

AVIS

Zonovate^{MC} – Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué

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)

ZONOVATE^{MC} – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT À DOMAINE B TRONQUÉ

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.

Zonovate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué) est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

L'innocuité et l'efficacité de Zonovate^{MC} ont été évaluées chez des enfants âgés de 0 à 11 ans, des adolescents et des adultes au cours de deux essais cliniques (guardian^{MC}1, guardian^{MC}3) et d'une étude de prolongation (guardian^{MC}2). Aucune donnée concernant des patients non précédemment traités par un concentré de facteur VIII n'est actuellement disponible.

Efficacité

- Les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu un traitement prophylactique avec Zonovate^{MC} ont eu un taux annualisé médian d'hémorragies de 3,7 saignements et la consommation moyenne de Zonovate^{MC} était de 45,6 UI/kg par épisode.
- Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ce taux était de 3,0 saignements et la consommation moyenne de Zonovate^{MC} était de 54,2 UI/kg par épisode hémorragique.
- Les patients âgés de 6 ans à 11 ans ont eu un taux de saignements plus élevé comparativement aux enfants âgés de moins de 6 ans, aux adolescents âgés de plus de 11 ans et aux adultes.
- Des données intérimaires obtenues sur une période cumulative de 72 320 jours d'exposition à Zonovate^{MC} ont montré que le taux annualisé médian d'hémorragies était de 1,56 saignement.
- Lors des trois études, plus de 89 % des épisodes hémorragiques ont été résolus suite à une ou deux perfusions de Zonovate^{MC}.
- L'efficacité hémostatique périopératoire a été évaluée au cours de 41 chirurgies chez 33 patients âgés de 4 ans à 59 ans; elle a été jugée excellente à bonne pour 100% des chirurgies évaluées. Trois patients ont néanmoins dû subir une transfusion de produit sanguin lors de quatre chirurgies majeures.

Innocuité

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs neutralisants dirigés contre Zonovate^{MC} qui ont affecté la récupération progressive *in vivo* ou qui ont entraîné des manifestations cliniques indésirables lors des essais cliniques.

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 : Zonovate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Novo Nordisk Canada inc.

Dénomination commune; forme et teneur : facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (turoctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250 UI/flacon, 500 UI/flacon, 1 000 UI/flacon, 1 500 UI/flacon, 2 000 UI/flacon et 3 000 UI/flacon).

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 8 décembre 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 8 décembre 2014

Identification numérique de drogue (DIN) : 02435187, 02435195, 02435209, 02435217, 02435225, 02435233

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

Zonovate^{MC} (facteur VIII de coagulation recombinant de troisième génération, à domaine B tronqué) se présente sous forme de poudre lyophilisée, apyrogène et stérile à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI. Un diluant liquide (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) est fourni pour la reconstitution dans une seringue stérile préremplie. Chaque boîte contient un flacon de Zonovate^{MC} fermé avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, un adaptateur stérile muni d'un filtre de 25 µm, une seringue préremplie de 4 ml de solvant et munie d'une valve anti-retour en polypropylène, un piston en caoutchouc bromobutyle, un capuchon avec bouchon en bromobutyle et une tige de piston [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

La teneur des excipients est présentée au tableau 1.

Tableau 1 Liste des excipients après reconstitution de Zonovate^{MC} avec 4 ml d'eau pour préparations injectables

EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (mg/ml)
Chlorure de sodium*	18
L-histidine	1,5
Saccharose	3
Polysorbate 80	0,1
L-méthionine	0,055
Chlorure de calcium dihydraté	0,25

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]

* La quantité de chlorure de sodium provient de la poudre et du solvant (solution de sodium à 0,9%) utilisés pour la reconstitution.

1.2 Origine du produit

Zonovate^{MC} est un produit issu de la technologie de l'ADN recombinant. Il est sécrété par une lignée de cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO) dans un milieu de culture ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

2 INDICATION

2.1 Indication

Zonovate^{MC} est un facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour [Novo Nordisk Canada inc., 2014a] :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Zonovate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit Zonovate^{MC} ont été étudiées dans trois études différentes, chez des patients atteints d'hémophilie A ayant déjà été traités, âgés de 1 an à moins de 18 ans. [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Femmes enceintes ou allaitantes

L'hémophilie touchant rarement les femmes, aucune étude sur l'utilisation de Zonovate^{MC} pendant la grossesse n'a été réalisée. De plus, on ignore si Zonovate^{MC} passe dans le lait humain. Zonovate^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse ou en période de lactation que s'il est nettement indiqué [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur Zonovate^{MC} ne comprennent pas de patients âgés de plus de 65 ans. La posologie doit être individualisée pour cette population [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

2.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Zonovate^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment une réponse anaphylactique, lors de l'exposition à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Mises en garde et précautions

Avant d'administrer Zonovate^{MC} à un patient, il faut s'assurer que ce dernier soit atteint d'un trouble de la coagulation dû à un déficit en facteur VIII. Zonovate^{MC} ne peut traiter d'autres types de déficit [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Aucune étude animale de longue durée n'a été réalisée sur le produit Zonovate^{MC} pour évaluer son pouvoir carcinogène et ses effets sur la génotoxicité ou sur la fertilité [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

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 pays¹.

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 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 (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 produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B², et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

2.4 Avis des agences réglementaires

Zonovate^{MC} est homologué au Canada depuis le 8 décembre 2014³. Ce produit est homologué sous le nom Novoeight^{MC} aux États-Unis depuis le 15 octobre 2013⁴ et en Europe depuis le 13 novembre 2013⁵.

Les indications approuvées par ces agences réglementaires sont présentées au tableau 2.

¹ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

² *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Turecek *et al.*, 2012].

³ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-sMC/drug-med/sbd_sMC_2015_zonovate_170796-fra.php#sMC (consulté le 13 décembre 2016)

⁴ Food and Drug Administration (FDA) : Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm371092.htm> (consulté le 14 décembre 2016)

⁵ European Medicines Agency (EMA), accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human_med_001701.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)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (8 décembre 2014)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A congénitale pour : ▪ Prophylaxie régulière, ▪ Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques, ▪ Prise en charge périopératoire.
FDA (15 octobre 2013)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : ▪ Prophylaxie de routine, ▪ Traitement et maîtrise des saignements, ▪ Prophylaxie périopératoire.
EMA (13 novembre 2013)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A congénitale pour : ▪ Prophylaxie de routine, ▪ Traitement et maîtrise des saignements.

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

2.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

Par ailleurs, aucune recommandation 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

Zonovate^{MC} est produit dans une lignée cellulaire bien caractérisée (CHO), en l'absence de substances d'origine humaine ou animale [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Bien que réduit, le risque de transmission d'agents pathogènes n'est pas totalement nul.

Le processus de purification du facteur VIII comprend une étape de traitement par détergent suivie d'une chromatographie par immunoaffinité permettant d'isoler sélectivement la protéine recombinante. Une chromatographie par échange d'ions est ensuite effectuée suivie d'une double nanofiltration destinée à retenir les virus (pores de 20 nm) et d'une deuxième chromatographie d'exclusion. Les résultats du processus d'inactivation virale sont présentés au tableau 3 [Elgaard *et al.*, 2017].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Zonovate^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀) [*]				
	VIRUS ENVELOPPÉS		VIRUS NON ENVELOPPÉS		
	eMuLV [†]	BHV-1 [‡]	MMV [‡]	REO-3 [‡]	BEV [‡]
Chromatographie Capture Capto MMC	> 7,8 [§]	> 6,3	1,2	2,9	3,3
Chromatographie par immunoaffinité	>4,9	ND	2,0	3,9	4,6
Chromatographie par échange d'anions	ND	ND	> 1,3	ND	ND
Nanofiltration (pores de 20 nm)	5,3	> 6,4	> 6,5	ND	> 7,4
Réduction totale	> 18,0	> 12,7	11,0	> 6,8	> 15,3

Source : [Elgaard *et al.*, 2017]

Abréviations : BEV : entérovirus bovin (*bovine enterovirus*, en anglais); BHV-1 : herpès virus bovin de type 1; eMuLV : virus écotrope de la leucémie murine; MMV : virus minute de la souris; ND : non disponible; REO-3 : virus de type REO-3.

^{*} Valeurs obtenues avec une résine neuve. L'utilisation d'une résine usagée ne change pas les résultats.

[†] Utilisé comme modèle spécifique pour représenter toutes particules rétrovirales non infectieuses et certains virus enveloppés.

[‡] Utilisé comme modèle de virus non spécifique représentant un large éventail de propriétés physico-chimiques.

[§] Inactivé après 15 minutes ou après moins de 45 minutes à température ambiante.

^{||} Résultat obtenu avec une étape de nanofiltration. En production, il y a deux étapes de nanofiltration; la réduction de la charge virale sera donc supérieure.

4 ENTREPOSAGE

4.1 Stabilité et conservation

Zonovate^{MC} se conserve au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8°C. Le produit peut également être conservé à une température ambiante allant jusqu'à 30°C, pendant une seule période maximale de six mois [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Suite à la reconstitution, le produit est stable pendant 24 heures lorsqu'il est conservé entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures lorsqu'il est conservé à une température ambiante inférieure ou égale à 30°C [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

4.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons de Zonovate^{MC} doivent être protégés de la lumière et ne doivent pas être congelés. Le produit reconstitué doit être conservé dans son flacon [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

5 ADMINISTRATION

5.1 Posologie et méthode d'administration

Zonovate^{MC} doit être administré par voie intraveineuse en deux à quatre minutes (vitesse de 1 ml/min à 2 ml/min), selon le confort du patient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

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 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Calcul de la dose requise

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 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 :

$$\begin{aligned} \text{Dose (UI)} &= \frac{\text{Poids corporel (kg)}}{1} \times \frac{\text{Augmentation de FVIII désirée (UI/dl ou \% de la normale)}}{2} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dl)} \\ \text{UI/dl (ou \% de la normale)} &= \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg} \end{aligned}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Prophylaxie

La posologie recommandée pour la prophylaxie avec Zonovate^{MC} est décrite au tableau 4 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 4 Posologie pour la prophylaxie régulière

	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE (JOURS)
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus	20 à 50	Trois fois par semaine
	20 à 40	Tous les deux jours
Enfants âgés de moins de 12 ans	25 à 60	Trois fois par semaine
	25 à 50	Tous les deux jours

Abréviation : UI : unité internationale.

Traitement et maîtrise des saignements

Un guide posologique pour le traitement et la prévention des saignements avec Zonovate^{MC} est proposé au tableau 5. L'activité plasmatique du facteur VIII devrait être maintenue à une valeur égale ou supérieure aux taux plasmatiques indiqués au tableau 5 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 5 Posologie pour le traitement et la maîtrise des saignements

GRAVITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TAUX DE FVIII DÉSIRÉ (UI/dl [*])	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Mineure [†]	20 à 40	Toutes les 12 à 24 heures	Pendant au moins un jour, jusqu'à la cicatrisation ou la fin de l'épisode hémorragique d'après la disparition de la douleur.
Modérée [‡]	30 à 60	Toutes les 12 à 24 heures	Pendant trois à quatre jours ou davantage, jusqu'à la disparition de la douleur et de l'incapacité aiguë.
Majeure [§]	60 à 100	Toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à la disparition de la menace.

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; UI : unité internationale.

^{*} Ou % de la normale.

[†] Début d'hémarthrose ou de saignement musculaire ou buccal.

[‡] Hémarthrose, saignement musculaire ou hématome plus étendus.

[§] Hémorragie qui menace la vie.

