

AVIS

Nuwiq^{MC} – Facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B

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)

NUWIQ^{MC} – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT DÉPOURVU DU DOMAINE B

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 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.

Nuwiq^{MC} (facteur antihémolytique recombinant dépourvu du domaine B) est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

L'innocuité et l'efficacité de Nuwiq^{MC} ont été évaluées chez des enfants, des adolescents et des adultes au cours de six études complétées (GENA-01, GENA-03, GENA-13, GENA-08, GENA-21 et GENA-05).

Efficacité

- Chez les adolescents et les adultes, le taux moyen de saignements annualisé était de $2,28 \pm 3,73$ pour tous les types de saignements (médiane de 0,9).
- Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, le taux médian annualisé de saignements était de 1,9 (étendue de 0 à 20,7) pour tous les types de saignements.
- Les épisodes hémorragiques ont été résolus avec une ou deux perfusions de Nuwiq^{MC} pour plus de 81 % des épisodes hémorragiques.
- Les données sur la prophylaxie personnalisée montrent qu'il est possible d'optimiser le traitement des patients atteints d'hémophilie A grave avec Nuwiq^{MC}.
- L'efficacité hémostatique périopératoire a été jugée bonne à excellente par les chirurgiens et les hématologues pour 100 % des chirurgies réalisées (n = 25).

Innocuité

Aucun effet indésirable grave n'a été observé lors des essais cliniques. Aucun patient ayant préalablement été traité avec d'autres concentrés de facteur VIII n'a développé d'inhibiteurs neutralisants dirigés contre Nuwiq^{MC} lors des essais cliniques. Lors de l'administration de Nuwiq^{MC} chez [REDACTED] dont les [REDACTED] de facteur VIII, [REDACTED] d'entre eux ont présenté un titre d'inhibiteurs supérieur ou égal à [REDACTED] UB. Les inhibiteurs étaient transitoires chez [REDACTED] de ces patients.

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 : Nuwiq^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada inc.

Dénomination commune; forme et teneur : facteur antihémophilique recombinant et dépourvu du domaine B (simoctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250 UI/flacon, 500 UI/flacon, 1 000 UI/flacon et 2 000 UI/flacon).

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 23 octobre 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 28 décembre 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02432951; 500 UI : 02432978; 1 000 UI : 02432986; 2 000 UI : 02432994

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 décembre 2015

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

Nuwiq^{MC} (facteur VIII de coagulation humain recombinant de quatrième génération¹, dépourvu du domaine B) est une préparation lyophilisée, stérile de simoctocog alfa. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche et d'un solvant (2,5 ml d'eau stérile), fourni dans une seringue préremplie, pour solution injectable par voie intraveineuse. Nuwiq^{MC} est conditionné et lyophilisé dans des flacons en verre transparent de type 1. Chaque boîte contient un flacon de Nuwiq^{MC} fermé avec un bouchon en bromobutyle enrobé, recouvert d'une capsule amovible en aluminium qui n'entre pas en contact direct avec le produit, une seringue préremplie de 2,5 ml d'eau stérile, un adaptateur pour flacon et une aiguille à ailettes [Octapharma Canada inc., 2016a].

Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI du produit Nuwiq^{MC}. L'activité spécifique de Nuwiq^{MC}, déterminée selon le dosage chromométrique en un temps, est de 8 124 UI/mg de protéines [Octapharma Canada inc., 2016a]. La teneur des excipients est présentée au tableau 1².

Tableau 1 Liste des excipients après reconstitution de Nuwiq^{MC} avec 2,5 ml d'eau

EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION* (mg/ml)
Chlorure de sodium	18
Sucrose	5,4
L-arginine (chlorydrate)	5,4
Chlorure de calcium dihydraté	0,3
Poloxamère 188	1,2
Citrate de sodium dihydraté	1,2

Source : Octapharma Canada inc., communication personnelle

* Les concentrations des excipients sont les mêmes pour tous les formats de Nuwiq^{MC}

1.2 Origine du produit

Nuwiq^{MC} est produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules HEK 293F³ génétiquement modifiées. Aucune matière d'origine humaine ou animale n'est ajoutée durant le processus de fabrication ni au médicament final, de sorte qu'il est intrinsèquement exempt de pathogènes à diffusion hématogène [Octapharma Canada inc., 2016a].

¹ Facteur VIII recombinant produit à partir d'une lignée cellulaire humaine, avec un milieu de culture sans protéines d'origine animale ou humaine et dont la formulation est exempte d'albumine humaine (utilisée comme stabilisant) ou de toute autre protéine humaine ou d'origine animale. Tiré de Food and Drug Administration (FDA), accessible à : <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM464175.pdf> (consulté le 28 mars 2017)

² Information fournie par Octapharma Canada inc. par courriel le 4 avril 2017

³ Lignée de cellules embryonnaires rénales humaines

2 INDICATION

2.1 Indication

Nuwiq^{MC} est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) [Octapharma Canada inc., 2016a].

Populations particulières

Pédiatrie (< 12 ans)

Le profil pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Nuwiq^{MC} ont été étudiés chez 59 enfants âgés de 2 ans à 12 ans. Chez ces enfants, le temps de demi-vie de Nuwiq^{MC} et la récupération progressive sont plus faibles. De plus, la clairance est légèrement plus élevée [Octapharma Canada inc., 2016a]. Ces données doivent être prises en compte lors de l'administration du produit.

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq^{MC} sont comparables chez les enfants et chez les adultes. Cependant, aucun renseignement n'est disponible pour l'instant pour les enfants de moins de 2 ans. Une étude menée auprès de patients n'ayant pas été traités auparavant est actuellement en cours [Octapharma Canada inc., 2016a].

Femmes enceintes ou allaitantes

Il n'existe pas d'études sur les effets de Nuwiq^{MC} sur la reproduction animale et le produit n'a pas été administré aux femmes. Nuwiq^{MC} ne devrait être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que s'il est clairement indiqué [Octapharma Canada inc., 2016a].

Gériatrie (> 65 ans)

Aucun renseignement n'est disponible [Octapharma Canada inc., 2016a].

2.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Nuwiq^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant une hypersensibilité à sa substance active, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un des composants du récipient [Octapharma Canada inc., 2016a].

Mises en garde

Il est essentiel de confirmer la déficience en FVIII avant de commencer un traitement avec Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada inc., 2016a].

Aucune étude animale n'a été réalisée sur le produit Nuwiq^{MC} pour évaluer son pouvoir carcinogène et ses effets sur la génotoxicité. Par ailleurs, aucune étude à long terme sur la reproduction n'a été menée en raison de la nature hétérologue de la protéine humaine chez les animaux [Octapharma Canada inc., 2016a].

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 est 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 pays⁴.

