

Réévaluation de Rebinyn^{MC} (nonacog
bêta pégol) – Hémophilie de type B
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

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport *Réévaluation de Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) – Hémophilie de type B* 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, 5^e 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 *Réévaluation de Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) – Hémophilie de type B* 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.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A	1
Stratégie de repérage scientifique	1
ANNEXE B	2
Décisions d'autres juridictions.....	2
ANNEXE C	3
Évaluation critique de la qualité méthodologique des études cliniques.....	3
ANNEXE D.....	4
Données complémentaires	4
ANNEXE E	9
Appréciation de la preuve	9
ANNEXE F	11
Analyse d'efficience	11
RÉFÉRENCES	13

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité, de la qualité de vie et de l'efficience	1
Tableau 2	Recommandations des autres organismes et agences	2
Tableau 3	Évaluation de la qualité des études observationnelles (Downs et Black)	3
Tableau 4	Description des études et documents présentés lors de la précédente évaluation	4
Tableau 5	Description des études et documents présentés lors de la présente évaluation	6
Tableau 6	Suivi des patients et traitement des saignements	7
Tableau 7	Utilisation périopératoire du nonacog bêta pégol	8
Tableau 8	Évaluation de la force de la preuve	9
Tableau 9	Comparaison des coûts de traitement en prophylaxie annuels des produits du système du sang inscrits sur la <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> pour le traitement de l'hémophilie B	11
Tableau 10	Comparaison des coûts de traitement sur demande des produits du système du sang inscrits sur la <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> pour le traitement de l'hémophilie B	12

ANNEXE A

Stratégie de repérage scientifique

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.

Tableau 1 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 B, n'ayant pas d'inhibiteur.	Autres types d'hémophilie
Intervention	Nonacog bêta pégol donné en prophylaxie à long terme, sur demande ou périopératoire	Induction de tolérance immune
Comparateurs	Alprolix ^{MC} , BeneFIX ^{MC} , Rixubis ^{MC} , Eloctate ^{MC} , Idelvion ^{MC} , Immunine ^{MC}	Autres traitements qu'un facteur FIX
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 2020	
Type de publication	Revue systématique, 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 <i>in vitro</i> ou sur les animaux
Langue	Anglais et français	Autres qu'anglais et français

ANNEXE B

Décisions d'autres juridictions

Tableau 2 Recommandations des autres organismes et agences

Organismes/ Agences	En cours d'évaluation	Évalué		Particularités
		Avis positif	Avis négatif	
Mise en marché				
FDA		X		Mai 2017 ¹ . Autorisation pour le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire. Indication de prophylaxie de routine bloquée par une exclusivité de Rixubis ^{MC} .
EMA		X		Mars 2017 ² . Autorisation pour le traitement des saignements et la prise en charge périopératoire. Prophylaxie de routine limitée aux patients de ≥ 12 ans.
Recommandations – remboursement				
NICE				Aucune évaluation
HAS			X	Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'hémophilie B en raison d'incertitudes sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus ³ .
Scottish/Wales				Aucune évaluation
Australie				Autorisation pour le traitement des saignements et la prophylaxie de routine aux patients de ≥ 12 ans ⁴ .
ACMTS				Aucune évaluation

¹ Food and Drug Administration (FDA). Rebinyn [site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/rebinyn> (consulté le 13 août 2021).

² European Medicines Agency (EMA). Refixia [site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia#overview-section> (consulté le 13 août 2021).

³ Haute Autorité de Santé (HAS). REFIXIA (nonacog bêta pégol) [site Web]. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983408/fr/refixia-nonacog-beta-pegol (consulté le 13 août 2021).

⁴ Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Public Assessment Report for Nonacog beta pegol. Disponible à : <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-nonacog-beta-pegol-191101.pdf> (consulté le 13 août 2021).

ANNEXE C

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 du nonacog bêta pégol a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs à l'aide de l'outil de Downs et Black [1998].

Tableau 3 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	
Matino <i>et al.</i> , 2021	6/11 (54,5)	3/3 (100)	1,5/7 (21,4)	2/6 (33,3)	0,5/1 (50)	13/28 (46,4)	Faible

* 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.

