

AVIS

Adynovate^{MC} – facteur VIII de coagulation recombinant, antihémophilique pégylé

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)

Adynovate^{mc} – facteur VIII de coagulation recombinant, antihémophilique pégylé

Avis d'évaluation publié : 11 juillet 2017

SOMMAIRE

L'hémophilie A est une maladie 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 et aux tissus mous.

Adynovate^{MC} (facteur VIII de coagulation recombinant, pégylé) est un facteur antihémophilique indiqué « chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- lors de la prise en charge périopératoire. »

Efficacité

- Le traitement prophylactique a permis de réduire de 90 % le taux annualisé moyen d'hémorragies et de prolonger l'intervalle entre les épisodes hémorragiques comparativement au traitement sur demande.
- La fréquence des doses de perfusion prophylactiques a été réduite de 30 % et plus chez 70,4 % des patients, soit une perfusion de moins par semaine.
- L'administration d'une ou de deux perfusions d'Adynovate^{MC} a permis de contrôler 96 % des épisodes hémorragiques.
- L'efficacité hémostatique péri- et intraopératoire a été démontrée par une perte sanguine inférieure ou égale à celle prévue pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile.

Innocuité

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs dirigés contre Adynovate^{MC} et aucun effet indésirable grave lié au traitement, incluant l'hypersensibilité et les événements thrombotiques, n'a été rapporté.

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.

Impact budgétaire

L'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques pourrait générer des coûts supplémentaires de plus de 17 M\$ pour le total des trois premières années.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Adynovate^{MC}

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

Dénomination commune; forme et teneur : Facteur antihémophilique recombinant pégylé; poudre lyophilisée pour solution injectable (250, 500, 1 000 et 2 000 UI/flacon)

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 17 novembre 2016

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 17 novembre 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02459035; 500 UI : 02459043; 1 000 UI : 02459051; 2 000 UI : 02459078

Date de commercialisation du produit au Canada : prévue au 2^e trimestre de 2017

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).

Lecture externe et accompagnement scientifique

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'experte consultée est :

- D^{re} Stéphanie Cloutier, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

1 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

1.1 Composition du produit

Adynovate^{MC} est une forme pleine longueur d'Advate^{MC} (facteur VIII antihémophilique recombinant non dérivé du plasma ni de l'albumine) conjuguée de manière covalente à un réactif de polyéthylène glycol (PEG). L'activité thérapeutique d'Adynovate^{MC} est dérivée de celle d'Advate^{MC}, qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire issue du génie génétique.

Adynovate^{MC} se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène, exempte d'agents de conservation, à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique contenant nominalement 250, 500, 1 000 ou 2 000 unités internationales (UI). Chaque teneur est offerte avec 5 ml d'eau stérile pour injection. La puissance réelle du facteur VIII figure sur l'étiquette de chaque flacon d'Adynovate^{MC}.

L'emballage d'Adynovate^{MC} est composé de deux boîtes :

- la « boîte du produit » contient un flacon d'Adynovate^{MC} en poudre lyophilisée, un flacon de 5 ml d'eau stérile pour préparation injectable (diluante) ainsi qu'un dispositif de reconstitution Baxject II Hi-Flow;
- la « boîte de la trousse d'administration » contient un dispositif de perfusion, une seringue, deux tampons d'alcool stériles et deux pansements [Baxalta Canada Corporation, 2016].

La teneur des excipients selon le format de 2 000 UI du produit est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 Teneur des excipients après reconstitution d'Adynovate^{MC} avec 5 ml d'eau pour préparations injectables

STABILISANTS ET EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (POUR 2 000 UI)
Tris (hydroxyméthyl) aminométhane	1,22 mg/ml
Chlorure de calcium	0,24 mg/ml
Mannitol	32 mg/ml
Chlorure de sodium	5,26 mg/ml
Tréhalose dihydraté	8 mg/ml
Glutathion	0,08 mg/ml
Histidine	1,56 mg/ml
Polysorbate 80	0,10 mg/ml

Source : [\[Food and drug administration, 2015\]](#)

Abréviation : UI : unités internationales.

Adynovate^{MC} et ses composants n'ont pas été en contact avec du caoutchouc naturel et ne contiennent aucun latex¹.

1.2 Origine du produit

Adynovate^{MC} est une protéine recombinante comprenant 2 332 acides aminés sécrétée par une lignée cellulaire issue de cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO, de l'anglais *chinese hamster ovary*). La culture cellulaire, le procédé de purification, la pégylation et la préparation utilisés pour la fabrication d'Adynovate^{MC} sont exempts d'additifs d'origine humaine ou animale [Baxalta Canada Corporation, 2016].

2 INDICATION

2.1 Indication

Adynovate^{MC} est indiqué chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII) pour :

- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Les données portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants âgés de moins de 12 ans et chez les patients n'ayant pas été traités auparavant ne sont pas disponibles pour le moment. Adynovate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Baxalta Canada Corporation, 2016].

2.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité, l'efficacité ou le profil pharmacocinétique d'Adynovate^{MC} n'ont pas été établis chez les patients âgés de moins de 12 ans [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Femmes enceintes

Adynovate^{MC} ne devrait être utilisé durant la grossesse que dans les cas où les bienfaits justifient les risques potentiels. Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée avec Adynovate^{MC}. On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant la grossesse. On ne sait pas non plus si Adynovate^{MC} entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Femmes qui allaitent

On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant l'allaitement. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments le sont, l'administration d'Adynovate^{MC} à des femmes qui allaitent doit se faire avec prudence [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Gériatrie

Les études cliniques menées sur Adynovate^{MC} n'incluaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus [Baxalta Canada Corporation, 2016].

