INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JANVIER 2020

Vonvendi[MC] (facteur de von Willebrand recombinant) – Maladie de von Willebrand

Annexes complémentaires

Québec

Le présent document contient les annexes complémentaires au 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.
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, 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 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 Méthodologie 1
ANNEXE B Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études 5
ANNEXE C Données complémentaires 7
ANNEXE D Appréciation de la preuve 16
ANNEXE E Information sur les produits comparables inscrits à la Liste des produits du système du sang 17
ANNEXE F Processus de formulation des recommandations 21
RÉFÉRENCES 22

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 l'efficience 3
Tableau 3. Description et évaluation de la qualité des études cliniques pour le vonicog alfa 5
Tableau 4. Démographie des patients inclus dans les études cliniques 7
Tableau 5. Critères d'évaluation pour l'efficacité hémostatique dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 7
Tableau 6. Détails des saignements aux muqueuses dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 8
Tableau 7. Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique globale* et intraopératoire† dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 8
Tableau 8. Pertes de sang pendant l'intervention chirurgicale dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 8
Tableau 9. Doses et quantités requises de FvWr et FVIIIr pour le traitement des saignements lors de l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 9
Tableau 10. Nombre d'infusions par type de chirurgie* de FvWr et FVIIIr administrées avant, pendant et après les différentes chirurgies dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 9
Tableau 11. Consommation périopératoire de FvWr et FVIIIr dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 10
Tableau 12. Fréquence des effets indésirables dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 10
Tableau 13. Résultats au questionnaire [redacted]* pour l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 11
Tableau 14. Résultats au questionnaire* [redacted] pour l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 11
Tableau 15. Résultats au questionnaire [redacted] pour l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 12
Tableau 16. Résultats au questionnaire [redacted] pour l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019 12
Tableau 17. Cinétique d'apparition et de clairance des multimères de haut poids moléculaire du FvW suivant l'administration de FvWr chez un sujet de type 3 13

Tableau 18. Comparaison des données pharmacocinétiques du vonicog alfa administré avec le FVIIIr (Advate[MC]) et Humate-P[MC] dans l'étude de Mannucci et ses collaborateurs, 2013 14
Tableau 19. Mesure des niveaux de FVIII:C suivant une dose de vonicog seule ou avec du FVIIIr (Advate[MC]) chez des individus atteints de la forme sévère de la MvW dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015 15
Tableau 20. Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le FvWr 16
Tableau 21. Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* 17
Tableau 22. Détails des études d'efficacité pour Humate-P[MC] et Wilate[MC] 18
Tableau 23. Pertes de sang prévues et réelles lors d'interventions chirurgicales avec Humate-P[MC] dans une étude prospective de phase IV 20
Tableau 24. Effets indésirables représentant un risque significatif après l'administration de Humate-P[MC] rapportés dans une étude de pharmacovigilance de Kouides et ses collaborateurs, 2017 20

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Multimères de haut poids moléculaire et produits de dégradation du FvW par ADAMTS13 chez deux patients de type 3 13

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 (Annexe D). Les bases de données suivantes ont été interrogées : PubMed (NLM, Embase (Ovid), EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database (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.

1359 résultats avec les doublons. 1044 résultats sans les doublons. 546 résultats sans les résumés de conférence.

Tableau 1. Base de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid) **Date du repérage : juin 2019** **Limites : 2005- ; anglais, français**	
#1	exp *von Willebrand Diseases/
#2	(VWD OR (willebrand* ADJ (disease* OR disorder* OR syndrome*)) OR ((VWF OR willebrand*) ADJ4 (defect* OR deficiency OR deficit*))).ti,ab
#3	1 OR 2
#4	Recombinant Proteins/ OR von Willebrand Factor/tu
#5	(bax 111 OR bax111 OR haemate-p OR humate-p OR (recombinant ADJ4 willebrand factor) OR (recombinant ADJ protein*) OR rVWF OR veyvondi OR vonicog alfa OR vonicog alpha OR vonvendi OR wilate OR ((willebrand factor OR VWF) ADJ4 concentrate*)).ti,ab,kw
#6	4 OR 5
#7	(operat* OR perioperat* OR presurgical* OR surger* OR surgi*).ti,ab
#8	(assess* OR care OR control OR intervention* OR manag* OR recommendation* OR therap* OR treatment* OR treating).ti,ab
#9	Treatment Outcome/
#10	(adequa* OR ameliorat* OR appropriat* OR attenuat* OR avoid* OR benefi* OR best OR better OR choice OR compar* OR decreas* OR effective* OR efficacious OR efficacy OR efficien* OR eliminat* OR encourag* OR enhanc* OR evidence OR facilitat* OR gain* OR good OR great* OR helpful* OR improv*OR increas* OR innocuity OR innocuous* OR low-cost* OR positive OR potential* OR prefarable OR prevent* OR promis* OR protective* OR "quality of life" OR recommend* OR reduc* OR reliab* OR safe* OR secur* OR success* OR tolera* OR useful* OR utility OR valuable OR "value of information" OR viable OR warrant*).ti,ab
#11	9 OR 10
#12	Budgets/ OR exp "Costs and Cost Analysis"/ OR exp Decision Theory/ 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/
#13	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 pathway*) OR copayment* OR co-payment* 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 markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR save money OR saves OR saving money OR savings OR sensitivity analys* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 money) OR "willingness to pay").tw,hw,sh
#14	12 OR 13
#15	Choice Behavior/ OR Decision Making/ OR Patient-Centered Care/ OR Patient Participation/ OR Patient Preference/ OR Patient Satisfaction/
#16	((client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*) ADJ3 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR

	opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*)).ti,ab
#17	15 OR 16
#18	3 AND 6
#19	18 AND (7 OR 8 OR 11 OR 14 OR 17)
#20	Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)
#21	19 NOT 20
Embase (Ovid) Date du repérage : juin 2019 Limites : 2005- ; anglais, français	
#1	*von Willebrand Disease/
#2	(idem à l'item #2 au tableau de MEDLINE)
#3	(idem à l'item #3 au tableau de MEDLINE)
#4	Blood Clotting Factor 8 Plus von Willebrand Factor/ OR Recombinant Protein/ OR Recombinant von Willebrand Factor/ OR von Willebrand Factor/dt
#5	(idem à l'item #5 au tableau de MEDLINE)
#6	(idem à l'item #6 au tableau de MEDLINE)
#7	(operat* OR perioperat* OR presurgical* OR surger* OR surgi*).ti,ab
#8	(idem à l'item #8 au tableau de MEDLINE)
#9	Clinical Outcome/ OR Treatment Outcome/
#10	(idem à l'item #10 au tableau de MEDLINE)
#11	(idem à l'item #11 au tableau de MEDLINE)
#12	Budget/ OR Cost/ OR Drug Cost/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR Economic Model/ OR Economics/ OR Economics, Medical/ OR Economics, Pharmaceutical/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR Markov Chain/ OR Monte Carlo Method/ OR Pharmacoeconomics/ OR Statistical Model/
#13	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 pathway*) OR copayment* OR co-payment* 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 markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economics* 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
#14	(idem à l'item #14 au tableau de MEDLINE)
#15	exp Patient Attitude/ OR Patient Decision Making/ OR Patient Reported Outcome/ OR Shared Decision Making/
#16	((client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*) ADJ3 (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experience OR experiences OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR wish*)).ti,ab
#17	(idem à l'item #17 au tableau de MEDLINE)
#18	(idem à l'item #18 au tableau de MEDLINE)
#19	(idem à l'item #19 au tableau de MEDLINE)
#20	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
#21	(idem à l'item #21 au tableau de MEDLINE)
EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : juin 2019 Limites : 2005- ; anglais, français	
#1	(VWD OR (willebrand* ADJ (disease* OR disorder* OR syndrome*)) OR ((VWF OR willebrand*) ADJ4 (defect* OR deficiency OR deficit*))).ti,ab,kw
#2	(bax 111 OR bax111 OR haemate-p OR humate-p OR (recombinant ADJ4 willebrand factor) OR (recombinant ADJ protein*) OR rVWF OR veyvondi OR vonicog alfa OR vonicog alpha OR vonvendi OR wilate OR ((willebrand factor OR VWF) ADJ4 concentrate*)).mp
#3	1 AND 2

