

AVIS

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

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

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

Rédaction

Julie Nieminen
Alexandre Paré
Joël Brabant

Coordination scientifique

Sara Beha
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 22 juillet 2021.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Julie Nieminen, Ph. D
Alexandre Paré, Ph. D
Joël Brabant, M. Sc.

Soutien administratif

Christine Lemire

Coordonnateurs scientifiques

Sara Beha, M. Sc.
Cédric Jehanno, B. Sc., MBA

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Lucy Boothroyd, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 978-2-550-90527-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réévaluation de Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) – Hémophilie de type B. Avis rédigé par Julie Nieminen, Alexandre Paré et Joël Brabant. Québec, Qc : INESSS; 2021. 29 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Un comité consultatif composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent à l'objet de l'évaluation a été consulté. Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont les suivants.

Experts externes

D^e Stéphanie Cloutier, hématologue, CHU Québec – Université de Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus, représentante des directeurs des centres d'hémophilie du Québec

M^{me} Tania Laflèche, infirmière coordonnatrice, service d'hémostase congénitale, Hôpital de Montréal pour enfants

D^r Jean St-Louis, hématologue-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Membre du comité scientifique

M. Yannick Mélançon Laître, inf., B. Sc., M. Sc.(A), IPSPL

Consultation *ad hoc*

Pour ce rapport, une consultation *ad hoc* a été réalisée. Le clinicien externe consulté est le suivant :

D^r Maxime Richer, neuropathologiste, Département de pathologie, Hôpital Fleurimont

Autres contributions

L'institut tient à aussi à remercier les centres d'hémophilie du Québec qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant des données épidémiologiques contextuelles.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du comité consultatif :

D^e Stéphanie Cloutier est représentante des directeurs des centres d'hémophilie du Québec.

M^{me} Tania Laflèche a participé aux travaux des comités consultatifs pour Novo Nordisk, Roche, CSL Behring, Baxalta, Pfizer, Shire et Biogen.

D^r Jean St-Louis a participé aux travaux des comités consultatifs pour Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Takeda. Il a également été le clinicien invité par Novo Nordisk lors de la première évaluation de Rebinyn^{MC} (aucune rémunération).

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	X
GLOSSAIRE.....	XI
1. MANDAT.....	1
1.1. Information présentée par le fabricant.....	1
1.2. Historique de l'évaluation du produit par l'INESSS.....	1
2. MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1. Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation.....	2
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3. BESOINS DE SANTÉ.....	3
3.1. Hémophilie B.....	3
3.1.1 Description de la maladie.....	3
3.1.2 Traitements.....	3
3.2. Contexte québécois.....	4
3.3. CBDR (<i>Canadian Blood Disorder Registry</i>).....	6
3.4. Besoin non comblé.....	6
3.4.1. Perspective des experts.....	6
4. DESCRIPTION DU PRODUIT.....	7
4.1. Mode d'action.....	7
4.2. Avis des agences réglementaires et de remboursement sur le nonacog bêta pégol.....	8
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	9
5.1. Choix du comparateur.....	9
5.2. Efficacité clinique.....	10
5.2.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation.....	10
5.2.2. Étude canadienne en contexte réel de soins.....	10
5.2.3. Perspective des experts.....	12
5.3. Innocuité.....	14
5.3.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation.....	14
5.3.2. Étude canadienne en contexte réel de soins.....	14
5.3.3. Rapport périodique sur l'innocuité.....	14
5.3.4. Perspective des experts.....	15
5.4. Qualité de vie.....	16
5.4.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation.....	16
5.4.2. Nouvelles données disponibles sur la qualité de vie.....	16

