INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MARS 2021

AVIS

Réévaluation d'Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie de type A sans inhibiteur

Annexes complémentaires

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

Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement

Québec

Le présent document contient les annexes complémentaires de l'avis *Réévaluation d'Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie de type A sans inhibiteur* pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec.*

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Renseignements
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport Évaluation d'un produit du système du sang pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

INESSS LE SAVOIR PREND FORME
10 ANS avec vous pour l'EXCELLENCE

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A. STRATÉGIE DE REPÉRAGE SCIENTIFIQUE 1

A-1 Bases de données bibliographiques 1

A-2 Critères de sélection des études (mise-à-jour) 2

ANNEXE B. ÉVALUATION CRITIQUE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES 3

ANNEXE C. DONNÉES COMPLÉMENTAIRES 4

ANNEXE D. APPRÉCIATION DE LA PREUVE 8

ANNEXE E. PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC 9

ANNEXE F. SOUMISSIONS ENVOYÉES PAR LE PUBLIC ET DES ORGANISMES D'INTÉRÊT 11

F-1 Analyse primaire de données collectées via un questionnaire réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH) 11

ANNEXE G. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS 13

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Bases de données bibliographiques 1

Tableau 2 Littérature grise consultée 1

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité de vie et de l'efficience 2

Tableau 4 Évaluation de la qualité de l'étude HAVEN 3 (RoB 2.0) 3

Tableau 5 Évaluation de la qualité des études observationnelles (Downs et Black) 3

Tableau 6 Score PRISMA-NMA de la méta-analyse en réseau de Reyes *et al.*, 2019 3

Tableau 7 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe sur l'émicizumab 4

Tableau 8 Résultats de la méta-analyse en réseau pour le scénario de base et les analyses de sensibilité 5

Tableau 9 Détails des patients inclus dans l'analyse pour l'étude de McCary *et al.*, 2020 6

Tableau 10 Sous-analyse des taux de saignement annualisés pour les enfants de moins de 12 ans sans inhibiteur dans l'étude de McCary *et al.*, 2020 6

Tableau 11 Caractéristiques des patients subissant une intervention chirurgicale effractive sous prophylaxie par émicizumab 7

Tableau 12 Évaluation de la qualité de la preuve 8

Tableau 13 Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* 9

Tableau 14 Taux de saignement annualisé des FVIII comparateurs 10

Tableau 15 Effets indésirables rapportés en contexte clinique pour le FVIII comparateurs 10

ANNEXE A. STRATÉGIE DE REPÉRAGE SCIENTIFIQUE

A-1 Bases de données bibliographiques

Tableau 1 Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) **Date du repérage : août 2018** **Limites : 2013- ; anglais, français** **Dernière mise à jour : juillet 2020 (2019-)**	
1	Emicizumab[nm]
2	hemlibra[tiab] OR emicizumab[tiab] OR ace910[tiab]
3	#1 OR #2
4	Hemophilia A[mh]
5	hemophilia*[tiab] OR haemophilia*[tiab] OR ((factor VIII[tiab] OR factor 8[tiab]) AND defici*[tiab])
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6
Embase (Ovid) **Date du repérage : août 2018** **Limites : 2013- ; anglais, français ; Embase** **Dernière mise à jour : juillet 2020 (2019-)**	
1	Emicizumab/
2	(hemlibra OR emicizumab OR ace910).ti,ab,kw
3	1 OR 2
4	Hemophilia A/
5	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
6	4 OR 5
7	3 AND 6
EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database **Date du repérage : août 2018** **Limites : 2013- ; anglais, français** **Dernière mise à jour : juillet 2020 (2019-)**	
1	(hemlibra OR emicizumab OR ace910).ti,ab,kw
2	Hemophilia A/
3	(h?emophilia* OR ((factor VIII OR factor 8) AND defici*)).ti,ab,kw
4	1 AND (2 OR 3)

Tableau 2 Littérature grise consultée

Agence ou organisation	Site web consulté
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)	https://www.cadth.ca/fr/
ClinicalTrials.gov	https://clinicaltrials.gov/
European Medicines Agency (EMA)	https://www.ema.europa.eu/
Gemeinsamer Bundesausschuss	https://www.g-ba.de/
Genentech Access	https://www.genentech-access.com/hcp.html
Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr/
Institute for Clinical and Economic Review (ICER)	https://icer-review.org/
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	https://www.iqwig.de/en/
Medical Service Advisory Committee (MSAC)	http://www.msac.gov.au/
NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	https://www.nice.org.uk/guidance
Santé Canada	https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary.php

A-2 Critères de sélection des études (mise-à-jour)

La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères PICOTS d'inclusion et d'exclusion définis au tableau 3.