Abréviations : ***** troncature à la fin d'un mot; * sujet principal devant un descripteur; **/** descripteur; **/dt** qualificatif de descripteur Drug Therapy; **/ec** qualificatif de descripteur Economics; **/tu** qualificatif de descripteur Therapeutic Use; **exp** descripteur et ses termes spécifiques; **ADJ** proximité entre 2 mots dans l'ordre indiqué; **ADJ*n*** proximité entre 2 mots avec un maximum de *n* mots entre eux peu importe l'ordre; **.ab** résumé; **.fs** qualificatif de descripteur attaché à n'importe quel descripteur; **.hw** mot-clé de descripteur; **.kw** (Medline) terme exact de l'auteur; **.kw** (Embase) mot-clé de terme de l'auteur; **.kw** (CDSR) descripteur; **.mp** plusieurs champs par défaut; **.sh** descripteur; **.ti** titre; **.tw** combinaison de champs textes.

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 l'efficience

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	▪ Patients atteints de la maladie de von Willebrand	▪ patients atteints de la MvW acquise
Intervention	▪ Traitement des épisodes de saignement et de la prophylaxie périopératoire par Vonvendi (vonicog alfa, BAX 111, facteur de von Willebrand recombinant) ▪ Prophylaxie à long terme	▪ Tous les autres produits du système du sang ou médicaments
Comparateur	▪ Autres produits contenant du facteur de von Willebrand, recombinant ou non (Humate-P[MC] et Wilate[MC])	▪ Haemate-P[MC]
Résultats d'intérêt	▪ Efficacité ▪ Innocuité ▪ Qualité de vie ▪ Efficience	
Temporalité	Aucune durée limitée de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune limite	
Période de recherche	Aucune limite	
Type de publication	▪ 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.	▪ Éditoriaux; ▪ Résumés; ▪ Études de cas; ▪ Affiches et résumés de conférences; ▪ Études *in vitro*; ▪ 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 2005 à 2019, trois publications issues de trois études cliniques ont été repérées. Celles-ci présentaient des résultats d'efficacité et d'innocuité pour Vonvendi[MC] (facteur de von Willebrand recombinant ou FvWr).

Dans l'étude de phase I [Mannucci *et al.*, 2013], des données de pharmacocinétique, de tolérance et d'innocuité du vonicog alfa ont été récoltées chez 32 individus atteints de la MvW (29 de type 3 et 3 de type 1 sévère). Dans cette étude, les auteurs ont également comparé l'innocuité du vonicog alfa/FVIIIr (Advate[MC]) avec un concentré dérivé du plasma, Humate-P, en réalisant une étude croisée randomisée en double aveugle chez 25 de ces patients (22 de type 3 et 3 de type 1 sévère).

L'étude pivot est une étude de phase III [Gill *et al.*, 2015], partiellement randomisée, internationale et ouverte dans laquelle l'innocuité et l'efficacité du FvWr ont été évaluées. Un total de 37 individus (54,1% de femmes) atteints de la maladie de von Willebrand

(MvW) et âgés de 18 à 64 ans ont été inclus dans l'étude. Parmi ceux-ci, 22 ont reçu au moins un traitement de FvWr lors de deux périodes cumulatives de 6 mois chacune.

Une autre étude de phase III, observationnelle, internationale et ouverte s'intéressait à l'utilisation du FvWr lors de la gestion des saignements périopératoires reliés aux chirurgies mineures, majeures et buccales chez 15 individus (53,3% de femmes) âgés de 20 à 70 ans [Peyvandi *et al.*, 2019].

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 évènements indésirables a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs avec l'aide de l'outil Downs & Black (études observationnelles).

Tableau 3. Description et évaluation de la qualité des études cliniques pour le vonicog alfa

Données cliniques	Devis	Population* et traitements	Résultats principaux	Qualité	Commentaires
Mannucci *et al.*, 2013 NCT00816660	Étude internationale de phase I, croisée, randomisée en double aveugle avec Humate-P pour évaluer la PK et la tolérance.	N=32 (46,9% ♀) de 18 à 60 ans; Patients atteints de la MvW de type 1 sévère et 3; Durée du suivi : 31 ± 2 jours **Étude de tolérance** Escalade des doses de FvWr : 2,5, 7, 20 et 50 UI/kg avec du FVIIIr (ratio 1,3:1); **Étude de PK** Comparaison entre une dose de vonicog alfa [50 UI/kg de FvWr + 38,5 UI/kg de FVIIIr] et une dose de Humate-P^{MC} [50 UI/kg FvW + 25 UI/kg FVIII]	▪ Tolérance§; ▪ Innocuité§; ▪ Données de PK comparées avec un concentré de FvW/FVIII dérivé du plasma.	Qualité très faible selon Downs & Black	▪ Nombre très faible de patients. ▪ Aucun individu de type 2. ▪ L'objectif de la randomisation est flou.
Gill *et al.*, 2015 NCT01410227	Étude de phase III, internationale, à 4 bras en parallèle avec une randomisation en simple insu dans 2 bras.	N=37† (54,1% ♀) de 18 à 65 ans; Patients atteints de la MvW de type 1 et 2A sévère ainsi que 2N et 3; ≥1 traitement avec FvW dans les 12 mois précédant l'étude. Durée du suivi : 12 mois **Bras randomisés** Bras 1 (50 UI/kg) : PK, croisement FvWr + FVIIIr ou placebo suivi de 12 mois de traitement sur demande; Bras 2 (50 UI/kg) : PK, croisement FvWr + FVIIIr ou placebo; **Bras non-randomisés** Bras 3 (80 UI/kg): PK, traitement sur	▪ Nombre de patients dont le score moyen d'efficacité hémostatique était < 2,5§; ▪ Nombre d'épisodes de saignement avec une efficacité hémostatique excellente ou bonne; ▪ Nombre d'infusions et doses de FvWr + FVIIIr et FvWr requises par saignement; ▪ Données de PK; ▪ Innocuité.	Qualité très faible selon Downs & Black	▪ Nombre très faible de patients. ▪ Seulement 22 individus inclus dans l'analyse d'efficacité. ▪ Aucun individu de type 1, 2B ou 2M inclus dans l'analyse de l'efficacité et de l'innocuité. ▪ Résultat primaire évalué par l'investigateur. ▪ Aucune comparaison directe ou groupe contrôle.

