).
[Windyga <i>et al.</i> , 2014b]	Prospective, ouverte, randomisée et croisement (PK seulement), non contrôlée, multicentrique et internationale	PK, efficacité, innocuité et immunogénicité du Bax326 lors du traitement sur demande et de la prophylaxie à long terme.	N = 73 (âge médian : 33,0 [12-59 ans]), PPT; ♂ = 34 modérés graves (1-2 %) et 39 sévères (< 1 %).
[Urasinski <i>et al.</i> , 2015]	Prospective, ouverte, randomisée (PK seulement), non contrôlée, multicentrique et internationale	PK, efficacité, innocuité et immunogénicité du Bax326 en prophylaxie à long terme chez des hémophiles de type B pédiatriques.	N = 23 (âge moyen : 6,94 [1,8-11,8 ans]), PPT; ♂ = 6 modérés graves (1-2 %) et 17 sévères (< 1 %).
Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa)			
[Powell <i>et al.</i> , 2013]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité, innocuité, pharmacocinétique et optimisation de dose pour le rFIXFc pour la prophylaxie à long terme.	N = 119 [†] (âge médian : 30 [12-71 ans]), PPT; ♂ = 21 modérés graves (1-2 %) et 98 sévères (< 1 %).

Référence	Devis d'étude*	Objectifs principaux	Nombre de patients, âges, sexes et niveaux de FIX
[Powell <i>et al.</i> , 2015]	Analyse rétrospective de l'étude de Powell [2013]	Efficacité et innocuité du rFIXFc lors de la prise en charge des saignements périopératoires.	N = 12 (âge médian : 34,5 [17-61 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
[Fischer <i>et al.</i> , 2017]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité, innocuité et pharmacocinétique du rFIXFc pour la prophylaxie à long terme.	N = 30 (âge médian : 5,0 [EIQ : 2,0-8,0 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
[Pasi <i>et al.</i> , 2017]	Prolongation des études de Powell [2013] et Fischer [2017]	Efficacité et innocuité du rFIXFc lors de la prophylaxie à long terme et la gestion des saignements périopératoires.	< 6 ans: N = 9 (âge médian : 4,0 [3-5 ans]), PPT; 6-11 ans: N = 14 (âge médian : 9,5 [7-12 ans]), PPT; ≥ 12 ans: N = 93 (âge médian : 29,0 [13-63 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
Idelvion ^{MC} (albutrepenonacog alfa)			
[Martinowitz <i>et al.</i> , 2015]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité de rFIX-FP lors du traitement sur demande et de la prophylaxie à long terme.	N = 17 (âge moyen : 26,1 [13-46 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
[Kenet <i>et al.</i> , 2016]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité, innocuité et incidence d'inhibiteurs pour le rFIX-FP lors de la prophylaxie à long terme chez les enfants de moins de 12 ans.	N = 27 (âge moyen : 5,9 [ÉT : 2,93 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
[Négrier <i>et al.</i> , 2016]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité et innocuité du rFIX-FP lors de la prise en charge des saignements périopératoires.	N = 19 (âge moyen ou médian absent [5-57 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2%).
[Santagostino <i>et al.</i> , 2016]	Prospective, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale	Efficacité, innocuité et PK du rFIX-FP lors de la prophylaxie à long terme fixe et personnalisée ainsi que du traitement sur demande.	N = 63 (âge moyen : 33,3 [ÉT : 13,9 ans]), PPT; ♂ = 8 modérés graves (1-2 %) et 55 sévères (< 1 %).

Abréviations : ♀ : femme; ♂ : homme; EIQ : espace interquartile; ÉT : écart-type; N : nombre de patients; PK : pharmacocinétique; PNPT : patients non préalablement traités; PPT : patients préalablement traités.

* Les études ont été jugées « contrôlées » seulement si elles incluaient une comparaison avec un produit contenant du facteur IX. Les études qui comparaient la prophylaxie à long terme au traitement sur demande ne répondaient pas à ce critère.

† Les quatre patients recrutés seulement pour leur participation au groupe chirurgie sont exclus des statistiques pour les patients.

