

AVIS

Advate^{MD} – Facteur VIII de coagulation recombinant sans protéine plasmatique ajoutée

Transmission au ministre : 12 mai 2017

Publication officielle : 11 juillet 2017

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

ADVATE^{MD} – FACTEUR VIII DE COAGULATION RECOMBINANT SANS PROTÉINE PLASMATIQUE AJOUTÉE

Avis d'évaluation publié le : 11 juillet 2017

SOMMAIRE

L'hémophilie A est une maladie récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital du facteur VIII de coagulation (FVIII). Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations et aux tissus mous.

Advate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant sans protéine plasmatique ajoutée) est indiqué pour :

- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);
- la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;
- la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.

Efficacité

- Le traitement prophylactique a permis de réduire les épisodes hémorragiques.
- L'administration d'une ou deux perfusions d'Advate^{MC} a permis de contrôler 88 % à 93 % des épisodes hémorragiques. Son efficacité de traitement a été jugée excellente à bonne dans 79 % à 98 % de ces épisodes.
- L'efficacité périopératoire a été jugée excellente ou bonne pour la totalité des chirurgies.

Innocuité

Les effets indésirables graves reliés à Advate^{MC} dans les études cliniques étaient des maux de tête et de la fièvre. Une revue avec méta-analyse des études de surveillance de l'innocuité post-autorisation a révélé cinq effets indésirables graves reliés à Advate^{MC} :

- deux réactions d'hypersensibilité;
- une hémorragie cérébrale;
- une anémie accompagnée d'une fonction hépatique anormale;
- de l'anxiété.

Deux études cliniques ont relevé chacune un faible titre d'inhibiteurs. Une étude a révélé le développement d'inhibiteurs chez 27,8 % des patients non préalablement traités et 29,7 % des patients minimalement traités. La revue des études PASS a rapporté qu'un seul patient sur 799 préalablement traité durant plus de 150 jours a développé des inhibiteurs.

Recommandations des organisations d'intérêt

Le traitement prophylactique utilisant de préférence les produits de facteur VIII recombinants est recommandé pour les individus atteints d'hémophilie A grave, notamment avant de débiter des activités à risque élevé de blessure et avant d'effectuer des procédures diagnostiques invasives.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Advate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Canada (Baxalta Canada Corporation)

Dénomination commune; forme et teneur : Octocog Alfa; poudre pour solution injectable (250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/flacon)

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 31 juillet 2006

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 21 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 2365944; 500 UI : 2365952; 1 000 UI : 2284154; 1 500 UI : 2284162; 2 000 UI : 2313111; 3 000 UI : 2337193

Date de commercialisation du produit au Canada :

- 250 UI 16 janvier 2012
- 500 UI 5 mars 2012
- 1 000 UI 6 octobre 2006
- 1 500 UI 6 octobre 2006
- 2 000 UI 4 septembre 2008
- 3 000 UI 5 janvier 2010

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

1 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

1.1 Composition du produit

Advate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant [FAHr] sans protéine plasmatique ajoutée¹) se présente sous forme de poudre lyophilisée, apyrogène et stérile à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique contenant nominalelement 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 unités internationales (UI). Les formats de 250 et 500 UI sont accompagnés de 2 ml d'eau stérile pour la reconstitution et les formats de 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI et 3 000 UI sont accompagnés de 5 ml d'eau stérile pour la reconstitution. Le tableau 1 présente les différents formats d'Advate^{MC} ainsi que la concentration finale du produit une fois reconstitué [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 1 Concentration en facteur VIII recombinant obtenu après la reconstitution d'Advate^{MC}

FORMATS, UI	VOLUME D'EAU STÉRILE POUR LA RECONSTITUTION, ml	CONCENTRATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ, UI/ml
250	2	125
500	2	250
1 000	5	200
1 500	5	300
2 000	5	400
3 000	5	600

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : ml : millilitres; UI : unités internationales.

Lorsqu'il est reconstitué avec le volume approprié de diluant, il contient les stabilisants, ingrédients non médicinaux ou excipients selon les quantités indiquées au tableau 2.

¹ Advate^{MC} est qualifié de facteur antihémophilique recombinant non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA) dans la monographie de produit [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 2 Concentration finale des autres composants d'Advate^{MC}

COMPOSANTS	CONCENTRATION SELON LE VOLUME DE DILUANT	
	5 ml	2 ml
Mannitol (% [p/v])	3,2	8
α , α -tréhalose (% [p/v])	0,8	2
Chlorure de sodium (mM)	90	225
Histidine (mM)	10	25
Tris-(hydroxyméthyl) aminométhane (mM)	10	25
Chlorure de calcium (mM)	1,7	4,2
Polysorbate 80 (% [p/v])	0,01	0,025
Glutathion réduit (mg/ml)	0,08	0,2

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : mg/ml : milligrammes par millilitre; mM : millimolaire; p/v : proportion en poids/volume.

Le facteur de von Willebrand (FVW) recombinant est associé au FAHr et aide à le stabiliser en culture. Le produit final ne contient pas plus de 2 ng de FVW par unité internationale de FAHr [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} pour reconstitution avec le dispositif Baxject II est offert dans une boîte contenant de l'eau stérile pour injection USP, un dispositif Baxject II, une seringue stérile de 10 ml, un tampon d'alcool stérile et un pansement. Advate^{MC}, dans un dispositif BAXJECT III, est offert dans une boîte contenant une seringue stérile de 10 ml, un tampon d'alcool stérile et un pansement. De plus, tant pour l'emballage avec un dispositif Baxject II que Baxject III, la boîte d'Advate^{MC} à 5 ml contient un ensemble de perfusion et la boîte d'Advate^{MC} à 2 ml contient un ensemble de perfusion de microdiamètre [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} et ses composants n'ont pas été en contact avec du caoutchouc naturel et ne contiennent aucun latex².

1.2 Origine du produit

Advate^{MC} est une glycoprotéine dimérique synthétisée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster de Chine (CHO, de l'anglais *chinese hamster ovary*). En culture, cette lignée cellulaire co-exprime le FAHr et le FvW dans le milieu de culture. Les modifications post-traductionnelles d'Advate^{MC} sont similaires au facteur VIII dérivé du plasma [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} est produit en Suisse et le processus de fabrication n'utilise aucune matière première humaine ou animale [Baxalta Canada Corporation., 2015].

² Information transmise par le fabricant le 14 février 2017.

2 INDICATION

2.1 Indication

Advate^{MC} est indiqué « pour :

- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);
- la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;
- la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. » [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} peut être utile pour traiter les patients chez lesquels des inhibiteurs du facteur VIII ont été détectés à une concentration n'excédant pas 10 unités Bethesda (BU, de l'anglais *Bethesda Unit*) par ml. Cependant, pour les patients chez qui un inhibiteur du facteur VIII a été détecté ou est soupçonné, il faut surveiller fréquemment le taux plasmatique du facteur VIII et ajuster la dose d'Advate^{MC} en conséquence [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Baxalta Canada Corporation., 2015].

2.1.1 Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité d'Advate^{MC} chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On n'a pas effectué d'études de reproduction animale avec Advate^{MC}. On ne sait pas si Advate^{MC} entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire Advate^{MC}. Advate^{MC} ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'indication formelle [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Allaitement

Il n'existe aucune donnée relative à l'excrétion du médicament dans le lait humain. Comme pour bon nombre de médicament, l'administration d'Advate^{MC} devrait se faire avec précaution [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'Advate^{MC} chez les enfants âgés de moins de 16 ans sont similaires à celles chez les adultes. Chez les enfants, l'administration de doses plus fortes ou à des intervalles plus courts doit être considérée afin de tenir compte de la différence observée entre les adultes et les enfants quant à la récupération progressive et la demi-vie terminale. Des schémas posologiques distincts ont été établis pour les enfants âgés de moins de 6 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Gériatrie

On ne dispose pas suffisamment de données pour les adultes âgés de plus de 65 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

2.2 Contre-indications et mises en garde

Advate^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, au produit ou à l'un de ses composants, notamment aux protéines de souris ou de hamster [Baxalta Canada Corporation., 2015].

2.3 Portrait clinique

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il se trouve entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas). L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays³.

Dans le plasma humain, le facteur VIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse, le facteur de von Willebrand (FvW) [Pipe *et al.*, 2016]. Le FvW permet de stabiliser le facteur VIII et de le protéger de la protéolyse pour ainsi augmenter sa durée de vie en circulation [Terraube *et al.*, 2010]. Le facteur VIII a une demi-vie d'une heure comparativement à 12 heures lorsque 95 % du facteur VIII est lié au FvW [Oldenburg et Albert, 2014].

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A grave inclut le traitement sur demande des épisodes de saignements et la prophylaxie au moyen de facteur VIII de remplacement pour prévenir les saignements et préserver une fonction musculosquelettique normale [Srivastava *et al.*, 2013].

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 16, section 9). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B⁴, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

2.4 Avis des agences réglementaires

En ce qui a trait à l'homologation d'Advate^{MC}, les positions des agences réglementaires sont présentées au tableau 3.

³ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

⁴ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ⁵ (6 octobre 2006)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A : ▪ prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ prévention et maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ prise en charge périopératoire.
FDA ⁶ (25 juillet 2003)	Chez les adultes et les enfants (0 à 16 ans) atteints d'hémophilie A : ▪ contrôle et prévention des épisodes de saignements; ▪ prise en charge périopératoire; ▪ prophylaxie de routine afin de prévenir ou réduire la fréquence des épisodes de saignements.
EMA ⁷ (3 février 2004)	Traitement en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A. Advate ^{MC} est indiqué pour tous les groupes d'âge.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (de l'anglais European Medicines Agency); FDA : Food and Drug Administration.