5.5.	Appréciation de la qualité méthodologique	17
5.6.	Perspective des parties prenantes	18
5.6.1.	Perspective des groupes d'intérêt	18
5.7.	Autre information clinique pertinente	18
6.	DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU NONACOG BÊTA PÉGOL	19
7.	VOLET ÉCONOMIQUE	20
7.1.	Analyse d'efficience	20
7.1.1.	Modèle économique utilisé	20
7.1.2.	Intrants cliniques et économiques	20
7.1.3.	Résultats	21
7.1.4.	Analyse de sensibilité	22
7.2.	Analyse d'impact budgétaire	23
7.2.1.	Marché des FIX	23
7.2.2.	Comparateurs et parts de marché	23
7.2.3.	Résultats	24
7.2.4.	Analyse de scénarios	25
	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS	26
	RÉFÉRENCES	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Information relative à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Nombre d'hémophiles B traités par groupe d'âge au Québec	4
Tableau 3	Les FIX inscrits à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	5
Tableau 4	Principaux résultats d'intérêt de l'étude en contexte réel de soins	12
Tableau 5	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare le nonacog bêta pégol aux FIX inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour la prophylaxie	21
Tableau 6	Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire	24
Tableau 7	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du nonacog bêta pégol sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> (INESSS)	24

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine	7
----------	---	---

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Novo Nordisk Canada Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à la réévaluation du produit du système du sang Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol), un facteur IX (FIX) de coagulation humain recombinant à demi-vie prolongée qui s'administre par voie intraveineuse.

Au Canada, le nonacog bêta pégol est indiqué pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas). Il est aussi indiqué pour la prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence chez les patients de 18 ans et plus atteints d'hémophilie B. Les indications visées pour cette réévaluation sont identiques à celles reconnues par Santé Canada.

Le nonacog bêta pégol a déjà été évalué par l'INESSS ([avis](#) de juin 2020). Lors de son évaluation précédente, l'INESSS a formulé une recommandation défavorable à son ajout sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, car la valeur thérapeutique n'avait pas été reconnue par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Il s'agit de la deuxième évaluation de ce produit.

Les cinq FIX suivants sont présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et ont servi de comparateurs : BeneFIX^{MC} (nonacog alfa; FIX recombinant à action standard), Rixubis^{MC} (nonacog gamma; FIX recombinant à action standard), Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa; FIX recombinant à demi-vie prolongée), Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa; FIX recombinant à demi-vie prolongée), Immunine^{MC} (FIX d'origine plasmatique).

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience du nonacog bêta pégol. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts sont également présentées.

Besoin de santé

L'hémophilie B, causée par une défaillance du FIX, se manifeste par des temps de coagulation plus longs que la normale. Dans les cas sévères, le déficit en FIX mène à des épisodes de saignement fréquents aux articulations, appelés hémarthroses, et aux tissus mous même sans traumatisme. La prophylaxie à l'aide de FIX plasmatique ou recombinant constitue le traitement privilégié. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires pour remplacer le FIX manquant.

Malgré une bonne prise en charge de l'hémophilie B au Québec, certaines lacunes liées aux traitements actuels demeurent. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, les besoins suivants ont été reconnus par les experts rencontrés : une meilleure prévention contre le développement d'inhibiteurs (anticorps neutralisants contre le FIX), la prévention d'arthropathies hémophiliques et des douleurs chroniques, des traitements offrant une protection hémostatique supérieure qui perdure plus longtemps et l'atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées.

Résultats

La combinaison des données d'une étude canadienne en contexte réel de soins, des données du rapport de surveillance postcommercialisation du nonacog bêta pégol et des données des études cliniques évaluées aux fins de l'avis précédent a été considérées.

Efficacité

- Le nonacog bêta pégol apparaît au moins aussi efficace que ses comparateurs pour prévenir les saignements lorsqu'il est utilisé en prophylaxie.
- Le nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que ses comparateurs pour traiter les saignements perthérapeutiques.
- Dans les études répertoriées, le nonacog bêta pégol démontre une efficacité hémostatique bonne ou excellente lors de chirurgies.

Innocuité

- Le profil d'innocuité du nonacog bêta pégol est jugé acceptable.

Qualité de vie

- Aucune nouvelle donnée sur l'impact du nonacog bêta pégol sur la qualité de vie n'a été présentée.

Perspective des experts

À la lumière des données présentées dans le cadre de cette réévaluation, les experts consultés sont d'avis que l'efficacité de la prophylaxie avec le nonacog bêta pégol est comparable à celle des comparateurs, soit tous les FIX inscrits à la Liste. Selon les experts, le profil de l'innocuité du nonacog bêta pégol est comparable à celui des autres options disponibles pour la population ciblée. De plus, les préoccupations relatives à l'accumulation potentielle de PEG dans le plexus choroïde demeurent théoriques chez l'humain et ne les empêcheraient pas d'utiliser le produit chez la population québécoise indiquée.