Dans le plasma humain, le facteur VIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse, le facteur de von Willebrand [Pipe *et al.*, 2016]. Le facteur de von Willebrand 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 (voir le tableau 13). 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 facteurs VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B⁵, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

2.4 Avis des agences réglementaires

Nuwiq^{MC} est homologué au Canada⁶ depuis le 23 octobre 2014, aux États-Unis⁷ depuis le 4 septembre 2014 et en Europe⁸ depuis le 22 juillet 2014. Les indications approuvées par les agences réglementaires de ces pays sont présentées au tableau 2.

⁴ Orphanet accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

⁵ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Turecek *et al.*, 2012].

⁶ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-fra.php#apa (consulté le 13 décembre 2016).

⁷ Food and Drug Administration (FDA), Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm460847.htm> (consulté le 14 décembre 2016).

⁸ European Medicines Agency (EMA), accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 14 décembre 2016).

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'HOMOLOGATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (23 octobre 2014)	Pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tous âges atteints d'une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII de coagulation).
FDA (4 septembre 2014)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : ▪ Traitement sur demande et maîtrise des saignements, ▪ Prophylaxie périopératoire, ▪ Prophylaxie de routine afin de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.
EMA (22 juillet 2014)	Pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII de coagulation). Nuwiq ^{MC} peut être utilisé pour tous les groupes d'âges.

EMA : Agence européenne des médicaments (en 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 définitive pour la poursuite de la prophylaxie à l'âge adulte n'a été émise par ce groupe de travail [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.

Le conseil avisier médical et scientifique (MASAC) de la National Hemophilia Foundation de New York recommande le traitement prophylactique pour les individus atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII inférieur à 1 %). De plus, il est mentionné qu'aucune recommandation claire n'a été émise quant au moment où la prophylaxie peut être cessée [NHF, 2016].

3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Nuwiq^{MC} est produit dans une lignée cellulaire humaine (HEK 293F) exempte de virus endogènes, cultivée en l'absence de substances d'origine humaine ou animale [Octapharma Canada inc., 2016a]. Bien que réduit, le risque de transmission d'agents pathogènes n'est pas totalement nul. Un processus d'inactivation des virus et autres pathogènes est donc nécessaire.

L'inactivation des pathogènes est effectuée par traitement chimique avec un solvant, le tri(n-butyle) et un détergent, le Triton X-100, suivi d'une nanofiltration (pores de 20 nm). Aucune protéine animale n'est utilisée lors du processus de purification [Winge *et al.*, 2015; Casademunt *et al.*, 2012]. Les résultats du processus d'inactivation des pathogènes sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Nuwiq[®]

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE EN PATHOGÈNES (LOG ₁₀)					
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON ENVELOPPÉS		PRION
	HIV-1	PRV	BVDV	PPV	VAH	PrP ^{Sc}
Traitement chimique	≥ 4,97	5,99	≥ 4,24	S.O.	S.O.	S.O.
Nanofiltration (pores de 20nm)	≥ 4,00	≥ 6,66	≥ 4,06	≥ 7,01	≥ 5,08	≥ 2,99
Réduction totale	≥ 8,97	≥ 12,65	≥ 8,30	≥ 7,01	≥ 5,08	≥ 2,99

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

Abréviations : BVDV : virus de la diarrhée virale bovine (en anglais, *bovine viral diarrhea virus*) représentant le virus de l'hépatite C ; PPV : parvovirus porcin (en anglais, *porcine parvovirus*) représentant le parvovirus humain B19; PrP^{Sc} : protéine prion PrP^{Sc};

PRV : Virus de pseudorabies (en anglais, *pseudorabies virus*) représentant le virus de l'hépatite B; S.O. : sans objet; VAH : virus de l'hépatite A; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1;

4 ENTREPOSAGE

4.1 Stabilité et conservation

Nuwiq^{MC} et le solvant doivent être conservés au réfrigérateur (à une température entre 2°C et 8°C). Le produit peut se conserver à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une période maximale d'un mois. Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être remplacé [Octapharma Canada inc., 2016a].

Stabilité après reconstitution

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'injection. La solution reconstituée doit être utilisée en une seule fois, sur-le-champ ou dans les trois heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée doit être conservée à température ambiante. Ne pas réfrigérer après reconstitution. Toute solution restante doit être jetée [Octapharma Canada inc., 2016a].

4.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons de Nuwiq^{MC} doivent être protégés de la lumière et ne doivent pas être congelés. La seringue préremplie ne doit pas être congelée [Octapharma Canada inc., 2016a].

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

Une fois reconstitué, Nuwiq^{MC} doit être administré par voie intraveineuse à raison de 4 ml/min, selon le confort du patient [Octapharma Canada inc., 2016a]

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. La quantité administrée et la fréquence d'administration devraient toujours être ajustées en fonction de l'efficacité clinique du produit chez le patient [Octapharma Canada inc., 2016a].

Prophylaxie

Les produits de facteur VIII peuvent également être administrés selon un horaire régulier pour la prophylaxie des hémorragies. Pour une prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A grave, la dose recommandée est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Chez les enfants, la dose recommandée pour une prophylaxie régulière est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée selon l'état clinique du patient et sa réponse au traitement [Octapharma Canada inc., 2016a].

Calcul de la dose requise

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle un UI de facteur VIII par kilogramme de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La formule suivante permet de calculer la dose nécessaire :

$$\begin{aligned} \text{Dose (UI)} &= \frac{\text{Poids corporel (kg)}}{\text{UI/dl}} \times \text{Augmentation de FVIII désirée (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dl)} \\ \text{UI/dl (ou \% de la normale)} &= \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg} \end{aligned}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Aucune contrainte posologique particulière n'a été mise en évidence chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Cependant, des doses et une fréquence d'administration plus élevées pourraient être nécessaires chez ces patients [Octapharma Canada inc., 2016a]. Les posologies recommandées pour le traitement des épisodes hémorragiques et lors des interventions chirurgicales sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 Posologies recommandées selon les situations cliniques

SITUATIONS CLINIQUES / TYPES DE PATIENT	TAUX DE FVIII REQUIS (%)	FRÉQUENCE DES DOSES	DURÉE DU TRAITEMENT
HÉMORRAGIE			
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale précoce	20 à 40	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures	Au moins un jour jusqu'à résorption de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à guérison.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus important	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures	Pendant trois à quatre jours ou plus, jusqu'à ce que la douleur se résorbe et que l'incapacité disparaisse.
Hémorragies pouvant mettre la vie en danger	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à ce que la menace soit écartée.
PROPHYLAXIE PÉRIOPÉRATOIRE			
Mineure*	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures	Au moins un jour, jusqu'à la guérison.
Majeure†	80 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à la guérison adéquate de la blessure, puis pendant au moins sept jours de plus afin de maintenir une activité du FVIII de 30 à 60 % (UI/dl).

Source : [Octapharma Canada inc., 2016a]

Abréviations : dl : décilitre; FVIII : facteur VIII; S.O. : sans objet; UI : unité internationale.