		demande pendant 12 mois; <u>Bras 4 (40-80 UI/kg) :</u> traitement sur demande pendant 12 mois			
Peyvandi *et al.*, 2019 NCT02283268	Étude de phase III, internationale, ouverte, simple bras.	N=15 (53,3% ♀) de 18 à 70 ans; Patients atteints de la MvW de types 1 et 2A sévère, 2B, 2N, et 3 sans inhibiteur. Durée du suivi postopératoire: 14 jours **12-24h pré-chirurgie** 40-60 UI/kg FvWr pour obtenir FVIII ≥ 30% (chirurgie mineure ou orale) ou ≥ 60% (chirurgie majeure); **1-2h avant l'intervention puis pendant et après la chirurgie :** Injection de FvWr seulement si les niveaux cibles de FVIII sont atteints, autrement injection de FvWr + FVIIIr.	▪ Effet hémostatique global (échelle à quatre points)§; ▪ Effet hémostatique pendant la chirurgie (échelle à quatre points); ▪ Perte de sang anticipée versus réelle; ▪ Évènements indésirables; ▪ Données de PK.	Qualité très faible selon Downs & Black	▪ Nombre très faible de patients. ▪ Aucun individu de type 2N. ▪ Un seul individu de type 2B et un seul de type 2M. ▪ Résultat primaire évalué par l'investigateur. ▪ Aucune comparaison directe ou groupe contrôle.

Abréviations : FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; kg : kilogrammes; MvW : maladie de von Willebrand; PK : pharmacocinétique; pdFVIII : facteur VIII dérivé du plasma humain; pdFvW : facteur de von Willebrand dérivé du plasma humain; UI : unités internationales.
* Les détails sur le nombre de patients de chaque type de MvW sont disponibles à l'Annexe C, tableau 4.
† 22 individus ont vécu au moins un épisode de saignement et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité hémostatique du produit.
§ Paramètre d'évaluation primaire ou coprimaire.

ANNEXE C DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

Caractéristiques des patients

Tableau 4. Démographie des patients inclus dans les études cliniques

	Mannucci *et al.*, 2013	Gill *et al.*, 2015	Peyvandi *et al.*, 2019	Nombre total d'individus inclus dans les analyses d'efficacité
N[bre] d'individus	32	37†	15	37
N[bre] de femmes (%)	15 (46,9)	20 (54,1)	8 (53,3)	ND
Âge, médiane (distribution)	33 (18-60)	37 (18-64)	40 (20-70)	ND
Type de MvW, Nbre (%)				
Type 1 sévère	3 (9,3)	2 (5,4)	3 (20,0)	3 (8,1)
Type 2A	0	5 (13,5)	2 (13,3)	6 (16,2)
Type 2B	0	0	1 (6,7)	1 (2,7)
Type 2M	0	0	1 (6,7)	1 (2,7)
Type 2N	0	1 (2,7)	0	1 (2,7)
Type 3	29 (90,6)	29 (78,4)	8 (53,3)	25 (67,6)

Sources : Peyvandi *et al.*, 2019; Gill *et al.*, 2015; Mannucci *et al.*, 2013.
Abréviations : MvW : maladie de von Willebrand; N[bre] : nombre; ND : non disponible.
* 33 individus uniques répondaient aux critères d'admission, mais 32 ont été traités avec le FvWr lors de l'étude.
† Seulement 22 individus ont été inclus dans l'évaluation de l'efficacité hémostatique du FvWr, soit 4 type 2A, 1 type 2N et 17 type 3).

Efficacité hémostatique

Tableau 5. Critères d'évaluation pour l'efficacité hémostatique dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Score	Critères du traitement d'un épisode de saignement	
	Mineur ou modéré	Majeur
Excellent (1 point)	Nombre d'infusions requises ≤ nombre d'infusions estimées pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.	Nombre d'infusions requises ≤ nombre d'infusions estimées pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.
Bon (2 points)	1 à 2 infusions de plus que prévu sont requises pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.	< 1,5 fois plus d'infusions que prévu sont requises pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.
Modéré (3 points)	≥ 3 infusions de plus que prévu sont requises pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.	≥ 1,5 fois plus d'infusions que prévu sont requises pour traiter ce type de saignement. Aucune administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW n'est requise.
Aucun (4 points)	Saignement sévère incontrôlé ou intensité du saignement inchangé. Administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW est requise.	Saignement sévère incontrôlé ou intensité du saignement inchangé. Administration additionnelle de produit contenant un facteur de coagulation ou un FvW est requise.

Source : Gill *et al.*, 2015.
Abréviations : FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant.

Tableau 6. Détails des saignements aux muqueuses dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Catégories	N^bre^ d'épisodes de saignement	N^bre^ total d'infusions	Score d'efficacité hémostatique	
			Excellent*, % (ratio)	Bon*, % (ratio)
Total*	100	113	98,0% (98/100)	2% (2/100)
Ménorragie	32	37	96,9% (31/32)	3,1% (1/32)
Épistaxis	42	43	97,6% (41/42)	2,4% (1/42)
Cavité buccale	26	33	100 % (26/26)	-

Source : Gill *et al.*, 2015.
Abréviations : FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; N^bre^ : nombre.
* Certaines valeurs ont été calculées par l'INESSS.

Tableau 7. Critères d'évaluation de l'efficacité hémostatique globale* et intraopératoire† dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

Score	Description
Excellent	L'hémostase obtenue avec le FvWr, avec ou sans FVIIIr, était aussi bonne ou meilleure que celle prévue pour ce type de procédure chirurgicale chez un individu avec une hémostase normale.
Bon	L'hémostase obtenue avec le FvWr, avec ou sans FVIIIr, était probablement aussi bonne que celle prévue pour ce type de procédure chirurgicale chez un individu avec une hémostase normale.
Modéré	L'hémostase obtenue avec le FvWr, avec ou sans FVIIIr, était clairement sous-optimale pour le type de procédure effectuée, mais elle s'est tout de même maintenue sans recourir à un changement de concentré de FvWr.
Aucun	Le patient a connu un saignement incontrôlé qui est le résultat d'une réponse thérapeutique inadéquate malgré le dosage approprié, nécessitant l'utilisation d'un autre concentré de FvWr.

Source : Peyvandi *et al.*, 2019.
Abréviations : FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant.
* Évalué par l'investigateur.
† Évalué par le chirurgien.