ANNEXE D

Données complémentaires

Tableau 4 Description des études et documents présentés lors de la précédente évaluation

Études	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt
Études cliniques				
Paradigm^{MC} 1 NCT00956345 Negrier <i>et al.</i> , 2011	Phase I, ouverte, dose ascendante, non aléatoire, multicentrique et internationale.	N = 16 (âge médian : 30 [21-55 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères ou modérés graves (≤ 2 %).	Pharmacocinétique Une seule dose de 25, 50 ou 100 UI/kg	<ul style="list-style-type: none"> Innocuité* (EI); Développement d'inhibiteurs du FIX*; PK du nonacog bêta pégol; PK du FIX utilisé avant.
Paradigm^{MC} 2 <i>Étude pivot</i> NCT01333111 Collins <i>et al.</i> , 2014	Phase III, simple insu et aléatoire (dose [†]), multicentrique et internationale.	N = 74 (âge moyen : 31,4 [ÉT : 14,2 ans]), PPT; ♂ = 60 sévères (≤ 1 %) et 14 modérés graves (1-2 %).	Prophylaxie à long terme (2 bras) Randomisation 1:1 des patients pour les doses de 10 et 40 UI/kg tous les 7 jrs Traitement sur demande (1 bras) <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	<ul style="list-style-type: none"> Développement d'inhibiteurs du FIX*; Innocuité (EI); Efficacité – traitement des saignements (score); Efficacité – prophylaxie (TSA); PK; Qualité de vie (EQ-5D, Haem-A-QoL).
Paradigm^{MC} 3 NCT01386528 Escobar <i>et al.</i> , 2017	Phase III, ouverte, non aléatoire, non contrôlée, multicentrique et internationale.	N = 13 (âge médian : 39 [15-56 ans]), PPT; ♂ = 11 sévères (≤ 1 %) et 2 modérés graves (1-2 %); 13 chirurgies.	<u>Pré-chirurgie</u> : une dose de 80 UI/kg; <u>Post-chirurgie</u> : doses de 40 UI/kg pour maintenir les niveaux de FIX à 40-60 UI/dl (jrs 1 à 3), à 30-50 UI/dl (jrs 4 à 6) et à 20-40 UI/dl (jrs 7 à 14).	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité intra-opératoire (score)*; Efficacité (transfusion, niveau d'hémoglobine, consommation de N9-GP); Innocuité (inhibiteurs et EI).
Paradigm^{MC} 4 NCT01395810 Young <i>et al.</i> , 2016	Prolongation de Paradigm ^{MC} 2 et 3. Phase III, ouverte, non aléatoire, multicentrique et internationale.	N = 71 (âge moyen : 32,0 [ÉT : 14,2 ans]), PPT; ♂ = 59 sévères (≤ 1 %) et 12 modérés graves (1-2 %); 23 chirurgies.	Prophylaxie à long terme (3 bras) 10 UI/kg tous les 7 jrs OU 40 UI/kg tous les 7 jrs OU 80 UI/kg tous les 14 jrs Traitement sur demande (1 bras) <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	<ul style="list-style-type: none"> Développement d'inhibiteurs du FIX*; Efficacité – traitement des saignements (score); Efficacité – prophylaxie (TSA); PK; Innocuité (EI).

Études	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt
Paradigm^{MC} 5 NCT01467427 Carcao <i>et al.</i> , 2016	Phase III, ouverte, non aléatoire, non contrôlée, multicentrique et internationale.	N = 25 (âge médian : 7 [1-12 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères (< 1 %).	Prophylaxie à long terme (1 bras) Doses de 40 UI/kg tous les 7 jrs <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	<ul style="list-style-type: none"> • Développement d'inhibiteurs du FIX*; • Efficacité – prophylaxie (TSA); • Efficacité – traitement des saignements (score); • Innocuité (EI); • PK.
Paradigm^{MC} 7 NCT03075670 Escuriola Ettingshausen <i>et al.</i> , 2019	Phase I, ouverte, aléatoire et croisée (PK seulement), multicentrique et internationale.	N = 15 (âge moyen : 39,7 [21-65 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2 %).	Pharmacocinétique Deux périodes de PK de 10 jours suivant une seule dose de 50 UI/kg de nonacog bêta pégol ou d'Alprolix ^{MC} , croisement entre les périodes après un sevrage de 4 jours.	<ul style="list-style-type: none"> • PK comparative entre le nonacog bêta pégol et Alprolix^{MC} *; • Innocuité (EI).
Publications supplémentaires				
Chowdary <i>et al.</i> , 2016	Analyse rétrospective (études Paradigm ^{MC} 2 et 4)	Paradigm ^{MC} 2 : détails plus haut; Paradigm ^{MC} 4 : détails plus haut.	Données de qualité de vie tirées des études Paradigm ^{MC} 2 et 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité de vie (EQ-5D, Haem-A-QoL).
Sternebring <i>et al.</i> , 2019	Analyse rétrospective (études Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5)	N = 30 (1-65 ans), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves (≤ 2 %).	Données de PK tirées des études Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5.	<ul style="list-style-type: none"> • PK (PEG)*; • PK (nonacog bêta pégol).