Tableau 11. Données pharmacocinétiques des FIXr (moyenne et ÉT)

Marque de commerce	Nonacog alfa	Nonacog gamma	Eftrénonacog alfa	Albutrepenonacog alfa	Nonacog bêta pégol*
ASC _{0-∞} (UI x h/ml [†])					
< 6 ans	5,74 (1,07)	7,24 (1,19)	-	45,83 (15,22 [‡])	46 (6 [‡])
6-11 ans	-	8,86 (1,34)	-	51,23 (16,08 [‡])	56 (11 [‡])
12-17 ans	9,40 (2,37)	11,85 (2,73)	-	53,47 (25,77 [‡])	80 (28 [‡])
≥ 18 ans				74,82 (21,25 [‡])	91 (15 [‡])
Demi-vie (h)					
< 6 ans	10,9 (2,3)	27,7 (2,7)	66,5 (ND)	89,6 (11,2 [‡])	70 (11 [‡])
6-11 ans	-	23,2 (1,6)	70,3 (ND)	92,8 (19,0 [‡])	76 (20 [‡])
12-17 ans	22,4 (5,3)	25,7 (1,5)	82,12 (ND)	87,3 (31,2 [‡])	89 (21 [‡])
≥ 18 ans				104,2 (26,5 [‡])	83 (19 [‡])
CL (ml/h/kg)					
< 6 ans	13,6 (3,4)	10,6 (1,7)	4,4 (ND)	1,184 (0,329 [‡])	0,8 (0,1 [‡])
6-11 ans	-	8,7 (1,2)	3,5 (ND)	1,059 (0,302 [‡])	0,6 (0,1 [‡])
12-17 ans	8,47 (2,12)	6,7 (1,5)	3,19 (ND)	1,08 (0,42 [‡])	0,5 (0,2 [‡])
≥ 18 ans				0,731 (0,196 [‡])	0,4 (0,1 [‡])
V _{ss} (ml/kg [§])					
< 6 ans	-	322,5 (52,3)	365,1 (ND)	142,5 (34,3 [‡])	72 (11 [‡])
6-11 ans	-	220,9 (31,7)	289,0 (ND)	131,6 (25,9 [‡])	68 (15 [‡])
12-17 ans	-	201,5 (47,2)	314,8 (ND)	116 (16 [‡])	59 (5 [‡])
≥ 18 ans				102,0 (28,5 [‡])	47 (8 [‡])
TSM (h)					
< 6 ans	-	30,6 (3,3)	83,7 (ND)	122,8 (17,4 [‡])	95 (14 [‡])
6-11 ans	-	25,3 (1,8)	82,5 (ND)	129,2 (24,5 [‡])	105 (25 [‡])
12-17 ans	-	30,2 (2,2)	98,60 (ND)	119 (37,1 [‡])	124 (30 [‡])
≥ 18 ans				142,8 (32,4 [‡])	116 (26 [‡])
RD (UI/dl par UI/kg)					
< 6 ans	0,61 (0,01)	0,59 (0,13)	0,6 (ND)	0,951 (0,204 [‡])	1,50 (0,11 [‡])
6-11 ans	-	0,73 (0,16)	0,7 (ND)	1,06 (0,240 [‡])	1,60 (0,26 [‡])
12-17 ans	0,73 (0,20)	0,85 (0,22)	0,92 (ND)	1,11 (0,307 [‡])	2,00 (0,30 [‡])
≥ 18 ans				1,30 (0,31 [‡])	2,30 (0,25 [‡])
Nombre de patients					
< 6 ans	20	11	11	12	12
6-11 ans	-	12	13	15	13
12-17 ans	24	25	22	5	3
≥ 18 ans				47	6

Sources : nonacog alfa : [Pfizer Canada Inc, 2017; Monahan *et al.*, 2010]; nonacog gamma : [Shire Pharma Canada ULC, 2018]; eftrénonacog alfa : [Bioverativ Canada Inc, 2018; Fischer *et al.*, 2017]; albutrepenonacog alfa : [CSL Behring Canada Inc, 2019; Kenet *et al.*, 2016]; nonacog bêta pégol : [Novo Nordisk Canada Inc., 2017].

Abréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance; dl : décilitre; ÉT : écart-type; h : heure; kg : kilogramme; ml : millilitre; ND : non disponible; TSM : temps de séjour moyen; RD : récupération différentielle; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'équilibre.

* Les groupes d'âge utilisés pour le nonacog bêta pégol sont de 6-12 ans et 13-18 ans au lieu de 6-11 ans et 12-18 ans.

† Les valeurs d'ASC_{0-∞} exprimées en UI x h/dl ont été divisées par 100 pour les présenter en UI x h/ml.

‡ Écart-type calculé par l'INESSS à l'aide du coefficient de variation et de la moyenne.

§ Les valeurs de V_{ss} exprimées en dl/kg ont été multipliées par 100 pour les présenter en ml/kg.

Tableau 12. Comparaison pharmacocinétique entre le nonacog bêta pégol et l'eftrénonacog alfa lors de l'étude Paradigm^{MC} 7 (moyenne et ÉT*)

Paramètres	Nonacog bêta pégol		Eftrénonacog alfa	
	Test de coagulation <i>one-stage</i> [†]	Test chromogénique	Test de coagulation <i>one-stage</i> [†]	Test chromogénique
ASC _{0-∞} , UI x h/ml	96,6 (16,1)	89,2 (15,5)	22 (5,2)	27,5 (6,5)
C _{max} , UI/mL	0,91 (0,11)	0,79 (0,12)	0,45 (0,08)	0,56 (0,10)
Demi-vie, h [‡]	103,2 (11,9)	116,2 (14,3)	84,9 (10,8)	85,8 (14,4)
RD _{30min} , (UI/mL)/(UI/kg)	0,017 (0,002)	0,015 (0,003)	0,008 (0,002)	0,010 (0,002)
CL, mL/h/kg [‡]	0,52 (0,09)	0,56 (0,10)	2,25 (0,56)	1,78 (0,46)
V _{ss} , mL/kg [‡]	70,4 (14,5)	85,7 (15,3)	213,7 (50,6)	172,7 (52,2)

Source : [Escuriola Ettingshausen *et al.*, 2019].

Abbréviations : ASC : aire sous la courbe; CL : clairance; ÉT : écart-type; h : heure; ml : millilitre; RD_{30min} : récupération différentielle après 30 minutes; UI : unité internationale; V_{ss} : volume de distribution à l'équilibre.

* Les écarts-types ont été calculés par l'INESSS à l'aide du coefficient de variation et de la moyenne.

† Les réactifs utilisés pour le test de coagulation *one-stage* ne sont pas les mêmes pour les deux FIX.

‡ N = 12 au lieu de 15.