Prise en charge périopératoire

Un guide posologique pour la prophylaxie périopératoire avec Zonovate^{MC} est proposé au tableau 6. L'activité plasmatique du facteur VIII devrait être maintenue à une valeur égale ou supérieure aux taux plasmatiques indiqués au tableau 6 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 6 Posologie pour la prophylaxie périopératoire

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FVIII DÉSIRÉ (UI/dl [*])	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Mineure [†]	30 à 60	Toutes les 24 heures	Pendant au moins un jour, si nécessaire, jusqu'à la cicatrisation.
Majeure [‡]	80 à 100	Toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à une cicatrisation adéquate de la plaie, puis pendant au moins sept jours de plus pour maintenir l'activité du FVIII entre 30% et 60% (UI/dl).

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; UI : unité internationale.

^{*} Ou % de la normale.

[†] Interventions mineures y compris les extractions dentaires.

[‡] Non défini dans la monographie.

5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

La solution Zonovate^{MC} doit être reconstituée suivant une méthode aseptique avec le solvant fourni dans la trousse (seringue préremplie). La solution reconstituée est limpide ou légèrement opalescente [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

L'administration de Zonovate^{MC} doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue préremplie qui accompagnent le produit [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Surveillance et examens de laboratoire

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de repérer l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si l'administration de Zonovate[®] n'enraye pas l'hémorragie ou si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, un dosage des inhibiteurs du facteur VIII doit être réalisé [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Étant donné que la pharmacocinétique (demi-vie, récupération *in vivo*) et la réponse clinique au Zonovate^{MC} peuvent varier d'un patient à l'autre, il est indispensable de surveiller le traitement substitutif en mesurant l'activité plasmatique du facteur VIII (par dosage chromométrique en un temps ou par dosage chromogène), et ce, particulièrement lors d'une chirurgie majeure [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

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 saignement⁶.

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

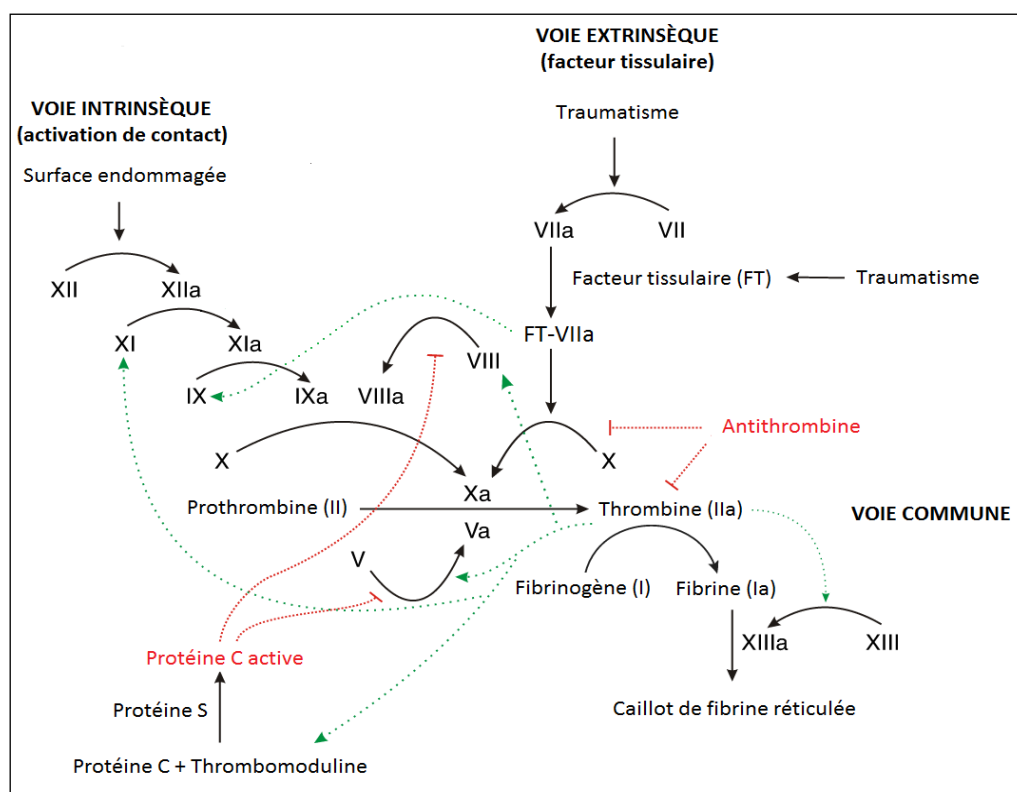


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

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.

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

6.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} proviennent principalement de trois études cliniques menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII $\leq 1\%$) ayant déjà été traités [Kulkarni *et al.*, 2013; Lentz *et al.*, 2013; Martinowitz *et al.*, 2011].

6.2.1 Profil pharmacocinétique chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes

Le profil pharmacocinétique de Zonovate a été évalué au cours de deux études multicentriques ouvertes (NN7008-3522 et guardian^{MC}1), chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C $\leq 1\%$) et ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII sans avoir développé d'inhibiteurs [Martinowitz

et al., 2011; Lentz *et al.*, 2013]. La mesure de l'activité du facteur VIII a été effectuée avec le dosage chromométrique en un temps et le dosage chromogène sur des échantillons sanguins prélevés à des intervalles de temps préétablis jusqu'à 48 heures après la perfusion de Zonovate^{MC}.

L'activité du facteur VIII mesurée avec le dosage chromométrique était un peu plus élevée dans l'étude guardian^{MC}1 que dans l'étude NN7008-3522, à toutes les mesures prises entre 15 minutes et 4 heures après la dose. Ceci est possiblement dû aux valeurs aberrantes d'un patient. Les auteurs précisent toutefois que la différence de récupération incrémentielle entre les deux études n'était pas cliniquement pertinente et que les autres paramètres pharmacocinétiques étaient comparables (voir le tableau 7) [Novo Nordisk Canada inc., 2014b].