* Y compris l'extraction dentaire.

† Non définie. Les taux de facteur VIII indiqués sont requis en phases pré- et postopératoires.

‡ Posologie exacte à déterminer selon l'état du patient et sa réponse au traitement.

Pour une prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, la dose recommandée est de 30 UI à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Chez les enfants, la dose recommandée pour une prophylaxie régulière est de 30 UI à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée selon l'état clinique du patient et sa réponse au traitement.

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

La solution doit être reconstituée immédiatement avant l'injection et être utilisée en une seule fois. Avant l'administration, il est important d'examiner l'aspect de la solution afin d'y déceler la présence de particules ou une éventuelle décoloration. La solution doit être limpide et incolore. Dans le cas contraire, elle ne doit pas être administrée [Octapharma Canada inc., 2016a].

Aucune étude de compatibilité n'ayant été effectuée, il est recommandé de ne pas mélanger Nuwiq^{MC} à d'autres produits médicamenteux [Octapharma Canada inc., 2016a].

Surveillance et examens de laboratoire

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de repérer la formation d'anticorps dirigés contre le facteur VIII (inhibiteurs du facteur VIII). Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas les taux prévus ou si l'administration d'une dose adéquate de

Nuwiq^{MC} ne réprime pas l'hémorragie, il est nécessaire de réaliser un dosage pour détecter la présence d'inhibiteurs du facteur VIII (test Bethesda) [Octapharma Canada inc., 2016a].

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 dégrade le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁹.

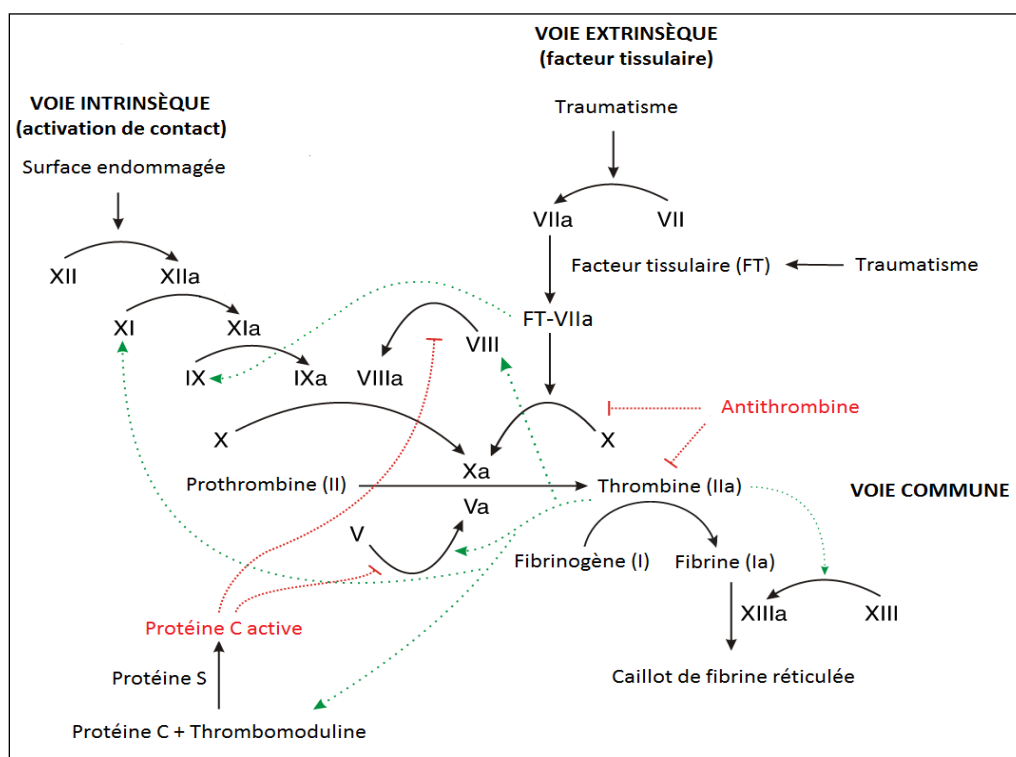


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration tirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia. Site officiel consulté le 15 décembre 2016, à l'adresse suivante : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine

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

Nuwiq^{MC} est une glycoprotéine de 170kDa ayant une structure comparable à celle du facteur VIII humain activé (dépourvu du domaine B) et portant des modifications post-traductionnelles similaires. Il agit selon le même mécanisme que la molécule endogène. Lorsqu'il est perfusé, Nuwiq^{MC} forme un complexe avec le facteur IX activé (IXa), ce qui mène à l'activation du facteur X et entraîne ultérieurement la création d'un caillot de fibrine qui favorise la coagulation.

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

6.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC} proviennent principalement de deux études cliniques, GENA-01 [Octapharma Canada inc., 2016a] et GENA-03 [Klukowska *et al.*, 2016], menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (UI ≤ 1 UI/dl) préalablement traités.

Étude GENA-01

GENA-01 est une étude de phase II qui a été menée auprès de 22 patients, âgés de 12 ans à 65 ans (moyenne d'âge de 39,6 ± 14,06), atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) et ayant préalablement cumulé au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII. Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC} ont été déterminés suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg. Des échantillons de plasma ont été prélevés avant la perfusion et à des intervalles de temps préétablis allant jusqu'à 48 heures suivant la perfusion [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014;].

Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 5. Une analyse pharmacocinétique effectuée après six mois de traitement prophylactique a généré des résultats comparables (voir le tableau 5) [Octapharma Canada inc., 2016a].

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq® (50 UI/kg) chez des patients âgés de 2 ans à 65 ans et plus atteints d'hémophilie A grave

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	NUWIQ® (MOYENNE ± É-T)		
	ÉVALUATION INITIALE (n = 22; 12 ANS À 65 ANS)	ÉVALUATION APRÈS 6 MOIS (n = 21; 12 ANS À 65 ANS)	ÉVALUATION INITIALE (n = 26; 2 ANS À 65 ANS)
RIV (% par UI/kg)	2,14 ± 0,27	2,05 ± 0,31	1,61 ± 0,29
C _{max} (UI/ml par UI/kg)	0,022 ± 0,003	0,021 ± 0,003	0,017 ± 0,003
ASC (h x UI/mL)	17,95 ± 5,57	16,86 ± 6,12	10,92 ± 3,80
t _{1/2} (heures)	17,05 ± 11,23	14,05 ± 4,70	12,50 ± 4,17
TRM (heures)	22,47 ± 14,19	18,82 ± 6,83	15,82 ± 5,51
CL (mL/h/kg)	2,96 ± 0,97	3,39 ± 1,42	4,73 ± 1,87
V _{eq} (mL/kg)	59,75 ± 19,76	56,90 ± 9,07	67,18 ± 13,27

Sources : [Octapharma Canada inc., 2016; Klukowska *et al.*, 2016]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; RIV : récupération progressive *in vivo*; t_{1/2} : temps de demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre.