Analyses économiques

Analyse d'efficience

- Le nonacog bêta pégol, au prix soumis, est l'option thérapeutique la plus efficiente en comparaison avec les autres FIX à demi-vie prolongée, mais elle est moins efficiente que les FIX à action standard pour le traitement en prophylaxie.

Analyse d'impact budgétaire

- Le remplacement de FIX recombinant à demi-vie prolongée par le nonacog bêta pégol pourrait entraîner des baisses de coûts pour les trois prochaines années dans les conditions de marché actuelles, à savoir au prix effectif des produits à demi-vie prolongée et en raison de leur restriction d'accès.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ayant exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du nonacog bêta pégol est reconnue pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position majoritaire

- Le nonacog bêta pégol répond, bien que partiellement, au besoin de santé de la population visée.
- Les données supplémentaires proviennent d'une étude canadienne de faible qualité méthodologique, mais dont la pertinence par rapport au contexte québécois rassure les membres du comité quant à l'efficacité du produit.
- La prophylaxie par nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que celle des FIX comparateurs à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- Le profil de l'innocuité est jugé acceptable et comparable à celui des autres options disponibles.
- Les nouvelles données sur l'innocuité du nonacog bêta pégol, ainsi que les analyses des experts consultés, rassurent les membres quant au risque théorique lié à l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde.
- Néanmoins, les membres déplorent que le type de devis et les méthodologies employées rendent difficile la comparaison des FIX entre eux.

Motifs de la position minoritaire

- Plusieurs options de traitements à action standard et à action prolongée sont déjà inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

- L'absence de données comparatives de bonne qualité ne permet pas de conclure à propos de l'efficacité du nonacog bêta pégol.
- L'incertitude relative à l'accumulation potentielle de PEG est propre au nonacog bêta pégol et, par conséquent, absente chez les FIX comparateurs.
- L'importance du besoin de santé auquel répond le nonacog bêta pégol est jugée faible.

Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que pour les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position unanime

- La prophylaxie par nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que celle par FIX à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- L'utilisation du nonacog bêta pégol présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une autre option thérapeutique, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres produits à demi-vie prolongée disponibles.
- Le coût du nonacog bêta pégol est [REDACTED] des FIX à action standard pour la prophylaxie et devrait s'établir à [REDACTED] \$ par unité internationale, soit une diminution de plus de [REDACTED] %, pour être équivalent au coût du FIX à action standard le moins cher.
- Le coût du nonacog bêta pégol est [REDACTED] parmi les FIX à demi-vie prolongée pour la prophylaxie.
- L'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une diminution des coûts de traitement d'environ 300 000 \$ sur trois ans.

Recommandations de l'INESSS sur le nonacog bêta pégol

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande d'ajouter Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) ainsi que pour la prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nonacog bêta pégol pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable si le coût d'utilisation du nonacog bêta pégol ne surpasse pas celui des FIX à demi-vie prolongée lors du prochain appel d'offres.

SUMMARY

Rebinyn™ (nonacog beta pegol) – Type B Hemophilia (re-evaluation)

Mandate

At the request of the manufacturer Novo Nordisk Canada Inc., the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) re-evaluated the blood system product Rebinyn™ (nonacog beta pegol), an intravenously injected recombinant factor IX (FIX) indicated in adults and children with hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes. The indications assessed for this re-evaluation are identical to those accorded by Health Canada.

INESSS previously evaluated nonacog beta pegol ([evaluation](#) of June 2020). During the first evaluation, INESSS issued an unfavourable recommendation for the addition of the product to the *Liste des produits du système du sang du Québec* because the therapeutic value had not been recognized by the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI). This is the second evaluation of this product.

The following five FIX currently listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec* were used as the comparators of nonacog beta pegol: BeneFIX™ (nonacog alfa; standard half-life recombinant FIX), Rixubis™ (nonacog gamma; standard half-life recombinant FIX), Alprolix™ (eftrénonacog alfa; extended half-life recombinant FIX), Idelvion™ (albutrepenonacog alfa; extended half-life recombinant FIX), Immunine™ (plasma-derived FIX).

Evaluation process

Published trials and manufacturer data were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of nonacog beta pegol. Experiential and contextual data from expert consultations and patients are presented as well.