Tableau 3 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité de vie et de l'efficience

Paramètres	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Hémophiles de type A, formes sévères et modérées, n'ayant pas d'inhibiteur	Hémophiles de type A avec une forme légère et n'ayant pas d'inhibiteurs
Intervention	Émicizumab en prophylaxie à long terme	Traitement sur demande, prophylaxie à court terme
Comparateurs	Advate[MC], Adynovate[MC], Eloctate[MC], Esperoct[MC], Kovaltry[MC], Nuwiq[MC], Xyntha[MC] (y compris Xyntha Solofuse[MC]) et Zonovate[MC]	Autres traitements qu'un facteur VIII, absence de comparateur
Résultats d'intérêt	Efficacité, innocuité, qualité de vie, efficience	
Temporalité	Aucune restriction de suivi	
Milieu d'intervention	Aucune restriction de site	
Période de recherche	À partir de janvier 2019	
Type de publication	Revues systématiques, méta-analyses, évaluation des technologies de la santé, études expérimentales et observationnelles, études qualitatives	Revue littéraire, série de cas (n < 5), éditoriaux, résumés, études de cas, études *in vitro* ou sur les animaux
Langue	Anglais et français	Autres qu'anglais et français

ANNEXE B. ÉVALUATION CRITIQUE DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES

L'évaluation de la qualité des études retenues pour l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'émicizumab a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil *risk-of-bias* 2 (RoB 2.0) [Higgins *et al.*, 2011] pour l'étude contrôlée randomisée, l'outil de Downs et Black [1998] pour les études observationnelles ainsi que l'outil PRISMA-NMA [Hutton *et al.*, 2015] pour la méta-analyse en réseau.

Tableau 4 Évaluation de la qualité de l'étude HAVEN 3 (RoB 2.0)

Procédure de randomisation	Déviation du protocole d'intervention prévu	Données manquantes	Évaluation des résultats d'intérêt	Sélection des résultats rapportés	Biais général
Résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie – Groupes A, B et C					
+	?	+	+	+	?
Résultats d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie – Groupe D					
–	–	+	+	+	–

Légende : + : Risque de biais faible, ? : Risque de biais modéré, – : Risque de biais élevé

Tableau 5 Évaluation de la qualité des études observationnelles (Downs et Black)

Études	Nombre moyen de critères rencontrés, ratio (%)						Qualité générale*
	Présentation des résultats	Validité externe	Validité interne	Validité interne – facteurs de confusion	Puissance	Total	
Pipe *et al.*, 2019	8/11 (72,7)	2,5/3 (83,3)	2/7 (28,6)	2/6 (33,3)	0,5/1 (50)	15/28 (53,6)	Modérée
McCary *et al.*, 2020	8/11 (72,7)	3/3 (100)	3,5/7 (50)	3/6 (50,0)	1/1 (100)	18,5/28 (66,1)	Modérée

* La qualité d'une étude est jugée bonne, modérée ou faible si le nombre de critères rencontrés au total est ≥ 20, entre 14 et 20 et < 14, respectivement.

Tableau 6 Score PRISMA-NMA de la méta-analyse en réseau de Reyes *et al.*, 2019

Paramètres	Titre, résumé et introduction	Méthode	Résultats	Discussion et financement	Total
Nombre d'éléments inclus	3/4 (75,0 %)	14/14 (100 %)	8/10 (80,0 %)	3/4 (75 %)	28/32 (87,5 %)

ANNEXE C. DONNÉES COMPLÉMENTAIRES

Tableau 7 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe sur l'émicizumab

Agences réglementaires Date d'approbation initiale		Indications actuelles
Santé Canada	2 août 2018	▪ Traitement prophylactique systématique pour prévenir les saignements ou les raréfier chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII. ▪ Pour tous les groupes d'âge.
	14 juin 2019	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII
FDA[1]	15 novembre 2017	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs du facteur VIII.
	4 octobre 2018	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec ou sans inhibiteur du facteur VIII.
EMA[2]	1er mars 2018	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs du facteur VIII. ▪ Pour tous les groupes d'âge.
	31 janvier 2019	▪ Extension de l'indication pour inclure la prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes de saignement chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficience congénitale en facteur VIII, FVIII <1 %) sans inhibiteur du FVIII. ▪ Deux posologies supplémentaires pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur du FVIII sont recommandées.

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

[1] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drugs – Labels for BLA 761083 [site Web]. Hemlibra – Full prescribing information. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf (consulté le 28 août 2020).

[2] European Medicines Agency (EMA). Hemlibra [site Web]. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra (consulté le 28 août 2020).