Étude GENA-03

GENA-03 est une étude de phase III qui a été menée auprès d'enfants âgés de 2 ans à 12 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) et ayant préalablement cumulé au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII. Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC}, déterminés chez cette population suite à l'administration d'une dose de 50 UI/kg, sont présentés au tableau 5 [Klukowska *et al.*, 2016].

La récupération progressive *in vivo* et la demi-vie de Nuwiq^{MC} sont plus faibles chez les enfants âgés de moins de 12 ans comparativement aux adultes. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que le volume plasmatique par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez les enfants [Octapharma Canada inc., 2016a].

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq^{MC} ont été évaluées au cours de six études principales menées chez 135 patients âgés de 2 ans à 75 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1% ou FVIII:C ≤ 1%) et préalablement traités par un autre facteur VIII. Il s'agit des études GENA-01, GENA-08, GENA-03, de l'étude de prolongation GENA-13, GENA-05 et l'étude de prolongation GENA-15 [Valentino *et al.*, 2014 ; [Lissitchkov *et al.*, 2016]; [Klukowska *et al.*, 2016a]; [Klukowska *et al.*, 2016b]; [REDACTED] sous presse]. Le sommaire de ces études est présenté au tableau 6.

Deux essais réalisés en Russie (GENA-09 et l'étude de prolongation GENA-04) apportent des données issues de patients mal suivis et présentant de graves séquelles cliniques. Ces données ne seront pas prises en compte dans le présent avis, car elles ne sont pas représentatives de la pratique médicale canadienne¹⁰.

Deux autres études en cours de réalisation, GENA-21 et GENA-21b, apportent des données préliminaires sur l'efficacité de traitements prophylactiques personnalisés chez des patients âgés de plus de 18 ans préalablement traités [Klamroth *et al.*, 2015]; [Kessler *et al.*, 2016]. Finalement, deux études de phase IV, GENA-99 et GENA-100 sont en cours de réalisation afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de Nuwiq^{MC}.

Les forces et les faiblesses des études retenues sont présentées dans l'annexe A.

Tableau 6 Études cliniques réalisées avec Nuwiq^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave

	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	TYPES / DURÉE DE TRAITEMENT	PHASES / TYPES D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS (ÂGES)	STATUT DE L'ÉTUDE
GENA-01	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	À la demande / ≥ 6 mois et ≥ 50 JE	Phase II / ECR croisé, ouvert	22 PPT (12 ans à 65 ans)	Complétée
GENA-08	Efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie / ≥ 6 mois et ≥ 50 JE	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	32 PPT (18 ans à 75 ans)	Complétée
GENA-21 (NuPreviq)	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie personnalisée / ~ 8 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	66 PPT (≥ 18 ans)	Complétée *
GENA-21b (NuPreviq I)	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie personnalisée / 7 à 9 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	55 PPT (≥ 18 ans)	En cours *
GENA-03	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	À la demande et prophylaxie / ≥ 6 mois	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	59 PPT (2 ans à 12 ans)	Complétée

¹⁰ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-fra.php.

	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	TYPES / DURÉE DE TRAITEMENT	PHASES / TYPES D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS (ÂGES)	STATUT DE L'ÉTUDE
GENA-13 (prolongation de GENA-03)	Immunogénicité, tolérabilité, innocuité	À la demande et prophylaxie / ≥ 6 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	49 PPT (2 ans à 17 ans)	Complétée
GENA-05 (NuProtect)	Immunogénicité, innocuité, efficacité	À la demande et prophylaxie / ■■■■	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	■■■■ ■■■■■■■■■■	En cours [†]
GENA-15 (prolongation de GENA-05)	Immunogénicité, efficacité, innocuité	Prophylaxie / ■■■■	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	■■■■ ■■■■■■■■■■	En cours [*]

Abréviations : ECR : essai contrôlé randomisé; É-U : États-Unis; JE : jours d'exposition; PK : pharmacocinétique; PNPT : patients non préalablement traités; PPT : patients préalablement traités.

* Résultats préliminaires présentés en congrès.

† Analyse intérimaire réalisée en 2016

* Pas de données disponibles

7.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

Étude GENA-01 (adolescents et adultes)

Cette étude clinique de phase II (décrite à la section 6.2) multicentrique et internationale avait pour objectifs secondaires d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Nuwiq® lors du traitement d'épisodes hémorragiques et lors de la prise en charge périopératoire.

Les 22 patients de l'étude ont reçu un traitement sur demande sur une période de six mois et plus comptabilisant au moins 50 jours d'exposition. L'étude a été complétée par 21 patients (95%). Parmi eux, deux patients ont subi une chirurgie au cours de l'étude.

Au total, 986 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les 22 patients au cours de l'étude (15 à 93 épisodes hémorragiques par patient) : 65 % des saignements étaient spontanés, 35 % d'origine traumatique. Les sites les plus communément touchés étaient le genou (23,3 %), l'épaule (22,8 %) et la cheville (15,7 %). Sur les 986 épisodes hémorragiques, 96,7 % ont été traités avec succès, avec une ou deux injections de Nuwiq^{MC}. La réponse hémostatique, évaluée par les patients selon une échelle subjective à 4 niveaux (réponse excellente, bonne, modérée, aucune)¹¹, a été jugée excellente à bonne pour 94,4 % des épisodes hémorragiques. La dose médiane utilisée par injection était de 30 UI/kg (étendue de 7 UI/kg à 61 UI/kg) et celle par épisode de saignements était de 30,9 UI/kg (étendue de 8 UI/kg à 657 UI/kg). La consommation mensuelle de facteur VIII était de 156,9 UI/kg/mois [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014].

Ces données préliminaires démontrent l'efficacité de traitements sur demande d'épisodes hémorragiques avec Nuwiq^{MC}.

¹¹ Excellente : Soulagement soudain de la douleur et/ou amélioration évidente des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 heures suivant l'injection d'une seule dose de facteur VIII; Bonne : Soulagement manifeste de la douleur et/ou amélioration des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 à 12 heures suivant l'injection d'une à deux doses de facteur VIII; Modérée : Probable ou léger effet bénéfique dans les 12 heures suivant l'injection de plus de deux doses de facteur VIII; Aucune : Pas d'amélioration dans les 12 heures ou aggravation des symptômes nécessitant plus de deux doses pour une résolution complète.