¹ Information transmise par le fabricant le 14 février 2017.

2.2 Contre-indications et mises en garde

Adynovate^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'anaphylaxie à Adynovate^{MC}, à la molécule mère (Advate^{MC}), aux protéines de souris ou de hamster, ou aux autres excipients d'Adynovate^{MC} (tris, chlorure de calcium, mannitol, chlorure de sodium, tréhalose, glutathion, histidine et/ou polysorbate 80) [Baxalta Canada Corporation, 2016].

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 pays².

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 saignement 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 12, 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 B³, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

2.4 Avis des agences réglementaires

Au tableau 2 sont présentées les positions des agences réglementaires en ce qui a trait à l'homologation d'Adynovate^{MC}.

² Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

³ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ⁴ (17 novembre 2016)	Chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hémophilie A : ▪ Traitement et prévention des épisodes hémorragiques; ▪ Prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.
FDA (13 novembre 2015)*	Chez les enfants âgés de 12 ans ou plus et les adultes atteints d'hémophilie A : ▪ Traitement sur demande et contrôle des épisodes hémorragiques; ▪ Prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.
EMA	Non approuvé

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

* En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans et la prise en charge périopératoire chez les adultes et les enfants⁵.

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.

⁴ Santé Canada, base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), accessible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037160.PDF (consulté le 31 janvier 2017).

⁵ FDA : Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/biologics/bloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm471752.htm> (consulté le 31 janvier 2017).

3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Au tableau 3 sont présentés les résultats de réduction de la charge virale obtenus suite au processus d'inactivation virale d'Advate^{MC}. Selon le fabricant, ces résultats sont applicables à Adynovate^{MC} puisque l'étape d'inactivation réalisée pour Advate^{MC} précède la pégylation⁷.

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]				

4 ENTREPOSAGE

Adynovate^{MC} doit être conservé sous forme de poudre au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C et ne doit pas être congelé. Adynovate^{MC} peut être conservé à la

8

température ambiante ne dépassant pas 30 °C pendant une période maximale de trois mois. Après son entreposage à la température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Suite à la reconstitution, le produit doit être utilisé dans les trois heures [Baxalta Canada Corporation, 2016].

4.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons d'Adynovate^{MC} doivent être conservés dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière [Baxalta Canada Corporation, 2016].

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

Adynovate^{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 de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. La dose et la fréquence d'administration d'Adynovate^{MC} doivent également dépendre de la réponse clinique de chaque patient. Une fois reconstitué, le produit doit être administré dans un délai maximal de trois heures, à une vitesse maximale de perfusion de 10 ml/min sur une période inférieure ou égale à cinq minutes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante dans les cas d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital. On peut administrer jusqu'à 80 UI par kg pour maintenir des taux résiduels cibles de facteur VIII supérieurs ou égaux à 1 %. La dose et/ou la fréquence d'administration doivent être ajustées selon la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Prophylaxie

Adynovate^{MC} s'administre moins souvent que le facteur antihémophilique recombinant. La dose administrée est de 40 UI à 50 UI par kg de poids corporel deux fois par semaine [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Calcul de la dose requise

La puissance du facteur VIII en unités internationales (UI) indiquée sur chaque flacon d'Adynovate^{MC} est déterminée par un dosage chronométrique en un temps. Le calcul de la dose se fonde sur un constat empirique, à savoir qu'un UI d'Adynovate^{MC} par kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de facteur VIII de 2 % (UI/dl). L'augmentation maximale prévue *in vivo* du taux de facteur VIII exprimé en UI par dl (ou en % de la normale) est estimée à l'aide de la formule suivante [Baxalta Canada Corporation, 2016] :

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

La dose d'Adynovate^{MC} nécessaire pour obtenir l'augmentation maximale souhaitée *in vivo* du taux de facteur VIII peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Baxalta Canada Corporation, 2016] :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de FVIII désirée} \times 0,5 \text{ UI/kg par UI/dl (UI/dl ou \% de la normale)}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Le tableau 4 et le tableau 5 présentent un guide pour établir le schéma posologique d'Adynovate^{MC} afin de maîtriser et prévenir les épisodes hémorragiques, d'une part, et durant une intervention chirurgicale (prise en charge périopératoire), d'autre part. L'activité plasmatique du facteur VIII doit être maintenue aux taux plasmatiques décrits (en UI par dl ou % de la normale) ou au-dessus de ces taux [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 4 Posologie pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques

SÉVÉRITÉ DE L'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TYPE D'HÉMORRAGIE	TAUX DE FACTEUR VIII (UI/dl ou % de la normale)	DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION
Mineur	Début d'hémarthrose, hémorragie musculaire légère ou épisode hémorragique buccal léger	20 à 40	10 à 20 UI/kg Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique
Modéré	Saignement modéré dans les muscles, saignement dans la cavité buccale, certaines hémarthroses et traumatisme connu	30 à 60	15 à 30 UI/kg Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique
Majeur	Saignement gastro-intestinal important, saignement intracrânien, intra-abdominal ou intrathoracique, saignement du système nerveux central, saignement dans les espaces rétropharyngés ou rétropéritonéaux ou dans l'enveloppe du muscle psoas-iliaque, fractures, traumatisme crânien	60 à 100	30 à 50 UI/kg Répéter toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : UI/dl : unité internationale par décilitre; UI/kg : unité internationale par kilogramme