Tableau 8 Résultats de la méta-analyse en réseau pour le scénario de base et les analyses de sensibilité

Traitement	Rapport de taux de saignement*, % (I.C. 95 %)			
	Traitement sur demande par FVIII	Prophylaxie long terme par FVIII	Émicizumab (tous les 7 jours)	Émicizumab (tous les 14 jours)
Scénario de base				
Émicizumab (tous les 7 jours)	0,04 (0,01-0,08)	0,36 (0,13-0,95)	n.a.	1,13 (0,46-2,84)
Émicizumab (tous les 14 jours)	0,03 (0,01-0,08)	0,31 (0,11-0,84)	0,88 (0,35-2,18)	n.a.
Traitement sur demande par FVIII	n.a.	10,01 (6,20-16,31)	28,30 (11,93-68,31)	31,85 (13,11-81,01)
Prophylaxie long terme par FVIII	0,10 (0,06-0,16)	n.a.	2,80 (1,06-7,64)	3,19 (1,19-9,21)
Analyse de sensibilité 1				
Émicizumab (tous les 7 jours)	0,04 (0,03-0,05)	0,46 (0,32-0,63)	n.a.	1,17 (0,73-1,84)
Émicizumab (tous les 14 jours)	0,03 (0,02-0,04)	0,39 (0,27-0,56)	0,86 (0,54-1,37)	n.a.
Traitement sur demande par FVIII	n.a.	12,73 (11,70-13,80)	27,70 (20,16-38,80)	32,32 (22,98-46,43)
Prophylaxie long terme par FVIII	0,08 (0,07-0,09)	n.a.	2,18 (1,58-3,11)	2,54 (1,79-3,66)
Analyse de sensibilité 2				
Émicizumab (tous les 7 jours)	0,04 (0,01-0,09)	0,33 (0,11-0,96)	n.a.	1,17 (0,46-3,07)
Émicizumab (tous les 14 jours)	0,03 (0,01-0,07)	0,28 (0,09-0,82)	0,85 (0,33-2,19)	n.a.
Traitement sur demande par FVIII	n.a.	9,18 (4,91-17,33)	28,17 (11,18-67,72)	32,41 (13,51-81,81)
Prophylaxie long terme par FVIII	0,11 (0,06-0,20)	n.a.	3,04 (1,05-9,24)	3,52 (1,22-10,93)
Analyse de sensibilité 3				
Émicizumab (tous les 7 jours)	0,04 (0,01-0,09)	0,40 (0,15-1,10)	n.a.	1,12 (0,47-3,07)
Émicizumab (tous les 14 jours)	0,03 (0,01-0,08)	0,35 (0,13-0,96)	0,89 (0,33-2,15)	n.a.
Traitement sur demande par FVIII	n.a.	11,10 (7,30-16,92)	28,33 (11,16-71,10)	31,74 (12,67-79,70)
Prophylaxie long terme par FVIII	0,09 (0,06-0,14)	n.a.	2,52 (0,91-6,73)	2,85 (1,04-7,47)

Source : Reyes *et al.*, 2019.

* Les rapports de taux sont calculés pour la ligne horizontale comparativement à la colonne verticale.

Tableau 9 Détails des patients inclus dans l'analyse pour l'étude de McCary *et al.*, 2020

Paramètres	Patients sans inhibiteurs (N = 71)
Âge en années	
Médiane (min-max)	8,8 (0,16-55)
0 à < 12 ans (%)	49 (69,0)
0 à < 2 ans	10
2 à < 6 ans	15
6 à < 12 ans	24
≥ 12 ans (%)	22 (31,0)
12 à < 18 ans	17
≥ 18 ans	5
Régime d'émicizumab, N (%)	
Tous les 7 jours	14 (19)
Tous les 14 jours	58 (78)
Tous les 28 jours	2 (3)
Autres paramètres d'intérêt	
Patients avec au moins une articulation cibles, N (%)	12 (16)
Traitement prophylactique avant l'étude	64 (86)
Durée du traitement par émicizumab en semaines, médiane (min-max)	35,4 (22-75)

Source : McCary *et al.*, 2020.

Tableau 10 Sous-analyse des taux de saignement annualisés pour les enfants de moins de 12 ans sans inhibiteur dans l'étude de McCary *et al.*, 2020

	0 à moins de 2 ans (N = 10)		2 à moins de 6 ans (N = 15)		6 à moins de 12 ans (N = 24)	
Paramètres	**Pré-émicizumab**	**Post-émicizumab**	**Pré-émicizumab**	**Post-émicizumab**	**Pré-émicizumab**	**Post-émicizumab**
Traitement prophylactique pré-émicizumab, N (%)	3 (30)	n.a.	15 (100)	n.a.	24 (100)	n.a.
TSA moyen des saignements traités (I.C. 95 %)	2 (0,5-3,5)	0,5 (0-1,1)	1,5 (0,4-2,5)	0,3 (0-0,6)	0,6 (0,1-1,1)	0,2 (0-0,5)
TSA médian des saignements traités (EIQ)	2 (0,5-4)	0 (0-1,1)	0 (0-2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patients sans saignement pendant 6 mois, %	42	83	60	95	82	94
TSA moyen (I.C. 95 %) *Sous-analyse*						
Tous les types de saignements, incluant ceux non traités	2,4 (0,9-3,9)	0,7 (0-1,5)	1,7 (0,6-2,8)	1,4 (0-3,5)	0,8 (0-1,5)	0,5 (0,1-0,9)
Saignements traumatiques seulement	1 (0-2)	0,4 (0-1)	0,5 (0-1)	0,2 (0-0,4)	0,3 (0-0,6)	0,1 (0-0,2)
Saignements aux articulations seulement	0 (0)	0 (0)	0,8 (0,1-1,5)	0 (0)	0,3 (0-0,7)	0,2 (0-0,4)