Tableau 13. Efficacité hémostatique des comparateurs en prophylaxie à long terme

Référence	N	Posologies utilisées		TSA moyen (ÉT)	TSA médian (EIQ)	Patients sans saignement, %	Suivi (jrs [§])
		Dose, UI/kg	Fréquence				
BeneFIX^{MC} (nonacog alfa)							
[Roth <i>et al.</i> , 2001]	19	Moy: 40,3	2-3 X sem.	5,79 (5,00)	ND	15,8	741 [¶]
[Shapiro <i>et al.</i> , 2005]	24	Moy: 72,5	≥ 2 X sem.	ND	ND	15,6	1125
	8	Moy: 75,9	1 X sem.	ND	ND		
[Lambert <i>et al.</i> , 2007]*	17	Moy: 60,4	2 X sem.	3,11 [†] (3,76)	ND	35,3	224
[Valentino <i>et al.</i> , 2014]	44	Prévue: 100	1 X sem.	4,60 (4,58)	ND	ND	112 [†]
	44	Prévue: 50	2 X sem.	2,60 (3,44)	ND		
[Kavakli <i>et al.</i> , 2016]	25	Moy: 99	1 X sem.	3,60 (4,60)	2,0 (0-13,8 [‡])	36,0	548
Rixubis^{MC} (nonacog gamma)							
[Windyga <i>et al.</i> , 2014b]*	56	Méd: 50,5	2 X sem.	4,26 (5,80)	1,99 (0,0-23,4 [‡])	42,9	183
[Solano Trujillo <i>et al.</i> , 2014]	32	42-63 (≥ 12 ans)	2 X sem.	2,3 (3,27)	0,9 (0,0-11,2 [‡])	47,7 [¶]	ND
[Urasinski <i>et al.</i> , 2015]	23	Méd: 55,51	2 X sem.	ND	2,0 (0,0-3,9)	39,1	229
Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa)							
[Powell <i>et al.</i> , 2013]*	61	Prévue: 50	1 X sem.	3,07 [†] (2,87)	3,0 (1,0-4,4 [‡])	23,0	361
	26	Prévue: 100	10 jrs	ND	1,4 (0,0-3,4 [‡])	42,3	408
[Pasi <i>et al.</i> , 2017] (≥ 12 ans)	50	Méd: 49,5	1 X sem.	ND	2,28 (0,44-3,76)	ND	1186
	30	Prévue: 100	10-14 jrs	ND	2,25 (0,87-4,47)		
Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa)							
[Martinowitz <i>et al.</i> , 2015]	13	Moy: 55	1 X sem.	4,35 (ND)	ND	46,2	259-336
[Santagostino <i>et al.</i> , 2016]*	40	40,3	1 X sem.	1,24 [†] (1,780)	0 (0-1,87)	25	269
	7	Prévue: 75	10 jrs	0,82 [†] (1,195)	0 (0-1,78)		240
	21	Prévue: 75	14 jrs	1,96 [†] (2,653)	1,08 (0-2,7)		386

Abbréviations: EIQ : espace interquartile; jrs : jours; méd: dose médiane; moy: dose moyenne; N: nombre de patients; ND: non disponible; TSA: taux de saignement annualisé; X sem.: fois par semaine.

* Étude pivot.

† Donnée tirée de la revue systématique d'Iorio et collaborateurs [2017] ou celle de Davis et collaborateurs [2019].

‡ Valeurs minimum et maximum.

§ Les données de suivis ont été multipliées par 7 pour obtenir la valeur hebdomadaire et par 30,417 pour obtenir la valeur mensuelle.

¶ Valeur pour toute la cohorte.

Tableau 14. Efficacité hémostatique des comparateurs lors de la résolution des épisodes de saignement

Référence	N	Réponse hémostatique efficace *, % (nombre de saignement)	Dose médiane par injection, UI/kg (étendue)	Injections par saignement, %			
				1	2	3	≥ 4
BeneFIX ^{MC} (nonacog alfa)							
[Roth <i>et al.</i> , 2001]	55	90,9 (1633/1796)	Moy: 40,8 [†] (ND)	80,9	11,6	3,6	3,9
[Shapiro <i>et al.</i> , 2005]	54	94,1 (938/997)	62,70 (8,20-292,00)	75,0	14,9	5,4	4,6
[Lambert <i>et al.</i> , 2007]	20	85,3 [†] (81/95)	87,4 (30,3-147,2)	81,1	11,6	4,2	3,2
[Kavakli <i>et al.</i> , 2016]	25	88,4 [†] (448/507)	50 (24-83)	82,1	13,6	1,8	2,6
Rixubis ^{MC} (nonacog gamma)							
[Windyga <i>et al.</i> , 2014b]	59	96,0 (239/249)	62,29 [§] (25,5-372,1)	61,4	23,3	15,3	
[Solano Trujillo <i>et al.</i> , 2014]	32	≥ 12 ans : 94,8 (ND)	ND	ND	ND	ND	ND
	12	< 12 ans : 100 (ND)	ND	ND	ND	ND	ND
[Urasinski <i>et al.</i> , 2015]	23	96,2 (25/26)	Moy: 94,4 [§] (ÉT: 52,41)	88,5		11,5	
Alprolix ^{MC} (eftrénonacog alfa)							
[Powell <i>et al.</i> , 2013]	123	ND	46,07 (EIQ: 32,86-57,03)	90,4	6,9	2,7	0
[Fischer <i>et al.</i> , 2017]	30	78,3 [†] (47/60)	68,2 (EIQ: 50,9-126,2)	75	17	8	
[Pasi <i>et al.</i> , 2017]	92	≥ 12 ans : ND	46,2 (EIQ: 33,3-60,0)	87,3	9,9	2,8	
	17	< 12 ans : ND	57,8 (EIQ: 43,2-74,9)	80	15	5	
Idelvion ^{MC} (albutrepenonacog alfa)							
[Martinowitz <i>et al.</i> , 2015]	17	96,5 (82/85)	Moy: 62 (ND)	95,3	4,7	0	0
[Kenet <i>et al.</i> , 2016]	27	96,2 (100/104)	ND	88,7	8,5	2,8	
[Santagostino <i>et al.</i> , 2016]	63	94,1 (337/358)	ND	93,6	5,0	1,4	