Tableau 5 Posologie pour la prise en charge périopératoire

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FACTEUR VIII REQUIS (% de la normale ou UI/dl)	DOSES ET FRÉQUENCES D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Chirurgie mineure (y compris l'extraction dentaire)	60 à 100	30 à 50 UI/kg Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie. Répéter après 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures suivant l'intervention, ou plus longtemps, selon ce qui est jugé nécessaire pour maîtriser le saignement.	Dose unique ou subséquente, au besoin, pour maîtriser l'hémorragie. En cas de chirurgie dentaire, un traitement adjuvant peut être envisagé
Chirurgie majeure intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, arthroplastie	80 à 120 (périodes pré- et postopératoire)	40 à 60 UI/kg Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie. Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII $\geq 80\%$ pour les 72 premières heures suivant l'intervention (jours 1 à 3), puis $\geq 50\%$ les jours 4 à 7, et $\geq 30\%$ jusqu'à l'arrêt du saignement et la guérison.	Selon le taux souhaité de facteur VIII et l'état de guérison de la plaie.

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : UI/dl : unité internationale par décilitre; UI/kg : unité internationale par kilogramme

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Adynovate^{MC} doit être reconstitué en utilisant une technique aseptique au moyen du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et du flacon de diluant fournis dans la trousse. La solution reconstituée doit être exempte de particules, limpide, incolore et ne doit pas être réfrigérée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Surveillance et essais de laboratoire

Il convient de surveiller l'activité plasmatique du facteur VIII en effectuant un test validé (par exemple, le dosage chromométrique en un temps ou le dosage de l'activité d'un substrat chromogène) pour vérifier que les taux adéquats du facteur VIII ont été atteints et qu'ils sont maintenus. Il convient de surveiller la production d'inhibiteurs du facteur VIII.

Effectuer le dosage des inhibiteurs par la méthode de Bethesda⁸ si les taux plasmatiques d'activité du facteur VIII prévus ne sont pas atteints ou, si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue d'Adynovate^{MC}; utiliser les unités Bethesda (UB) pour rapporter les taux d'inhibiteurs [Baxalta Canada Corporation, 2016].

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.

⁸ Une unité Bethesda (UB) est définie comme étant la quantité d'inhibiteur (anticorps) qui peut neutraliser 50 % de l'activité pro-coagulante du facteur VIII plasmatique après 120 minutes d'incubation à 37 °C. Practical-haemostasis.com, accessible à : http://www.practical-haemostasis.com/Factor%20Assays/inhibitor_assays.html (consulté le 3 février 2017).

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

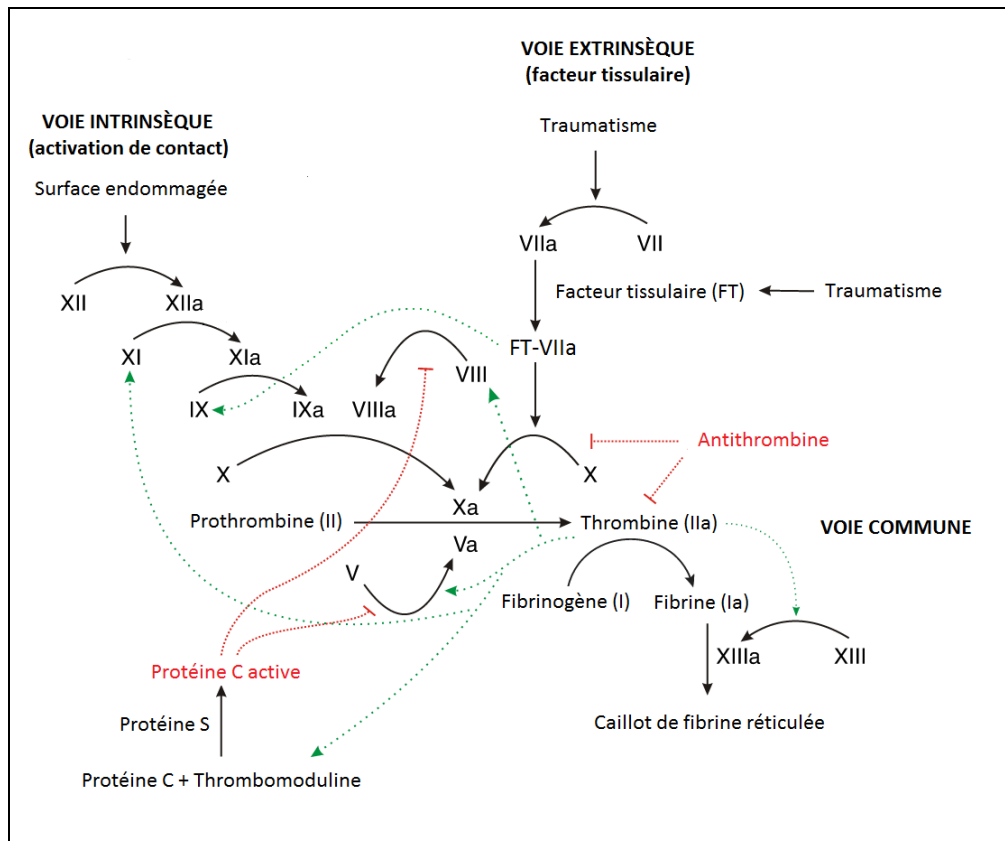


Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté 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.