Source : McCary *et al.*, 2020.
Abréviation : EIQ : espace interquartile.

Tableau 11 Caractéristiques des patients subissant une intervention chirurgicale effractive sous prophylaxie par émicizumab

Procédures	Patients avec inhibiteurs, N*	Patients sans inhibiteur, N*	Complications, N* (%)
Interventions mineures			
Retrait d'un cathéter veineux	6	15	3† (14,3)
Placement d'un cathéter central à insertion périphérique	0	1	0
Implants dentaire	1	0	0
Procédure au canal radiculaire	1	0	0
Extraction dentaire primaire	1	0	0
Réparation d'hernie inguinale par laparoscopie bilatérale	0	1	0
Retrait bilatéral des tubes d'oreille	0	1	0
Arthroscopie du coude droit avec synovectomie limitée	0	1	0
Interventions majeures			
Révision d'un shunt ventriculaire	0	1	0
Fusion spinale postérieure	0	1	0
Total	9	21	3 (10,0)

Source : McCary *et al.*, 2020.

* Nombre de procédures.
† Des complications ont été rapportées pour une intervention chez un patient avec inhibiteurs et chez deux patients sans inhibiteur.

ANNEXE D. APPRÉCIATION DE LA PREUVE

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique qui découle de l'analyse des données de la littérature et de la valeur de l'ensemble de la preuve a été basée sur l'approche proposée par le *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group*[3]. Les résultats sont présentés ci-bas.

Tableau 12 Évaluation de la qualité de la preuve

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Qualité
Efficacité hémostatique							
Taux de saignements annualisé 2 comparaisons intra-patients (études observationnelles) et une méta-analyse en réseau	Limites importantes (-1) - volets non-interventionnels (FVIII) - aucune randomisation - commandite de l'industrie	Pas de limite importante - émicizumab favorisé face au FVIII dans les études	Limites importantes (-1) - comparaison indirecte - suivi court (< 1 an)	Pas de limite importante	Limites importantes (-1) - omission du groupe de prophylaxie individualisé de l'étude A-LONG	-	Très Faible
Innocuité							
Événements indésirables 1 ECR et 3 études observationnelles	Limites importantes (-1) - commandite de l'industrie - 1 seule ECR avec peu de patients	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Certaines limites - données à long terme limitées	Pas de limite importante	-	Faible
Qualité de vie							
Haem-A-QoL21, Haemo-QoL-Short Form, EQ-5D-5L22 1 ECR, 1 étude observationnelle, résultats non publiés	Limites importantes (-1) - commandite de l'industrie - 1 seule ECR avec peu de patients	Limites importantes (-1) - très grande variabilité	Limites importantes (-1) - mauvais choix de groupe comparateur	Pas de limite importante	Pas de limite importante	-	Très faible

[3] GRADE working group [site Web]. Disponible à : http://www.gradeworkinggroup.org/

ANNEXE E. PRODUITS COMPARABLES INSCRITS À LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Tableau 13 Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Marque de commerce (ingrédient actif)	Posologie	Indications reconnues par Santé Canada
Advate[MC] (Octocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, tous les 2 jrs. **(P)** < 12 ans : 25-50 UI/kg, tous les 2 jrs. **(SD)** 10-50 UI/kg	• la prophylaxie systématique pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique); • la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A; • la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.
Adynovate[MC] * (Rurioctocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 40-50 UI/kg, 2 fois/sem. **(P)** < 12 ans : 40-60 UI/kg, 2 fois/sem. **(SD)** 10-60 UI/kg	• la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques; • la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; • la prise en charge périopératoire.
Eloctate[MC] * (Efmoroctocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 25-65 UI/kg, tous les 3-5 jrs. **(P)** < 12 ans : 25-80 UI/kg, tous les 3-5 jrs. **(SD)** 20-50 UI/kg	• la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; • le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques; • la prophylaxie périopératoire.
Esperoct[MC] * (Turoctocog alfa pégol)	**(P)** ≥ 12 ans : 50 UI/kg, tous les 4 jrs. **(P)** < 12 ans : 50-75 UI/kg, 2 fois/sem. **(SD)** 40-65 UI/kg	• la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; • le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin; • la prise en charge périopératoire des saignements.
Kovaltry[MC] (Octocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, 2-3 fois/sem. **(P)** < 12 ans : 20-50 UI/kg, 2-3 fois/sem. **(SD)** 10-30 UI/kg	• traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies • maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques • gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale).
Nuwiq[MC] (Simoctocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2 jrs. **(P)** < 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2-3 jrs. **(SD)** 10-50 UI/kg	• 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). • Nuwiq[MC] est également indiqué pour le traitement périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.
Xyntha[MC] (Moroctocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. **(P)** < 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. **(SD)** 10-50 UI/kg	Le facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) Xyntha est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et pour la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).
Zonovate[MC] (Turoctocog alfa)	**(P)** ≥ 12 ans : 20-50 UI/kg, tous les 2-3 jrs. **(P)** < 12 ans : 25-60 UI/kg, tous les 2-3 jrs. **(SD)** 10-50 UI/kg	• 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.