2.5 Orientations d'organisations d'intérêt

Le groupe de travail de la Fédération mondiale d'hémophilie recommande :

- l'utilisation de la prophylaxie afin de prévenir les hémorragies et préserver une fonction musculosquelettique normale;
- l'administration prophylactique de concentrés de facteur de coagulation avant de débiter des activités à risque élevé de blessure;
- l'administration prophylactique de concentrés de facteur de coagulation ou d'agents hémostatiques avant d'effectuer des procédures diagnostiques invasives telles que la ponction lombaire, la détermination des gaz sanguins artériels ou toute endoscopie avec biopsie;
- l'utilisation de concentrés de facteur VIII pour le traitement de l'hémophilie A [Srivastava *et al.*, 2013].

Par ailleurs, aucune recommandation claire n'a été émise par ce groupe de travail à savoir si tous les patients devraient demeurer sous prophylaxie lorsqu'ils atteignent l'âge adulte [Srivastava *et al.*, 2013].

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

⁵ Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web], accessible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 28 février 2017).

⁶ Food and Drugs Administration (FDA). Advate [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Accessible à, <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm089071.htm> (consulté le 28 février 2017).

⁷ European Medicines Agency (EMA). Advate [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015, accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000520/human_med_000630.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 28 février 2017).

3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Tableau 4 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Advate^{MC}

[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]					

4 ENTREPOSAGE

4.1 Stabilité et conservation

La photostabilité de la solution reconstituée d'Advate^{MC} est acceptable dans les conditions d'exposition à la lumière visible et aux rayonnements ultraviolets normalement présentes dans les milieux cliniques [Baxalta Canada Corporation., 2015].

4.2 Enjeu d'entreposage

⁸ Communication écrite du fabricant (6 mars 2017)

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

Advate^{MC} doit être administré par voie intraveineuse. La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité du saignement ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre et la fréquence des perfusions doivent être ajustés en fonction de la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation., 2015].

L'augmentation maximale prévue du taux de facteur VIII *in vivo*, exprimée en UI/dl de plasma ou en pourcentage de la normale, peut être estimée en multipliant par 2 la dose administrée par kilogramme de poids corporel (UI/kg) [Baxalta Canada Corporation., 2015].

$$\begin{array}{c} \text{UI/dl} \\ \text{(ou \% de la normale)} \end{array} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg}$$

Prophylaxie

Une dose de facteur VIII variant entre 20 UI et 40 UI par kg de poids corporel peut être utilisée à tous les deux jours, soit de trois à quatre fois par semaine. Autrement, on peut administrer Advate^{MC} tous les trois jours pour maintenir le niveau minimal de facteur VIII supérieur ou égal à 1 %. La dose exacte doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Chez les patients âgés de moins de 6 ans, il est recommandé d'avoir recours à des doses de facteur VIII variant entre 25 UI et 50 UI par kg de poids corporel trois à quatre fois par semaine. La dose exacte doit être déterminée en fonction de l'état clinique du patient et du taux de récupération *in vivo* du facteur VIII et de la demi-vie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Les tableaux 5 et 6 présentent le schéma posologique d'Advate^{MC} pour le traitement et la maîtrise des saignements et pour la prise en charge périopératoire. Une surveillance étroite du traitement est particulièrement importante lors d'une chirurgie majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 5 Posologie pour le traitement et la maîtrise des épisodes de saignements

GRAVITÉ DU SAIGNEMENT	TAUX MAXIMAL DE FACTEUR VIII REQUIS APRÈS LA PERFUSION (% OU UI/dl)	INTERVALLE POSOLOGIQUE SELON L'ÂGE* (HEURES)	DURÉE DE TRAITEMENT
Début d'hémarthrose ou d'hémorragie musculaire ou buccale	20 à 40	≥ 6 ans : 12 à 24 < 6 ans : 8 à 24	1 à 3 jours, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à la cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus importants	30 à 60	≥ 6 ans : 12 à 24 < 6 ans : 8 à 24	3 jours ou plus, jusqu'au soulagement de la douleur et à la disparition de l'incapacité
Hémorragie menaçant le pronostic vital (traumatisme crânien, hémorragie pharyngée, douleur abdominale grave)	60 à 100	≥ 6 ans : 8 à 24 < 6 ans : 6 à 12	Jusqu'à ce que l'hémorragie soit réprimée

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : UI/dl : unités internationales par décilitre

* Chez les enfants, la fréquence de perfusion a été ajustée afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants

Tableau 6 Posologie pour la prise en charge périopératoire

TYPE D'INTERVENTION	TAUX MAXIMAL DE FACTEUR VIII REQUIS APRÈS LA PERFUSION (% OU UI/dl)	FRÉQUENCE DE LA PERFUSION*
Intervention chirurgicale mineure, y compris l'extraction d'une dent	60 à 100	Une seule perfusion en bolus, suivie de la prise d'un antifibrinolytique oral pendant 5 à 7 jours (extraction d'une dent), administrée dans l'heure suivant l'intervention, est suffisante dans la plupart des cas.
Chirurgie majeure	80 à 120 (pré- et postopératoire)	Pour le traitement de substitution par bolus, répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures (6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans), selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie. Pour le traitement de substitution par perfusion continue, amorcer la perfusion à la dose de 4 à 5 UI/kg/h après l'administration de la dose de charge; surveiller les taux de facteur VIII au moins 1 fois par jour et modifier la vitesse de perfusion selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : UI/dl : unités internationales par décilitre

* Chez les enfants, la fréquence de perfusion a été ajustée afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants

Perfusion en bolus

Une dose d'Advate^{MC} doit être administrée sur une période d'au plus 5 minutes et à une vitesse de perfusion maximale de 10 ml/minute [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Perfusion continue

Les préparations d'Advate^{MC} ayant un contenu nominal de 3 000 UI, 2 000 UI, 1 500 UI, 1 000 UI et 500 UI par flacon conviennent à l'administration par perfusion continue [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Après l'administration d'une dose de charge pour augmenter le taux de facteur VIII entre 80 et 120 UI/dl, amorcer la perfusion d'Advate^{MC} à une vitesse de 4 UI/kg/h chez les patients âgés de plus de 12 ans et à une vitesse de 5 UI/kg/h chez les enfants âgés de 5 à 12 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

On doit utiliser un pousse-seringue libérant Advate^{MC} à une vitesse d'au moins 0,4 ml/heure ou une pompe de type CADD-1 (distributeur de médicament électronique) réglée à une vitesse d'au moins 1,5 ml/heure [Baxalta Canada Corporation., 2015].

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Advate^{MC} doit être reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie avec le produit. Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et dépourvue de particules étrangères. Lorsqu'il est reconstitué par l'ajout de l'eau stérile pour injection, on ne doit pas le diluer davantage. Il ne doit pas être réfrigéré une fois reconstitué. Il doit être administré à la température ambiante dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Il faut employer des seringues en plastique pour administrer Advate^{MC} parce que le facteur VIII a tendance à adhérer à la surface des seringues en verre.

Pour une perfusion continue, il est recommandé de remplacer la solution au moins toutes les 12 heures par une nouvelle solution fraîchement reconstituée afin de préserver la stérilité. On peut utiliser une tubulure à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyéthylène et ajouter 2 à 5 UI d'héparine par millilitre de produit reconstitué pour prévenir la thrombophlébite au point de perfusion.

L'administration d'Advate^{MC} par perfusion continue n'a pas été évaluée chez les enfants âgés de moins de 5 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le rythme cardiaque doit être mesuré avant et pendant l'administration. Si le rythme cardiaque augmente de manière significative, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'interruption momentanée de la perfusion permet habituellement de faire disparaître rapidement ce symptôme.

Bien que la posologie puisse être établie à partir de méthodes de calcul, il est fortement recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, les épreuves de laboratoire appropriées à intervalles réguliers afin de s'assurer que le taux cible de facteur VIII est atteint et maintenu.

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'une dose adéquate, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur. Au moyen des méthodes de dosage appropriées, la présence d'un inhibiteur peut être confirmée et quantifiée en BU/ml (soit la quantité de facteur VIII

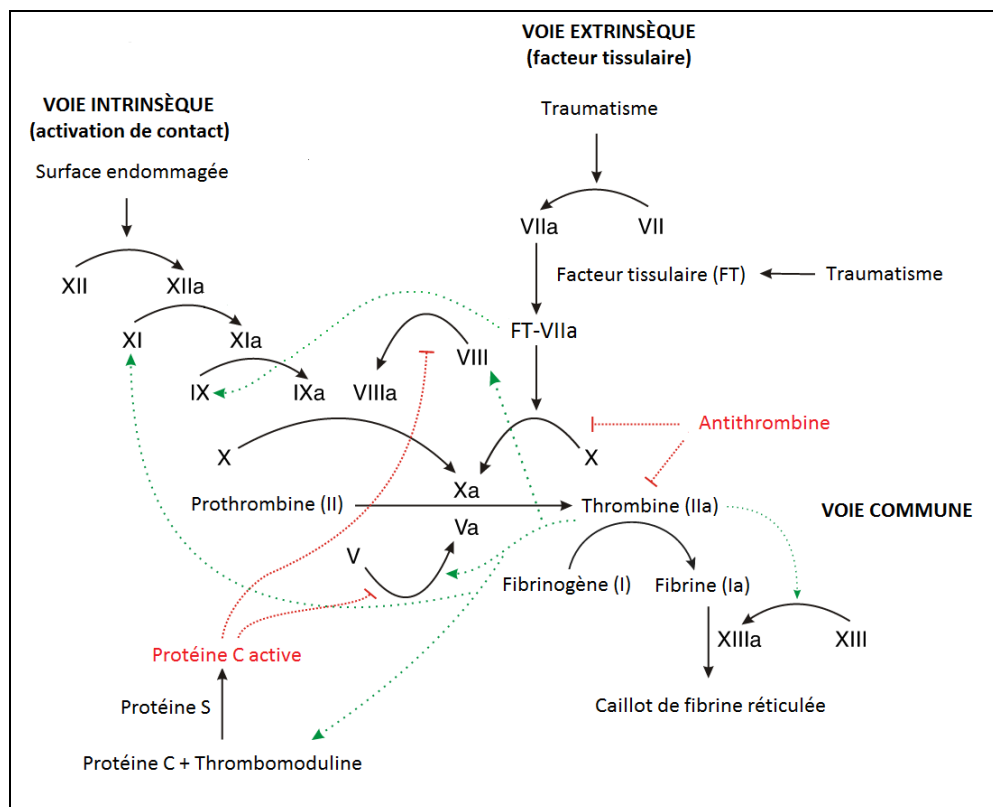
neutralisée par 1 ml de plasma du patient). Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 BU/ml, l'administration d'une quantité supplémentaire d'Advate^{MC} peut neutraliser l'inhibiteur. Par la suite, l'administration d'unités supplémentaires de facteur VIII devrait permettre d'obtenir la réponse prévue. Dans ces circonstances, il est nécessaire de surveiller étroitement le taux plasmatique de facteur VIII à l'aide des méthodes de dosage appropriées.