Health need

Type B hemophilia is caused by a deficiency in FIX and is characterized by longer clotting times. In severe cases, FIX deficiency leads to frequent bleeding episodes in joints (hemarthrosis) and soft tissue in the absence of trauma. Prophylaxis with plasma or recombinant FIX is the preferred treatment. This consists of several weekly intravenous injections to replace the missing FIX.

Despite a good management of Quebecers living with type B hemophilia, the need for new treatment remains. In addition to permanent curative treatment, the following needs were identified by the experts consulted: better prevention of inhibitor development

(neutralizing antibodies against FIX), prevention of hemophilic arthropathies and chronic pain, treatments that provide superior hemostatic protection that lasts longer and alleviates the stresses associated with repeated intravenous injections.

Results

Combined data from a real-world Canadian study, a post-market surveillance report on nonacog beta pegol, as well as previously evaluated clinical studies were considered for this evaluation.

Efficacy

- Nonacog beta pegol appears at least as effective as its comparators to prevent bleeding when used as a prophylactic.
- Nonacog beta pegol appears at least as effective as its comparators to treat breakthrough bleeds.
- In the studies listed, nonacog beta pegol demonstrates good or excellent hemostatic efficacy during surgery.

Safety

- The safety profile of nonacog beta pegol was considered acceptable.

Quality of life

- No new data regarding the impact of nonacog beta pegol on quality of life was presented.

Expert perspective

Considering the data presented as part of this reassessment, the expert consulted are of the opinion that the efficacy of nonacog beta pegol prophylaxis is comparable to the other FIX listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec*. Experts also considered the safety profile of nonacog beta pegol to be similar to the other available therapeutic options for the targeted population. Furthermore, preoccupations regarding the potential accumulation of PEG in the choroid plexus remain theoretical in humans and would not prevent them from using nonacog beta pegol for the targeted population in Quebec.

Economic analysis

Efficiency analysis

- At the submitted price, nonacog beta pegol prophylaxis is the most efficient option of all extended half-life FIX but is less efficient than standard half-life FIX.

Budget impact analysis

- Replacing extended half-life FIX with nonacog beta pegol could lead to cost reductions for the next three years under current market conditions (same effective price of extended half-life FIX and access restriction).

Deliberation on the therapeutic value

A majority of members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* (CSEMI) having exercised their right to vote are of the opinion that the therapeutic value of Rebinyn™ (nonacog beta pegol) is recognized for the treatment of hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) in adults and children for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

Reasons for the majority position

- Nonacog beta pegol meets albeit partially, the health need in the targeted population.
- The supplementary data come from a Canadian study of low methodological quality but whose relevance to the Quebec context reassures committee members about the effectiveness of the product.
- Nonacog beta pegol prophylaxis appears to be as effective as that FIX comparators, both standard half-life and extended half-life.
- The safety profile is considered acceptable and comparable to other available options.
- The new safety data together with the analyzes from the experts consulted reassured the members on the theoretical risk associated with the accumulation of PEG in the choroid plexus.
- Nevertheless, the members deplore that the type of study and the methodologies used make it difficult to compare the different FIX with each other.

Reasons for the minority position

- Several standard half-life and extended half-life FIX are already listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- The lack of comparative data of good quality does not allow conclusions on the efficacy of nonacog beta pegol.
- The uncertainty associated with the potential accumulation of PEG is specific to nonacog beta pegol and is therefore absent in the other FIX listed.
- The magnitude of the health need addressed by nonacog beta pegol is considered low.

Deliberation on all the criteria

Members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* (CSEMI) having exercised their right to vote are of the unanimous opinion that Rebinyn™ (nonacog beta pegol) should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the treatment of hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) in adults and children for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

Reasons for the unanimous position

- Nonacog beta pegol prophylaxis appears to be as effective as that FIX comparators, both standard half-life and extended half-life.
- The use of nonacog beta pegol displays a low risk of adverse events for the target population.
- In a context of tender, the addition of nonacog beta pegol to the *Liste des produits du système du sang du Québec* represents a therapeutic alternative to other half-extended life products for the indicated population.
- Regarding the prophylactic use, the cost of nonacog beta pegol is [REDACTED] that standard half-life FIX and should be set at \$ [REDACTED] per international unit. This corresponds to a reduction of at least [REDACTED]% to be considered equivalent to the cheapest standard half-life FIX.
- The cost of nonacog beta pegol is [REDACTED] of all extended half-life FIX.
- The addition of nonacog beta pegol to the *Liste des produits du système du sang du Québec* could reduce treatment costs by approximately \$ 300,000 over three years.