Étude GENA-08 (adolescents et adultes)

GENA-08 est une étude multicentrique, internationale de phase III, non contrôlée et ouverte réalisée chez 32 patients âgés de 18 ans à 75 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C $\leq$ 1%) et ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un produit de substitution de facteur VIII. L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité de Nuwiq^{MC} administré en traitement prophylactique, en traitement sur demande ou lors d'une prise en charge périopératoire. L'un des objectifs secondaires concernait l'évaluation de l'innocuité du produit [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Les patients ont été exposés aux traitements suivants sur une période de six mois et plus, comptabilisant au moins 50 jours d'exposition :

- Prophylaxie standard à une dose de 30 UI/kg à 40 UI/kg administrée tous les deux jours;
- Prophylaxie avec ajustement de la dose au besoin à raison de 5 UI/kg;
- Traitement sur demande administré selon les besoins.

L'étude a été complétée par 30 patients (94 %).

Au total, 44 épisodes hémorragiques ont eu lieu au cours du traitement prophylactique chez 16 des 32 patients; trente épisodes hémorragiques (68,2 %) ont été traités et 88,9 % d'entre eux se sont résolus avec une à deux perfusions de Nuwiq^{MC}. Aucun épisode hémorragique grave n'a été observé. L'efficacité de Nuwiq^{MC} a été jugée excellente ou bonne par 97 % des patients pour les 28 épisodes hémorragiques évalués. De plus, 997 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les 22 patients qui ont reçu un traitement sur demande. Parmi eux, 986 (98,9 %) ont été traités et 97,2 % d'entre eux se sont résolus avec une à deux perfusions de Nuwiq^{MC} [Lissitchkov *et al.*, 2016].

L'efficacité de la prophylaxie, mesurée par le taux mensuel de saignements, a été qualifiée d'excellente ou bonne¹² par 97 % des patients, quel que soit le type d'épisode hémorragique considéré, et par 100 % des patients qui ont eu des saignements spontanés. Au total, 2 722 infusions ont été administrées sur une période moyenne de $85,1 \pm 15,4$ jours d'exposition. La dose moyenne administrée par perfusion était de $32,8 \pm 2,8$ UI/kg [Lissitchkov *et al.*, 2016]. Le taux moyen de saignements annualisé était de $2,28 \pm 3,73$ pour tous les types de saignements (médiane de 0,9), de $1,16 \pm 2,57$ pour les saignements spontanés (médiane de 0) et de $1,00 \pm 1,79$ pour les saignements traumatiques (médiane de 0) [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Selon les auteurs, les données permettent de conclure que la prévention et le traitement d'épisodes hémorragiques avec Nuwiq^{MC} sont efficaces chez des patients adultes atteints d'hémophilie A grave préalablement traités avec un concentré de facteur VIII [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Cette étude de phase III (décrite à la section 6.2) avait pour objectif primaire d'évaluer l'efficacité clinique de Nuwiq^{MC}. Le traitement prophylactique consistait en une administration du concentré de facteur VIII tous les deux jours ou trois fois par semaine. La

¹² Excellente : en moyenne, < 0,75 épisode hémorragique (ÉH) par mois; Bonne : en moyenne, 0,75-1,0 épisode hémorragique par mois; Modérée : en moyenne, > 1-1,5 épisode hémorragique par mois; Faible : en moyenne > 1,5 épisode hémorragique par mois.

durée du traitement était d'au moins six mois (≥ 50 jours d'exposition). La posologie et la durée du traitement des épisodes hémorragiques dépendaient du lieu et de l'ampleur du saignement ainsi que de la condition clinique du patient. Sur les 59 patients de l'étude, 57 (96,6 %) l'ont complétée [Klukowska *et al.*, 2016a].

Au total, 5 316 perfusions ont été administrées aux 59 patients sur une période moyenne de $89,8 \pm 22,3$ jours d'exposition. La dose moyenne administrée par perfusion était de $38,9 \pm 7,2$ UI/kg. Durant la prophylaxie, 129 épisodes hémorragiques sont survenus chez 39 patients : 74 (57,4 %) étaient traumatiques, 45 (34,9 %) spontanés et 10 (7,7 %) d'origine autre. Sur les 129 épisodes hémorragiques, 108 (83,7 %) ont été traités avec Nuwiq^{MC} et un (0,8 %) avec un autre concentré de facteur VIII. Aucun saignement n'est survenu chez 20 patients (34 %) et 14 patients (24 %) n'ont expérimenté qu'un seul épisode hémorragique au cours de l'étude. Au total, 81,3 % des épisodes hémorragiques se sont résolus suite à une ou deux perfusions de Nuwiq^{MC}. Le taux médian annualisé de saignements était de 1,9 (étendue de 0 à 20,7) pour tous les types de saignements, de 0 (étendue de 0 à 13,8) pour les saignements spontanés et de 1,57 (étendue de 0 à 18,6) pour les saignements traumatiques. Les résultats sont présentés par groupe d'âge au tableau 7 [Klukowska *et al.*, 2016a].

Tableau 7 Taux moyen annualisé de saignements chez des patients recevant un traitement prophylactique avec Nuwiq^{MC}

TYPES DE SAIGNEMENTS	GROUPE D'ÂGE	ÉPISODES DE SAIGNEMENTS / MOIS (MOYENNE $\pm$ É-T)	TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS (MOYENNE $\pm$ É-T)
Spontané	Tous (n = 59)	$0,12 \pm 0,27$	$1,50 \pm 3,32$
	2 ans à 5 ans (n = 29)	$0,09 \pm 0,22$	N.D.
	6 ans à 12 ans (n = 30)	$0,16 \pm 0,32$	N.D.
Traumatique	Tous (n= 59)	$0,19 \pm 0,29$	$2,34 \pm 3,54$
	2 ans à 5 ans (n = 29)	$0,11 \pm 0,17$	N.D.
	6 ans à 12 ans (n = 30)	$0,27 \pm 0,36$	N.D.
Global	Tous (n = 59)	$0,34 \pm 0,43$	$4,12 \pm 5,22$
	2 ans à 5 ans (n = 29)	$0,21 \pm 0,29$	$2,60 \pm 3,57$
	6 ans à 12 ans (n = 30)	$0,46 \pm 0,50$	$5,59 \pm 6,13$

Source : [Klukowska *et al.*, 2016a]

Abréviations : É-T : écart-type; N.D. : non disponible.

Les auteurs ont conclu que les données indiquent que Nuwiq^{MC} est efficace pour la prévention et le traitement d'épisodes hémorragiques chez des patients âgés de moins de 12 ans, atteints d'hémophilie A grave [Klukowska *et al.*, 2016a]. Ces données ont été confirmées par des résultats préliminaires obtenus lors de l'étude de prolongation GENA-13 [Klukowska *et al.*, 2016b].

Étude GENA-05 ([REDACTED])

NuProtect (GENA-05) est une étude multicentrique, internationale, non contrôlée et ouverte réalisée chez [REDACTED] patients naïfs, âgés de [REDACTED], atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%). Tout patient ayant déjà été exposé à un concentré de facteur VIII recombinant ou d'origine plasmatique a été exclu de l'étude. L'objectif primaire était d'évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MC} chez des patients naïfs¹³. L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie avec Nuwiq^{MC} [REDACTED] sous presse].