Si les titres d'inhibiteur sont supérieurs à 10 BU/ml, il peut être difficile ou impossible d'assurer l'hémostase avec Advate^{MC} en raison de la très forte dose requise. De plus, l'administration d'Advate^{MC} dans ces conditions risque d'entraîner une élévation du titre d'inhibiteurs à la suite d'une réponse anamnastique au facteur VIII. Chez ces patients, le traitement ou la prévention des hémorragies doit se faire à l'aide d'autres stratégies thérapeutiques et d'autres médicaments [Baxalta Canada Corporation., 2015].

6 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

6.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la [thrombine](#), devient le [catalyseur](#) de la réaction d'activation du [facteur X](#) par le [facteur IX](#) activé. Le [facteur X](#) activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la [prothrombine](#) en thrombine. Celle-ci transforme le [fibrinogène](#) en [fibrine](#). Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁹.



⁹ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

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

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consultée le 11 mai 2016).

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

6.2 Pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétiques issues de la monographie d'Advate^{MC} portant sur 260 patients atteints d'hémophilie A modérée à grave sont présentées au tableau 7 [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 7 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques d'Advate^{MC} par groupe d'âge

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES*	NOURRISSONS (1 M À < 2 ANS) (N = 7)	ENFANTS (2 À < 12 ANS) (N = 56)	ADOLESCENTS (12 À < 16 ANS) (N = 35)	ADULTES (≥ 16 ANS) (N = 162)
ASC _{totale} (UI x h/dl)	1240 ± 330	1263,4 ± 470,9	1300 ± 469	1554,9 ± 507,9
RP (UI/dl par UI/kg)	2,07 ± 0,54	1,91 ± 0,50	2,05 ± 0,49	2,23 ± 0,61
Demi-vie (h)	8,67 ± 1,43	10,22 ± 2,72	12,00 ± 2,92	12,96 ± 4,02
C _{max} (UI/dl)	104 ± 27	97,16 ± 27,13	103 ± 25	112,35 ± 30,27
TRM (h)	10,42 ± 2,54	12,87 ± 3,70	14,89 ± 4,61	16,37 ± 5,80
V _{eq} (dl/kg)	0,43 ± 0,10	0,55 ± 0,15	0,60 ± 0,14	0,55 ± 0,17
CL (ml/kg/h)	4,26 ± 1,00	4,53 ± 1,51	4,21 ± 1,16	3,56 ± 1,21

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; M : mois; RP : récupération progressive; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

*Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés en moyenne ± écart-type.

L'étude pivot de phase II/III de Tarantino et ses collaborateurs [2004]

Cette étude visait à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} chez 111 patients atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits concentrés de facteur VIII. Les patients admissibles devaient avoir un niveau de facteur VIII ne dépassant pas 2 % de la normale, être âgés d'au moins 10 ans et avoir un poids minimal de 35 kg. Ceux-ci devaient préalablement avoir cumulé au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII.

L'étude a été réalisée en trois volets. Le premier volet consistait en une comparaison pharmacocinétique croisée à assignation aléatoire et à double insu des patients à Advate^{MC} Orth (produit à petite échelle à Orth en Autriche) et à Recombinate^{MC,10}. La première dose administrée était de 50 UI/kg ± 5 UI/kg. Après une période d'élimination d'au moins 72 heures, les patients recevaient une dose identique du second médicament. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant et jusqu'à 48 heures après la perfusion. L'activité du facteur VIII a été mesurée par un essai de temps de thromboplastine partielle activée en une étape (de l'anglais *one-stage activated partial thromboplastin time*, aPTT)

¹⁰ Recombinate^{MC} est un produit de facteur VIII recombinant qui était déjà commercialisé par Baxalta au moment de l'étude. Recombinate^{MC} n'est plus commercialisé au Canada. Le procédé de fabrication d'Advate^{MC} a été adapté de celui de Recombinate^{MC} [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Le deuxième volet consistait en une étude ouverte sans groupe témoin de l'efficacité et de l'innocuité d'Advate^{MC} Orth administré en prophylaxie à une dose de 25 à 40 UI/kg trois fois par semaine ou tous les deux jours pendant au moins 75 jours d'exposition (décrit plus en détail à la section 8.1). Le troisième volet a été réalisé dans les mêmes conditions que le premier volet mais en comparant Advate^{MC} Orth et Advate^{MC} Neuchâtel (produit à grande échelle à Neuchâtel en Suisse).

Lors de la répartition des patients, 56 ont été assignés au 1^{er} et 2^e volets et 55 ont été assignés au 2^e et 3^e volets. Les données pharmacocinétiques ont pu être analysées pour 30 patients du 1^{er} volet et 37 patients du 3^e volet de l'étude. La demi-vie moyenne d'Advate^{MC} Orth obtenue dans les deux volets de l'étude était respectivement de 12,0 ± 4,3 heures et 11,7 ± 1,9 heures alors que celle obtenue pour Advate^{MC} Neuchâtel a été de 11,6 ± 2,1 heures (tableau 8).

Tableau 8 Pharmacocinétique d'Advate^{MC} produit à Orth et à Neuchâtel suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg à des patients atteints d'hémophilie A âgés de 10 ans et plus

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES*	1 ^{er} VOLET (n = 30)	3 ^e VOLET (n = 37)	
	ADVATE ^{MC} ORTH	ADVATE ^{MC} ORTH	ADVATE ^{MC} NEUCHÂTEL
RP (UI/dl par UI/kg)	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,5
C _{max} (UI/dl)	120 ± 26	ND	ND
ASC _{0-48h} (UI x h/dl)	1534 ± 436	1511 ± 416	1466 ± 409
Demi-vie (h)	12,0 ± 4,3	11,7 ± 1,9	11,6 ± 2,1
TRM (h)	15,69 ± 6,21	ND	ND
CL (dl/kg/h)	0,03 ± 0,01	ND	ND
V _{eq} (dl/kg)	0,47 ± 0,10	ND	ND

Source : [Tarantino *et al.*, 2004]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; RP : récupération progressive; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés en moyenne ± écart-type.

La bioéquivalence basée sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ainsi que de la récupération progressive, a été démontrée entre Advate^{MC} et Recombinate^{MC} [Tarantino *et al.*, 2004].

Les données de cette étude ont été validées par la prolongation de l'étude et la reprise des données pharmacocinétiques suivant 75 jours d'exposition chez 22 de ces patients

L'étude de phase II/III réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008]

Cette étude prospective multicentrique à devis ouvert a été réalisée dans le but d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} chez une cohorte de 53 patients âgés de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits de facteur VIII. Les patients admissibles devaient avoir un niveau de facteur VIII ne dépassant pas 2% de la normale et devaient avoir cumulé au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII.

Une dose de 50 UI/kg d'Advate^{MC} était administrée à 52 patients suivant une période

d'élimination d'au moins 72 heures. L'activité du facteur VIII a été mesurée avec un essai de coagulation aPTT. La dose moyenne administrée fut de $50,4 \pm 2,26$ UI/kg. Suivant l'administration de la dose, Advate^{MC} a présenté une décroissance biphasique typique avec une demi-vie terminale moyenne de 9,88 heures $\pm$ 1,89 heures (6,8 à 15,4 heures) et un niveau résiduel moyen à 48 heures de 3,5 %. Les données pharmacocinétiques des patients en intention de traiter étaient similaires à celles des patients qui ont respecté le protocole (tableau 9).

Tableau 9 Pharmacocinétique d'Advate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez des patients atteints d'hémophilie A âgés de moins de 6 ans

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (47 PATIENTS)	ADVATE ^{MC} MOYENNE $\pm$ ÉCART-TYPE
RP (UI/dl par UI/kg)	1,90 $\pm$ 0,43
C _{max} (UI/dl)	95,6 $\pm$ 23,3
ASC _{0-48h} (UI x h/dl)	1236 $\pm$ 401
ASC _{totale} (UI x h/dl)	1291 $\pm$ 440
Demi-vie (h)	9,88 $\pm$ 1,89
TRM (h)	12,5 $\pm$ 3,1
CL (ml/kg/h)	4,33 $\pm$ 1,42
V _{eq} (ml/kg)	51,4 $\pm$ 12,9

Source : [Blanchette *et al.*, 2008]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; RP : récupération progressive;; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Le facteur VIII a présenté une demi-vie plus courte et une récupération progressive plus faible chez les enfants âgés de moins de six ans que chez des patients plus âgés [Blanchette *et al.*, 2008].