Abréviations : ♂ : homme; dl : décilitre; EI : effets indésirables; ÉT : écart-type; EQ-5D VAS : questionnaire *EuroQoL-5 dimensions visual analog scale*; Haem-A-QoL : questionnaire *Haemophilia-Adults-Quality of Life*; jrs : jours; kg : kilogrammes; PK : pharmacocinétique; PPT : patients préalablement traités avec un FIX; TSA : taux de saignement annualisé; UI : unité internationale.

* Paramètre d'évaluation primaire ou co-primaire.

† Les patients sous prophylaxie ont été randomisés et ne savaient pas s'ils recevaient la dose de 10 ou 40 UI/kg.

Tableau 5 Description des études et documents présentés lors de la présente évaluation

Référence	Devis	Population	Intervention(s)	Inclusion pour évaluation
Études cliniques				
Matino <i>et al.</i> , 2021	Étude rétrospective, post-commercialisation, comparaison intra-patient, non-contrôlée	██████████, résidents du Canada : <ul style="list-style-type: none"> • Âge médian de ██████████; • Hémophilie B : ██████████ 	<u>Données collectées pendant :</u> <ul style="list-style-type: none"> • 6 mois sous traitement PPx par FIX; • ≥ 6 mois sous traitement PPx par nonacog bêta pégol. 	Oui.
Carcao <i>et al.</i> , 2020	Étude de prolongation (5 ans), simple bras, ouverte, non-aléatoire, non-contrôlée	<u>22 patients, hommes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Âge médian de 7,0 ans (1-12); • Hémophilie B sévère et modérée; • Patients préalablement traités avec un FIX. 	<ul style="list-style-type: none"> • PPx 40 UI/kg/sem. 	Non (l'étude porte sur une population qui n'est pas indiquée dans l'autorisation de Santé Canada).
Chan <i>et al.</i> , 2020	Étude de phase III, simple bras, ouverte, non-aléatoire, non-contrôlée	<u>37 patients, hommes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Âge médian de 1,0 ans (0-4); • Hémophilie B sévère et modérée; • Patients jamais traités avec un FIX. 	<u>Patients entre 0 et 24 mois :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence à la discrétion du médecin ou des soignants. <u>Patients ≥ 24 mois :</u> <ul style="list-style-type: none"> • PPx 40 UI/kg/sem. 	Non (l'étude porte sur une population qui n'est pas indiquée dans l'autorisation de Santé Canada).
Tiede <i>et al.</i> , 2017	Analyse rétrospective, non-contrôlée	<u>41 patients, hommes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • 25 âgés de ≤ 12 ans; • 16 âgés de ≥ 13 ans; • Hémophilie B sévère et modérée; • Patients préalablement traités avec un FIX. 	<u>Patients de ≤ 12 ans :</u> <ul style="list-style-type: none"> • PPx 40 UI/kg/sem. <u>Patients de ≥ 13 ans :</u> <ul style="list-style-type: none"> • PPx 10 UI/kg/sem. • PPx 40 UI/kg/sem. 	Non (les paramètres d'évaluation sont des données pharmacocinétique; les données proviennent des deux études : la première a déjà été évaluée par l'INESSS et la seconde inclus une population qui n'est pas indiquée dans l'autorisation de Santé Canada).
Autre document				
Novo Nordisk Inc., 2020	Rapport périodique de mise à jour de l'innocuité	<ul style="list-style-type: none"> • Estimation de ██████ patient-années d'exposition (à partir des UI vendues mondialement). 	<ul style="list-style-type: none"> • Données post-commercialisations collectées jusqu'au ██████████. 	Oui.