L'étude de [REDACTED] présente des données intérimaires. Au moment du point de coupure (mai 2016), [REDACTED] patients avaient été exposés à Nuwiq^{MC} pendant au moins [REDACTED]. Les patients pouvaient recevoir une prophylaxie de routine, un traitement sur demande ou une prophylaxie périopératoire (voir le tableau 8). Selon le protocole de l'étude, le traitement prophylactique devait être d'une durée maximale de [REDACTED], comptabilisant au moins [REDACTED] d'exposition [REDACTED] sous presse].

Tableau 8 Types de traitements reçus par les patients inclus dans l'évaluation de l'efficacité de Nuwiq^{MC}

TYPES DE TRAITEMENT	DOSE, UI/kg	FRÉQUENCE DES DOSES	NOMBRE DE PATIENTS, n (%)
Prophylaxie	[REDACTED]	Tous les [REDACTED] ou [REDACTED] par semaine ou [REDACTED]	[REDACTED]
Prophylaxie et sur demande	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Traitement exclusivement sur demande	p.r.n.	S.O.	[REDACTED]
Prophylaxie chirurgicale [†]	p.r.n.	S.O.	[REDACTED]

Source : [REDACTED] sous presse]

Abréviations : p.r.n. : selon les besoins; S.O. : sans objet; UI : unité internationale.

* Également, selon les besoins.

Au total, [REDACTED] perfusions ont été administrées aux [REDACTED] patients sur une période cumulative de [REDACTED] jours d'exposition. La dose moyenne administrée était de [REDACTED] par jour d'exposition (étendue de [REDACTED]) et la durée moyenne d'exposition de [REDACTED] jours d'exposition (étendue de [REDACTED]). Durant la période prophylactique sans développement d'inhibiteurs, [REDACTED] épisodes hémorragiques sont survenus chez [REDACTED] patients : [REDACTED] étaient traumatiques, [REDACTED] spontanés et [REDACTED] d'origine indéterminée. Sur les [REDACTED] épisodes hémorragiques, [REDACTED] étaient mineurs et [REDACTED] considérés modérés à majeurs. Aucun saignement n'est survenu chez [REDACTED] patients. Les patients ont expérimenté en moyenne [REDACTED] saignements par patient (étendue allant de [REDACTED]) tout épisode hémorragique confondu et [REDACTED] saignements par patient (étendue de [REDACTED]) pour les épisodes hémorragiques spontanés [REDACTED] sous presse].

Durant la période prophylactique sans inhibiteur, le taux moyen annualisé de saignements était de [REDACTED] pour tous les types d'épisodes hémorragiques, de [REDACTED] pour les épisodes hémorragiques spontanés et de [REDACTED] pour les épisodes hémorragiques traumatiques. L'efficacité du traitement prophylactique a

¹³ Ces données sont présentées dans la section 7.3.

été jugée excellente à bonne (telle que définie à la section 7.1) par 88,9 % des patients, tout type de saignement confondu [██████████ sous presse].

Lors des traitements sur demande, ██████ épisodes hémorragiques sont survenus durant la période sans inhibiteur et ont nécessité ██████ perfusions de concentrés de facteur VIII. Dans ██████ des cas, une à deux perfusions de Nuwiq^{MC} ont été nécessaires pour arrêter le saignement. La réponse hémostatique a été jugée excellente à bonne par les patients (telle que définie à la section 7.1) pour ██████ des épisodes hémorragiques. La dose moyenne utilisée par épisode hémorragique était de ██████ [██████████ sous presse].

Selon les auteurs, ces résultats intérimaires démontrent l'efficacité de Nuwiq^{MC} pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez de très jeunes enfants atteints d'hémophilie A grave [██████████ sous presse].

Études GENA-21 et GENA-21b (adultes)

L'étude Nupreviq (GENA-21) est une étude multicentrique, internationale, non contrôlée et ouverte réalisée chez 66 patients âgés de 18 ans et plus, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) afin d'optimiser le traitement prophylactique avec Nuwiq^{MC} selon les données pharmacocinétiques de chacun (prophylaxie personnalisée) [Klamroth *et al.*, 2015].

Selon les auteurs, la prophylaxie personnalisée avec Nuwiq^{MC} est efficace chez des patients adultes qui ont ainsi pu maintenir un bon contrôle hémostatique avec un traitement moins contraignant (deux injections par semaine ou moins) [Klamroth *et al.*, 2015].

Une seconde étude, NuPreviiq I (GENA-21b), confirme les résultats de NuPreviiq portant sur la fréquence des perfusions et la consommation de Nuwiq^{MC}. En effet, pour 52,6 % des patients, la fréquence des traitements était de une à deux perfusions par semaine. De plus, la consommation hebdomadaire de Nuwiq^{MC} a été réduite de 17 % par rapport aux doses consommées lors de l'étude NuPreviiq. Selon les auteurs, la prophylaxie personnalisée avec Nuwiq^{MC} peut optimiser le traitement de patients atteints d'hémophilie A grave [Kessler *et al.*, 2016].

7.2 Efficacité hémostatique périopératoire¹⁴

Étude GENA-01

Deux patients de l'étude GENA-01 ont subi une chirurgie et les données ne sont disponibles que pour un seul d'entre eux. L'efficacité globale du traitement a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue [Octapharma Canada inc., 2016a].

Étude GENA-08

Dans cette étude, une prophylaxie périopératoire a été réalisée chez cinq patients devant subir une chirurgie (quatre chirurgies orthopédiques jugées majeures et une extraction dentaire jugée mineure). L'efficacité prophylactique postopératoire a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue pour quatre procédures chirurgicales, selon une échelle

¹⁴ Les résultats des quatre études présentées feront l'objet d'une publication future consacrée à la prophylaxie périopératoire avec Nuwiq^{MC} [Klukowska *et al.*, 2016a].

subjective à quatre niveaux¹⁵. En revanche, elle a été qualifiée de modérée pour une chirurgie majeure (arthroscopie articulaire) [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03

Dans cette étude, l'efficacité de la prophylaxie chirurgicale a été évaluée chez cinq patients (8,7 %) ayant subi une intervention qualifiée de majeure par les auteurs (mise en place de quatre cathéters à chambre implantable et une circoncision). L'efficacité prophylactique a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue pour les cinq procédures chirurgicales [Klukowska *et al.*, 2016a].

Étude GENA-05

Une prophylaxie périopératoire a été réalisée chez [REDACTED] patients lors de [REDACTED] interventions chirurgicales ([REDACTED] procédures majeures et [REDACTED] mineures). Sur les [REDACTED] interventions évaluées par le chirurgien et l'hématologue, l'efficacité prophylactique globale a été jugée [REDACTED] pour [REDACTED] d'entre elles ([REDACTED]) et modérée pour [REDACTED] ([REDACTED]). Pour [REDACTED] chirurgie ([REDACTED]) réalisée durant [REDACTED] [REDACTED] sous presse].