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'Advate^{MC} repose principalement sur sept études. Quatre d'entre elles traitent de l'efficacité d'Advate^{MC} administré en prophylaxie; une étude chez des patients âgés d'au moins 10 ans [Tarantino *et al.*, 2004], une étude chez des patients âgés de plus de sept ans [Valentino *et al.*, 2012] et deux études chez des patients âgés de moins de six ans [Auerswald *et al.*, 2012; Blanchette *et al.*, 2008]. Trois études évaluent l'efficacité d'Advate^{MC} pour la prise en charge périopératoire [Auerswald *et al.*, 2012; Blanchette *et al.*, 2008; Negrier *et al.*, 2008]. Advate^{MC} a également fait l'objet de plusieurs études postautorisation de surveillance de l'innocuité et les données de cinq d'entre elles sont traitées dans une méta-analyse [Iorio *et al.*, 2014]. En plus des données d'innocuité des études déjà mentionnées, s'ajoutent celles de la prolongation de l'étude réalisée par Tarantino et ses collaborateurs [Gruppo *et al.*, 2006]. Les forces et les limites de ces études sont présentées à l'annexe A.

7.1 Efficacité de la prophylaxie

L'étude de Tarantino et ses collaborateurs [2004] (décrite à la section 7.2) a évalué l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} Orth. Ces paramètres ont été évalués lors de l'administration en prophylaxie de 25 à 40 UI/kg d'Advate^{MC} trois fois par semaine ou tous les deux jours pendant au moins 75 jours à des patients de 10 ans et plus atteints d'hémophilie A.

Parmi les 111 patients recrutés, 108 ont reçu au moins une dose d'Advate^{MC} Orth. Au cours de l'étude, 510 nouveaux épisodes de saignements ont été traités avec Advate^{MC} Orth. De ceux-ci, 32 % (162) étaient des saignements spontanés, 45 % (228) étaient reliés à des traumatismes et la nature des autres saignements n'a pas été précisée. Parmi les 510 saignements traités, 274 sont survenus chez 75 patients (70 %) des 107 patients traités pendant la période de prophylaxie de 75 jours. Au cours de cette même période, aucun saignement n'est survenu chez 32 patients (30 %). Une incidence moyenne de 6,3 épisodes de saignements par patient par année a été observée pour l'ensemble des 107 patients. Cette incidence était plus élevée chez les patients âgés de 10 à 18 ans (7,3 épisodes par patient) que chez les patients âgés de plus de 18 ans (5,3 épisodes par patient) et ce principalement à cause d'une fréquence plus élevée de saignements reliés à des traumatismes chez les patients âgés de 10 à 18 ans (tableau 10).

Notons également que les patients qui ont été assidus au traitement prophylactique prescrit ont présenté un taux de saignements plus faible (4,4 épisodes par année) comparativement à ceux qui ne l'ont pas été (9,9 épisodes par année; $p < 0,03$).

Tableau 10 Incidence annuelle de saignements de patients âgés de 10 ans et plus atteints d'hémophilie A traités en prophylaxie avec Advate^{MC}

CAUSE DES SAIGNEMENTS	ÂGE (ANNÉES)	ASSIDUITÉ AU TRAITEMENT*		NON ASSIDUITÉ AU TRAITEMENT	
		NOMBRE DE PATIENTS	MOYENNE (PLAGE)	NOMBRE DE PATIENTS	MOYENNE (PLAGE)
Spontané	> 18	18	2,7 (0,0 - 14,3)	6	8,3 (1,1 - 23,5)
	10-18	9	4,7 (1,6 - 26,1)	13	3,7 (0,0 - 16,6)
	tous	27	3,3 (0,0 - 26,1)	19	5,2 (0,0 - 23,5)
Traumatisme	> 18	20	1,8 (0,0 - 8,20)	6	7,2 (1,6 - 13,2)
	10-18	17	4,7 (1,6 - 25,4)	13	7,9 (0,0 - 23,3)
	tous	37	3,1 (0,0 - 25,4)	19	7,7 (0,0 - 23,3)
Tous	> 18	39	3,4 (0,0 - 22,5)	16	10,0 (1,8 - 35,3)
	10-18	31	5,6 (1,7 - 27,3)	21	9,7 (0,0 - 46,6)
	tous	70	4,4 (0,0 - 27,3)	37	9,9 (0,0 - 46,6)

Source : [Tarantino *et al.*, 2004]

* Doses de 25 à 40 UI/kg lors d'au moins 80 % des perfusions et administration de 3 à 4 doses par semaine pour au moins 80 % des semaines du 2^e volet de l'étude.

L'efficacité des traitements a été déterminée par le nombre de perfusions requises et selon le jugement des patients (lors du traitement à domicile) ou de l'investigateur (lors du traitement en clinique)¹¹.

¹¹ Efficacité des traitements : Excellente : résorption rapide de la douleur ou amélioration sans équivoque des signes de saignements en-dedans d'environ 8 heures après une perfusion; Bonne : résorption définitive de la douleur ou amélioration des signes de saignements environ 8 heures après une perfusion mais possiblement plus d'une perfusion; Adéquate : effet bénéfique probable ou léger en-dedans de 8 heures suivant la première perfusion (requérant généralement plus d'une perfusion); Inefficace : aucune amélioration ou aggravation des symptômes.

La majorité des épisodes de saignements, soit 411 (81 %), a été maîtrisée avec une perfusion d'Advate^{MC}. Deux perfusions ont été nécessaires pour 62 épisodes (12 %), trois pour 15 épisodes (3%) et quatre ou plus pour 22 épisodes (4 %). L'efficacité du traitement a été jugée excellente ou bonne pour 439 épisodes de saignements (86 %), adéquate pour 61 épisodes (12 %), était inconnue pour 9 épisodes (2 %) et inefficace pour un patient [Tarantino *et al.*, 2004].

Selon les auteurs, ces données démontrent qu'Advate^{MC} est bioéquivalent à Recombinate^{MC} et suggèrent qu'Advate^{MC} soit efficace pour le traitement de l'hémophilie A [Tarantino *et al.*, 2004].

L'étude clinique multicentrique de phase IV ouverte de Valentino et ses collaborateurs [2012] visait d'une part à effectuer une comparaison randomisée de l'efficacité de deux schémas de traitements prophylactiques et d'autre part, une comparaison croisée non randomisée des traitements prophylactiques et du traitement sur demande. L'étude a été réalisée chez des patients dont le niveau de facteur VIII était inférieur ou égal à 2 % de la normale, âgés de plus de sept ans à moins de 65 ans et préalablement exposés à des produits de facteur VIII pendant au moins 150 jours.

Le paramètre d'évaluation primaire était d'évaluer les différences entre les taux annualisés de saignements (TAS) entre les deux traitements prophylactiques. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient les différences entre les taux annualisés de saignements des patients d'abord traités sur demande puis en prophylaxie; la maîtrise des saignements; la qualité de vie; l'évaluation de l'innocuité et de la toxicité (décrit à la section 8.3).

Suite à une période d'élimination de 72 heures, 73 patients ont reçu au moins une dose en bolus de 50 ± 5 UI/kg d'Advate^{MC} afin de faire une évaluation pharmacocinétique. Par la suite, 66 patients ont été traités sur demande pendant 6 mois à une dose déterminée en fonction de la sévérité et du type de saignement. Par la suite, ceux-ci ont été répartis aléatoirement pour recevoir Advate^{MC} pendant 12 mois selon une prophylaxie standard (32 patients) ou une prophylaxie sur mesure (34 patients, de l'anglais *PK-tailored prophylaxis*). La prophylaxie standard consistait en une dose en bolus de 20 à 40 UI/kg d'Advate^{MC}, administrée à toutes les 48 heures (± 6 heures) et la prophylaxie sur mesure consistait en une dose en bolus de 20 à 80 UI/kg administrée à toutes les 72 heures (± 6 heures) déterminée lors de l'évaluation pharmacocinétique. La période de prophylaxie a été complétée par 30 patients recevant une prophylaxie standard et par 23 patients recevant une prophylaxie sur mesure.

Un total de 1 640 épisodes de saignements sont survenus chez les 66 patients (100 %) au cours de la période de traitement sur demande alors que 104 épisodes et 141 épisodes sont respectivement survenus chez 19 des 32 patients (59 %) recevant la prophylaxie standard (groupe 1) et chez 25 des 34 patients (74 %) recevant la prophylaxie sur mesure (groupe 2).

Il n'y avait pas de différence entre les taux annualisés de saignements moyens des patients du groupe 1 et du groupe 2 ($p = 0,2588$). Il n'y avait pas plus de différence entre les taux annualisés de saignements médians (écart interquartile) des patients du groupe 1 et du groupe 2 ($p = 0,1497$).

Par ailleurs, une différence significative du taux annualisé de saignements médian a été observée entre les traitements prophylactiques (standard ou sur mesure) et le traitement sur demande, soit 1,1 (IQR 4,9) et 43,9 (IQR 21,9) respectivement. La réduction relative du taux annualisé de saignements médian était de 97,4 % pour la prophylaxie

comparativement au traitement sur demande ($p < 0,0001$). Le taux annualisé de saignements médian en fonction de l'étiologie du saignement est présenté au tableau 11.

Tableau 11 Taux annualisé de saignements médian de patients traités sur demande et en prophylaxie avec Advate^{MC}

TYPES DE SAIGNEMENT	ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER			ANALYSE SELON LE PROTOCOLE*		
	SD [†] (N = 66)	PRO [†] (N = 66)	RÉDUCTION (%) (IQR)	SD [†] (N = 66)	PRO [†] (N = 53)	RÉDUCTION % (IQR)
Toutes étiologies :						
Tous	43,9 (21,9)	1,1 (4,9) [‡]	97,4 (13,4) [‡]	44,0 (20,8)	1,0 (4,1) [‡]	98,1 (6,3) [‡]
Articulaire	38,3 (24,8)	1,0 (4,1) [‡]	97,5 (14,6) [‡]	38,7 (24,8)	1,0 (2,1) [‡]	97,9 (6,0) [‡]
Non articulaire	3,9 (9,7)	0 (0) [‡]	100 (2,7) [‡]	4,0 (11,9)	0 (0) [‡]	100 (0) [‡]
Spontanés :						
Tous	32,2 (23,6)	0 (2,1) [‡]	100 (7,8) [‡]	32,0 (26,8)	0 (1,9) [‡]	100 (5,4) [‡]
Articulaire	29,8 (24,1)	0 (2,0) [‡]	100 (7,6) [‡]	29,8 (23,2)	0 (1,0) [‡]	100 (3,9) [‡]
Non articulaire	2,0 (6,1)	0 (0) [‡]	ND	2,0 (6,1)	0 (0) [‡]	ND
Étiologie traumatique						
Tous	11,5 (17,2)	0 (2,0) [‡]	98,7 (17,8) [‡]	11,5 (17,2)	0 (1,0) [‡]	100 (12,1) [‡]
Articulaire	7,9 (15,5)	0 (1,0) [‡]	100 (16,4) [‡]	8,1 (15,6)	0 (1,0) [‡]	100 (12,1) [‡]
Non articulaire	0 (2,1)	0 (0) [‡]	ND	0 (2,1)	0 (0) [‡]	ND

Source : [Valentino et al., 2012]

Abréviations : IQR : écart interquartile (de l'anglais *interquartile range*); ND : non déterminé; PRO : prophylaxie; SD : sur demande.