Abréviations : PPx : prophylaxie; sem. : semaine.

Tableau 6 Suivi des patients et traitement des saignements

Paramètre d'évaluation	FIX à action standard vers nonacog bêta pégol (N = 11)		FIX à action prolongée vers nonacog bêta pégol (N = 23)		Résultats combinés (N = 34)	
	FIX à action standard	Nonacog bêta pégol	FIX à action prolongée	FIX à action standard	FIX préalable	Nonacog bêta pégol
<i>Période de suivi en années</i>						
Moyenne (écart-type)						
Médiane (distribution)						
<i>Nombre d'infusions requises pour le traitement des saignements</i>						
Moyenne (écart-type)						
Médiane (distribution)						

Tableau 7 Utilisation périopératoire du nonacog bêta pégol

Surgical procedure (nonacog beta pegol)	Days 1–6		Days 7–13		Day 14		Total	
	No. of postoperative infusions	Consumption, IU/kg	No. of postoperative infusions	Consumption, IU/kg	No. of postoperative infusions	Consumption, IU/kg	No. of postoperative infusions	Consumption, IU/kg
Orthopedic surgeries								
Partial amputation right thumb	■	■	■	■	■	■	■	■
Orthopedic treatment for Cubital tunnel syndrome	■	■	■	■	■	■	■	■
Non-orthopedic surgeries								
Radiofrequency ablation	■	■	■	■	■	■	■	■
Tonsillectomy, Septoplasty and bilateral inferior turbinate cauterization	■	■	■	■	■	■	■	■
Bronchoscopy	■	■	■	■	■	■	■	■
Bronchoscopy	■	■	■	■	■	■	■	■
Tennis elbow infusion	■	■	■	■	■	■	■	■
Wrist infusion	■	■	■	■	■	■	■	■
Incision and drainage right thumb cellulitis	■	■	■	■	■	■	■	■
Liver transplant	■	■	■	■	■	■	■	■
Dental surgery	■	■	■	■	■	■	■	■
Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma	■	■	■	■	■	■	■	■
Wisdom teeth extraction	■	■	■	■	■	■	■	■
Incision and drainage left hand abscess	■	■	■	■	■	■	■	■

ANNEXE E

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*⁵. Les résultats en noirs sont ceux présentés lors de l'évaluation précédente du nonacog bêta pégol. Le texte coloré en rouge représente les éléments soulevés lors de la présente évaluation.

Tableau 8 Évaluation de la force de la preuve

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Force de la preuve
Efficacité hémostatique							
Prophylaxie à long terme (taux de saignement annualisé) 2 études observationnelles Paradigm ^{MC} 2 et 4 (Paradigm ^{MC} 5 exclue, car hors indication)	Limites importantes (-2) - commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité*; - mobilité entre les bras de l'étude.	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - le comparateur ne représente pas le standard de soin; - faible nombre de sujets.	Pas de limite importante	-	Très faible
1 étude rétrospective canadienne	- commandite du fabricant; - étude toujours en cours. (cote maintenue à -2)	- hémophiles B faibles, modérés et sévères amalgamés. (cote maintenue à -1)	Pas de limite importante (cote maintenue à 0)	- faible nombre de sujets. (cote maintenue à -1)	Pas de limite importante (cote maintenue à 0)	Données du CBDR jugées cliniquement pertinentes et transposables (+ 1)	Demeure très faible
Traitement des saignements (efficacité hémostatique) 3 études observationnelles Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5	Limites importantes (-2) - commandite du fabricant; - aucune ECR; - mobilité entre les bras de l'étude	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - un seul saignement majeur évalué; - faible nombre de sujets.	Pas de limite importante	-	Très faible
1 étude rétrospective canadienne	- commandite du fabricant; - faible qualité méthodologique. (cote maintenue à -2)	- hémophiles B faibles, modérés et sévères amalgamés. (cote maintenue à -1)	Pas de limite importante (cote maintenue à 0)	- faible nombre de sujets; - aucun détails sur l'intensité des saignements et doses utilisées.	Pas de limite importante (cote maintenue à 0)	-	Demeure très faible

⁵ GRADE working group [site Web]. Disponible à : <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