Abréviations : EIQ : espace interquartile; ÉT : écart-type; moy : moyenne; N : nombre de patients; ND : non disponible.

* Les réponses hémostatiques avec un score d'excellent ou de bon ont été jugées satisfaisantes par les auteurs. Les valeurs n'excluent pas les données manquantes.

† Efficacité hémostatique de la première injection seulement.

‡ Valeur calculée par l'INESSS à partir des données présentées dans l'étude.

§ Dose totale jusqu'à l'arrêt du saignement.

Tableau 15. Efficacité des comparateurs lors de la prise en charge périopératoire

Référence	N ^{bre} de patients / N ^{bre} de chirurgies	Efficacité hémostatique, % (nombre de chirurgie)	Dose moyenne totale, UI/kg (étendue)	Échecs et transfusions
BeneFIX ^{MC} (nonacog alfa)				
[Roth <i>et al.</i> , 2001]	20/27	98* (ND)	66,25* (13,8-169,0) [§]	-
[Ragni <i>et al.</i> , 2002]	28/Min: 13; Maj: 23	94,4 [†] (34/36)	Pré: 63,1 (ND); Post: ND	3 cas de transfusion
[Shapiro <i>et al.</i> , 2005]	23/30	96,7 (29/30)	89,87* (29,30-260,00) [¶]	-
Rixubis ^{MC} (nonacog gamma)				
[Windyga <i>et al.</i> , 2014a]	Min : 3/3 Maj : 11/11	Min : 100 (3/3) Maj : 100 (11/11)	Min : 291 (55-601) Maj : 1265 (415-2965)	4 cas de perte de sang excessive
Alprolix ^{MC} (eftrénonacog alfa)				
[Powell <i>et al.</i> , 2015; Powell <i>et al.</i> , 2013]	Min : 13/15 Maj : 12/14	Min : 73,3 [†] (11/15) Maj : 100 (14/14)	Min : ND [‡] (39,7-103,6) Maj : 656,0 (261,1-1348,7)	Maj : 2 cas de transfusion de globules rouges et 1 cas de PC
[Pasi <i>et al.</i> , 2017]	Maj : 8/15	Maj : 93,3 [†] (14/15)	Maj : ND (60,6-152,3*)	-
Idelvion ^{MC} (albutrepenonacog alfa)				
[Négrier <i>et al.</i> , 2016]	8/9 (OP) 12/12 (non OP)	100 (9/9) 100 (12/12)	386,7 (295,5-506,7) ND	1 cas de perte de sang excessif, 2 cas de transfusion de globules rouges -

Abréviations : kg : kilogramme; maj : chirurgie majeure; min : chirurgie mineure; N^{bre} : nombre; ND : non disponible; OP : chirurgie orthopédique; PC : plasma congelé; pré : dose préopératoire; post : doses postopératoires; UI : unité internationale.

* Valeur par injection et non par intervention chirurgicale.

[†] Les interventions pour lesquelles aucun résultat d'efficacité n'a été rapporté ont été incluses dans le total.

[‡] La plupart des sujets ont reçu une seule dose préopératoire.

[§] Nombre d'injections médian (10,00) et moyen (21,60), distribution (1-96) et écart-type (26,53).