7.3 Innocuité

Étude GENA-01 (adolescents et adultes)

Au cours de l'étude GENA-01, sept effets secondaires graves non reliés au traitement avec Nuwiq^{MC} ont été rapportés chez trois patients (13,6 %). Aucun effet indésirable relié à Nuwiq^{MC} n'a été rapporté dans le cadre de l'étude GENA-01. Aucune réaction allergique ni aucun événement thromboembolique n'ont été observés (NCT00989196) [Tiede *et al.*, 2016]. Aucun cas de développement d'inhibiteurs du facteur VIII n'a été observé chez les 22 patients [Octapharma Canada inc., 2016a].

Selon les auteurs, ces données préliminaires démontrent l'innocuité du traitement sur demande avec Nuwiq^{MC} chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014].

Étude GENA-08 (adolescents et adultes)

L'un des objectifs secondaires de l'étude GENA-08 concernait l'évaluation de l'innocuité de Nuwiq^{MC}. Les niveaux antigéniques de Nuwiq^{MC} et le titre des inhibiteurs ont été mesurés par la méthode immunoenzymatique ELISA (de l'anglais, *enzyme-linked immunosorbent assay*), à l'aide d'un anticorps anti-facteur VIII. L'activité inhibitrice a été mesurée au moyen du test Bethesda-Nijmegen à huit temps définis¹⁶ [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII et aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude. Parmi les 65 effets indésirables observés chez 21 patients (65,6 %), cinq d'entre eux étaient possiblement reliés au traitement avec Nuwiq^{MC}. Ces cinq effets indésirables ont été jugés légers (douleur au site d'injection, vertige, sécheresse buccale, paresthésie, inflammation au site d'injection.) Ils sont survenus

¹⁵ Échelle d'évaluation de l'efficacité de la prophylaxie chirurgicale selon 4 niveaux non spécifiquement définis par les auteurs : "excellente"; "bonne"; "modérée"; "aucune".

¹⁶ Après un jour d'exposition, deux jours d'exposition, 10 à 15 jours d'exposition et plus de 50 jours d'exposition.

chez deux patients (6,2 %) et se sont résolus sans laisser de séquelles. Aucun cas de thromboembolie ou de réaction d'hypersensibilité à Nuwiq^{MC} n'a été observé.

Selon les auteurs, ces données permettent de conclure que le profil d'innocuité de Nuwiq^{MC} semble être satisfaisant [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Lors de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs neutralisants du facteur VIII et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Des anticorps non neutralisants ont été détectés chez deux patients (3,4 %). Au total, 124 effets indésirables légers (79,8 %) et modérés (20,2 %) sont survenus chez 38 patients. Deux effets indésirables (1,6 %) ont été considérés comme étant possiblement reliés au traitement (céphalée et douleur au dos). Ils se sont résolus sans laisser de séquelles. Aucun cas de thromboembolie ou de réaction d'hypersensibilité à Nuwiq^{MC} n'a été observé [Klukowska *et al.*, 2016a].

Les auteurs ont conclu que Nuwiq^{MC} présente un profil d'innocuité très satisfaisant chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A sévère. Ces résultats ont été confirmés par des données préliminaires obtenues lors de l'étude de prolongation GENA-13 [Klukowska *et al.*, 2016b].

Étude GENA-05 ([REDACTED])

L'objectif primaire de l'étude NuProtect (GENA-05) était d'évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MC} chez des patients naïfs selon la méthode ELISA. La présence d'inhibiteurs du facteur VIII s'était manifestée à partir de la valeur seuil de 0,6 unités Bethesda (UB). Le titre d'inhibiteurs était considéré faible pour une valeur comprise entre [REDACTED] UB et [REDACTED] UB; il était considéré élevé pour toute valeur supérieure ou égale à [REDACTED] UB [REDACTED] sous presse].

Des [REDACTED] patients de l'étude, au moins [REDACTED] [REDACTED] présentaient un facteur de risque génétique associé à un risque accru de développer des inhibiteurs de facteur VIII (données manquantes pour [REDACTED] patients ([REDACTED] %). Un titre d'inhibiteurs supérieur ou égal à [REDACTED] UB a été rapporté chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %): [REDACTED] patients ont présenté un titre élevé et [REDACTED] un titre faible qui s'est avéré transitoire pour [REDACTED] d'entre eux. La médiane des titres était de [REDACTED] UB (étendue de [REDACTED]) pour les titres élevés et de [REDACTED] UB (étendue allant de [REDACTED]) pour les titres faibles (voir le tableau 9). Le développement des inhibiteurs a eu lieu avant l'âge de [REDACTED] chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %) [REDACTED] sous presse].

L'incidence cumulative d'inhibiteurs est de [REDACTED] % tout titre confondu et de [REDACTED] % et [REDACTED] % pour les titres élevés et faibles, respectivement. Des [REDACTED] [REDACTED] ont été retrouvées chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %) [REDACTED] [REDACTED] sous presse].

Tableau 9 Données d'immunogénicité chez des patients naïfs traités avec Nuwiq^{MC}

PARAMÈTRES	TITRE ÉLEVÉ	TITRE FAIBLE	TOTAL
Âge au premier traitement			
< 12 ans	■	■	■
> 12 ans	■	■	■
> 18 ans	■	■	■
> 65 ans	■	■	■
Génotype du gène F8, n (%)			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
Exposition au facteur VIII			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Source : [■] sous presse]

Abbréviations : n : nombre de patients; UB : unité Bethesda; UI : unité internationale.

* Durée d'exposition jusqu'à la détection d'inhibiteurs ou jusqu'à la dernière mesure réalisée si aucun inhibiteur n'a été détecté.

† Selon les valeurs obtenues par le laboratoire central.

La majorité des ■ patients ont expérimenté des ■ (autres que le développement d'inhibiteurs):

- : Le patient a reçu ■
- ;
- ;
- ■ ■

Par ailleurs, ■ n'ont été observés. Les auteurs ont conclu que Nuwiq^{MC}, administré chez des patients ■ d'hémophilie A grave génère ■ Ces résultats intérimaires démontrent ■. Ces conclusions devront être confirmées à la clôture de l'étude, lors de l'analyse finale des données [■ sous presse].

7.4 Autres considérations d'innocuité

Résumé des effets indésirables observés dans les études cliniques

La monographie résume les effets indésirables du produit Nuwiq^{MC} rapportés dans cinq études cliniques (GENA-01, GENA-03, GENA-04, GENA-08, GENA-09) (voir le tableau 10). Des effets indésirables ont été observés chez huit (5,9 %) des 135 patients suivis dont deux enfants. Pour cinq des effets indésirables survenus à une faible fréquence ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$), un lien avec le traitement n'a pu être entièrement exclu [Octapharma Canada inc., 2016a].