Tableau 7 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} (50 UI/kg) chez les patients ayant participé aux études NN7008-3522 et guardian^{MC}1

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSAGE CHRONOMÉTRIQUE* MOYENNE ± É-T (ÉTENDUE)	
	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■

■

■

■

6.2.2 Étude guardian^{MC}3 [Kulkarni *et al.*, 2013]

Lors de cette étude pédiatrique, 28 patients de sexe masculin, âgés de moins de 12 ans et ayant cumulé plus de 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII, ont été recrutés pour le volet pharmacocinétique. L'activité du facteur VIII a été mesurée par dosage chromométrique en un temps et par dosage chromogène. Les paramètres pharmacocinétiques des enfants âgés de moins de 5 ans et ceux âgés de 6 ans à 11 ans étaient comparables (Tableau 8).

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} (50 UI/kg) chez des patients âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSAGE CHROMOGÈNE (MOYENNE ± É-T)	

Selon les auteurs, ce profil était comparable à celui obtenu dans l'étude NN7008-3522. Ils ont également souligné la différence entre les paramètres pharmacocinétiques des patients d'âge pédiatrique et ceux des adultes et émis l'hypothèse que la plus grande clairance de Zonovate^{MC} et la demi-vie plus courte observées chez les enfants seraient dues au fait que le volume plasmatique par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez ces derniers.

7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Trois études de phase III ont été réalisées chez des patients atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1%) ayant préalablement été traités avec un concentré de facteur VIII afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Zonovate^{MC} dans le traitement et la prévention d'épisodes hémorragiques : les études guardian^{MC}1 [Lentz *et al.*, 2013], guardian^{MC}3 [Kulkarni *et al.*, 2013] dont les données pharmacocinétiques ont été présentées précédemment⁷ et l'étude de prolongation guardian^{MC}2 [Lentz *et al.*, 2016].

Les caractéristiques de ces études sont présentées au tableau 9. Les forces et les limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

⁷ Voir la section 6.2

7.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

Étude guardian^{MC}1 (adolescents et adultes)

Cette étude multicentrique internationale, ouverte et non contrôlée visait à déterminer l'efficacité et l'innocuité de Zonovate^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %), préalablement traités. Elle comprend 150 patients âgés de 12 ans à 65 ans dont 24 adolescents (moyenne d'âge de $28 \pm 11,8$ ans) ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un autre concentré de facteur VIII sans avoir développé d'inhibiteurs. Tous les patients ont reçu une prophylaxie avec Zonovate^{MC} durant environ six mois [Lentz *et al.*, 2013]. Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par patient lors du traitement prophylactique était de 309 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 24,4 UI/kg. Le taux annualisé médian d'hémorragies par patient était de 3,7 (écart interquartile [EIQ] de 8,7) pour une moyenne de 6,50 (IC 95 % : 5,30 à 8,0). De faibles différences ont pu être observées entre les 24 adolescents et les 126 adultes de l'étude [Lentz *et al.*, 2013]:

- médiane de 3,98 (EIQ de 6,82) chez les adolescents et de 3,62 (EIQ de 8,99) chez les adultes;
- moyenne de 5,55 (IC95 % : 3,35 à 9,19) chez les adolescents et de 6,68 (IC95 % : 5,35 à 8,34) chez les adultes.

Au total, 499 épisodes hémorragiques ont été traités chez 105 patients (70 %) dont 67 % étaient spontanés; 67 épisodes hémorragiques sont survenus chez les adolescents et 432 chez les adultes. De plus, 30 % des patients (9 adolescents et 36 adultes) n'ont expérimenté aucun épisode hémorragique au cours de l'étude. Les épisodes les plus fréquents dans les deux groupes d'âge concernaient les articulations. Par ailleurs, 90 % des épisodes hémorragiques étaient légers ou modérés⁸ [Lentz *et al.*, 2013].

⁸ La gravité des épisodes hémorragiques n'est pas définie par les auteurs.

Tableau 9 **Caractéristiques des études portant sur l’efficacité et l’innocuité de Zonovate^{MC}**

ÉTUDES / RÉFÉRENCES	STATUT / PHASE	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS	TRAITEMENTS
Guardian^{MC}1 Lentz <i>et al.</i> , 2013 [Santagostino <i>et al.</i> , 2015]	Complétée / Phase III	<u>Primaire</u> : Incidence d’inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB) <u>Secondaire</u> : - Consommation totale de Zonovate^{MC} par année et par patient; - Nombre moyen de saignements, réponse hémostatique et paramètres d’innocuité	150 adolescents ou adultes atteints d’hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %) Sous-étude : 9 adolescents ou adultes atteints d’hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %).	<u>Prophylaxie</u> (durée ≥ 75 jours d’exposition) : 20 à 50 UI/kg trois fois par semaine ou 20 à 40 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : Selon les besoins afin d’obtenir une activité supérieure à 0,5 UI/ml <u>Prophylaxie chirurgicale</u> : - Selon les besoins pour avoir une récupération supérieure à 0,5 UI/ml
Guardian^{MC}3 Kulkarni <i>et al.</i> , 2013	Complétée / Phase III	<u>Primaire</u> : Incidence d’inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB) et effets indésirables <u>Secondaire</u> : - Consommation moyenne de Zonovate^{MC} par mois et par patient; - Taux annualisé d’hémorragies, réponse hémostatique et paramètres d’innocuité.	63 enfants (< 12 ans) atteints d’hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %)	<u>Prophylaxie</u> (durée ~ 60 jours d’exposition) : 25 à 60 UI/kg trois fois par semaine ou 20 à 50 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : Selon les besoins afin d’obtenir une activité minimale de 0,5 UI/ml
Guardian^{MC}2 [Lentz <i>et al.</i> , 2016] [Santagostino <i>et al.</i> , 2015] [Lejniece <i>et al.</i> , 2017]	Complétée / Phase IIb	Étude de prolongation des deux précédentes études	55 enfants d’âge pédiatrique, 23 adolescents et 135 adultes atteints d’hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %)	<u>Prophylaxie</u> ($\geq 110\,000$ jours d’exposition) : 20 à 60 UI/kg trois fois par semaine, 40 à 60 UI deux fois par semaine ou 20 à 50 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : 20 à 200 UI/kg selon les besoins (dose préconisée de 20 à 50 UI/kg) <u>Prophylaxie chirurgicale</u> : - Selon les besoins afin d’avoir une activité minimale de 0,5 UI/ml

Sources : [Novo Nordisk Canada inc., 2014b]

Abréviations : FVIII:C : activité du facteur VIII; kg : kilogramme; ml : millilitre.