* L'analyse selon le protocole inclut les patients qui ont reçu plus de 90 % du nombre de perfusions prévu et qui n'ont pas présenté de dérogation majeure au protocole.

[†] Les taux de saignements sont présentés sous forme de médiane (écart interquartile).

[‡] $p < 0,0001$ entre les groupes de traitement sur demande et en prophylaxie.

L'efficacité de traitement des épisodes de saignements a été déterminée par le nombre de perfusions requis pour traiter les différents épisodes et évaluée subjectivement par les patients (tableau 12). La majorité des épisodes de saignements ont été traités avec une dose d'Advate^{MC} et l'efficacité de la majorité des traitements a été jugée excellente ou bonne.

Tableau 12 Efficacité de traitement des saignements avec Advate^{MC}

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	TYPES DE TRAITEMENTS	
	SUR DEMANDE* (%)	PROPHYLAXIE* (%)
Nombre requis de perfusions :		
1	72,0	68,1
2	17,1	21,1
3	7,9	3,9
≥ 4	3,1	6,9
Efficacité rapportée par les patients :		
Excellente	32,7	31,0
Bonne	56,4	48,7
Adéquate	10,0	11,6
Inefficace	0,2	8,6
Indéterminée	0,8	0

Source : [Valentino et al., 2012]

* Données obtenues par l'analyse des patients en intention de traiter

Les patients de 14 ans et plus (57 patients) ont complété un formulaire de qualité de vie (SF-36v1) lors du recrutement et après chaque période de traitement. Il n'y avait pas de différence significative du score médian entre les deux groupes de prophylaxie. Une amélioration statistiquement significative de la douleur physique (4,1; $p = 0,0007$) et du score de composantes physiques (3,6; $p = 0,0002$) a toutefois été constatée à la fin de la période de prophylaxie comparativement à la fin de la période de traitement sur demande. Selon les auteurs, ces différences sont supérieures aux différences minimales établies pour ces domaines du questionnaire et peuvent ainsi être considérées cliniquement significatives [Valentino *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, cette étude démontre une efficacité comparable pour les deux schémas de traitement prophylactique et que la prophylaxie réduit significativement les épisodes de saignements comparativement au traitement sur demande [Valentino *et al.*, 2012].

Une étude de phase II/III (décrite à la section 7.2) a été réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008] chez des patients âgés de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits de facteur VIII. Les 53 patients ont été répartis en trois groupes de traitement, soit : groupe 1 : prophylaxie standard (25 à 50 UI/kg, 3 à 4 fois par semaine) à long terme¹²; groupe 2 : prophylaxie modifiée¹³ à long terme; et groupe 3 : traitement sur demande. Les patients pouvaient changer de groupe en cours d'étude et pouvaient ainsi être traités selon plus d'un schéma thérapeutique. L'efficacité périopératoire a également été évaluée chez les patients qui ont dû recevoir une chirurgie pendant la durée de l'étude (décrit à la section 8.2).

L'efficacité de traitement des saignements a été évaluée par le nombre requis de perfusions et par une évaluation effectuée par le personnel soignant au moyen d'une échelle basée sur la résorption ou l'aggravation des symptômes¹⁴.

Parmi les 53 patients, 44 ont subi 430 épisodes de saignements, desquels 409 pouvaient être analysés selon le protocole. Huit patients traités en prophylaxie et un patient traité sur demande n'ont subi aucun épisode de saignements au cours de l'étude.

Parmi les épisodes de saignements, 198 (48,4 %) sont survenus à la suite d'un traumatisme, 73 (17,8 %) de façon spontanée, 2 (0,5 %) étaient d'étiologie postopératoire et 136 d'étiologie indéterminée (33,3 %). De 112 saignements articulaires, 37 (33 %) étaient secondaires à un traumatisme, 20 (17,9 %) étaient spontanés et 55 (49,1 %) étaient d'étiologie incertaine.

Les taux annuels de saignements médians ont respectivement été de 4,0 (0,0 à 27,1), 4,4 (0,0 à 37,7) et 24,4 (8,9 à 53,2) pour les patients des groupes 1, 2 et 3. Les taux médian de saignements annuels articulaires ont été de 0 pour les deux régimes prophylactiques (de 0 à 6,1) comparativement à 14,2 (de 0,0 à 34,5) pour les patients traités sur demande. Des saignements articulaires sont survenus chez 7 des 21 patients (33,3 %) du groupe 1, 12 des 37 patients (32,4 %) du groupe 2 et 4 des 5 patients (80 %) du groupe 3. Les saignements articulaires subis par les patients recevant des traitements sur demande étaient principalement survenus de façon spontanée (13,0 [0,0-24,4]).

¹² Une prophylaxie à long terme était définie comme un traitement qu'un patient recevait au moins 46 semaines par an.

¹³ Une prophylaxie modifiée était définie comme différente en dose ou en fréquence de celle définie pour la prophylaxie standard.

¹⁴ Efficacité de traitement : Excellente : résolution rapide de la douleur ou amélioration sans équivoque des signes de saignements après 8 heures avec une seule; Bonne : résolution définitive de la douleur ou amélioration des signes de saignements après 8 heures avec une ou plusieurs doses; Adéquate : effet bénéfique probable ou léger après 8 heures suivant la première dose (requérant généralement plus d'une dose); Inefficace : aucune amélioration ou aggravation des symptômes.

De 409 saignements, 354 ont été traités avec Advate^{MC}. Les saignements ont été contrôlés avec une seule dose d'Advate^{MC} dans 277 cas (78,2 %), deux doses dans 42 cas (11,9 %), trois doses dans 19 cas (5,4 %) et quatre doses ou plus dans 16 cas (4,5 %).

L'efficacité du traitement selon l'échelle subjective a été jugée excellente ou bonne pour 332 épisodes de saignements (93,8 %), adéquate pour 17 (4,8 %), et est demeurée indéterminée pour 5 épisodes (1,4 %) [Blanchette *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était cliniquement efficace chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A préalablement traités [2008].

Une étude de phase III multicentrique ouverte a été réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012] chez des patients atteints d'hémophilie A qui n'avaient pas été préalablement traités (PUP – de l'anglais *previously untreated patients*) ou seulement minimalement traités (MTP – de l'anglais *minimally treated patients*). L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC}. Les patients admissibles devaient être âgés de moins de six ans et avoir un niveau de facteur VIII d'au plus 2 % de la normale. Les patients MTP étaient admissibles s'ils avaient reçu au maximum trois perfusions d'Advate^{MC} lors des 28 jours précédant le recrutement et trois perfusions entre le recrutement et la première perfusion de l'étude.

De 66 patients recrutés, 18 patients PUP et 37 patients MTP ont reçu au moins une perfusion d'Advate^{MC} au cours de l'étude. L'âge médian des patients recrutés était de sept mois (14 jours à 16 mois). Parmi les 55 patients qui ont reçu au moins une perfusion, 11 n'ont pas complété l'étude. Les patients ont été classés selon trois groupes de traitement : groupe 1 : prophylaxie standard d'Advate^{MC} (25 à 50 UI/kg, trois à quatre fois par semaine); groupe 2 : prophylaxie modifiée d'Advate^{MC} (dose et fréquence à la discrétion de l'investigateur); et groupe 3 : traitement sur demande des épisodes de saignements.

La majorité des patients ont débuté l'étude en traitement sur demande (47 patients – 85 %) et au cours de l'étude, 29 patients ont été traités selon différents schémas thérapeutiques (56 %).

Les paramètres d'efficacité primaires étaient le nombre requis de perfusions pour atteindre une hémostase adéquate pour tous les épisodes de saignements, l'évaluation de l'efficacité hémostatique globale, le taux annualisé de saignements, l'efficacité hémostatique intra- et postopératoire et la perte sanguine observée comparativement à celle attendue lors des chirurgies.

Parmi les 55 patients ayant reçu au moins une perfusion d'Advate^{MC}, 50 ont subi 633 épisodes de saignements desquels 517, subis par 44 patients, ont été traités. Parmi les 517 épisodes de saignements qui ont requis un traitement, 96 étaient des saignements articulaires. Le taux annuel de saignements médian des 55 patients était de 4,83 (0,00 à 33,71).

Aucune conclusion n'a pu être tirée de la comparaison des patients PUP et des patients MTP puisque le devis de l'étude ne prévoyait pas celle-ci. De plus, la comparaison entre les différents schémas thérapeutiques n'a pas été possible étant donné le faible nombre de patients qui ont reçu majoritairement (plus de 80 % de la durée de l'étude) la prophylaxie standard et la prophylaxie modifiée au cours de l'étude (trois patients chacun) comparativement au traitement sur demande (15 patients).

Les saignements ont été maîtrisés avec une dose d'Advate^{MC} lors de 356 épisodes de saignements (68,9 %), avec deux doses lors de 107 épisodes (20,7 %), avec trois doses lors de 35 épisodes (6,8 %) et avec quatre doses ou plus lors de 19 épisodes (3,7 %).