Sources : Bayer, 2019; Novo Nordisk Canada, 2019; Shire Pharma Canada, 2019; Shire Pharma Canada, 2018; Bioverativ Canada, 2017; Novo Nordisk Canada, 2017; Octapharma Canada, 2017; Pfizer Canada, 2016.
Abréviations : jrs : jours; P : prophylaxie; SD : sur demande; sem. : semaine.

* Produit à action prolongée.

Tableau 14 Taux de saignement annualisé des FVIII comparateurs

Marque de commerce	Valeurs médianes		Valeurs moyennes		Référence
	TSA en prophylaxie	Réduction p/r au traitement sur demande (%)	TSA en prophylaxie	Réduction p/r au traitement sur demande (%)	
Demi-vie standard (action standard)					
Advate[MC]	1,1	97,5*	n.d.	n.d.	Valentino *et al.*, 2012
Kovaltry[MC]	2,0	96,7*	4,9	91,5*	Kavakli *et al.*, 2015
Nuwiq[MC]	0,9	n.d.	2,30	n.d.	Octapharma Canada, 2017
Xyntha[MC]	1,9	n.d.	3,9	n.d.	Pfizer Canada, 2016
Zonovate[MC]	1,37	95,5*	2,44	92,0*	Lentz *et al.*, 2018
Demi-vie prolongée (longue action)					
Adynovate[MC]	1,9	95,4*	n.d.	n.d.	Konkle *et al.*, 2015
Eloctate[MC] (PI)	1,6	95,2*	2,9	92	Mahlangu *et al.*, 2014
Eloctate[MC] (PH)	3,6	89,3*	8,9	76	Mahlangu *et al.*, 2014
Esperoct[MC]	1,18	96,2*	3,04	n.d.	Giangrande *et al.*, 2017

Abréviations : p/r : par rapport; PH : prophylaxie hebdomadaire; PI : prophylaxie individualisée.

* Valeurs calculées par l'INESSS à l'aide des données fournies.

Tableau 15 Effets indésirables rapportés en contexte clinique pour le FVIII comparateurs

Marque de commerce	Patient ayant expérimenté au moins un effet indésirable, ratio (%)	Effets indésirables rapportés, N (N en lien avec le produit)	Effets indésirables les plus fréquents
Demi-vie standard (action standard)			
Advate[MC]	45/418 (10,8)	93 (n.d.)	Inhibition du facteur VIII, la pyrexie et les céphalées
Kovaltry[MC]	n.d./193 (n.d.)	70 (n.d.)	Maux de tête, pyrexie, prurit, rash et gêne abdominale
Nuwiq[MC]	n.d./135 (n.d.)	n.d. (8)	Inhibition du facteur VIII, rash, pyrexie
Xyntha[MC]	n.d.	n.d.	Inhibition du FVIII, vomissements
Zonovate[MC]	19/214 (8,9)	30 (n.d.)	Réactions au point d'injection, élévation d'enzymes hépatiques
Demi-vie prolongée (longue action)			
Adynovate[MC]	n.d./243 (n.d.)	n.d.	Diarrhée, nausée, céphalée, éruptions cutanées
Eloctate[MC]	22/233 (4,7)	n.d.	Arthralgie, malaise, myalgie, céphalées, éruption cutanée
Esperoct[MC]	n.d./270 (n.d.)	n.d.	Éruptions cutanées, érythème, prurit, réactions au point d'injection.

Sources : Advate[MC] : Shire Pharma Canada, 2019; Kovaltry[MC] : Bayer, 2019; Nuwiq[MC] : Octapharma Canada, 2017; Xyntha[MC] : Pfizer Canada, 2016; Zonovate[MC] : Novo Nordisk Canada, 2017; Adynovate[MC] : Shire Pharma Canada, 2018; Eloctate[MC] : Bioverativ Canada, 2017; Esperoct[MC] : Novo Nordisk Canada, 2019.