[¶] Nombre d'injections médian (6) et moyen (9,00), distribution (1-40) et écart-type (8,55).

Tableau 16. Effets indésirables des FIXr rapportés dans les monographies (nombre de cas et pourcentage)

Classification MedDRA	Terme MedDRA privilégié	Nonacog alfa N = 287	Nonacog gamma* N = 99	Efrénonacog alfa N = 153	Albutrepenonacog alfa† N = 107
Affections du système nerveux	Céphalées	66 (23)	-	2 (1,3)	2 (1,9)
	Étourdissements	9 (3,1)	-	1 (0,7)	1 (0,9)
	Dysgueusie	4 (1,4)	1 (1,0)	1 (0,7)	-
	Somnolence	2 (0,7)	-	-	-
	Tremblements	1 (0,3)	-	-	-
Affections gastro-intestinales	Paresthésie orale	-	-	2 (1,3)	-
	Mauvaise haleine	-	-	1 (0,7)	-
	Vomissements	35 (12,2)	-	-	-
	Nausées	21 (7,3)	-	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	-	-	1 (0,7)	-
	Douleur au point de perfusion	6 (2,1)	-	1 (0,7)	-
	Pyrexie	69 (24)	-	-	-
	Réaction au point de perfusion	6 (2,1)	-	-	-
	Malaises thoraciques	4 (1,4)	-	-	-
	Frissons	2 (0,7)	-	-	-
Affections cardiaques	Palpitations	-	-	1 (0,7)	-
	Tachycardie	2 (0,7)	-	-	-
Affections du rein et des voies urinaires	Uropathie obstructive	-	-	2 (1,3)	-
	Hématurie	-	-	1 (0,7)	-
	Colique rénale	-	-	1 (0,7)	-
	Infarctus rénal	1 (0,3)	-	-	-
Affections vasculaires	Hypotension	3 (1)	-	1 (0,7)	-
	Bouffées vasomotrices	4 (1,4)	-	-	-
	Phlébite	3 (1)	-	-	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	-	-	1 (0,7)	-
Troubles oculaires	Troubles visuels	2 (0,7)	-	-	-
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	55 (19,2)	-	-	-
	Détresse respiratoire	1 (0,3)	-	-	-
Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruption cutanée	27 (9,4)	-	-	1 (0,9)
	Urticaire	13 (4,5)	-	-	-
	Eczéma	-	-	-	1 (0,9)
	Prurit	-	-	-	-
Infections et infestations	Cellulite au point de perfusion	2 (0,7)	-	-	-
Troubles sanguins et lymphatiques	Inhibition du facteur IX	4 (1,4)	-	-	-
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	19 (6,6)	-	-	1 (0,9)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs aux extrémités	-	1 (1,0)	-	-
Investigations	Test positif de détection des anticorps à la furine	-	2 (2,0)	-	-

Sources : [CSL Behring Canada Inc, 2019; Bioerativ Canada Inc, 2018; Shire Pharma Canada ULC, 2018; Pfizer Canada Inc, 2017].

* Les effets indésirables rapportés sont seulement ceux qui sont survenus chez ≥ 1 % des sujets.

† Les effets indésirables rapportés sont seulement ceux qui sont survenus chez $\geq 0,5$ % des sujets.

Tableau 17. Effets indésirables des comparateurs* rapportés en pharmacovigilance

Effets indésirables	BeneFIX^{MC} (nonacog alfa)	Rixubis^{MC} (nonacog gamma)	Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa)
Récupération insuffisante du facteur IX	X		
Effet thérapeutique insuffisant	X		
Apparition d'inhibiteurs	X		X
Anaphylaxie	X		X
Œdème laryngé et/ou œdème de Quincke	X		
Cyanose	X		
Dyspnée	X	X	
Hypotension	X		
Vision floue	X		
Thrombophlébite périphérique	X		
Thrombose veineuse profonde	X		
Hypersensibilité		X	X
Prurit / Urticaire / Éruption cutanée		X	

Sources : [Bioverativ Canada Inc, 2018; Shire Pharma Canada ULC, 2018; Pfizer Canada Inc, 2017].