La réponse hémostatique, évaluée par les patients selon une échelle subjective à quatre niveaux (réponse excellente, bonne, modérée, aucune)⁹, a été jugée excellente ou bonne pour 81 % des épisodes hémorragiques. Au total, 446 épisodes hémorragiques (89 %) ont été traités avec une ou deux injections de Zonovate^{MC}. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par épisode hémorragique était de 45,6 UI/kg [Lentz *et al.*, 2013].

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est efficace pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prophylaxie chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave [Lentz *et al.*, 2013].

Étude guardian^{MC}3 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Cette étude multicentrique internationale, ouverte et non contrôlée visait à déterminer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Zonovate^{MC} chez 63 enfants de sexe masculin âgés de 0 à 11 ans (moyenne d'âge de 6,1 ± 2,9 ans), atteints d'hémophilie A grave et préalablement traités (plus de 50 jours d'exposition à un autre concentré de facteur VIII). Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La consommation moyenne de Zonovate^{MC} lors du traitement prophylactique était de 462 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 36,8 UI/kg. La majorité des patients (75 %) avait adopté un régime prophylactique à raison de trois perfusions de Zonovate^{MC} par semaine [Kulkarni *et al.*, 2013].

Le taux médian de saignements annualisé par patient était de 3,0 (EIQ de 8,5) et la moyenne estimée était de 5,3 (IC95 % : 3,9 à 7,3) épisode hémorragique/patient/an. Les taux de saignements annualisés sont présentés par groupe d'âge au tableau 10 [Kulkarni *et al.*, 2013].

Tableau 10 Taux de saignements annualisé des patients âgés de moins de 12 ans participant à l'étude guardian^{MC}3

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN) [*]		
	MOINS DE 6 ANS (n = 31)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 32)	TOTAL (n = 63)
Tout type de saignement			
Médiane (EIQ)	2,95 (6,14)	3,57 (8,68)	3,02 (8,50)
Moyenne estimée (IC95 %)	4,73 (3,06 à 7,30)	5,86 (3,76 à 9,13)	5,33 (3,90 à 7,28)
Par type de saignement			
Spontané			
Médiane (EIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (2,94)	0,00 (2,53)
Moyenne estimée (IC95 %)	0,80 (0,43 à 1,49)	2,49 (1,20 à 5,17)	1,69 (0,94 à 3,03)

⁹ 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 heures suivant l'injection d'une à deux doses de facteur VIII; Modérée : Effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures suivant la première injection de facteur VIII, suivie d'au moins une autre dose; Aucune : Pas d'amélioration ou aggravation des symptômes.

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN)*		
	MOINS DE 6 ANS (n = 31)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 32)	TOTAL (n = 63)
Par type de saignement			
Traumatique			
Médiane (EIQ)	1,90 (6,14)	2,70 (5,67)	2,53 (5,89)
Moyenne estimée (IC95 %)	3,93 (2,29 à 6,72)	3,21 (2,09 à 4,93)	3,55 (2,51 à 5,03)

Source : [Kulkarni et al., 2013]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; IC : intervalle de confiance; n = nombre de patients.

* Les taux annualisés de saignements ont été estimés selon un modèle de Poisson autorisant la surdispersion.

Au total, 126 épisodes hémorragiques ont été traités chez 41 patients (65 %) : 53 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les enfants âgés de 0 à 5 ans et 73 chez les plus âgés. De plus, 22 patients (35 %) (11 patients dans chaque groupe d'âge) n'ont expérimenté aucun épisode hémorragique au cours de l'étude. Soixante-sept pour cent (67 %) des épisodes hémorragiques étaient d'origine traumatique et 91,3 % étaient légers ou modérés. Les saignements les plus fréquents dans les deux groupes d'âge concernaient les articulations (47 %).

La réponse hémostatique a été jugée excellente ou bonne par les patients pour 92 % des épisodes hémorragiques. Par ailleurs, 120 des épisodes hémorragiques (95 %) ont été résolus avec succès suite à une ou deux perfusions de Zonovate^{MC}. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par épisode hémorragique était de 54,2 UI/kg et n'était pas différente entre les deux groupes d'âge [Kulkarni et al., 2013].

Les auteurs ont mentionné que le taux annuel de saignements observé chez les enfants recevant un traitement prophylactique était similaire à celui rapporté pour d'autres produits de facteur VIII. Ils ont conclu que Zonovate^{MC} est efficace pour la prophylaxie et le traitement des saignements chez les enfants âgés de moins de 12 ans [Kulkarni et al., 2013].

Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités avec Zonovate^{MC} a été évaluée au cours des études guardian^{MC}1 et guardian^{MC}3 [Ozelo et al., 2015; Seremetis et al., 2015]. Selon les auteurs, les données indiquent que les patients atteints d'hémophilie A grave, plus particulièrement les jeunes adultes, ont connu une augmentation de leur qualité de vie lorsqu'ils sont passés d'un traitement sur demande à un traitement prophylactique [Seremetis et al., 2015].