Recommandations de l'INESSS sur le nonacog bêta pégol

In light of the available data, INESSS recommends that Rebinyn™ (nonacog beta pegol) be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the treatment of hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) in adults and children for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

Precision regarding the recommendation

From a distributive justice perspective, the reimbursement of nonacog beta pegol for the requested indication would constitute a responsible, fair and equitable decision if the cost of using nonacog beta pegol does not exceed that of extended half-life FIX during the next call for tenders.

SIGLES ET ACRONYMES

AHCDC	Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada
CBDR	<i>Canadian Blood Disorder Registry</i>
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CSEMI	Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
EGF	<i>Epidermal growth factor</i> ou facteur de croissance épidermique
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIX	Facteur IX
FIXa	Forme active du FIX
Gla	Domaine gamma-carboxylé
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPSPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PEG	Polyéthylène glycol
SOC	<i>System Organ Class</i>
TSA	Taux de saignements annualisés
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Hémostase

Ensemble des mécanismes biologiques ou des thérapies mis en œuvre pour arrêter l'hémorragie lors d'une brèche vasculaire [OQLF et CRMCC, 2014].

Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire¹.

¹ Vulgaris Médical. Hémarthrose [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose> (consulté le 12 juillet 2021).

1. MANDAT

1.1. Information présentée par le fabricant

Le fabricant Novo Nordisk Canada Inc. a déposé une demande de réévaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande de réévaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

Tableau 1 Information relative à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Novo Nordisk Canada Inc.
Marque de commerce	Rebinyn ^{MC}
Dénomination commune	nonacog bêta pégol, N9-GP
Ingrédient actif	Facteur IX recombinant
Forme pharmaceutique	Pd. Inj. I.V.
Teneurs	500 UI, 1000 UI et 2000 UI
Indications reconnues par Santé Canada	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour : <ul style="list-style-type: none">• la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;• la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire. Chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour : <ul style="list-style-type: none">• la prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.
Indications demandées à l'INESSS	Idem
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2. Historique de l'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit d'une deuxième évaluation du nonacog bêta pégol pour les indications demandées. Lors de la précédente évaluation publiée en juin 2020 ([avis de juin 2020](#)), l'INESSS n'a pas recommandé l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, puisque la valeur thérapeutique du produit n'avait pas été démontrée. Les principaux constats issus de la délibération et appuyant cette décision étaient les suivants :

- En raison de la faiblesse de la preuve, les études disponibles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique non inférieure à Rebinyn^{MC} par rapport aux autres produits actuellement disponibles.
- Des préoccupations ont été soulevées par les membres relativement à l'accumulation de PEG dans le cerveau des animaux, observée lors d'études précliniques, ainsi qu'aux risques potentiels à long terme qui y sont associés.
- Considérant la disponibilité d'autres options de traitement bien établies, les membres préconisent la prudence.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Mise à jour de la revue de la littérature afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A) et des recommandations des autres organismes et agences (annexe B);
- Évaluation de la qualité des études, extraction des données scientifiques complémentaires et appréciation de la preuve (annexes C, D et E);
- Préparation par l'INESSS d'une analyse de minimisation des coûts (annexe F).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - d'une rencontre avec un groupe d'experts regroupant un hématalogue, un hémato-oncologue et une infirmière en hémostase;
 - d'une rencontre avec un clinicien spécialisé en neuropathologie;
 - de lettres de professionnels du milieu de la santé.

2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'un outil d'aide à la délibération afin de faciliter le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes concernées ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêt et de rôle par les membres du comité délibératif, soit le CSEMI. Une large majorité de personnes qui ont participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflit d'intérêts ou de rôles relativement à l'objet de l'évaluation.