* Aucune donnée de pharmacovigilance n'a été relevée pour Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa).

ANNEXE F. ANALYSE PRIMAIRE DES DONNÉES DU QUESTIONNAIRE DE LA SCH

L'objectif de cette analyse a été de s'assurer que les intérêts, les besoins et la perspective des personnes atteintes d'hémophilie B et de leurs proches soient pris en considération dans cette évaluation. Une première collecte de données a été réalisée par la société canadienne d'hémophilie (SCH) à l'aide d'un sondage en ligne destiné aux patients atteints d'Hémophilie B entre le 1er et le 31 novembre 2019. Le sondage a été publicisé par la SCH via son site Web, des courriels, Facebook et Twitter. Un total de 23 répondants provenant de sept provinces a participé au sondage. Parmi ceux-ci, 16 sont atteints d'hémophilie grave, quatre d'hémophilie modérée et trois d'hémophilie légère. L'analyse secondaire des données issues du sondage a été réalisée par l'INESSS et a mené à l'élaboration de courtes synthèses narratives, intégrant les thèmes importants.

ANNEXE G. PROCESSUS DE FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le Groupe d'expert en produits sanguins stables et du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI).

Gestion des conflits d'intérêts

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs. L'ensemble des membres des comités et des collaborateurs au dossier ont déclaré les intérêts personnels ainsi que les activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans des situations propices aux conflits d'intérêts et de rôles. Les conflits déclarés, divulgués dans les pages liminaires du présent document, ont été évalués.

RÉFÉRENCES

- AEM-EMA. REFIXIA : EPAR - Public assesement report. London, United Kingdom : 2017. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/refixia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Bioverativ Canada Inc. Alprolix^{MC} - Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. 2018. Disponible à : <http://products.sanofi.ca/fr/alprolix.pdf>.
- 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.
- Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124(26):3880-6.
- CSL Behring Canada Inc. Idelvion^{MC} - Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). 2019. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf>.
- Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ* 2019;22(10):1014-21.
- 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.
- Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia* 2017;23(1):67-76.
- Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(2):268-76.
- Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017;4(2):e75-e82.
- Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. *J Med Econ* 2017;20(4):337-44.
- Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in

- patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2016;22(3):381-8.
- Kenet G, Chambost H, Male C, Lambert T, Halimeh S, Chernova T, et al. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial. *Thromb Haemost* 2016;116(4):659-68.
- Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007;13(3):233-43.
- Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 2015;21(6):784-90.
- Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16(3):460-8.
- Négrier C, Abdul Karim F, Lepatan LM, Lienhart A, Lopez-Fernandez MF, Mahlangu J, et al. Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia* 2016;22(4):e259-66.
- Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011;118(10):2695-701.
- Novo Nordisk. Clinical Trial Report, Trial ID: NN7999-3774 (Paradigm 5) - Confidential document. 2014.
- Novo Nordisk Canada Inc. Rebinyn - Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé (nonacog bêta pégol). Mississauga, Ontario 2017 .: Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042390.PDF.
- Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Nolan B, Perry DJ, Kulkarni R, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thromb Haemost* 2017;117(3):508-18.
- Pfizer Canada Inc. BeneFIX^{MC} - Facteur IX de coagulation (recombinant). 2017. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201710/BeneFIX_PM_FR.pdf.
- Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol* 2015;168(1):124-34.

- Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013;369(24):2313-23.
- Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL, Recombinant FIXSSG. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia* 2002;8(2):91-7.
- Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL, Recombinant Factor IXSG. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001;98(13):3600-6.
- Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016;127(14):1761-9.
- Santé Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes - Nutrition (ESCC). Ottawa 2015 :. Disponible à : http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&Id=201486.
- Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005;105(2):518-25.
- Shire Pharma Canada ULC. Rixubis^{MC} - Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), Nonacog gamma. 2018.
- Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, et al. Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 2014;20(5):674-81.
- Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia* 2015;21(2):196-203.
- Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014;20(3):398-406.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, et al. Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia* 2014a;20(5):651-8.
- Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients

with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <=2%) haemophilia B. Haemophilia 2014b;20(1):15-24.

Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm4). Thromb Res 2016;141:69-76.



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