7.2 Efficacité à long terme chez les enfants, les adolescents et les adultes

Les résultats intérimaires portant sur l'efficacité de la prévention et du traitement à long terme des épisodes hémorragiques avec Zonovate^{MC} chez 201 patients de l'étude guardian^{MC}2 ont fait l'objet d'une publication récente sous forme d'une lettre à l'éditeur [Lentz et al., 2016]. Sur les 201 patients inclus, 200 (99,5 %) ont reçu au moins une dose de Zonovate^{MC} et 68 (33,8 %) n'ont pas complété l'étude [Lentz et al., 2016]. Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La période cumulative de traitement avec Zonovate^{MC} comptabilisait 72 320 jours d'exposition, la moyenne étant de 361,6 jours d'exposition par patient. La majorité des patients a reçu un traitement prophylactique : en effet, seuls 2 patients (1 %) ont reçu un traitement exclusivement sur demande et quatre autres (2 %) sont passés d'un traitement sur demande à un traitement prophylactique ou vice versa [Lentz *et al.*, 2016]. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} lors du traitement prophylactique était de 410 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 32 UI/kg. Le taux annualisé médian de saignements par patient était de 1,56 [EIQ de 3,83] (moyenne de 2,78 saignements/patient/an (IC95 % : 2,36 à 3,29)). Les taux annualisés moyens et médians d'hémorragie étaient plus élevés chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans comparativement aux patients des autres groupes d'âge (voir le tableau 11) [Lentz *et al.*, 2016].

Tableau 11 Taux annualisé d'hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie A grave recevant un traitement prophylactique avec Zonovate^{MC}

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN)				
	MOINS DE 6 ANS (n = 27)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 28)	12 ANS À 17 ANS (n = 23)	PLUS DE 18 ANS (n = 122)	TOTAL (n = 200)
Médiane (EIQ)	1,22 (4,27)	1,88 (4,75)	1,57 (4,00)	1,65 (3,47)	1,56 (3,83)
Moyenne estimée (IC95 %)	2,45 (1,56 à 3,85)	3,14 (2,24 à 4,40)	2,50 (1,59 à 3,93)	2,83 (2,25 à 3,56)	2,78 (2,36 à 3,29)

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

Abréviations : EIQ : écart interquartile; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n = nombre de patients.

Près de 40 % des patients recevant une prophylaxie avec Zonovate^{MC} n'ont jamais expérimenté d'épisodes hémorragiques spontanés. La plupart des épisodes hémorragiques qui ont eu lieu étaient spontanés (58 %), tout-s type de traitement confondu. Les autres épisodes hémorragiques étaient d'origine traumatique (42 %). La plus grande proportion d'épisodes hémorragiques traumatiques (79 %) a eu lieu chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, tandis que la proportion la plus faible (28 %) a été observée chez les adultes. La majorité des épisodes hémorragiques (89 %) étaient légers ou modérés. De plus, 76 % d'entre eux ont eu lieu au niveau des articulations et 44 % au niveau de sites articulaires ciblés (saignements à répétition) [Lentz *et al.*, 2016].

Les patients recevant un traitement sur demande ont subi des épisodes hémorragiques légers à modérés; 86 % d'entre eux étaient spontanés et 90 % ont eu lieu au niveau des articulations. Au total, 1 318 épisodes hémorragiques ont été observés chez 159/199 patients (79,9 %). Parmi eux, 1 245 épisodes hémorragiques se sont produits chez 155 des 197 patients recevant un traitement prophylactique et 73 ont eu lieu chez six patients recevant un traitement sur demande [Lentz *et al.*, 2016].

La réponse hémostatique concernant le traitement de l'ensemble des épisodes hémorragiques avec Zonovate^{MC} a été jugée excellente ou bonne dans 89,5 % des cas. De plus, 1 193 des épisodes hémorragiques (90,5 %) ont été traités suite à une ou deux infusions de Zonovate^{MC}. La réponse au traitement des épisodes hémorragiques qui ont eu

lieu chez des patients recevant un traitement sur demande a été jugée excellente (90,4 %) ou bonne (9,6 %) chez 100 % des patients. Les 73 épisodes hémorragiques ont été contrôlés avec une perfusion de Zonovate^{MC} [Lentz *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que les données préliminaires d'efficacité confirment celles obtenues précédemment et montrent que l'utilisation à long terme de Zonovate^{MC} est efficace chez les enfants, les adolescents et les adultes [Lentz *et al.*, 2016].

7.3 Efficacité hémostatique périopératoire

Les données sur l'efficacité de la prophylaxie périopératoire obtenues au cours des études guardian^{MC}1, guardian^{MC}3 et guardian^{MC}2 ont été publiées par Santagostino et ses collaborateurs [Santagostino *et al.*, 2015]. Au total, 41 chirurgies ont été réalisées chez 33 patients âgés de 4 ans à 59 ans, atteints d'hémophilie A grave et préalablement traités (au moins 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII pour les enfants et au moins 150 jours d'exposition pour les adolescents et les adultes). La prophylaxie chirurgicale a été effectuée lors de 15 chirurgies majeures faites chez 13 patients et de 26 chirurgies mineures faites chez 21 patients¹⁰.

La prophylaxie périopératoire était administrée soit par injection de bolus de Zonovate^{MC} soit par perfusion continue, à des doses correspondant au protocole clinique de chaque centre, avant et après la chirurgie. Après avoir reçu la dernière dose de Zonovate^{MC} reliée à la prise en charge chirurgicale, les patients reprenaient le traitement prophylactique qui avait été initié avant leur chirurgie (voir le tableau 9).

La réponse hémostatique, évaluée selon une échelle subjective à quatre niveaux¹¹, a été jugée excellente ou bonne pour 100 % des chirurgies évaluées (données manquantes pour une chirurgie). Il est à noter que trois patients ont néanmoins dû subir une transfusion de produit sanguin (cinq transfusions au total) lors de quatre chirurgies orthopédiques majeures. Pour deux de ces patients qui ont subi une arthroprothèse de la hanche, la perte de sang était de 1 000 ml [Santagostino *et al.*, 2015].

La consommation de Zonovate^{MC} le jour de la chirurgie variait de 27 UI/kg à 153 UI/kg. La consommation totale moyenne de facteur VIII était de 684 UI/kg (étendue : 219 UI/kg à 150 UI/kg) pour les chirurgies majeures et de 49,5 UI/kg (étendue : 22 UI/kg à 746 UI/kg) pour les chirurgies mineures.

Les auteurs ont conclu que la prophylaxie périopératoire avec Zonovate^{MC} est efficace chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Santagostino *et al.*, 2015].