3. BESOINS DE SANTÉ

3.1. Hémophilie B

3.1.1 Description de la maladie

L'hémophilie B, aussi appelée maladie de Christmas, est une maladie génétique récessive liée au chromosome X et caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX) qui affecte presque exclusivement les hommes. L'hémophilie B est considérée comme une maladie rare avec une prévalence canadienne à la naissance estimée à 3,9 cas sur 100 000 hommes, incluant 1,3 cas sévère sur 100 000 hommes. En ajustant pour la sous-estimation du diagnostic, la prévalence canadienne à la naissance est estimée à 4,3 cas sur 100 000 hommes, incluant 1,3 cas sévère sur 100 000 hommes [Iorio *et al.*, 2019].

La sévérité des symptômes corrèle généralement avec l'activité basale de FIX [Srivastava *et al.*, 2020]. La majorité des saignements (70 à 80 %) se produisent dans les articulations et, lorsque récurrents, ceux-ci peuvent entraîner une arthropathie chronique appelée hémarthrose et l'invalidité. Des saignements dans les muscles (10 à 20 %), les organes internes (5 à 10 %) et dans le système nerveux central (< 5 %) peuvent également survenir chez les patients. Les saignements intracrâniens, gastro-intestinaux, au cou et à la gorge peuvent mettre la vie des patients en danger alors que ceux qui surviennent aux articulations, aux muscles et aux membranes muqueuses sont considérés comme sérieux [Srivastava *et al.*, 2020]. Les experts consultés soulignent également que certains saignements dans les tissus mous (par exemple les épistaxis ou les hémorroïdes), bien qu'incommodants pour le patient, ont peu de conséquences à long terme et sont jugés moins problématiques. Cependant, les saignements répétés aux articulations peuvent entraîner une détérioration de celles-ci et conduire, à long terme, à des douleurs chroniques et à des handicaps. Au bout de plusieurs années, une chirurgie majeure peut être requise. De plus, certains de ces saignements articulaires peuvent être visibles ou ressentis par le patient alors que d'autres, qualifiés de microsaignements, passent souvent inaperçus, mais peuvent être tout aussi dommageables pour la santé articulaire.

Une complication importante mais peu fréquente de la thérapie de remplacement est le développement d'anticorps contre le FIX, appelés inhibiteurs. L'incidence cumulative du développement d'inhibiteurs est estimée à 5 % pour les hémophiles de type B.

Les inhibiteurs sont le plus souvent observés en bas âge dès les premières expositions au FIX de remplacement. L'utilisation d'un facteur VIIa recombinant est alors recommandée pour ces patients [Srivastava *et al.*, 2020].

3.1.2 Traitements

La thérapie de remplacement par FIX est privilégiée pour les hémophiles de type B qui présentent un phénotype sévère. Il est recommandé de commencer la prophylaxie par FIX de remplacement avant l'âge de 3 ans dans le but de prévenir les hémarthroses et

les saignements, ainsi que pour maintenir la santé du système musculosquelettique et la qualité de vie des patients. Le régime prophylactique devrait être ajusté pour prévenir les hémarthroses et les saignements spontanés. L'utilisation épisodique ou sur demande des FIX n'est pas considérée comme une option de traitement à long terme, puisqu'elle ne modifie pas l'occurrence des saignements spontanés ni leurs complications [Srivastava *et al.*, 2020].

Lors d'hémorragies aiguës, les patients s'administrent rapidement du FIX pour arrêter le saignement. Si le saignement se produit dans une articulation, le repos articulaire et des anti-inflammatoires sont envisagés pour limiter l'inflammation au site hémorragique et les dommages articulaires. Dans de cas rares d'hémorragie sévère, par exemple lors de traumatismes, des opioïdes peuvent être prescrits pour limiter la douleur. Le régime prophylactique de FIX peut être ajusté lorsque les patients développent une articulation cible.

3.2. Contexte québécois

Au Québec, quatre centres spécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi que l'accessibilité accrue des soins offerts aux hémophiles². Le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec – Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les centres de traitement de l'hémophilie. Les patients hémophiles sont suivis annuellement dans l'un de ces centres; ils se procurent par la suite leur traitement auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients qui présentent des inhibiteurs a également été créé au CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins particuliers.

La répartition des patients dont le cas est modéré et sévère et qui reçoivent un traitement sur demande ou prophylactique est présentée dans le [tableau 2](#) ci-bas. Les données ont été colligées auprès des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec. Un seul patient (adulte) avec des inhibiteurs a été identifié à l'occasion de la collecte de données.