Nombre d'études	Risque de biais	Hétérogénéité	Résultats indirects	Imprécision	Biais de publication	Facteurs augmentant le niveau de preuve	Force de la preuve
(cote maintenue à -1)							
Prise en charge périopératoire (efficacité hémostatique) 2 études observationnelles Paradigm ^{MC} 3 et 4	Limites très importantes (-2) - commandite du fabricant; - aucune ECR.	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - peu de chirurgies majeures; - faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible
1 étude rétrospective canadienne	- commandite du fabricant; - faible qualité méthodologique. (cote maintenue à -2)	- hémophiles B faibles, modérés et sévères amalgamés. (cote maintenue à -1)	- aucune information sur l'efficacité hémostatique. (cote maintenue à 0)	- faible nombre de sujets. (cote maintenue à -1)	Pas de limite importante	-	Demeure très faible
Innocuité							
Évènements indésirables et développement d'inhibiteurs 6 études observationnelles Paradigm ^{MC} 1 à 5 et 7	Limites importantes (-1) - commandite du fabricant; - aucune ECR de qualité*.	Limite importante (-1) - sélection des sujets à faible risque d'EI.	Pas de limite importante	Certaines limites - surveillance des fonctions neurologiques inadéquate†.	Pas de limite importante	-	Très faible
1 rapport d'innocuité post-commercialisation et études en cours	- commandite du fabricant; - données rapportées sur une base volontaire. (cote maintenue à -1)	- peu de détails sur les patients. (cote maintenue à -1)	Pas de limite importante	Pas de limite importante	Pas de limite importante (ne modifie pas la cote)	L'expertise consultée spécifiquement pour l'enjeu de PEG s'est dite rassurée (+1)	Augmente à faible
Impact sur la qualité de vie							
Réponses aux questionnaires Haem-A-QoL et EQ-5D 2 études observationnelles Paradigm ^{MC} 2 et 4	Limites importantes (-1) - commandite du fabricant; - aucune ECR. - mobilité entre les bras de l'étude	Limite importante (-1) - hémophiles B modérées graves et sévères amalgamés.	Pas de limite importante	Limite importante (-1) - très faible nombre de sujets	Pas de limite importante	-	Très faible

Abréviations : ECR : étude contrôlée aléatoire; EI : effet indésirable.

* La seule ECR présentée (étude Paradigm^{MC} 2) excluait le groupe contrôle (traitement sur demande) de la randomisation et il n'y avait aucune comparaison avec le traitement standard privilégié (prophylaxie à long terme à l'aide d'un FIX comparateur).

† Les effets potentiels de l'accumulation de polyéthylène glycol dans le cerveau des sujets n'ont peut-être pas été détectés, car les paramètres d'investigation n'incluaient pas de surveillance approfondie des fonctions neurologiques.

ANNEXE F

Analyse d'efficience

Tableau 9 Comparaison des coûts de traitement en prophylaxie annuels des produits du système du sang inscrits sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement de l'hémophilie B

FIX Nom commercial, fabricant	Posologie	Prix unitaire*	Coûts annuels†
Nonacog bêta pégol Rebinyn ^{MC} , Novo Nordisk	40 UI/kg une fois par semaine	■ \$	■ \$
Albutrepenonacog alfa Idelvion ^{MC} , CSL Behring	25 à 40 UI/kg tous les 7 jours ou 50 à 75 UI/kg tous les 14 jours	■ \$	■ \$ à ■ \$
Efrénonacog alfa Alprolix ^{MC} , Biogen	50 UI/kg tous les 7 jours ou 100 UI/kg tous les 10 à 14 jours	■ \$	■ \$ à ■ \$
FIX d'origine plasmatique Immunine ^{MC} , Takeda	20 à 30 UI/kg deux fois par semaine	■ \$	■ \$ à ■ \$
Nonacog alfa BeneFIX ^{MC} , Pfizer	40 UI/kg tous les 3 à 4 jours	■ \$	■ \$
Nonacog gamma Rixubis ^{MC} , Shire	40 à 60 UI/kg deux fois par semaine	■ \$	■ \$ à ■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Le coût de traitement est calculé pour un patient de 83,8 kg.

Pour évaluer les coûts des différentes modalités de traitements sur demande (intervention mineure, saignement léger à modéré, intervention majeure et saignement grave), la dose médiane a été utilisée pour calculer un coût par modalité. Lorsque possible, les modalités identiques ont été regroupés.