Adynovate^{MC} remplace temporairement le facteur VIII de coagulation manquant requis pour une hémostasie efficace chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale. Adynovate^{MC} possède une demi-vie terminale prolongée grâce à la pégylation de la molécule mère, Advate^{MC}, qui réduit la liaison au récepteur physiologique de clairance du facteur VIII (LRP-1). Le facteur VIII prolonge le temps de coagulation plasmatique mesuré par le temps de céphaline activée (TCA), ainsi, le traitement par Adynovate^{MC} permet de normaliser le TCA pendant la période posologique efficace [Baxalta Canada Corporation, 2016].

6.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Adynovate^{MC} comparativement à Advate^{MC} a été évalué lors d'une étude multicentrique ouverte menée chez 26 sujets avant le début d'un traitement prophylactique par Adynovate^{MC} et chez 22 sujets après six mois de traitement par Adynovate^{MC} [Konkle *et al.*, 2015]. Une seule dose de 45 UI/kg des deux produits a été utilisée. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez l'adulte (tableau 6) et chez l'adolescent (tableau 7) étaient basés sur l'activité plasmatique du facteur VIII mesurée au moyen du dosage chromométrique en un temps [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Les paramètres pharmacocinétiques déterminés après six mois de traitement prophylactique avec Adynovate^{MC} étaient similaires aux paramètres initiaux estimés. Après six mois de traitement prophylactique par Adynovate^{MC}, une demi-vie terminale moyenne de 16,39 heures chez les adultes (tableau 6) et de 15,06 heures chez les adolescents (tableau 7) a été déterminée. Les profils pharmacocinétiques étaient comparables entre les adolescents et les adultes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 45 UI/kg chez l'adulte (18 ans ou plus)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ARITHMÉTIQUE ± É-T)		
	ADVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 18	ADYNOVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 18	ADYNOVATE ^{MC} ≥ 50 JOURS D'EXPOSITION n = 16
Demi-vie terminale (h)	10,83 ± 2,08	14,69 ± 3,79	16,39 ± 5,28
TRM (h)	13,41 ± 3,00	20,27 ± 5,23	21,09 ± 4,73
CL (ml/[kg.h])	3,88 ± 1,24	2,27 ± 0,84	2,37 ± 0,77
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	2,57 ± 0,43	2,66 ± 0,68	2,33 ± 0,55
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	1 286 ± 390	2 264 ± 729	2 062 ± 575
V _{eq} (dl/kg)	0,50 ± 0,11	0,43 ± 0,11	0,49 ± 0,17
C _{max} (UI/dl)	117 ± 20	122 ± 29	105 ± 25

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe; CL : clairance ; C_{max} : concentration maximale; É-T : écart-type; h : heure; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 45 UI/kg chez l'adolescent (12 ans à moins de 18 ans)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ARITHMÉTIQUE ± É-T)		
	ADVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 8	ADYNOVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 8	ADYNOVATE ^{MC} ≥ 50 JOURS D'EXPOSITION n = 6
Demi-vie terminale (h)	9,45 ± 2,45	13,43 ± 4,05	15,06 ± 4,08
TRM (h)	11,63 ± 2,94	17,96 ± 5,49	19,47 ± 5,32
CL (ml/[kg.h])	6,07 ± 3,05	3,87 ± 3,31	2,75 ± 0,96
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	1,94 ± 0,52	2,12 ± 0,60	2,22 ± 0,88
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	902 ± 400	1 642 ± 752	1 868 ± 807
V _{eq} (dl/kg)	0,67 ± 0,31	0,56 ± 0,18	0,51 ± 0,13
C _{max} (UI/dl)	89 ± 29	95 ± 25	100 ± 42

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe; CL : clairance ; C_{max} : concentration maximale; É-T : écart-type; h : heure; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

D'après le dosage chronométrique en un temps, la demi-vie plasmatique terminale et le temps de séjour moyen (TSM) d'Adynovate^{MC} étaient de 1,4 fois et 1,5 fois plus long que ceux d'Advate^{MC}, respectivement. Les taux de récupération étaient comparables entre les deux produits (tableau 8).

Tableau 8 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} et d'Advate^{MC} avant l'initiation du traitement prophylactique

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	MOYENNE (É-T)		
	ADVATE ^{MC} n = 26	ADYNOVATE ^{MC} INITIAL n = 26	RATIO ADYNOVATE ^{MC} /ADVATE ^{MC}
Demi-vie terminale (h)	10,4 (2,2)	14,3 (3,8)	1,4 (0,25)
TSM (h)	12,9 (3,0)	19,6 (5,3)	1,5 (0,18)
CL (ml/[kg.h])	0,0455 (0,0217)	0,0276 (0,0203)	0,613 (0,28)
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	2,37 (0,536)	2,49 (0,694)	1,1 (0,36)
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	1168 (425)	2073 (778)	1,9 (0,91)

Source : [Konkle *et al.*, 2015]

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe; CL : clairance ; É-T : écart-type; TSM : temps de séjour moyen; UI : unité internationale

Aucune analyse des effets liés à des facteurs intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sur les résultats pharmacocinétiques n'a été effectuée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques s'appuient principalement sur une étude clinique multicentrique ouverte de phase 2/3 menée auprès de patients (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A grave [Konkle *et al.*, 2015] et sur une étude multicentrique ouverte de phase 3 menée chez des patients atteints d'hémophilie A grave qui devaient subir une chirurgie [Brand *et al.*, 2016].