ANNEXE F. SOUMISSIONS ENVOYÉES PAR LE PUBLIC ET DES ORGANISMES D'INTÉRÊT

F-1 Analyse primaire de données collectées via un questionnaire réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH)

Pour la réévaluation d'émicizumab, la SCH a fait parvenir à l'INESSS une nouvelle soumission. Cette soumission correspond à celle partagée dans le cadre de la première évaluation d'émicizumab par l'INESSS [2019] ainsi qu'une nouvelle section rapportant des données collectées auprès de patients sans inhibiteurs qui reçoivent présentement l'émicizumab.

Dans le cadre de la première évaluation d'émicizumab, la SCH avait partagé avec l'INESSS les données brutes du sondage et l'INESSS avait procédé à une analyse de ces données. L'objectif de l'analyse était de s'assurer que les intérêts, les besoins et la perspective des personnes atteintes d'hémophilie A et de leurs proches seraient pris en considération dans cette évaluation.

Une première collecte de données a été réalisée par la SCH à l'aide d'un sondage en ligne (31 mai et le 15 juin 2019) destiné aux patients atteints d'hémophilie A, avec ou sans inhibiteurs du FVIII, ainsi qu'à leurs proches aidant. Un total de 52 répondants provenant de six provinces a participé au sondage. L'analyse primaire des données issues du sondage a été réalisée de manière indépendante par l'INESSS et la SCH. Les analysent ont été comparée. Cet exercice a mené à l'identification de thèmes et à l'élaboration de courtes synthèses narratives. Les thèmes importants de ces synthèses ont été employés lors des discussions et délibérations des autres comités, en plus d'être intégrés à l'avis d'évaluation.

Les nouvelles données colligées par la SCH proviennent de 15 patients sans inhibiteurs (ou de leurs proches) recevant l'émicizumab par accès humanitaire depuis l'automne 2019. Les thèmes importants de la synthèse des témoignages de ces patients ou de leurs proches aidants ont été extraits.

Positions de la société canadienne d'hémophilie sur l'émicizumab

Les patients les plus susceptibles de bénéficier d'émicizumab sont ceux qui souffrent d'hémophilie A grave, ainsi que les cas rares de maladie modérée présentant un phénotype hémorragique grave. Émicizumab sera très bénéfique pour les bébés et les enfants chez qui l'accès veineux est plus difficile, tant au plan physique que psychologique, et plus dérangeant pour la vie scolaire, professionnelle et familiale. Émicizumab sera également très bénéfique pour les personnes qui souffrent de saignements intercurrents fréquents et d'atteintes articulaires malgré un traitement prophylactique en concentrés de facteur VIII. Il est essentiel pour les personnes qui ont de la difficulté à respecter un protocole de perfusions intraveineuses fréquentes (p. ex., enfants, adolescents, personnes âgées). Pour ces personnes, tout indique que ce traitement changera leur vie. Toutefois, même parmi ceux dont la maladie est grave,

nous ne nous attendons pas à un transfert massif du facteur VIII vers émicizumab à court terme.

Plus susceptibles de passer du FVIII à émicizumab

- Ceux qui sont exposés à un risque plus élevé d'hémorragie intracrânienne (p. ex., nouveau-nés). Naturellement, étant donné leur petite taille et le fait que la dose d'émicizumab est déterminée en fonction du poids, ces patients n'utiliseront pas une grande quantité d'émicizumab.
- Les bambins et les jeunes enfants chez qui l'accès veineux est plus compliqué et plus dérangeant pour la vie scolaire, professionnelle et familiale. Là encore, en raison de leur petite taille, ils n'utiliseront pas une grande quantité d'émicizumab.
- Les enfants et les adultes qui souffrent de saignements intercurrents fréquents et d'atteintes articulaires malgré un traitement prophylactique
- Les personnes qui ont de la difficulté à adhérer à un protocole de perfusions intraveineuses fréquentes (p. ex., enfants, adolescents, personnes âgées)
- Les adultes résidant dans des établissements de soins de longue durée où il est impossible d'administrer des perfusions intraveineuses

Moins susceptibles de passer du FVIII à émicizumab

- Ceux qui préfèrent attendre et voir les résultats d'innocuité/efficacité après quelques années
- Ceux qui préfèrent maintenir la dynamique des pics et des creux plasmatiques associée au traitement par facteur VIII, car elle favorise la participation à des activités physiques
- Ceux qui sont habitués au traitement régulier par voie intraveineuse, maîtrisent la technique ont un accès veineux adéquat et sont satisfaits de la protection conférée contre les saignements
- Adoption tardive

Peu susceptibles de passer du FVIII à émicizumab

- Ceux dont l'intensité de la maladie est légère ou modérée
- Il s'agit ici de considérations personnelles. Il revient aux patients, aux proches aidants et au médecin traitant de décider du traitement le plus approprié dans le cadre d'un processus de décision concerté.