Une appréciation de l'efficacité de traitement a été fournie pour 466 épisodes de saignements. Celle-ci a été jugée excellente lors de 258 traitements (55,4 %), bonne lors de 177 traitements (38,0 %), adéquate lors de 30 traitements (6,4 %) et inefficace lors d'un traitement (0,2 %) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était efficace pour la prise en charge de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

7.2 Efficacité hémostatique périopératoire

Négrier et ses collaborateurs [2008] ont réalisé une étude de phase II/III prospective multicentrique ouverte et sans groupe témoin portant sur la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A devant subir une intervention chirurgicale ou dentaire. L'étude a été réalisée chez des patients âgés de cinq ans et plus dont le taux de facteur VIII était au plus de 2 % de la normale et qui ont préalablement été traités avec un facteur VIII de remplacement pour au moins 150 jours.

L'efficacité postopératoire a été déterminée par le personnel opératoire lorsque le drain a été retiré ou par l'hématologue lors du congé.

Parmi les 59 patients recrutés, 58 ont subi un total de 65 interventions chirurgicales. Il s'agissait de 22 interventions majeures (dont 21 orthopédiques), de 35 interventions mineures (dont 19 orthopédiques) et 8 interventions dentaires.

Tous les patients ont reçu une dose préopératoire d'Advate^{MC} visant à augmenter leur niveau de facteur VIII en circulation entre 60 et 100% pour les interventions dentaires et entre 80 et 120 % pour les autres interventions. Pour 47 interventions, Advate^{MC} a été administré uniquement en bolus. Une dose d'attaque a suffi pour assurer l'hémostase pendant 40 interventions alors que les sept autres ont requis une ou deux perfusions en bolus intraopératoires. Des perfusions postopératoires en bolus ont été administrées lors de 33 des 47 interventions.

L'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente ou bonne pour 100 % des interventions lors de la période intraopératoire (61 interventions) et lors de la période postopératoire (62 interventions). L'efficacité a été qualifiée d'excellente ou bonne au moment de retirer le drain pour 20 des 22 interventions requérant un drain (91 %).

La perte de sang lors des interventions fut inférieure aux prédictions pour 27 interventions, similaire aux prédictions pour 28 interventions et supérieure aux prédictions pour trois interventions. L'efficacité du traitement a été qualifiée d'excellente pour une intervention, et de bonne pour les deux autres.

Des épisodes de saignements postopératoires sont survenus chez deux patients qui avaient subi des interventions chirurgicales complexes. Pendant la période postopératoire (deux semaines), 14 nouveaux épisodes de saignements sont survenus à des sites autres que celui de la chirurgie. Les deux saignements postopératoires ainsi que 10 des 14 nouveaux épisodes ont été traités avec Advate^{MC}. L'efficacité du traitement a été qualifiée d'excellente ou bonne pour neuf de ces épisodes (75 %) et d'adéquate pour deux (16,7 %). Un épisode a

été qualifié comme ne répondant pas au traitement, toutefois l'investigateur a rapporté que le patient souffrait d'arthrite chronique et associait fréquemment l'augmentation de la douleur à des épisodes de saignements [Negrier *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} administré par perfusions continues ou en bolus s'est avéré efficace pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A préalablement traités [Negrier *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008], des procédures chirurgicales ont été réalisées chez sept patients dont cinq étaient évaluables. La proportion de saignements survenus n'était pas différente de celle attendue. L'efficacité hémostatique intraopératoire et périopératoire a été jugée excellente à bonne chez les trois patients évalués [Blanchette *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012], 27 patients ont reçu des procédures chirurgicales. L'efficacité hémostatique intraopératoire, telle qu'appréciée par le chirurgien pour 22 patients, fut d'excellente pour 18 patients (82 %) et de bonne pour quatre patients (18 %). L'efficacité hémostatique postopératoire telle que jugée par l'investigateur pour 25 patients, fut d'excellente pour 23 patients (92 %) et de bonne pour deux patients (8 %).

La perte de sang lors des procédures chirurgicales en pourcentage de celle attendue était égale ou inférieure à 100 % pour toutes les procédures (médiane : 20 %; de 0,01 à 100 %) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} s'est avéré efficace pour la prise en charge périopératoire de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

7.3 Innocuité

Une revue avec méta-analyse réalisée par Iorio et ses collaborateurs [2014] avait pour objectif de synthétiser les résultats de cinq études de surveillance de l'innocuité post-autorisation (études PASS – de l'anglais *Post-Authorization Safety Surveillance*) d'Advate^{MC}. Les études PASS sélectionnées étaient multicentriques, prospectives et observationnelles. Les études sélectionnées comprenaient 1 188 patients qui avaient un niveau de facteur VIII inférieur à 5 % de la normale.

L'objectif primaire était de synthétiser les résultats d'immunogénicité d'Advate^{MC} chez les patients atteints d'hémophilie A modérée à grave préalablement traités pendant plus de 150 jours d'exposition. L'objectif secondaire consistait à analyser les données d'innocuité et d'efficacité dans les différents groupes de patients.

Le paramètre d'évaluation primaire était le développement d'inhibiteurs *de novo*. L'analyse a été réalisée d'après les valeurs seuils des protocoles PASS originaux. Un niveau d'inhibiteurs atteignant un titre supérieur à 5,0 BU était considéré élevé. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient de décrire les autres effets indésirables et les taux annualisés de saignements comme mesure d'efficacité.

Selon leur schéma thérapeutique (sur demande ou en prophylaxie), les patients ont été classés en deux groupes :

- régime de traitement de départ ou;
- prophylaxie en continue.

Dans les études PASS, les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 384 jours (Q1 364 jours, Q3 504 jours). La majorité des patients étaient préalablement traités (91,6 %) et pour la majorité pendant plus de 150 jours.

Un seul patient atteint d'hémophilie A grave a développé des inhibiteurs. Il s'agit d'un patient qui avait été préalablement traité pendant plus de 150 jours, avec historique d'inhibiteur négatif et qui avait un titre négatif à l'inclusion (Tableau 13). Des 91 patients préalablement traités pendant moins de 50 jours, cinq ont développé des inhibiteurs *de novo* (5,4 % [IC95 % : 1,4 % à 21,8 %]), dont trois avaient un titre élevé. Dans l'ensemble de la population à l'étude (1 188 patients), 21 patients avaient des inhibiteurs (2 %; IC95 % : 0,8 % à 4,7 %), dont huit avaient un titre élevé. Les résultats des analyses n'ont pas significativement changé après l'exclusion des patients dont l'information au sujet de l'historique d'inhibiteurs était inconnue ou dont le titre en inhibiteurs n'était pas connu à l'inclusion (analyse de sensibilité).

Tableau 13 Développement des inhibiteurs dans les études PASS chez les patients préalablement traités

PARAMÈTRES ET POPULATION	NOMBRE DE PATIENTS AVEC INHIBITEURS (NOMBRE DONT LE TITRE > 5 BU/ml)	NOMBRE DE PATIENTS / 1 000 AVEC INHIBITEURS (IC95 %)	
		ANALYSE PRINCIPALE [†]	ANALYSE DE SENSIBILITÉ [†]
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave PTP > 150 jours	1 (0)	1,5 (0,2-10,6) n = 669	1,6 (0,2-11,7) N = 608
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave PTP > 50 jours	1 (0)	1,4 (0,2-9,9) N = 717	1,5 (0,2-10,9) N = 655
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave et modérée PTP > 150 jours	1* (0)	1,3 (0,2-8,9) N = 799	1,4 (0,2-9,8) N = 730
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA PTP < 50 jours	5 (3)	54 (14-218) [‡] N = 91	-
Tous les inhibiteurs / HA grave PTP > 150 jours	11 (4)	10,0 (2,8-35,4) N = 774	-
Tous les inhibiteurs chez tous les patients HA	21 (8)	20 (8-47) [‡] N = 1 188	-

Source : [Iorio *et al.*, 2014]

Abréviations : HA : hémophilie A; PTP : patients préalablement traités (de l'anglais *previously treated patients*).

* Il s'agit du même cas qui est déjà mentionné chez les patients atteints d'hémophilie A grave préalablement exposés plus de 150 jours.

[†] L'analyse primaire était établie sur l'ensemble des patients qui avaient un historique d'inhibiteur négatif ou un titre négatif lors du recrutement. L'analyse de sensibilité a été réalisée uniquement à partir des patients dont l'historique et le titre lors du recrutement étaient négatifs.

[‡] Valeur calculée à partir de valeurs en pourcentage (5,4 % [IC95 % : 1,4-21,8]).

Un total de 83 effets indésirables graves a été rapporté chez 59 patients. La plupart étant des saignements à différents sites, des infections associées à des cathéters et des cancers (foie, poumon). Cinq effets indésirables graves ont été considérés reliés à Advate^{MC}; deux

réactions d'hypersensibilité (œdème et exanthème), une hémorragie cérébrale, une anémie accompagnée d'une fonction hépatique anormale et un cas d'anxiété. Deux autres effets indésirables reliés à Advate^{MC} ont été jugés significatifs mais bénins. Les effets indésirables sont présentés au tableau 14.