Tableau 8. Pertes de sang pendant l'intervention chirurgicale dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

Paramètre	Perte sanguine réelle, ml	Perte sanguine prédite, ml*	Perte sanguine réelle relativement à celle prédite†, %
Chirurgie mineure			
N^bre^ d'individus	4	4	1
Moyenne (ÉT)	0 (0)	2,5 (5)	0 (ND)
Médiane (distribution)	0 (0-0)	0 (0-10)	ND (0-0)
Chirurgie majeure			
N^bre^ d'individus	10	9	9
Moyenne (ÉT)	127 (209)	153 (186)	69 (34)
Médiane (distribution)	55 (5-700)	50 (10-600)	50 (30-117)
Chirurgie de la cavité buccale			
N^bre^ d'individus	1	1	1
Moyenne (ÉT)	145 (ND)	100 (ND)	145 (ND)
Médiane (distribution)	ND (145-145)	ND (100-100)	ND (145-145)
Total			
N^bre^ d'individus	15	14	11
Moyenne (ÉT)	94 (178)	106 (162)	70 (45)
Médiane (distribution)	50 (0-700)	50 (0-600)	50 (0-145)

Source : Peyvandi *et al.*, 2019.
Abréviations : ÉT : écart-type; ml : millilitre; N^bre^ : nombre; ND : non disponible.
* La perte de sang prédite n'a pas été collectée chez un patient.
† La perte de sang prédite n'a pas été collectée chez un patient et était de 0 pour trois patients.

Consommation de produit

Tableau 9. Doses et quantités requises de FvWr et FVIIIr pour le traitement des saignements lors de l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

	Dose médiane de FvW:RCo, UI/kg (distribution)	Dose médiane de FVIIIr (Advate[MC]), UI/kg (distribution)
Total	46,5 (ND)	33,6 (ND)
Sous types de MvW		
Type 2A	50,2 (32,9-90,2)	32,5 (23,7-38,6)
Type 2N	54,3 (54,3-54,3)	ND*
Type 3	48,2 (23,8-184,9)	33,6 (16,6-129,3)
Sévérité du saignement		
Mineur	43,3 (25,2-158,2)	33,5 (17,6-86,2)
Modéré	52,7 (23,8-184,9)	36,9 (16,6-129,3)
Majeur/sévère	100,0 (57,5-135,0)	39,0 (25,0-42,3)
Inconnu	33,4 (33,1-33,8)	23,3 (23,1-23,6)
Site du saignement†		
Articulation	48,2 (23,8-139,6)	34,9 (16,6-129,3)
Gastro-intestinal	60,0 (53,6-121,1)	33,2 (19,3-49,4)
Muqueuses (total)	43,3 (23,8-184,9)	30,6 (16,6-61,3)
Ménorragie	43,3 (39,9-95,1)	30,6 (28,1-61,3)
Épistaxis	40,4 (23,8-90,2)	28,7 (16,6-49,3)
Cavité buccale	50,2 (23,8-184,9)	36,9 (16,6-51,9)
Autres§	52,2 (25,2-184,9)	36,8 (17,6-86,2)
Nature du saignement		
Spontanés	46,5 (23,8-184,9)	33,6 (16,6-86,2)
Traumatiques	51,9 (25,2-139,6)	35,8 (17,6-129,3)
Inconnus	125,5 (125,5-125,5)	50,3 (50,3-50,3)

Source : Gill *et al.*, 2015.
Abréviations : FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; MvW : maladie de von Willebrand; N[bre] : nombre; ND : non disponible.
* La dose actuelle n'a pas pu être calculée par les investigateurs en raison d'un numéro de lot inconnu.
† Inclut des saignements à plusieurs sites à la fois chez le même individu.
§ Autres : inclut les tissus mous et les saignements superficiels.

Tableau 10. Nombre d'infusions par type de chirurgie* de FvWr et FVIIIr administrées avant, pendant et après les différentes chirurgies dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

Type de chirurgie	Préopération†	Intraopération	Postopération	Total
Vonicog alfa				
Mineure (N = 4)	8	0	4	12
Majeure (N = 10)	20	0	67	87
Buccale (N = 1)	2	1	2	5
Total (N = 15)	30	1	73	104
FVIIIr				
Mineure (N = 4)	0	0	1	1
Majeure (N = 10)	3§	0	6	9
Buccale (N = 1)	0	1	0	1
Total (N = 15)	3	1	7	11

Source : Peyvandi *et al.*, 2019.
* Certaines valeurs ont été déduites par l'INESSS à l'aide des informations présentées dans le texte ainsi que celles présentes aux tableaux 4, 5 et 6 de la publication.
† Tous les patients ont reçu deux doses de FvWr avant leur chirurgie : la première entre 12 et 24h avant l'intervention et la seconde de 1 à 2h préchirurgie.
§ Les trois infusions de FVIIIr ont été administrées chez trois individus atteints du type 3 de la MvW.

Tableau 11. Consommation périopératoire de FvWr et FVIIIr dans l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

	Type de chirurgie			
	Mineure (N = 4)	**Majeure (N = 10)**	**Cavité buccale (N = 1)**	**Total (N = 15)**
N[bre] de jours d'exposition au FvWr, médiane (distribution)	3 (2-4)	6,5 (4-15)	4	6 (2-15)
Doses de FvWr utilisées (UI/kg)				
Dose totale, médiane (distribution)	119,9 (63,8-217,3)	307,6 (125,2-648,4)	108,4	220,4 (63,8-648,4)
N[bre] total d'infusions*, médiane (distribution)	3 (2-4)	7,5 (4-15)	5	6 (2-15)
Dose 12-24h avant chirurgie, médiane (distribution)	57,2 (55,0-59,9)	49,3 (37,4-57,6)	36,1	55,0 (36,1-59,9)
Dose 1-2h avant chirurgie, médiane (distribution)	39,3 (8,0-46,4)	37,6 (15,7-82,7)	18,1	35,8 (8,0-82,7)
Dose intraopération, médiane (distribution)	0	0	18,1	18,1
Dose postopération, médiane (distribution)	79,3 (42,8-115,9)	214,8 (47,7-533,3)	36,1	189,8 (36,1-533,3)
Doses de FVIIIr (Advate[MC]) utilisées† (UI/kg)				
Dose totale, médiane (distribution)	17,4 (ND)	14,5 (7,6-42,3)	8,1 (ND)	14,5 (7,6-42,3)
Dose 1-2h avant chirurgie, médiane (distribution)	0 (0-0)	22,8 (14,5-42,3)	0	22,8 (14,5-42,3)
Dose postopération, médiane (distribution)	0 (0-17,4)	7,6 (7,6-15,2)	0	7,6 (7,6-17,4)

Source : Peyvandi *et al.*, 2019.
Abréviations : h : heure; kg : kilogramme; N[bre] : nombre; ND : non disponible; UI : unité internationale.
* Inclut les doses avant (12-14h et 1-2h), pendant et après la chirurgie.
† Données calculées par l'INESSS à l'aide des valeurs présentées dans le tableau 4 de l'étude.