ANNEXE G. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS

Au Royaume-Uni, le *National Health Service* (NHS) a approuvé en 2019 le financement d'émicizumab pour la population atteinte d'hémophilie A sévère et ne présentant pas d'inhibiteur sur la base d'évidences cliniques [NHS England, 2019]. La Haute Autorité de Santé (HAS) française a émis un avis favorable au remboursement d'émicizumab pour les hémophiles de type A sévères sans inhibiteur pour toutes les tranches d'âge [HAS, 2019]. En Allemagne, le Comité fédéral mixte (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) a émis un avis favorable pour l'indication d'émicizumab aux patients sans inhibiteur [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2019]. Le département de santé australien a récemment annoncé le remboursement de l'émicizumab pour tous les hémophiles de type A[4]. En Australie, l'émicizumab sera distribué par le *National Blood Authority* (NBA) aux hémophiles de type A de grade modéré ou sévère sans inhibiteur [NBA, 2020]. Aux États-Unis, les soins pour l'hémophilie A, incluant les facteurs de coagulation, sont couverts par Medicare et Medicaid au pays. Pour l'instant, l'émicizumab est classé dans cette catégorie aux fins de remboursement[5]. La décision de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) pour le reste du Canada est attendue prochainement[6].

L'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) a réalisé une comparaison indirecte entre la prophylaxie par émicizumab et celle par FVIII à partir des études HAVEN 3 et SPINART [Mahlangu *et al.*, 2018; Manco-Johnson *et al.*, 2013]. Leur analyse indirecte n'a révélé aucun bénéfice incrémental à la prophylaxie par émicizumab comparativement à celle par FVIII dans leur capacité à prévenir les saignements traités et ceux articulaires [IQWiG, 2019]. L'*Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) a publié une comparaison similaire avec les deux mêmes études et est arrivée à la même conclusion [ICER, 2020].

[4] Australian Government Department of Health. New treatment available free for Haemophilia A patients [site Web]. Disponible à : https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/new-treatment-available-free-for-haemophilia-a-patients (consulté le 2 octobre 2020).

[5] Genentech, Inc. Reimbursement – HEMLIBRA Sample Coding [site Web]. Disponible à : https://www.genentech-access.com/hcp/brands/hemlibra/learn-about-our-services/reimbursement.html (consulté le 24 août 2020).

[6] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Émicizumab [site Web]. Disponible à : https://cadth.ca/fr/emicizumab (consulté le 16 novembre 2020).

RÉFÉRENCES

Bayer. Monographie : Kovaltry®. Facteur antihémophilique (recombinant) avec un adaptateur pour flacon. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052224.PDF.

Bioverativ Canada. Monographie de produit : Eloctate®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Bioverativ Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041936.PDF.

Downs SH et Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998;52(6):377-84.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit assessment of medicinal products with new active ingredients according to Section 35a SGB V Emicizumab (new therapeutic indication: Haemophilia A without inhibitors). Berlin, Allemagne : Gemeinsamer Bundesausschuss; 2019. Disponible à : https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-3946/2019-09-05_AM-RL-XII_Emicizumab_D-426_EN.pdf.

Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. Thromb Haemost 2017;117(2):252-61.

Haute Autorité de Santé (HAS). HEMLIBRA (emicizumab). Commission de la Transparence – Avis 2 octobre 2019. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2019. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17765_HEMLIBRA_PIC_EI_Avis2_CT17765_EPI653.pdf.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.

Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. Ann Intern Med 2015;162(11):777-84.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Emicizumab (haemophilia A) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A19-26. Cologne, Allemagne : IQWiG; 2019. Disponible à : https://www.iqwig.de/en/projects/a19-26.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie A. Rapport rédigé par Julie Nieminen, Léon Nshimyumukiza, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2019/INESSS_Avis_Hemli_emicizumab.pdf.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Valoctocogene Roxaparvovec and Emicizumab for hemophilia A without inhibitors: Effectiveness and value. Final Report. Boston, MA : ICER; 2020. Disponible à : https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia-A_Final-Report_112020.pdf.

Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost 2015;13(3):360-9.

Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015;126(9):1078-85.

Lentz SR, Janic D, Kavakli K, Miljic P, Oldenburg J, M CO, et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. Haemophilia 2018;24(6):e391-4.

Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. N Engl J Med 2018;379(9):811-22.

Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2014;123(3):317-25.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11(6):1119-27.

McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF, et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. Haemophilia 2020;26(4):631-6.

National Blood Authority (NBA). Hemlibra: Implementation, distribution and transition arrangements. Canberra, Australie : NBA; 2020. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/Hemlibra%20Implementation%20and%20distribution%20.pdf.

NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). Londres, Angleterre : NHS England; 2019. Disponible à : https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf.