Tableau 14 Effets indésirables rapportés lors des études d'innocuité postautorisation

TYPES D'EFFETS INDÉSIRABLES (NOMBRE DE PATIENTS)	NOMBRE D'EFFETS INDÉSIRABLES (NOMBRE DE PATIENTS AVEC AU MOINS UN EFFET INDÉSIRABLE)	PROPORTION DE PATIENTS AVEC DES EFFETS INDÉSIRABLES % (IC95 %)
Tous (1 188)	722 (249)	24,0 (10,5-37,5)
Graves (1 188)	83 (59)	4,8 (1,3-8,3)
Reliés à Advate (1 188)	35 (21)	2 (1-4)
Graves reliés à Advate (1 188)	5 (5)	0,3 (0-0,7)

Source : [Iorio *et al.*, 2014]

Abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Les patients de l'étude réalisée par Tarantino et ses collaborateurs [2004] ont reçu un total de 12 597 doses d'Advate^{MC}. Un total de 877 effets indésirables a été rapporté par 101 patients. Dix effets indésirables graves (1 %) sont survenus chez six patients mais aucun n'était relié à la prise d'Advate^{MC} et aucun n'a causé de décès ou de séquelle sérieuse. Des 867 effets indésirables moins graves, 19 rapportés par 7 patients ont été considérés reliés à la prise d'Advate^{MC} (12 possiblement reliés et 7 probablement reliés).

Lors d'une exposition médiane à Advate^{MC} de 117 jours, aucun patient n'a développé de haut titre d'inhibiteur. Un patient a développé un faible titre d'inhibiteur (2,0 BU) après 26 jours d'exposition résultant en un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 3,41 % pour le risque de développer un inhibiteur.

Selon les auteurs, les paramètres évalués dans cette étude portent à croire qu'Advate^{MC} n'est pas associé à une immunogénicité supérieure, est bien toléré et n'est pas associé à une immunogénicité accrue lors du traitement de l'hémophilie A [Tarantino *et al.*, 2004].

Lors de l'étude de prolongation réalisée par Gruppo et ses collaborateurs [2006], l'exposition médiane à Advate^{MC} des 82 patients a été de 246 jours (de 1 jour à 446 jours). Aucun inhibiteur n'a été détecté. Soixante-dix-neuf des 82 patients ont rapporté 506 effets indésirables et 7 ont rapporté 11 effets indésirables graves mais aucun n'a été considéré relié à Advate^{MC}. Parmi les effets indésirables rapportés, 4 (0,02 %) ont été considérés possiblement ou probablement associés à Advate^{MC}. Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable. Aucune réaction allergique ou d'hypersensibilité n'a été rapportée au cours de l'étude.

Selon les auteurs, l'étude de prolongation démontre qu'Advate^{MC} est bien toléré pour la prise en charge à long terme des patients atteints d'hémophilie A modérée à grave [Gruppo *et al.*, 2006].

Dans l'étude réalisée par Valentino et ses collaborateurs [2012], l'innocuité a été évaluée chez les 73 patients qui ont reçu au moins une dose d'Advate^{MC}. Un total de 200 effets indésirables a été rapporté par 44 patients; 186 étaient bénins (41 patients), desquels 19 ont été considérés reliés au traitement, et 14 étaient graves (11 patients) dont un (0,5 %)

considéré relié à Advate^{MC}. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur confirmé à Advate^{MC}. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude et aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'effets indésirables [Valentino *et al.*, 2012].

Au cours de l'étude réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008], 52 patients ont rapporté 537 effets indésirables non graves et 15 effets indésirables graves. De ceux-ci, six effets indésirables non graves survenus chez deux patients ont été considérés reliés à l'administration d'Advate^{MC}.

Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable. La détermination des anticorps anti-CHO, anti-IgG murins et des anti-FvW au cours de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence une réponse allergique ou d'hypersensibilité. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur de facteur VIII détectable au cours de l'étude [Blanchette *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était bien toléré, sans signe d'immunogénicité accrue chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A préalablement traités [Blanchette *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012], le paramètre d'innocuité primaire était le pourcentage de patients qui développaient des inhibiteurs. Les paramètres d'innocuité secondaires étaient le pourcentage de patients qui avaient des effets indésirables probablement ou possiblement reliés au traitement, et le pourcentage de patients qui développaient des anticorps anti CHO, anti-IgG murins ou anti-FvW. La durée médiane d'exposition des patients fut de 76 jours (1 à 414 jours).

Au cours de l'étude, 55 patients ont subi 931 effets indésirables dont 885 n'étaient pas graves. De ceux-ci, 14 ont été considérés reliés à l'administration d'Advate^{MC} mais aucun n'a été jugé grave. Des effets indésirables graves sont survenus à 46 reprises chez 28 patients. Les 16 effets indésirables graves reliés à l'administration d'Advate^{MC} étaient reliés au développement d'inhibiteurs (29,1 %; IC95 % : 17,1-41,1 %).

L'incidence de développement d'inhibiteurs fut de 11/37 pour les patients MTP (29,7 %; IC95 % : 15,0-44,5 %) et de 5/18 pour les patients PUP (27,8 %; IC95 % : 7,1-48,5 %). Au moment du diagnostic, sept patients avaient un titre élevé d'inhibiteurs (supérieur à 5 BU/ml). Parmi les 16 patients qui avaient des inhibiteurs, huit ont eu un titre élevé d'inhibiteurs à au moins une occasion lors de l'étude et sept d'entre eux ont reçu un traitement d'induction de la tolérance immunitaire (ITI) pendant l'étude. L'ITI a été un succès chez quatre patients et un s'est retiré de l'étude. L'ITI a également été un succès chez quatre patients avec un titre d'inhibiteurs faible. Des quatre patients qui n'avaient pas reçu d'ITI, un avait développé des inhibiteurs de façon transitoire et a poursuivi son traitement sur demande alors que les trois autres sont passés à un traitement prophylactique de 50 à 100 UI/kg, une à trois fois par semaine. À la fin de l'étude, aucun de ces trois patients ne présentait d'inhibiteur détectable. Le temps médian avant l'apparition d'inhibiteurs a été de 13 jours d'exposition (6 à 26 jours) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} s'est avéré bien toléré pour la prise en charge de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

Au cours de l'étude réalisée par Négrier et ses collaborateurs [2008], 65 interventions chirurgicales ont été effectuées et 156 effets indésirables ont été rapportés par 35 patients. De ces effets indésirables, sept ont été considérés graves et 149 ont été considéré bénins.

Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré relié à Advate^{MC} par l'investigateur. Parmi les effets indésirables bénins, huit ont été considérés possiblement ou probablement reliés à Advate^{MC}. Aucun inhibiteur du facteur VIII n'a été détecté.

Selon les auteurs, Advate^{MC} administré par perfusion continue ou en bolus était bien toléré pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A préalablement traités [Negrier *et al.*, 2008].

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

La plupart des réactions défavorables observées au cours des essais cliniques semblaient liées à un traumatisme, à une affection respiratoire ou gastro-intestinale concomitante sans gravité ou à des complications connues de l'hémophilie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

L'analyse sur l'innocuité comprenait 418 patients ayant été exposés au moins une fois à Advate^{MC} dans 12 études cliniques. Au total, 93 effets indésirables ont été signalés chez 45 des 418 patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'inhibition du facteur VIII, la pyrexie et les céphalées. Parmi ces derniers, 17 cas d'inhibition du facteur VIII ont été considérés comme étant graves. L'inhibition du facteur VIII était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez 4,1 % des patients traités (17 patients). Le sommaire des effets indésirables observés dans le cadre du programme d'essais cliniques d'Advate^{MC} est présenté au tableau 15.

Tableau 15 Effets indésirables reliés aux traitements observés dans le cadre du programme d'essais cliniques d'Advate^{MC}

TERMES PRIVILÉGIÉS SELON LA CLASSIFICATION MedDRA*	EFFETS INDÉSIRABLES RELIÉS À ADVATE ^{MC}		
	NOMBRE DE PATIENTS	TAUX (% DES PATIENTS) [†]	CATÉGORIE DE FRÉQUENCE [‡]
Inhibition du facteur VIII [‡]	17	4,07	Fréquent
Lymphangite	1	0,24	Peu fréquent
Palpitations	1	0,24	Peu fréquent
Inflammation oculaire	1	0,24	Peu fréquent
Douleur abdominale au-dessus de l'ombilic	2	0,48	Peu fréquent
Diarrhée	2	0,48	Peu fréquent
Nausées	1	0,24	Peu fréquent
Vomissements	1	0,24	Peu fréquent
Pyrexie	6	1,44	Fréquent
Inconfort thoracique	1	0,24	Peu fréquent
Douleur thoracique	1	0,24	Peu fréquent
Frissons	1	0,24	Peu fréquent
Sensation de malaise	1	0,24	Peu fréquent
Œdème périphérique	1	0,24	Peu fréquent
Hématome au point de ponction du vaisseau	1	0,24	Peu fréquent
Grippe	1	0,24	Peu fréquent
Laryngite	1	0,24	Peu fréquent
Complication suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquent
Hémorragie suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquent

Réaction au point de l'intervention	1	0,24	Peu fréquent
Réduction du taux de facteur VIII	1	0,24	Peu fréquent
Réduction de l'hématocrite	1	0,24	Peu fréquent
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	1	0,24	Peu fréquent
Augmentation du nombre de monocytes	1	0,24	Peu fréquent
Céphalées	7	1,67	Fréquent
Étourdissements	4	0,96	Peu fréquent
Dysgueusie	1	0,24	Peu fréquent
Trouble de la mémoire	1	0,24	Peu fréquent
Migraine	1	0,24	Peu fréquent
Syncope	1	0,24	Peu fréquent
Tremblements	1	0,24	Peu fréquent
Dyspnée	2	0,48	Peu fréquent
Hyperhidrose	2	0,48	Peu fréquent
Prurit	2	0,48	Peu fréquent
Éruptions cutanées	4	0,96	Peu fréquente
Urticaire	1	0,24	Peu fréquent
Hématome	1	0,24	Peu fréquent
Bouffées de chaleur	2	0,48	Peu fréquent
Pâleur	1	0,24	Peu fréquent

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

* MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) : terminologie médicale standardisée utilisée lors de l'enregistrement et de la documentation de la surveillance des produits médicaux. Les produits couverts par le domaine d'application de MedDRA sont les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits associant un dispositif et un médicament (<http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french> ; consulté le 7 mars 2017).

† Le pourcentage est basé sur le nombre total de patients qui ont reçu Advate^{MC} : 418.