Des études cliniques sont présentement en cours pour les indications qui ne sont pas actuellement approuvées par Santé Canada, soit chez les patients âgés de moins de 12 ans et chez les patients n'ayant pas été traités auparavant¹⁰. Par ailleurs, une étude de phase 3 portant sur les enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave a été publiée récemment [Mullins *et al.*, 2016].

Les forces et limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

7.1 Efficacité de la prophylaxie

L'étude multicentrique ouverte de phase 2/3 de Konkle et ses collaborateurs [2015] visait notamment à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez 137 patients atteints d'hémophilie A grave. Les patients admissibles devaient être âgés de 12 ans à 65 ans et avoir déjà été traités avec un concentré de facteur VIII dérivé du plasma ou de facteur VIII recombinant durant 150 jours ou plus. Les patients ne devaient pas avoir d'historique d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII de 0,6 UB/ml¹¹ ou plus en tout temps avant le processus de sélection des patients et aucun anticorps inhibiteur du facteur VIII détectable au moment de la sélection.

Les patients ont été assignés au groupe 1 de prophylaxie ou au groupe 2 de traitement sur demande selon leur schéma de traitement antérieur à l'étude. Parmi les 137 patients inclus dans l'étude, 120 ont reçu une prophylaxie d'Adynovate^{MC} (99 précédemment sous prophylaxie et 21 précédemment en traitement sur demande) et 17 patients ont reçu un traitement sur demande (tous précédemment en traitement sur demande). Au cours du traitement prophylactique, 12 patients ont été retirés de l'étude en raison d'une chirurgie (n = 1), d'un échec à la sélection (n = 1), d'un abandon (n = 2), d'un effet indésirable (n = 4) ou d'une déviation au protocole (n = 4).

Le traitement prophylactique consistait en une dose bihebdomadaire de 45 UI/kg $\pm$ 5 UI/kg afin de maintenir chez la majorité des patients un niveau de facteur VIII au-dessus de 1 % en tout temps. Cette dose d'Adynovate^{MC} a été administrée pour 50 jours ou plus ou six mois $\pm$ deux semaines. Le traitement sur demande a été administré lors des saignements à une dose de 10 à 60 UI/kg $\pm$ 5 UI/kg pour une période de six mois $\pm$ deux semaines.

Le paramètre d'efficacité primaire portait sur la comparaison du taux annualisé d'hémorragies entre le groupe 1 et le groupe 2. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, entre autres, l'évaluation de l'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques et le nombre de perfusions requis pour traiter un épisode hémorragique (résultats présentés à la section 8.2), l'intervalle entre les épisodes hémorragiques et

¹⁰ Information transmise lors d'une rencontre avec des représentants de la compagnie Baxalta Canada le 12 janvier 2017.

¹¹ Une unité Bethesda (UB) est définie comme étant la quantité d'inhibiteurs (anticorps) qui peut neutraliser 50 % de l'activité pro-coagulante du facteur VIII plasmatique après 120 minutes d'incubation à 37 °C. Practical-haemostasis.com, accessible à : http://www.practical-haemostasis.com/Factor%20Assays/inhibitor_assays.html (consulté le 3 février 2017).

l'évaluation de la qualité de vie. Les paramètres d'évaluation de l'innocuité étaient la tolérance et l'immunogénicité contre Adynovate^{MC} en termes de développement d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII et au PEG, et de la survenue d'effets indésirables (résultats présentés à la section 8.4).

L'efficacité du traitement prophylactique a été démontrée par le taux annualisé d'hémorragies (TAH). Le TAH moyen a été réduit de 90 % chez les sujets traités conformément au protocole dans le groupe de traitement prophylactique (n = 101) comparativement au groupe de traitement sur demande (n = 17) (p < 0,0001). Le TAH articulaire médian et le TAH spontané médian ont été de zéro pendant la prophylaxie, comparativement à 38,1 et 21,6 pour le traitement sur demande respectivement (tableau 9).

Tableau 9 Taux annualisé d'hémorragie médian selon le traitement

TYPES D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TRAITEMENT SUR DEMANDE TAH (Q1 : Q3)*	TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE TAH (Q1 : Q3)*
Tous	41,5 (31,7 – 51,1)	1,9 (0,0 – 5,8)
Articulaire	38,1 (24,5 – 44,6)	0,0 (0,0 – 2,0)
Spontané	21,6 (11,2 – 33,2)	0,0 (0,0 – 2,2)

Source : [Konkle *et al.*, 2015]

Abréviations : TAH : taux annualisé d'hémorragie

* Q1 : Q3 représente l'intervalle interquartile entre le 75^e percentile (troisième quartile) et le 25^e percentile (premier quartile).

L'intervalle entre les épisodes hémorragiques était plus long pour les patients du groupe 1 comparativement aux patients du groupe 2. Chez environ 60 % des patients du groupe 1, cinq mois ou plus se sont écoulés entre les hémorragies, et 39,6 % n'ont subi aucun épisode hémorragique au cours de la période de traitement. Concernant les saignements articulaires, six mois ou plus se sont écoulés entre les épisodes chez environ 80 % des patients et 57,4 % n'ont subi aucun épisode hémorragique au cours de la période de traitement [Konkle *et al.*, 2015].