7.4 Innocuité

Étude guardian^{MC}1 (adolescents et adultes)

¹⁰ Une chirurgie est considérée majeure lorsqu'au cours d'une procédure invasive, au moins une des situations suivantes se présente : ouverture d'une cavité corporelle; franchissement de la barrière mésenchymateuse; ouverture d'un plan fascial; résection d'un organe; atteinte d'une structure anatomique lors de l'opération. Une chirurgie mineure est une procédure invasive au cours de laquelle seuls la peau, les muqueuses ou les tissus connectifs superficiels sont manipulés.

¹¹ Excellent : réponse hémostatique au-dessus des attentes; Bonne : réponse conforme aux attentes; Modérée : réponse sous-optimale qui a cependant été maintenue sans apporter de changement au type de traitement; Aucune : saignement dû à une réponse thérapeutique insuffisante malgré l'administration d'une dose adéquate de concentré de facteur VIII et qui a nécessité un changement de type de traitement.

Au cours de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % était de 2,5 % [Lentz *et al.*, 2013].

Au total, 225 effets indésirables ont été observés chez 100 patients (67 %) (86 adultes et 14 adolescents). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient :

- des erreurs dans la dose de Zonovate^{MC} administrée (18 patients; 12 %);
- des céphalées (15 patients; 10 %);
- des nasopharyngites (12 patients; 8 %).

Par ailleurs, neuf effets indésirables graves ont été rapportés par sept patients (5 %) dont quatre survenus chez deux d'entre eux (hypertension, tachycardie sinusale et insomnie chez un patient et élévation du taux des enzymes hépatiques chez un autre patient) étaient possiblement reliés au traitement avec Zonovate^{MC} [Lentz *et al.*, 2013].

Il est à noter qu'une élévation des paramètres hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques chez trois patients et hyperbilirubinémie chez un patient) a été observée chez des patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C. Cette condition préexistante peut expliquer les valeurs anormales de la fonction hépatique. Aucun problème d'innocuité n'a été révélé par les examens physiques ou les tests de laboratoire [Lentz *et al.*, 2013].

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est bien toléré pour les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave [Lentz *et al.*, 2013].

Étude guardian^{MC}3 (enfants de moins de 12 ans)

Au cours de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour un taux d'incidence de zéro était de 6,1 % [Kulkarni *et al.*, 2013].

Au total, 86 effets indésirables ont été rapportés chez 32 patients (50,8 %). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient légers ou modérés. Deux effets indésirables survenus chez un patient (1,6 %) (erreur de dose et contusion) étaient possiblement reliés au traitement avec Zonovate^{MC}. Par ailleurs, trois effets indésirables graves non reliés au traitement avec Zonovate^{MC} sont survenus chez trois patients (4,8 %) (une blessure des tissus mous, une gastro-entérite d'origine virale et une infection reliée à un dispositif médical). Aucun problème d'innocuité n'a été révélé par les examens physiques ou les tests de laboratoire.

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est bien toléré pour les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave [Kulkarni *et al.*, 2013].

Étude de prolongation guardian^{MC}2

Les résultats de l'analyse finale des données sur l'innocuité de Zonovate^{MC} ont été présentés en février 2017, au congrès de l'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) [Lejniec *et al.*, 2017].

Aucun des 213 patients inclus dans l'étude n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml) (durée de suivi de plus de 6 ans) et aucune réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique n'a eu lieu [Lejniec *et al.*, 2017].

Au total, 1 279 effets indésirables sont survenus chez 184 patients (86,4 %) à raison de 1,7 effet par année-patient d'exposition au Zonovate^{MC}. Parmi les effets indésirables graves, 49 sont survenus chez 41 patients (19,2 %). Seul un d'entre eux a été jugé possiblement relié au traitement avec Zonovate^{MC}. Il s'agit d'un infarctus du myocarde qui s'est produit chez un patient et qui a engendré des séquelles [Lejniece *et al.*, 2017]. Les auteurs ont conclu que l'utilisation à long terme de Zonovate^{MC} est bien tolérée chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Lejniece *et al.*, 2017].

Prophylaxie périopératoire

Les 33 (100 %) patients ont repris leur traitement prophylactique après leur chirurgie. Aucun effet thrombotique n'est survenu et aucun des patients n'a développé d'inhibiteurs pendant ou après la chirurgie. Au total, cinq effets indésirables légers ou modérés sont survenus chez cinq patients ayant subi une chirurgie majeure, mais aucun n'était relié au traitement avec Zonovate^{MC}, selon les investigateurs [Santagostino *et al.*, 2015].

Par ailleurs, un décès est survenu lors de l'étude guardian^{MC2}, suite à une chirurgie réalisée en urgence pour cause de blessure traumatique. Les auteurs indiquent que le décès a été jugé non relié au traitement avec Zonovate^{MC}. Notons que ce patient a été exclu de l'étude bien qu'il ait reçu la prophylaxie périopératoire, avant et jusqu'à son décès survenu 2 jours après la chirurgie [Santagostino *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu que la prophylaxie chirurgicale avec Zonovate^{MC} est bien tolérée chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Santagostino *et al.*, 2015].

7.5 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Le produit Zonovate^{MC} contient des traces de protéines de hamster qui peuvent causer des réactions allergiques chez certains patients. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent également se produire, comme c'est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Lors des essais cliniques, les patients qui ont présenté des allergies à Zonovate^{MC} ou à des produits reliés ont été exclus afin de ne pas les exposer (critères d'exclusion) [Novo Nordisk Canada inc., 2014b].

Anticorps neutralisants

La formation d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Ce risque est plus élevé lors des 20 premiers jours d'exposition au facteur VIII et devient minime après 100 jours d'exposition [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Une surveillance clinique et des dosages plasmatiques sont nécessaires afin de repérer l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII (voir la [section 6.2](#)).