La fréquence a été établie en fonction de l'échelle suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

‡ Dans l'étude 060103 (patients non préalablement traités), la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'effets indésirables chez 16 patients. Dans l'étude 060201, la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'effets indésirables chez un patient. Ce cas n'a pas été confirmé. Dans l'étude 069901, un patient a présenté des inhibiteurs, mais cela n'a pas été signalé comme un effet indésirable. En tout, 17 cas de formation d'inhibiteurs ont été signalés chez 17 patients.

7.4 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, ont été signalées lors de l'administration d'Advate^{MC} et se sont manifestées sous forme d'étourdissement, de paresthésie, d'éruption cutanée, de bouffée de chaleur, de gonflement du visage, d'urticaire et de prurit. Il importe d'avertir les patients de la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité et de leur en décrire les premiers signes : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Il faut prévenir les patients de cesser l'utilisation du produit et de communiquer avec leur médecin si ces symptômes surviennent [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Formation d'anticorps anti-protéines de souris ou de hamster

Advate^{MC} contient des traces d'immunoglobuline G (IgG) murine (au plus, 0,1 ng/UI)

d'Advate^{MC}) et de protéines provenant de cellules CHO (au plus, 1,5 ng/UI d'Advate^{MC}). À ce titre, il existe une faible possibilité que les patients traités par ce produit manifestent une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Observations hématologiques et valeurs biochimiques anormales

Les observations hématologiques et les valeurs biochimiques anormales suivantes ont été observées chez un seul patient : diminution du taux de facteur VIII, diminution de l'hématocrite et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. L'examen des variations relatives aux paramètres d'analyse de laboratoire n'indiquait aucun signe de toxicité avec Advate^{MC} [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse entre Advate^{MC} et d'autres produits pharmaceutiques n'est connue ou n'a été établie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

L'Institut national de santé publique du Québec publie des rapports sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. Pour l'année 2011, un accident transfusionnel a été associé à un facteur VIII recombinant alors que deux accidents ont été signalés pour les années 2012 et 2013 [INSPQ, 2016a; INSPQ, 2016b; INSPQ, 2014]. Toutefois, aucun détail relatif au type d'accident transfusionnel et au produit en cause n'est disponible dans ces documents.

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Advate^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

8 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Cinq autres facteurs VIII recombinants, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹⁵, Zonovate^{MC}, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. De plus, Adynovate^{MC} (Shire Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste*.

Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Eloctate^{MC} est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Il est constitué du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada, 2016]. Adynovate^{MC}, comme Eloctate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Adynovate^{MC} est dérivé de la protéine Advate^{MC} par la technologie de pégylation. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 16.

¹⁵ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 16 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : ▪ Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	12 ans à < 18 ans : 13,43 [†] ≥ 18 ans : 14,69 [†]	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures ^{**}
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Traitement et prévention des saignements; ▪ Prophylaxie périopératoire.	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	▪ Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; ▪ Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	1 mois à < 2 ans : 8,67 [†] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [†] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [†] ≥ 16 ans : 12,96 [†]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	▪ Traitement et prévention des hémorragies; ▪ Prophylaxie régulière ou périopératoire.	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	▪ Prophylaxie et traitement des hémorragies.	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

Abréviations : CHO : lignée de cellules épithéliales ovariennes de hamster de Chine (de l'anglais, *chinese hamster ovary*); HEK : lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (de l'anglais, *human embryonic kidney*); rFVIII : Facteur VIII recombinant; TA : température ambiante (degré non spécifié).

* Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration d'Adynovate^{MC} (suite à au moins 50 jours d'exposition, le t_{1/2} d'Adynovate^{MC} était de 15,06 h chez les adolescents et de 16,39 h chez les adultes).

† Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps effectué après la première administration d'Eloctate^{MC} (le t_{1/2} était similaire chez les adolescents et les adultes 14 semaines plus tard).

‡ Résultat obtenu suite à un essai de temps de thromboplastine partielle activée en une étape après la première administration d'Advate^{MC}.

§ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Zonovate^{MC}.

|| Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Xyntha^{MC} (le t_{1/2} de Xyntha^{MC} était similaire chez les adolescents et les adultes six mois plus tard).

¶ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Nuwiq^{MC} (chez les adolescents et les adultes, le t_{1/2} de Nuwiq^{MC} était de 14,05 six mois plus tard).

** Température non spécifiée

9 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'administration de produits de facteur VIII recombinants ou plasmatiques pour le traitement de l'hémophilie A contribue à améliorer la qualité de vie des patients par la prévention des saignements et des dommages articulaires.

Les produits à action prolongée, comparativement aux produits à courte action, permettraient de réduire la fréquence des perfusions.

Selon le groupe de travail de la Fédération mondiale d'hémophilie [Srivastava *et al.*, 2013], cette maladie impose des contraintes sur plusieurs aspects de la vie courante, notamment au niveau psychosocial, psychologique, physique, émotionnel et économique. Selon ce groupe de travail, un traitement prophylactique à l'aide d'un facteur de remplacement ralentit la progression de la maladie articulaire associée à l'hémophilie et améliore la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹⁶, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

10 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Au moment de sa mise en marché, Advate^{MC} était le premier facteur VIII recombinant fabriqué sans ajout de composants dérivés de sang humain ou animal¹⁷.

Advate^{MC} est le seul facteur VIII recombinant de troisième génération dérivé d'une lignée cellulaire qui exprime conjointement le FvW et le facteur VIII, exploitant ainsi les fonctions du FvW pour stabiliser et protéger le facteur VIII dans la cellule et le milieu de culture¹⁸.

¹⁶ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/sang.nsf/05c106b5deec3b34852566de004c8580/153efa88bd1ca31a85256eb3005ed271?OpenDocument> (consulté le 25 avril 2017).

¹⁷ Information transmise aux cliniciens par Baxter Corporation le 2 août 2006, disponible à l'adresse internet suivante : https://blood.ca/sites/default/files/BAX-2006-26_en.pdf.

¹⁸ Information transmise par Shire dans le formulaire d'ajout d'un produit sanguin stable pour l'inscription à la *Liste de produits du sang du Québec* d'Adynovate^{MC} le 10 novembre 2016.

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Advate^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant

La recommandation de l'INESSS

- ☒ Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Grande expérience clinique avec ce produit;
- ✓ Centre québécois pour le traitement des patients avec inhibiteurs permettant la gestion clinique des patients développant des inhibiteurs.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Advate^{MC}

FORCES	LIMITES
Tarantino et ses collaborateurs [2004]	
▪ Étude pharmacocinétique à devis croisé (1^{er} et 3^e volets); ▪ Étude prospective avec groupe témoin à répartition aléatoire et à double-insu (1^{er} et 3^e volets); ▪ Analyse en intention de traiter et selon le respect du protocole.	▪ Étude d'efficacité et d'innocuité ouverte sans groupe témoin (2^e volet); ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A; ▪ Analyse <i>post hoc</i> selon l'adhérence au traitement; ▪ Efficacité du traitement auto-rapportée.
Gruppo et ses collaborateurs [2006]	
Sans objet	▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A.
Valentino et ses collaborateurs [2012]	
▪ Étude de phase IV multicentrique, prospective avec groupe témoin; ▪ Analyse de l'efficacité en intention de traiter et selon le respect du protocole.	▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A; ▪ 32,3 % des patients recevant une prophylaxie déterminée par la pharmacocinétique ont été exclus ou n'ont pas complété l'étude.
Blanchette et ses collaborateurs [2008]	
▪ Étude multicentrique prospective; ▪ Analyses pharmacocinétiques en intention de traiter et selon le respect du protocole.	▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs

	de toute la population atteinte d'hémophilie A.
Auerswald et ses collaborateurs [2012]	
▪ Étude multicentrique; ▪ Patient non préalablement traités ou minimalement traités avec des produits de remplacement du facteur VIII.	▪ Étude ouverte; ▪ 20 % des patients ont été retirés de l'étude (11/55); ▪ La majorité des patients a changé de groupe de traitement au cours de l'étude; ▪ Le faible nombre de patients qui a principalement reçu la prophylaxie standard (3) et la prophylaxie déterminée par la pharmacocinétique (3) ne permettait pas de comparaison avec une puissance statistique suffisante.
Négrier et ses collaborateurs [2008]	
▪ Étude prospective internationale.	▪ Étude ouverte sans groupe témoin; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A.
Iorio et ses collaborateurs [2014]	
▪ Méta-analyse des données de cinq études prospectives internationales; ▪ Nombre de patients (1 188); ▪ Étude indépendante; ▪ Évaluation de l'efficacité d'Advate^{MC} dans un contexte réel.	▪ Analyse rétrospective des études PASS; ▪ Manque d'homogénéité entre les protocoles et les données des différentes études PASS.

RÉFÉRENCES

- Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzman-Becerra N, et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012;107(6):1072-82.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada. Monographie de produit: Eloctate^{MC}. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga (Ontario) : Biogen Canada Inc; 2016. 8 juillet 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016_07_08-ELOCTATE-PM_F.pdf.
- Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008;6(8):1319-26.
- Duan X, Tang M, Zhang J, Yu H, Xu R. Promising coagulation factor VIII bypassing strategies for patients with haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(6):539-52.
- Gruppo R, Collins P, Shapiro A, Hay C, Tarantino M, Retzios A, et al. Long-term Clinical Evaluation of Safety, Efficacy and Immunogenicity of rFVIII Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM) in Previously Treated Hemophilia A Patients - Final Report. Vancouver, BC, CANADA : Hemophilia 2006 World Congress 2006.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Iorio A, Marcucci M, Cheng J, Oldenburg J, Schoenig-Diesing C, Matovinovic E, et al. Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM. *Haemophilia* 2014;20(6):777-83.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.

- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, Pabinger I, Tarantino M, Retzios A, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost* 2008;100(2):217-23.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;128(16):2007-16.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10(5):428-37.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.
- Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012;10(3):359-67.