La fréquence d'administration a été réduite chez la majorité des patients du groupe 1 comparativement à leur schéma de traitement prophylactique avant leur inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu une dose médiane d'Adynovate^{MC} de 44,6 UI/kg (Q1 42,6; Q3 46,8). Une réduction médiane de 26,7 % ± 27,9 % de la fréquence d'administration a été observée avec une réduction de la dose de 33,7 % (Q1 2,5; Q3 36,7). Une réduction de la fréquence des doses de 30 % et plus a été observée chez 70,4 % des patients, ce qui équivaut à environ une perfusion prophylactique de moins par semaine. Le nombre médian de perfusion hebdomadaire était de 1,96 indiquant qu'Adynovate^{MC} a été administré en prophylaxie deux fois par semaine [Konkle *et al.*, 2015].

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'aide de deux questionnaires validés, soit le SF-36 et le Haemo-SYM [Rentz *et al.*, 2009]. Ce dernier est un outil validé permettant aux adultes atteints d'hémophilie de rapporter leurs symptômes. Aucune différence significative pour la qualité de vie et les symptômes identifiés n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, le changement du score de certaines composantes physiques et du score de fonctionnement social du questionnaire SF-36 chez les patients du groupe 1 comparativement à ceux du groupe 2 ont été supérieurs aux différences minimalement

importantes établies pour ce questionnaire. Selon les auteurs, ces changements pouvaient ainsi être considérés cliniquement significatifs.

Les résultats démontrent que le traitement prophylactique est supérieur au traitement sur demande. Par ailleurs, les auteurs de cette étude ont conclu qu'Adynovate^{MC} était efficace pour le traitement des épisodes hémorragiques et en prophylaxie bihebdomadaire chez les patients atteints d'hémophilie A grave.

7.2 Efficacité pour la maîtrise des épisodes hémorragiques

Lors de l'étude pivot de Konkle et ses collaborateurs [Konkle *et al.*, 2015], les paramètres d'efficacité secondaires ont également été atteints : 96,1 % de tous les épisodes hémorragiques ont été traités avec succès (traitement noté comme étant excellent ou bon), ce qui est significativement supérieur au seuil de succès cliniquement acceptable prédéterminé de 70 % ($p < 0,0001$). Parmi les 518 épisodes hémorragiques signalés pendant l'étude pivot, 95,9 % ont été traités par une ou deux perfusions (tableau 10).

Tableau 10 Efficacité d'Adynovate^{MC} pour la maîtrise des épisodes hémorragiques

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ		ÉPISODES HÉMORRAGIQUES TRAITÉS (n)		
		TOUTES ORIGINES (518)	ARTICULAIRES (394)	NON ARTICULAIRES (124)
Nombre de perfusions requis	une	85,5 %	85,8 %	84,7 %
	deux	10,4 %	10,7 %	9,7 %
	total	95,9 %	96,4 %	94,4 %
Taux de réussite du traitement (excellent* ou bon)		96,1 %	97,0 %	93,5 %

Source : [Konkle *et al.*, 2015]

* « Excellent » était défini par un soulagement complet de la douleur et l'arrêt des signes objectifs d'hémorragie (enflure, sensibilité, réduction de l'étendue de la mobilité dans les cas d'hémorragie musculosquelettique) après une perfusion. Aucune perfusion supplémentaire n'était requise pour contrôler l'hémorragie.
« Bon » était défini par un soulagement certain de la douleur et/ou une amélioration des signes d'hémorragie après une perfusion. Plus d'une perfusion possiblement requise pour un contrôle complet de l'hémorragie.

7.3 Efficacité hémostatique périopératoire

L'étude multicentrique ouverte de phase 3 de Brand et ses collaborateurs [2016] visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités devant subir une chirurgie mineure ou majeure. Les patients admissibles devaient être âgés de 2 ans à 75 ans et devoir subir une chirurgie élective mineure ou majeure, une chirurgie mineure urgente, une procédure dentaire ou toute autre procédure invasive.

En période préopératoire, la dose d'Adynovate^{MC} était ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de facteur VIII entre 80 et 100 % de la normale pour les chirurgies majeures et entre 30 et 60 % de la normale pour les chirurgies mineures. En période péri- et postopératoire, pour les chirurgies majeures, les taux pré-perfusion postopératoires de facteur VIII devaient être d'au moins 80 % de la normale pendant les 72 premières heures suivant l'intervention, et d'au moins 50 % de la normale les jours 4 à 7 après l'intervention. Du jour 8 jusqu'au congé, les taux de facteur VIII devaient demeurer au-dessus de 30 %. Pour les chirurgies mineures, le taux pré-perfusion postopératoire de facteur VIII devait être

maintenu entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures, ou plus longtemps, selon ce qui était jugé nécessaire par l'investigateur.

Le paramètre d'efficacité primaire était l'efficacité hémostatique au jour 14 ou au moment du congé (selon la première éventualité). Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, entre autres, la perte sanguine intra- et postopératoire comparativement à celle prévue, la survenue d'épisodes hémorragiques spontanés et le besoin d'une chirurgie supplémentaire. Les paramètres d'évaluation de l'innocuité étaient la survenue d'effets indésirables, le développement d'inhibiteurs du facteur VIII et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII, au PEG et aux protéines ovariennes de hamster de Chine (résultats présentés à la section 8.4)

Un total de 15 patients âgés de 19 ans à 52 ans (médiane de 34 ans) a subi 11 chirurgies majeures et 4 chirurgies mineures. Parmi ces 15 patients, 5 avaient été traités lors d'une étude de surveillance après la commercialisation d'Advate^{MC} [Oldenburg *et al.*, 2010] et 12 ont été nouvellement recrutés.