Innocuité

Tableau 12. Fréquence des effets indésirables dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Effets indésirables	**N[bre] d'individus (%) (N = 37)**	**N[bre] d'infusions (%) (N = 318)**
Effets indésirables rapportés†, N[bre]	ND	125 (ND
Tachycardie	1 (2,7) ‡	1 (0,3)
Paresthésie du site d'infusion	1 (2,7) ‡	1 (0,3)
Inconfort à la poitrine*	1 (2,7) §	1 (0,3)
Prurit (démangeaisons) généralisé	1 (2,7)	1 (0,3)
Chaleurs	1 (2,7)	1 (0,3)
Dysgueusie (altération du goût)	1 (2,7) ‡	1 (0,3)
Augmentation de la fréquence cardiaque*	1 (2,7)§	1 (0,3)
Inversion de l'onde T sur l'électrocardiogramme	1 (2,7)	1 (0,3)

Source : Gill *et al.*, 2015.
Abréviations : N[bre] : nombre.
* Une augmentation du rythme cardiaque et un inconfort à la poitrine ont été simultanément rapportés chez un individu ayant un historique de réponse allergique lors de l'administration de cryoprécipités et de concentré de FvW dérivé du plasma humain.
† Les 8 effets indésirables ont été rapportés chez 5 sujets suite à une injection (‡ et § effets indésirables rapportés pour le même individu)

Qualité de vie

Tableau 13. Résultats au questionnaire [redacted]* pour l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Domaines	Valeur de base		Après 6 mois sous traitement		Après 12 mois sous traitement	
	Moyenne (ÉT)	N	Moyenne (ÉT)	N	Moyenne (ÉT)	N
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : données confidentielles fournies par le fabricant.
Abréviations : ÉT : écart-type; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; N : nombre de patients.
* [redacted]

Tableau 14. Résultats au questionnaire* [redacted] pour l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Domaines	Valeur de base		Après 6 mois sous traitement		Après 12 mois sous traitement	
	Moyenne (ÉT)	N	Moyenne (ÉT)	N	Moyenne (ÉT)	N
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Source : données confidentielles fournies par le fabricant.
Abréviations : ÉT : écart-type; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; MvW : maladie de von Willebrand; N : nombre de patients.
* [redacted]

Tableau 15. Résultats au questionnaire [redacted] pour l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

Domaines	Différence de score*, moyenne (ÉT)	N
[redacted]		

Source : données confidentielles fournies par le fabricant.
Abréviations : ÉT : écart-type; N : nombre de patients.
* [redacted]

Tableau 16. Résultats au questionnaire [redacted] pour l'étude de Peyvandi et ses collaborateurs, 2019

Domaines	Différence de score*, moyenne (ÉT)	N
[redacted]		

Source : données confidentielles fournies par le fabricant.
Abréviations : ÉT : écart-type; MvW : maladie de von Willebrand; N : nombre de patients.
* [redacted]

Cinétique moléculaire

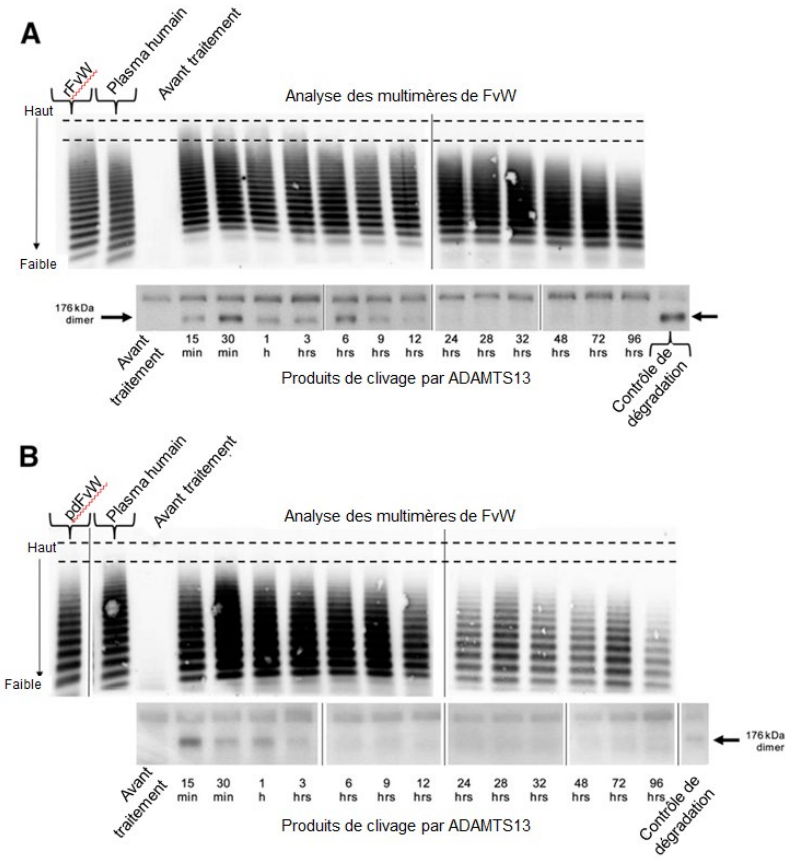


Figure 1. Multimères de haut poids moléculaire et produits de dégradation du FvW par ADAMTS13 chez deux patients de type 3

Exemples de patrons de multimères du FvW (gel supérieur) et du clivage du FvW par l'enzyme ADAMTS13 (gel inférieur) suivant l'infusion de (**A**) FvWr et de FVIIIr (Advate^{MC}) ou d'un (**B**) concentré de FvW/FVIII dérivé du plasma humain Humate-P^{MC} (pdFvW). Les lignes pointillées dénotent la région où se trouvent les multimères de très haut poids moléculaire, aussi appelés « ultra larges ». Source : [Mannucci *et al.*, 2013].

Tableau 17. Cinétique d'apparition et de clairance des multimères de haut poids moléculaire du FvW suivant l'administration de FvWr chez un sujet de type 3

Heures post-infusion*	-1	0,25	0,5	1	3	6	12	24	30	48	72	96
Concentration médiane, %	0,0	30,0	29,5	29,5	26,0	25,0	21,5	14,0	8,5	7,5	3,0	2,0
Étendu	0-24	20-40	25-35	22-38	19-32	17-37	12-26	8-27	4-23	3-14	1-5	1-7

Source : Gill *et al.*, 2015.
* Plus ou moins 5 minutes.