L'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII, d'anticorps dirigés contre des protéines ovariennes de hamster de Chine et des protéines murines a été surveillée lors des essais cliniques réalisés avec Zonovate^{MC}. Aucun patient n'a présenté d'inhibiteurs du facteur VIII. Un patient de 22 mois a développé des inhibiteurs transitoires (1,3 UB/ml) après 15 jours d'exposition au Zonovate^{MC}. Cependant, le second dosage réalisé après 20 jours d'exposition s'est révélé négatif. La récupération du facteur VIII *in vivo* était

normale et aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez ce patient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Par ailleurs, des anticorps anti-CHO ont été détectés chez 19 patients comme suit :

- avant le début du traitement avec Zonovate^{MC} (six patients);
- seulement après l'initiation du traitement (deux patients);
- tout au long de l'étude (six patients);
- seulement temporairement (deux patients);
- seulement au début et à la fin de l'étude (trois patients).

Aucun effet indésirable relié à la présence d'anticorps anti-CHO n'a été observé et aucun patient n'a présenté de nouveaux anticorps antimurins [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Au cours des essais cliniques, une élévation des paramètres hépatiques possiblement reliée au traitement avec Zonovate^{MC} a été observée chez un patient et a été considérée comme un effet indésirable grave [Lentz *et al.*, 2013]. Par ailleurs, trois autres patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C ont également subi une élévation de leurs paramètres hépatiques jugée non reliée au traitement [Lentz *et al.*, 2013].

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 Zonovate^{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} FS¹², 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

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

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 13.

Tableau 13 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

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

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

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

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

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

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

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

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

^{**} Température non spécifiée.

9 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹³, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

10 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Zonovate^{MC} semble être comparable aux autres concentrés de facteur VIII à courte action disponibles sur le marché.

¹³ 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 Centre hospitalier affilié universitaire de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.
Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/sang.nsf/05c106b5deec3b34852566de004c8580/153efa88bd1ca31a85256eb3005ed271?OpenDocument> (consulté le 15 février 2017).

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

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Zonovate^{MC} - FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT À
DOMAINE B TRONQUÉ

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;
- ✓ Demi-vie plus courte qui n'aurait cependant pas d'impact significatif sur la fréquence des injections;
- ✓ Certains avantages de stabilité et de conservation.

ANNEXE A

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

FORCES	LIMITES
Étude NN7008-3522 de Martinowitz et ses collaborateurs [2011]	
▪ Étude prospective internationale; ▪ Étude avec comparateur (devis croisé).	▪ Étude ouverte et non contrôlée; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Les données de trois (13 %) patients ont été exclues (valeurs aberrantes).
Étude guardian^{MC}1 de Lentz et ses collaborateurs [2013]	
▪ Étude prospective, internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ 97 % des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter.	▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 1,3 % des patients; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Données statistiques non présentées; ▪ Grande variation des taux de saignements; entre les pays; ▪ Patients avec une histoire d'inhibiteurs exclus.
Étude guardian^{MC}3 de Kulkarni et ses collaborateurs [2013]	
▪ Étude prospective, internationale; ▪ 95 % des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter; ▪ Étude pédiatrique incluant des patients âgés de 1 an à 11 ans.	▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 3,1 % des patients; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; cependant un patient a développé des inhibiteurs transitoires puis s'est retiré de l'étude; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude guardian^{MC}2 de Lentz et ses collaborateurs [2016]	
▪ Étude prospective, internationale; ▪ Étude de prolongation à long terme des études guardian^{MC}1 et guardian^{MC}3; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ Patients provenant de presque tous les continents (sauf l'Afrique); ▪ Étude incluant des patients âgés de 6 mois et plus.	▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 3 % des patients; ▪ 33,7 % des patients n'ont pas complété l'étude (trois patients pour effets indésirables, deux pour déviation du protocole, 12 correspondant aux critères des retrait et 51 pour d'autres raisons incluant le transfert vers d'autres essais cliniques, traitement avec un autre facteur

FORCES	LIMITES
	VIII ou retrait de consentement); ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Analyse intérimaire des données d'efficacité clinique; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude de Santagostino et ses collaborateurs [2015]	
▪ Étude prospective, internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur la prophylaxie chirurgicale chez des hémophiles; ▪ Étude incluant des patients d'âge pédiatrique; ▪ Patients provenant de presque tous les continents (sauf l'Afrique).	▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Données d'efficacité rapportées par les chirurgiens et les hématologues selon une échelle subjective; ▪ Retrait de l'analyse des données d'un patient décédé après la chirurgie (décès non relié au traitement avec Zonovate^{MC}).

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.
- 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.
- Ellgaard TW, Bindslev L, Kamstrup S. Evaluation of the virus clearance capacity and robustness of the manufacturing process for the recombinant factor VIII protein, turoctocog alfa. *Protein Expr Purif* 2017;129:94-100.
- 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.
- Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardianTM3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013;19:698-705.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- Lejniece S, Martín-Salces M, Matytsina I, Korsholm L, E. S. Safety of turoctocog alfa for prevention and treatment of bleeds in patients with severe haemophilia A : final

- results from the guardian™2 trial. Paris, France : 10th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 2017.
- Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016;22(5):e445-9.
- Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013;19(5):691-7.
- Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, E S. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:854-9.
- 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.; 2014a.
- Novo Nordisk Canada inc. Résumé clinique sur Zonovate® (turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada inc.; 2014b.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Ozelo M, Meunier J, Hoxer CS, Slothuus U. Quality Of Life And Satisfaction Of Adults With Haemophilia A Switched To Prophylactic Treatment With Recombinant Factor VIII Turoctocog Alfa. *Haemophilia* 2015;21:67-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;
- Santagostino E, Lentz SR, Misgav M, Brand B, Chowdary P, Savic A, et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight(R)) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian clinical trials. *Haemophilia* 2015;21(1):34-40.

- Seremetis S, Kulkarni R, Regnault A, Santagostino E. Turoctocog alfa in the treatment of individuals with hemophilia A: review of quality of life data collected in Phase III trials. *Clinical Investigation* 2015;
- 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.