Lors des 15 interventions, l'efficacité hémostatique péri- et intraopératoire a été considérée « excellente » (perte sanguine inférieure ou égale à celle prévue pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile). L'efficacité hémostatique postopératoire d'Adynovate^{MC} (jour 1) a été considérée « excellente » pour 13 chirurgies (86,7 %). Des transfusions sanguines ont été requises pour trois patients après avoir subi une chirurgie majeure.

Pour les 11 chirurgies majeures, la perte sanguine intraopératoire médiane observée a été inférieure à la perte sanguine médiane prévue, soit 10,0 ml (0 - 180 ml) comparativement à 50,0 ml (0 - 200 ml) respectivement. Pour les chirurgies mineures, la perte sanguine intraopératoire médiane observée a été égale à celle prévue soit 2,5 ml (0 - 50 ml). En période postopératoire, une perte sanguine a été rapportée pour cinq chirurgies majeures. Aucun épisode hémorragique spontané n'a été rapporté et aucune chirurgie supplémentaire n'a été nécessaire.

Selon les auteurs, les résultats de cette étude ont démontré qu'Adynovate^{MC} était efficace pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave.

7.4 Innocuité

Parmi les 137 patients précédemment traités qui ont pris part à l'étude de phase 2/3 de Konkle et ses collaborateurs [2015], 171 effets indésirables ont été rapportés chez 73 patients (53,3 %) suite à l'administration d'Adynovate^{MC} pour environ 6 mois. De ces effets indésirables, 5 considérés graves mais non liés au traitement ont été rapportés chez cinq patients (3,6 %). Chez 6 patients, 7 effets indésirables ont été considérés comme probablement liés au traitement d'Adynovate^{MC}. Aucun patient n'a produit d'anticorps inhibiteur du facteur VIII à 0,6 BU/ml ou plus, d'anticorps dirigé contre les protéines ovariennes de hamster de Chine ou d'anticorps se liant de manière persistante au facteur VIII, à Adynovate^{MC} ou au polyéthylène glycol (PEG).

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Brand et ses collaborateurs [2016] réalisée chez des patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités et devant subir une chirurgie. Aucun patient n'a subi d'effet indésirable grave, de réaction allergique ou d'événement thrombotique. De plus, aucun patient n'a développé d'anticorps inhibiteur

du facteur VIII, et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII, au PEG ou aux protéines ovariennes de hamster de Chine.

Les auteurs de ces études ont conclu qu'Adynovate^{MC} était sécuritaire pour le traitement des épisodes hémorragiques, pour un traitement prophylactique bihebdomadaire et pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

L'innocuité d'Adynovate^{MC} a été évaluée auprès de 169 patients précédemment traités en raison d'une hémophilie A grave (facteur VIII à moins de 1 % de la normale), qui ont reçu au moins une dose d'Adynovate^{MC} dans le cadre de deux essais cliniques ouverts, prospectifs et multicentriques menés à terme et de trois essais cliniques en cours. La durée médiane de participation des sujets était de 333 jours (1 à 593 jours) et le nombre médian de jours d'exposition à Adynovate^{MC} des sujets était de 96 jours (1 à 170 jours). Le tableau 11 montre les effets indésirables signalés durant ces essais cliniques [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 11 Effets indésirables signalés avec l'emploi d'Adynovate^{MC}

EFFETS INDÉSIRABLES (MedDRA, V. 17.0)*	NOMBRE DE SUJETS n (%)	CATÉGORIE DE FRÉQUENCE †
Diarrhée	1 (0,6)	Peu fréquent
Nausée	2 (1,2)	Fréquent
Céphalée	5 (3,0)	Fréquent
Bouffée vasomotrice	1 (0,6)	Peu fréquent

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

*MedDRA V. 17.0 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 17.0): 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 (MedDRA, accessible à : <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french> ; consulté le 7 mars 2017).

†La fréquence des effets indésirables signalés a été établie selon l'échelle de catégories suivante : effet très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

7.5 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, sont des complications rares du traitement par le facteur antihémophilique recombinant, y compris la molécule mère de ce produit, Advate^{MC}. En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre immédiatement l'administration et instaurer un traitement approprié. Lors des essais cliniques, aucun sujet n'a rapporté de réaction d'hypersensibilité pendant le traitement par Adynovate^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Anticorps neutralisants

La présence d'inhibiteurs du facteur VIII (anticorps neutralisants) doit être surveillée régulièrement en soumettant les patients aux observations cliniques et aux épreuves de laboratoire appropriées. Il convient d'effectuer un dosage de la concentration d'inhibiteurs du facteur VIII si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu, ou si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été rapportée avec Adynovate^{MC}. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Aucune tendance évidente au fil du temps n'a été observée pour ce qui était des paramètres biochimiques cliniques, hématologiques ou lipidiques. Chez la majorité des sujets (50 % ou plus), tous ces paramètres étaient normaux au début de l'étude et lors des visites subséquentes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

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, 1 seul accident transfusionnel a été associé à un facteur VIII recombinant alors que 2 accidents ont été signalés pour les années 2012 et 2013 [INSPQ, 2016a; INSPQ, 2016b; INSPQ, 2014]. Notons qu'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 d'Adynovate^{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

Six facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹², Zonovate^{MC}, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Eloctate^{MC}, comme Adynovate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée 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 inc., 2016]. 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]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 12.