Novo Nordisk Canada. Monographie : Esperoct®. Facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052457.PDF.

Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Zonovate®. Facteur antihémophilique recombinant au domaine B tronqué. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039468.PDF.

Octapharma Canada. Monographie de produit : Nuwiq®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00050488.PDF.

Pfizer Canada. Monographie : Xyntha[MD] et Xyntha[MD] Solofuse[MC]. Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour injection intraveineuse. Kirkland, Qc : Pfizer Canada inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035010.PDF.

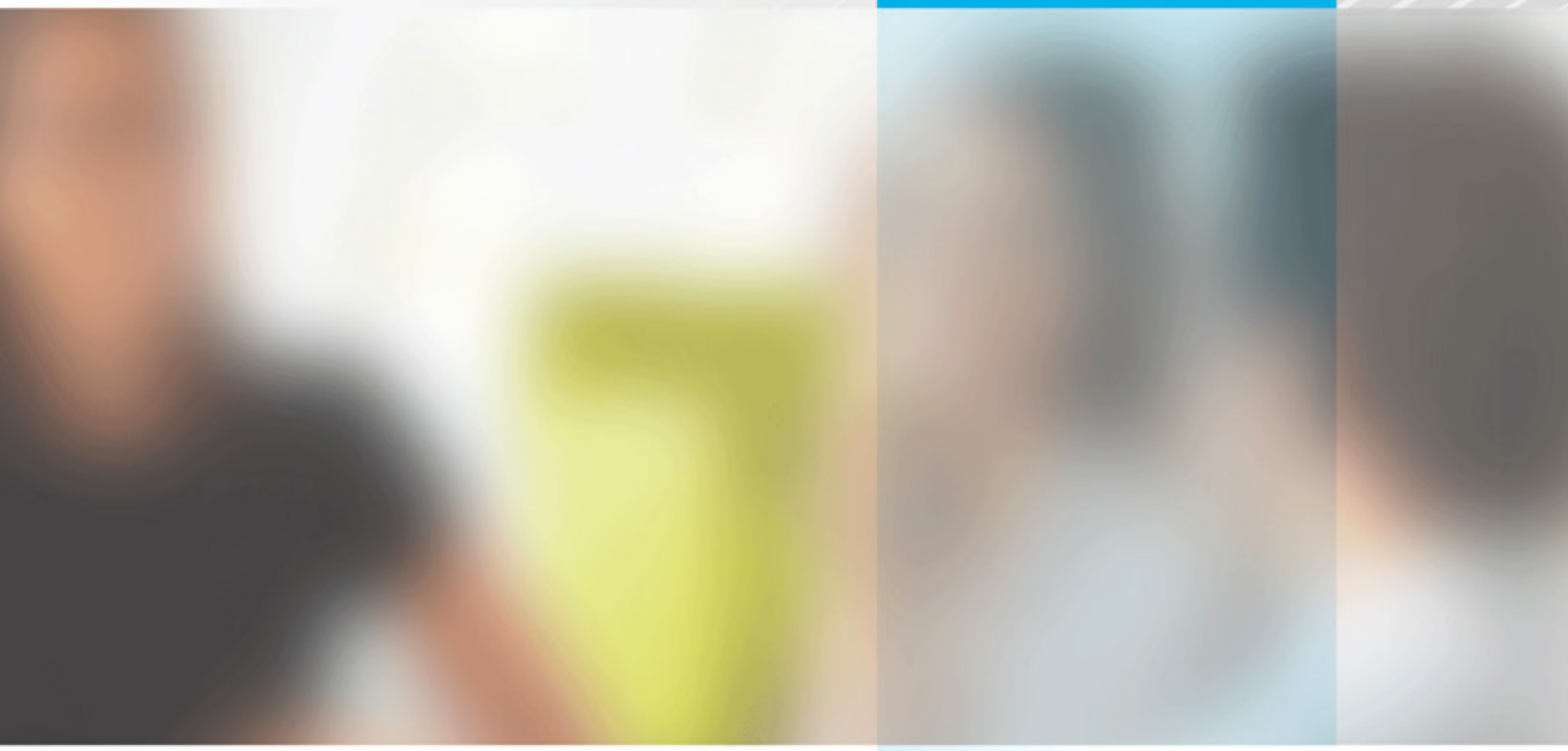
Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol 2019;6(6):e295-e305.

Reyes A, Revil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmuller S, Flacke JP, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: Network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. Curr Med Res Opin 2019;35(12):2079-87.

Shire Pharma Canada. Monographie : Advate[MC]. Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2019. Disponible à : https://www.takeda.com/4ab385/siteassets/fr-ca/home/what-we-do/nos-medicaments/product-monographs/advate/advate-pm-fr.pdf.

Shire Pharma Canada. Monographie de produit : Adynovate[MC]. Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048893.PDF.

Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012;10(3):359-67.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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