Tableau 10 Comparaison des coûts de traitement sur demande des produits du système du sang inscrits sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement de l'hémophilie B

FIX Nom commercial, fabricant	Posologie	Prix unitaire*	Coût d'un traitement†
Nonacog bêta pégol Rebiny ^{MC} , Novo Nordisk	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 40 UI/kg <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 80 UI/kg (avant) et jusqu'à deux autres doses de 40 UI/kg dans la semaine suivante (à intervalles de 1 à 3 jours)	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
Albutrepenonacog alfa Idelvion ^{MC} , CSL Behring	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 25 à 50 UI/kg initialement et dose subséquente après 48 à 72 heures. <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 50 à 80 UI/kg initialement et doses subséquentes après 48 à 72 heures jusqu'à l'arrêt du saignement	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
Efrénonacog alfa Alprolix ^{MC} , Biogen	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 30 à 60 UI/kg initialement et doses subséquentes après 48 heures jusqu'à l'arrêt du saignement <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 80 à 100 UI/kg initialement et doses subséquentes (80 UI/kg) après 6 à 10 heures, puis toutes les 24 heures pendant 3 jours	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
FIX d'origine plasmatisque Immunine ^{MC} , Takeda	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 36 UI/kg initialement et doses subséquentes après 24 heures jusqu'à l'arrêt du saignement‡. <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 36 à 60 UI/kg initialement et doses subséquentes après 24 heures pendant 3 à 4 jours‡.	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
Nonacog alfa BeneFIX ^{MC} , Pfizer	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 20 à 50 UI/kg initialement et doses subséquentes après 12 à 24 heures pendant 1 à 7 jours <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 50 à 100 UI/kg initialement et doses subséquentes après 12 à 24 heures pendant 7 à 10 jours	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
Nonacog gamma Rixubis ^{MC} , Shire	<u>Intervention mineure ou saignement léger à modéré</u> : 20 à 50 UI/kg initialement et doses subséquentes après 12 à 24 heures pendant 1 à 7 jours <u>Intervention majeure ou saignement grave</u> : 50 à 100 UI/kg initialement et doses subséquentes après 12 à 24 heures pendant 7 à 10 jours	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Le coût de traitement est calculé pour un patient de 83,8 kg.

‡ Les doses d'Immunine^{MC} pour chaque scénario d'hémorragie ou de chirurgie ont été calculées à partir de la formule présentée par le fabricant dans la monographie du produit. Il a été assumé que les patients présentaient un taux résiduel de FIX inférieur à 1 % lors du saignement ou de la chirurgie.

RÉFÉRENCES

- Carcao M, Kearney S, Lu MY, Taki M, Rubens D, Shen C, Santagostino E. Long-term safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) administered for at least 5 years in previously treated children with hemophilia B. *Thromb Haemost* 2020;120(5):737-46.
- Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, *et al.* Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: Results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1521-9.
- Chan AK, Alamelu J, Barnes C, Chuansumrit A, Garly ML, Meldgaard RM, Young G. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(7):1101-13.
- Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia* 2016;22(4):e267-74.
- Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, *et al.* Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014;124(26):3880-6.
- 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.
- Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, *et al.* Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia* 2017;23(1):67-76.
- Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, *et al.* Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(2):268-76.
- Matino D, Iorio A, Keepanasseril A, Germini F, Caillaud A, Carcao M, *et al.* A Canadian multi-center, retrospective study comparing outcomes for adults with hemophilia B switching to nonacog beta pegol in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2021 (*en voie de publication*).
- Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: A first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011;118(10):2695-701.
- Novo Nordisk Inc. Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report – Nonacog beta pegol (Recombinant coagulation factor IX) (Refixia®/Rebinyn®) [*document confidentiel*]. Novo Nordisk Inc.; 2020.

Sternebring O, Gabel-Jensen C, Jacobsen H, Benie AJ, Bjornsdottir I. Steady-state plasma concentrations of polyethylene glycol (PEG) are reached in children and adults during once-weekly prophylactic treatment with nonacog beta pegol (N9-GP). *BioDrugs* 2019;33(6):673-81.

Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, *et al.* Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: Results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia* 2017;23(4):547-55.

Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, *et al.* Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (Paradigm™ 4). *Thromb Res* 2016;141:69-76.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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

Québec 