Tableau 18. Comparaison des données pharmacocinétiques du vonicog alfa administré avec le FVIIIr (Advate[MC]) et Humate-P[MC] dans l'étude de Mannucci et ses collaborateurs, 2013

Paramètres	Traitements	N	Moyenne (ÉT)		
			FvW:RCo	FvW:Ag	FVIII:C
$ASC_{0-\infty}$ (h x UI/dl)	FvWr-FVIIIr	17	1459,0 (475,3)	2278,8 (714,8)	5343,5 (2519,9)
	pdFvW-pdFVIII	15	1164,6 (527,4)	2254,6 (1065,3)	3312,1 (1414,6)
C_{max} (UI/dl)	FvWr-FVIIIr	17	79,0 (22,0)	80,0 (13,7)	94,8 (24,0)
	pdFvW-pdFVIII	15	88,5 (32,8)	126,7 (32,3)	70,7 (17,0)
T_{max} (h)	FvWr-FVIIIr	17	0,8 (0,6)	1,4 (2,0)	15,7 (11,4)
	pdFvW-pdFVIII	15	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	8,8 (8,9)
IR (*in vivo*) ([UI/dl]/[UI/kg])	FvWr-FVIIIr	17	1,7 (0,7)	2,2 (0,7)	2,3 (0,6)
	pdFvW-pdFVIII	15	1,6 (0,6)	1,9 (0,4)	2,9 (0,8)
TRM (h)	FvWr-FVIIIr	17	23,6 (9,7)	33,4 (11,4)	38,5 (13,0)
	pdFvW-pdFVIII	15	18,8 (6,1)	22,1 (5,5)	32,58 (7,58)
$T_{1/2}$ Non-compartimentale (h)	FvWr-FVIIIr	17	16,4 (6,7)	23,2 (7,9)	26,7 (9,0)
	pdFvW-pdFVIII	15	13,0 (4,2)	15,3 (3,8)	22,6 (5,3)
$T_{1/2}$ (h)	FvWr-FVIIIr	16	16,3 (7,1)	25,5 (6,7)	-
	pdFvW-pdFVIII	15	14,4 (6,7)	17,9 (3,5)	-
Cl (ml/kg/h)	FvWr-FVIIIr	17	4,1 (3,1)	2,2 (2,5)	2,6 (7,5)
	pdFvW-pdFVIII	15	5,2 (1,5)	3,4 (0,9)	0,9 (0,4)
ASC par dose (h x UI/dl/(UI/kg)	FvWr-FVIIIr	17	31,3 (13,4)	38,1 (15,4)	126,7 (193,3)
	pdFvW-pdFVIII	15	20,5 (5,6)	49,9 (17,6)	27,1 (10,6)
Vss (dl/kg)	FvWr-FVIIIr	17	75,9 (22,0)	55,4 (17,7)	32,6 (9,7)
	pdFvW-pdFVIII	15	96,3 (35,4)	71,3 (15,6)	27,4 (8,4)
Dose (UI/kg)	FvWr-FVIIIr	17	47,2 (7,5)	60,2 (9,6)	5,8 (17,7)
	pdFvW-pdFVIII	15	56,4 (18,6)	46,6 (19,3)	125,6 (49,0)

Source : Mannucci *et al.*, 2013.
Abréviations : ASC : aire sous la courbe; Cl : clairance; dl : décilitre; C_{max} : concentration maximale; FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; h : heure; IR : récupération incrémentale; kg : kilogramme; pdFVIII : facteur VIII dérivé du plasma humain; pdFvW : facteur de von Willebrand dérivé du plasma humain; $T_{1/2}$: temps de demi-vie; T_{max} : temps pour atteindre la concentration maximum; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; Vss : volume au repos.

Tableau 19. Mesure des niveaux de FVIII:C suivant une dose de vonicog seule ou avec du FVIIIr (Advate[MC]) chez des individus atteints de la forme sévère de la MvW dans l'étude de Gill et ses collaborateurs, 2015

Temps post infusion (h)	FVIII:C, médiane en UI/dl (distribution)	
	Vonicog alfa (50 UI/kg)	Vonicog alfa (50 UI/kg) + FVIIIr (38,5 UI/kg)
-1,0	3,4 (0,1-12,2)	2,4 (0,2-16)
0,1	8,1 (2,7-18)	95,5 (51,8-122)
0,5	10,1 (4,2-24,9)	90,3 (45,5-123,2)
1,0	12,8 (8,2-32,3)	96,9 (48,5-123,4)
3,0	27,1 (10-58,2)	98,2 (11,6-136,9)
6,0	43,9 (18,9-108,1)	95,6 (61,3-164,8)
12,0	67,0 (40-149,2)	100,2 (55,5-190,6)
24,0	86,2 (52,4-178)	111,3 (30,5-195,3)
30,0	79,7 (44,9-176,4)	93,5 (43,6-191,5)
48,0	70,0 (27,8-158,1)	75,6 (24,7-118)
72,0	36,8 (15,7-72)	43,7 (13,4-76,2)
96,0	17,7 (8,5-39,7)	20,8 (6,9-72,4)

Source : Gill *et al.*, 2015.
Abréviations : dl : décilitre; FVIIIr : facteur VIII recombinant; h : heure; kg : kilogramme; MvW : maladie de von Willebrand; UI : unité internationale.
* Les données présentées dans le tableau ont été extraites de la figure 4 de l'article de Gill et ses collaborateurs [2015] à l'aide du logiciel DigitizeIt 2016, version 2.3.3.

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 20.

Tableau 20. Appréciation de la preuve pour chacun des résultats d'intérêt pour le FvWr

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité hémostatique							
Traitement sur demande 1 étude observ.	**Limites importantes** (-1) - commandite du fabricant; - aucun groupe contrôle et peu de patients.	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	-	Très faible
Prise en charge périopératoire 1 étude observ.	**Limites importantes** (-1) - commandite du fabricant; - aucun groupe contrôle et peu de patient.	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	-	Très faible
Innocuité							
Évènements indésirables et développement d'inhibiteurs 3 études observ.	**Limites importantes** (-1) - commandite du fabricant; - aucun groupe contrôle dans 2 des études et peu de patients.	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes	Pas de limites importantes.	Pas de limites importantes	-	Très faible

Abréviations : observ. : observationnelle.

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

Deux autres concentrés de FvW sont présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints de la MvW : Humate-P[MC] et Wilate[MC]. En date du 1er avril 2017, Humate-P[MC] est le seul concentré de FvW et FVIII distribué par Héma-Québec[1]. Humate-P[MC] et Wilate[MC] sont deux concentrés de FvW et de FVIII produits à partir de sang humain.

Tableau 21. Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Marque de commerce	**Humate-P[MC]**	**Wilate[MC]**
Fabriquant	CSL Behring Canada Inc.	Octapharma Canada Inc.
Ingrédient actif	Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain)	Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII)
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée
Teneur(s)	FvW:RCo/FVIII:C : 360-840/200-300, 720-1680/400-600 et 1440-3360/810-1200 UI/flacon	FvW:RCo/FVIII:C : 500/500 et 1000/1000 UI/flacon
Dernier avis de conformité de Santé Canada	2017	2018
Indications	▪ Traitement et prévention des saignements associés à l'**hémophilie A** chez les adultes; ▪ Traitement des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la **MvW** ainsi que dans les cas bénins et modérés de la **MvW**, chez les adultes et les enfants, lorsque l'utilisation de la DDAVP[MC] est, ou semble inappropriée; ▪ Prévention des saignements excessifs (c'est-à-dire des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées pour une situation donnée), chez les enfants et les adultes, pendant ou après une intervention chirurgicale.	**Hémophilie A** : ▪ Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital ou acquis en FVIII) et la prévention et le traitement des hémorragies lors d'interventions chirurgicales mineures. **Maladie de von Willebrand** : ▪ Traitement et prophylaxie des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la maladie de von Willebrand, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement par DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiqué. ▪ Prophylaxie et traitement des hémorragies lors ou après des interventions chirurgicales.