¹² Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 12 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'HÉMOPLHIE 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 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques, la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses et considérations émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon la base de données du Registre canadien de l'hémophilie de l'Université McMaster, il est anticipé que ■■■, ■■■ et ■■■ patients¹³ seraient atteints d'hémophilie A grave au Québec au cours des trois prochaines années, respectivement. De ce nombre, ■■■ % seraient des adultes alors que ■■■ % seraient des enfants.
- Les principaux comparateurs retenus sont Xyntha^{MC}, Xyntha Solofuse^{MC} et Advate^{MC}. Ceux-ci sont actuellement inscrits à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et ils sont distribués par Héma-Québec.
- Les coûts de traitement sont calculés en considérant les régimes posologiques des monographies de produits de Santé Canada et ils sont basés sur un poids de 40 kg et de 70 kg pour les enfants et pour les adultes, respectivement.
- Le prix d'Adynovate^{MC} est de ■■■ \$ par UI, alors que celui de Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} est de ■■■ \$ par UI. Le prix d'Advate^{MC} est de ■■■ \$ par UI.¹⁴
- Il est estimé qu'environ ■■■ épisodes hémorragiques surviennent en moyenne annuellement malgré un traitement prophylactique (avis d'experts) chez une proportion de ■■■ % d'entre eux [Konkle *et al.*, 2015]. La résolution de ces épisodes par l'administration d'une ou de deux perfusions a été considérée pour la plupart des saignements.
- Compte tenu que peu de patients subissent des chirurgies annuellement, les coûts associés à la prise en charge périopératoire n'ont pas été considérés.

Le scénario de base présenté au tableau 13 réfère aux coûts liés à l'usage actuel de Xyntha^{MC}, Xyntha Solofuse^{MC} et Advate^{MC}. Deux scénarios alternatifs sont présentés. Le premier considère qu'Adynovate^{MC} pourrait s'ajouter aux produits comparateurs. Dans ce scénario, il est estimé que ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché d'Adynovate^{MC} pourraient provenir de ces comparateurs, et ce, au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la liste. Le second considère qu'Adynovate^{MC} pourrait détenir ■■■ % du marché. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

¹³ Cela tient compte d'une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2015, soit de 0,61 %. Ceci étant basé sur la plus récente mise à jour de l'Institut de la statistique du Québec.

¹⁴ En fonction du taux de change en date du 16 février 2017.

Tableau 13 Impact budgétaire de l'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts				
Scénario 1 : Prise du marché de façon progressive par Adynovate ^{MC}				
Coûts				
Impact net	4 809 203 \$	5 801 259 \$	6 803 386 \$	17 413 848 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			11 581 839 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			20 368 271 \$
Scénario 2 : Marché détenu exclusivement par Adynovate ^{MC}				
Coûts				
Impact net	9 618 407 \$	9 668 765 \$	9 719 123 \$	29 006 295 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			23 153 633 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			29 083 104 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques pourrait générer des coûts supplémentaires de plus de 17 M\$ pour le total des trois premières années. Dans l'éventualité où Adynovate^{MC} puisse détenir ■ % du marché des facteurs VIII, des coûts supplémentaires de plus de 29 M\$ sont prévus pour cette même période.

10 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 Québec¹⁵, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

¹⁵ 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://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

11 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Le fabricant mentionne qu'Adynovate^{MC} est un produit à demi-vie prolongée dérivé de la protéine Advate^{MC} par la technologie de pégylation qui prolonge de 40 % à 50 % la période durant laquelle le facteur VIII demeure dans l'organisme. Ainsi, le nombre d'unités d'Adynovate^{MC} utilisé par patient pourrait diminuer par rapport à celui d'Advate^{MC}.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Adynovate^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant, antihémophilique pégylé

La recommandation de l'INESSS – *Dans le cas d'un nouveau produit*

- ☒ Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

Les membres du groupe d'experts sont d'avis que, pour être inscrit à la liste, Adynovate^{MC} devrait faire l'objet d'une réduction de prix en raison des constats suivants :

- ✓ L'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} sont jugées comparables à celles des autres facteurs VIII;
- ✓ Adynovate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 12 ans;
- ✓ Le coût par unité d'Adynovate^{MC} est plus élevé que les autres facteurs VIII;
- ✓ L'impact budgétaire net d'Adynovate^{MC} est estimé à plus de 17 M\$ pour les trois premières années suivant son inscription.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Konkle et ses collaborateurs [2015]	
▪ Étude de phase 1 prospective à devis croisé et étude multicentrique ouverte de phase 2/3 (étude pivot) ▪ Calcul de la taille d'échantillon (étude pivot) ▪ Analyse en intention de traiter pour le paramètre d'évaluation primaire ▪ Utilisation d'un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie validé	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire ▪ 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. ▪ Évaluation subjective de l'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques au moyen d'une échelle à quatre niveaux
Brand et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude multicentrique ouverte de phase 3	▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire ▪ Taille d'échantillon non basée sur des considérations statistiques

RÉFÉRENCES

- 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 inc. Monographie de produit: Eloctate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016;22(4):e251-8.
- 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.
- Food and drug administration. Adynovate, antihemophilic factor (recombinant), PEGylated lyophilized powder for solution for intravenous injection. Package insert. 2015.
- 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>.
- 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.
- Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015;126(9):1078-85.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Roman MT, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016;

- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommandation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- 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: Nuwq, 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.
- Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010;16(6):866-77.
- 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;
- Rentz A, Flood E, Butler R, Christie B, Giangrande P, McCusker P, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported symptom assessment tool for adults with haemophilia (the HAEMO-SYM). *Haemophilia* 2009;15(5):1039-47.
- 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.
- 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.