Tableau 10 Effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Nuwiq^{MC} lors des études cliniques GENA-01, GENA-03, GENA-04, GENA-08 et GENA-09

CLASSIFICATION MedDRA* PAR SYSTÈME ORGANIQUE	TERME MedDRA PRIVILÉGIÉ	FRÉQUENCE[†]
Affections du système nerveux	Paresthésie Céphalée [‡]	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au point d'injection Douleur au site d'injection	Peu fréquent
Investigations	Présence d'anticorps non neutralisants	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie [‡]	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Peu fréquent

Source : [Octapharma Canada inc., 2016a]

* Version 15,0 de MedDRA (de l'anglais, Medical Dictionary for Regulatory Activities).

[†] Fréquence variant de 1/1 000 à 1/100.

[‡] Effet indésirable observé chez un enfant.

Effets indésirables de Nuwiq® déterminés suite à sa commercialisation

Aucune information n'est mentionnée dans la monographie [Octapharma Canada inc., 2016a]. Aucune donnée publiée n'a été recensée dans la littérature.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec toute préparation protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de tout symptôme évocateur durant la perfusion [Octapharma Canada inc., 2016a].

Anticorps neutralisants

Dans le cadre des études cliniques (n = 135) réalisées avec Nuwiq^{MC}, on n'a détecté la présence d'aucun inhibiteur chez les adultes ou les enfants traités antérieurement contre l'hémophilie A grave [Octapharma Canada inc., 2016a].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue [Octapharma Canada inc., 2016a].

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 seul 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]. 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 spécifique à Nuwiq^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

8 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Cinq facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹⁷, Zonovate^{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 [Turecek *et al.*, 2012]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 11.

¹⁷ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 11 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 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 Québec¹⁸, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

10 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Le recours aux cellules humaines lors du processus de production de Nuwiq^{MC} assure l'absence d'épitopes non humains susceptibles de générer des réactions d'hypersensibilité [Valentino *et al.*, 2014], ce qui peut potentiellement réduire le risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII. De plus, Nuwiq^{MC} présente des modifications post-traductionnelles comparables à celles du facteur VIII dérivé du plasma humain et est dépourvu des antigènes Neu5Gc¹⁹ et α -1,3-Gal²⁰ [Kannicht *et al.*, 2013].

Le processus de production de Nuwiq^{MC} étant entièrement exempt de protéines d'origine animale, le risque de réactions d'hypersensibilité est minimisé [Sandberg *et al.*, 2012].

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).

* Maintenant connu sous le nom de Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec)

¹⁹ Acide N-Glycolylneuraminique

²⁰ Galactose- α -1,3-galactose

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Nuwiq^{MC}-Facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B

La recommandation de l'INESSS – *Dans le cas d'un produit comparateur déjà sur la Liste*

- ☒ 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;
- ✓ Désavantage marqué pour la stabilité et la conservation pouvant entraîner des pertes de produit.

Annexe A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Nuwiq®

FORCES	LIMITES
Étude GENA-01 de Valentino et coll. [2014]	
▪ Essai clinique randomisé international; ▪ 95% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter (données d'efficacité); ▪ 95% des patients ont cumulé 6 mois ou plus d'exposition.	▪ Étude ouverte; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude GENA-08 de Lissitchkov et coll. [2016]	
▪ Étude prospective internationale; ▪ 94% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter.	▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Déviation du protocole chez 19% des patients; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Biais de rappel apparent pour les effets indésirables rapportés (pas d'utilisation de carnet de bord par les patients).
Étude GENA-03 de Klukowska et coll. [2016a]	
▪ Étude prospective internationale; ▪ 95% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter; ▪ Étude pédiatrique.	▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Efficacité de la prophylaxie chirurgicale évaluée pour des chirurgies mineures avec un faible risque de perte sanguine importante; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Biais de rappel apparent pour les effets indésirables rapportés; ▪ Doses de perfusion parfois supérieures aux doses prophylactiques recommandées.
Étude GENA-05 de [REDACTED]	
▪ Étude prospective internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ Étude [REDACTED]; ▪ Patients [REDACTED]; ▪ [REDACTED]	▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Analyse intérimaire; ▪ Historique de prise en charge des patients avant le début de l'étude non rapporté; or [REDACTED]; ▪ Étude non comparative qui ne permet pas de comparer les taux d'inhibiteurs observés avec Nuwiq® avec ceux d'autres concentrés de facteur VIII.

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.
- Casademunt E, Martinelle K, Jernberg M, Winge S, Tiemeyer M, Biesert L, et al. The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. *Eur J Haematol* 2012;89(2):165-76.
- 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.
- 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>.
- Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G, Tiemeyer M, Casademunt E, Walter O, Sandberg H. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thromb Res* 2013;131(1):78-88.
- Kessler C, Rajan S, Boggio L, Bichler J, Pezeshki G, H Y. Individualized prophylaxis with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in previously treated adults with severe haemophilia A who had received regular routine prophylaxis in the past. Orlando, USA : World federation of hemophilia 2016.
- 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.
- Klamroth R, Lissitchkov T, Rusen L, Walter O, Bichler J, Pasi J, et al. Personalized prophylaxis with human-cl recombinant FVIII in HA patients. Orlando, USA : American society of hematology 2015.

Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwq(R)) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. Haemophilia 2016a;22:232-9.

Klukowska A, Vdovin V, Szczepanski T, Bichler J, Dzhunova I, group LRftG-s. Long-term immunogenicity, safety and efficacy of Nuwq® (Human-cl rhFVIII) in previously treated children with severe haemophilia A. Orlando, USA : World federation of hemophilia (WFH) 2016b.

Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. Br J Haematol 2016;172(1):23-31.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] sous presse.

Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwq(R)) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. Haemophilia 2016;

NHF. MASAC recommendation 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). Mississauga ON, : Novo Nordisk Canada inc.; 2014.

Octapharma Canada inc. Monographie de produit : Nuwq, Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto ON : Octapharma Canada inc; 2016a. 21 avril 2016.

Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016b.

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, 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;

Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, Walter O. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. Thromb Res 2012;130(5):808-17.

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.

- Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie* 2012;32 Suppl 1:S29-38.
- Valentino LA, Negrier C, Kohla G, Tiede A, Liesner R, Hart D, Knaub S. The first recombinant FVIII produced in human cells--an update on its clinical development programme. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 1:1-9.
- Winge S, Yderland L, Kannicht C, Hermans P, Adema S, Schmidt T, et al. Development, upscaling and validation of the purification process for human-cl rhFVIII (Nuwiq(R)), a new generation recombinant factor VIII produced in a human cell-line. *Protein Expr Purif* 2015;115:165-75.