Sources : CSL Behring Canada, 2019; Octapharma Canada, 2018.
Abréviations : FVIII : facteur VIII; FvW : facteur de von Willebrand; UI : unité internationale.

[1] Héma-Québec. Résultats de l'appel d'offres des produits stables et transitions planifiées. Circulaire HQ-17-008. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/17-008.pdf (consulté le 27 mai 2019).

Tableau 22. Détails des études d'efficacité pour Humate-P[MC] et Wilate[MC]

Référence	Type d'étude	Objectif principal et évaluation de l'efficacité	Nombre de patients, âges et types de MvW
Humate-P[MC]			
Gill *et al.*, 2011	Prospective, Phase IV, ouverte, non randomisée multicentre internationale USA, Europe	Efficacité et innocuité de Humate-P[MC] pour la prévention des saignements excessifs en prophylaxie périopératoire. Efficacité évaluée par le chirurgien après la chirurgie, 24h post-injection et 14 j post-chirurgies.	N = 42 (âge médian : 21 [1-75 ans]) Type 1 (17), Type 2A (2), Type 2B (4), Type 2M (6) et Type 3 (13) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Thompson *et al.*, 2004	Prospective, ouverte non randomisée, multicentre USA	Efficacité et innocuité de Humate-P[MC] en prophylaxie périopératoire, pour les épisodes de saignement urgents et chirurgies non prévues. Efficacité évaluée par l'investigateur en consultation avec chirurgien et infirmière.	N = 39 (âge médian 43 [0,3-82 ans]) Type 1 (16), Type 2A (4), Type 2B (5), Type 3 (8) et autres types (6) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Gill *et al.*, 2003	Prospective, ouverte non randomisée, multicentre USA	Efficacité et innocuité de Humate-P[MC] en prophylaxie périopératoire, pour les épisodes de saignement urgents et chirurgies non prévues. Efficacité évaluée par l'investigateur.	N = 33 (âge médian 31 ans) Type 1 (9), Type 2A (4), Type 2B (4), Type 3 (12) et autres types (4) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Lillicrap *et al.*, 2002	Rétrospective Canada	Efficacité et innocuité de Humate-P[MC] pour le traitement des saignements, chirurgie périopératoire et prophylaxie long terme. Efficacité évaluée par le chirurgien.	N = 97 (âge médian 20,4 [0,4-81,1 ans]) Type 1 (32), Type 2A (5), Type 2B (18), Type 3 (28) et autres types (14) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Wilate[MC]			
Srivastava *et al.*, 2017	Prospective, Phase III, ouverte, non randomisée, multinationale	Efficacité hémostatique et innocuité de Wilate[MC] en prophylaxie périopératoire. Efficacité évaluée par le chirurgien et investigateur.	N = 30 (âge médian 36 [12-74 ans]) Type 1 (7), Type 2 (2), Type 3 (21) Patient avec MvW qui requiert un concentré de FvW/FVIII pour une chirurgie.
Khair *et al.*, 2015¶	Rétrospective	Efficacité et innocuité de Wilate[MC] pour le traitement des saignements, chirurgie périopératoire et prophylaxie long terme chez les patients pédiatriques	N = 47 (âge médian 7,1 [0,0-17,0]) pour traitements des épisodes de saignement et 34 (âge médian 6,9 [0,0-16,8]) pour la prophylaxie périopératoire. Type 1 (28), Type 2 (7), Type 3 (10) et Autres types (2)
Batty *et al.*, 2014	Rétrospective, Royaume-Uni	Efficacité et innocuité pour le traitement des saignements, chirurgie périopératoire et prophylaxie long terme	N = 54 (âge médian 40,2 [19,0-82,3 ans]) Type 1 (12), Type 2 (32), Type 3 (9) et forme acquise (1) Patient avec MvW.
Nowak-Göttl *et*	Prospective, Phase II,	Efficacité et innocuité de Wilate[MC] pour le	N = 15 (âge médian 3,3 ans)

al., 2013¶	ouverte, non randomisée, multicentre	traitement sur demande et la prophylaxie périopératoire chez les patients pédiatriques < 6 ans.	Type 1 (5), Type 1 ou 2 (1), Type 2A (1), Type 2B (2) et Type 3 (6) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Windyga et von Depka-Prondzinski, 2011	Pool de 4 études prospectives, Phase II et III, ouvertes, non randomisées, multicentre (Europe)	Efficacité et innocuité de Wilate[MC] pour la prophylaxie périopératoire. Efficacité évaluée par investigateur.	N = 32 (âge médian 50 ans [6-77]) Type 1 (4), Type 2 (9) et Type 3 (19) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.
Berntorp et Windyga, 2009	Pool de 4 études prospectives, Phase II et III, ouvertes, non randomisées, multicentre (Europe)	Efficacité et innocuité de Wilate[MC] pour les traitements sur demande et la prophylaxie long terme. Efficacité évaluée par investigateur.	N = 44 (âge médian 31,9 ans [5-73]) Type 1 (8), Type 2A (6), Type 2B (4), Type 2N (2) et Type 3 (24) Patient avec MvW pour qui la DDAVP[MC] est inefficace ou contre-indiquée.

Tableau 23. Pertes de sang prévues et réelles lors d'interventions chirurgicales avec Humate-P[MC] dans une étude prospective de phase IV

Pertes de sang estimées	Chirurgie orale (N = 3)	Chirurgie mineure (N = 4)	Chirurgie majeure (N = 28)	Total (N = 35)
Prévue, médiane (intervalle) en ml	10 (5-50)	8 (0-15)	50 (0-300)*	20 (0-300)*
Réelle, médiane (intervalle) en ml	3 (0-15)	3 (0-10)	26 (0-300)†	18 (0-300)†

Sources : CSL Behring Canada, 2019; Di Paola *et al.*, 2011; Gill *et al.*, 2011.
Abréviations : ml : millilitre; N : nombre.
* Information manquante pour un patient.
† Information manquante pour cinq patients.

Tableau 24. Effets indésirables représentant un risque significatif après l'administration de Humate-P[MC] rapportés dans une étude de pharmacovigilance de Kouides et ses collaborateurs, 2017

	Nombre rapporté	Fréquence par infusion estimée	Informations additionnelles associées aux EI (si disponible)
Nombre total d'EI lié au traitement	670	1 / 3 900	-
EI représentant un risque pour l'utilisateur	343	1 / 7 580	-
Complications thromboemboliques	33	1 / 78 787	Âge moyen : 48 ans (5-84) 19 ♀, 14 ♂ Ces 33 EI ont été rapportés chez : ▪ 24 % atteints de la MvW ▪ 6% atteints d'hémophilie A ▪ 3 % atteints de maladies inconnues
Thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires	20	1 / 130 000	
Thromboses cardiaques	3	1 / 866 667	
Attaques ischémiques passagères ou AVC	3	1 / 866 667	
Autres	7	1 / 371 429	
Développement d'inhibiteur	97	1 / 26 804	Âge moyen : 18,3 ans (0,7 mois-74 ans) 28/97 cas rapportés chez des sujets atteints de la MvW
contre le FVIII	69	1 / 37 681	
contre le FvW	28	1 / 92 857	
Hypersensibilité et réactions allergiques	110	1 / 23 636	Âge moyen : 32 ans (1,7 mois-76 ans) 64 % des sujets étaient atteints de la MvW
Cas d'hypersensibilité	51	1 / 50 980	
Réactions anaphylactiques	22	1 / 118 182	
Chocs anaphylactiques	3	1 / 866 667	
Réactions anaphylactoïdes	5	1 / 520 000	
Cas d'angiœdème	4	1 / 650 000	
Autres	25	1 / 104 000	
Transmission de virus suspectée*	103	1 / 25 243	Âge moyen : 27,3 ans (2,3 mois-54 ans) 22 ♀, 66 ♂, 15 non connus
Hépatite A	3	1 / 866 667	
Hépatite B	17	1 / 152 941	
Hépatite C	59	1 / 44 068	
Parvovirus	8	1 / 325 000	
Cytomégalovirus	1	1 / 2 600 000	
Virus Epstein-Barr	2	1 / 1 300 000	
Autres	13	1 / 200 000	

Source : Kouides *et al.*, 2017.
Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; EI : effet indésirable; MvW : maladie de von Willebrand.
* Les informations disponibles étaient insuffisantes pour établir un lien de causalité avec Humate-P[MC] pour la majorité des cas rapportés.

ANNEXE F PROCESSUS DE FORMULATION DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations préliminaires ont été élaborées en collaboration avec le Groupe d'experts en produits du système du sang et soumises au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSÉMI) afin de soutenir le processus délibératif.

Gestion des conflits d’intérêt

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d’intérêt 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’intérêt et de rôles. Les conflits déclarés, divulgués dans les pages liminaires du présent document, ont été évalués.

RÉFÉRENCES

Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®): A single centre experience. Haemophilia 2014;20(6):846-53.

Berntorp E et Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease-efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia 2009;15(1):122-30.

CSL Behring Canada. Monographie de produit : Humate-P®. Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain), lyophilisé et pasteurisé. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Humate-P/FR/Humate-P-Monographie-de-produit.pdf.

Di Paola J, Lethagen S, Gill J, Mannucci P, Manco-Johnson M, Bernstein J, et al. Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. Haemophilia 2011;17(5):752-8.

Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. Blood 2015;126(17):2038-46.

Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia 2011;17(6):895-905.

Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): Use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. Haemophilia 2003;9(6):688-95.

Khair K, Batty P, Riat R, Bowles L, Burgess C, Chen YH, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: The North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia 2015;21(1):e44-50.

Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, Mead H, Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: Analysis of 33 years of pharmacovigilance data. Transfusion 2017;57(10):2390-403.

Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost 2002;87(2):224-30.

Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: A prospective clinical trial. Blood 2013;122(5):648-57.

Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age – Results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. Haemophilia 2013;19(6):887-92.

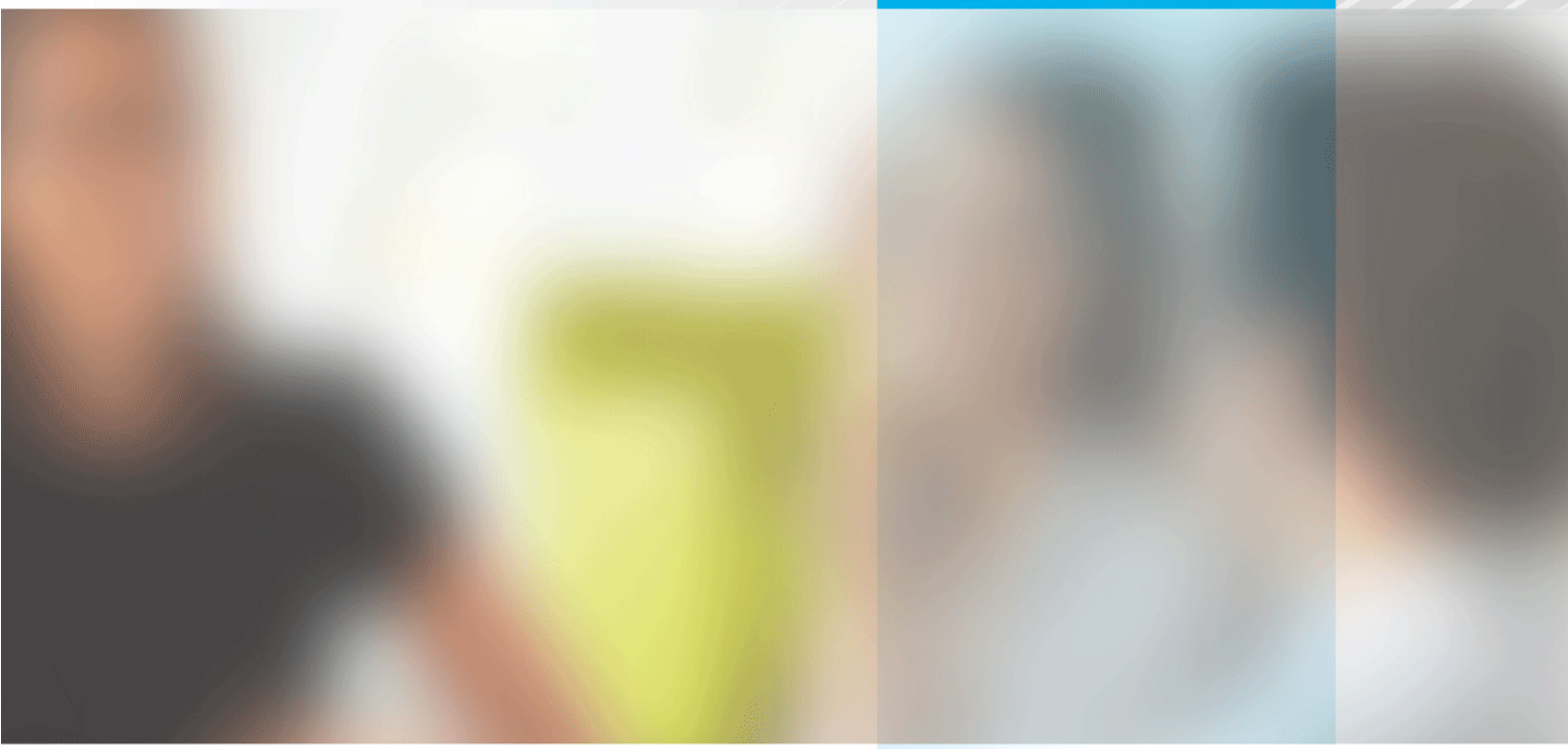
Octapharma Canada. Monographie de produit : Wilate®. Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2018. Disponible à : https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/WILATE-PM-FR.pdf.

Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. J Thromb Haemost 2019;17(1):52-62.

Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. Haemophilia 2017;23(2):264-72.

Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). Haemophilia 2004;10(1):42-51.

Windyga J et von Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Thromb Haemost 2011;105(6):1072-9.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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