Tableau 2 Nombre d'hémophiles B traités par groupe d'âge au Québec

Traitement	Nombre d'hémophiles de type B (cas modérés et sévères)		
	Prophylaxie à long terme	Sur demande	Total
Adultes (≥ 18 ans)	43	21	64
Enfants (< 18 ans)	14	5	19
Total	57	26	83

Source : Centres d'hémophilie du Québec (janvier 2021).

² Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Biovigilance – Système du sang du Québec [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 21 juillet 2021).

Les stratégies de traitement privilégiées par les cliniciens du Québec s'appuient sur les consensus scientifiques des organisations d'intérêt et visent à limiter le nombre d'épisodes de saignement. Ainsi, le traitement prophylactique est majoritairement offert aux patients atteints d'hémophilie B sévère et aux personnes atteintes de la forme modérée, chez qui le nombre de saignements serait plus élevé. De plus, un traitement prophylactique offert à tous les enfants atteints d'hémophilie sévère est privilégié. Chez les patients âgés de 18 ans et plus, différents facteurs tels que la fréquence des saignements, la gravité de l'atteinte articulaire ainsi que leurs préférences personnelles détermineront si l'arrêt de la prophylaxie et un passage vers un traitement sur demande sont appropriés. Les experts consultés ont précisé que les hémophiles doivent obligatoirement être inscrits dans un des quatre centres d'hémophilie du Québec pour pouvoir bénéficier des traitements par FIX de remplacement.

Les patients conservent un stock de FIX à la maison, qu'ils renouvellent mensuellement. Un seul FIX est conservé à domicile, lequel est utilisé pour le traitement prophylactique et pour le traitement des saignements perthérapeutiques. Les experts estiment que la gestion de plus d'un produit entraînerait des complications, notamment la gestion des dates de péremption et l'utilisation des différents produits si ceux-ci sont liés à des indications différentes. Selon eux, il est peu probable que cette situation se présente au Québec. Les différents FIX de remplacement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* sont présentés au [tableau 3](#).

Tableau 3 Les FIX inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce*	Dénomination commune	Demi-vie	Fréquence d'administration	Distribution par Héma-Québec
BeneFIX ^{MC}	nonacog alfa	standard	2-3 fois/semaine	En cas d'intolérance ou de pénurie de Rixubis ^{MC}
Rixubis ^{MC}	nonacog gamma			Distribué présentement
Alprolix ^{MC}	eftrénonacog alfa	prolongée	Tous les 7-14 jours	Accès restreint (directive 2015-02) [†]
Idelvion ^{MC}	albutrepenonacog alfa			
Immunine ^{MC}	FIX d'origine plasmatique	standard	2-3 fois/semaine	Utilisation chez environ 5 % des patients

* Tous les produits sont indiqués chez les hémophiles de type B de tout âge pour 1) la prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques ou réduire leur fréquence; 2) le traitement et la prévention des saignements; 3) la prophylaxie périopératoire.

† En raison du coût unitaire significativement plus élevé des produits à demi-vie prolongée comparativement à celui des produits à durée d'action standard, l'accès aux FIX à demi-vie prolongée est restreint aux individus qui répondent aux critères suivants :

1) Évidence d'impossibilité d'injecter raisonnablement facilement le concentré de facteur par voie périphérique, ce qui commanderait la mise en place d'une voie centrale; et 2) Demi-vie anormalement courte du produit à « durée d'action standard » présentement utilisé par le patient, en l'absence d'évidence d'inhibiteur du facteur VIII ou du facteur IX³.

³ Héma-Québec. Produits stables [site Web]. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-stables/index.fr.html> (consulté le 17 juin 2021).

3.3. CBDR (*Canadian Blood Disorder Registry*)

Le *Canadian Blood Disorder Registry* est un registre d'utilisation de produits du système du sang, d'événements indésirables ainsi qu'un calendrier de traitement. Son utilisation est très fortement encouragée, voire obligatoire, pour tous les hémophiles traités au Canada (sauf, présentement, ceux de la Colombie-Britannique) et il fait partie de la pratique clinique quotidienne des hématologues qui suivent les patients atteints d'hémophilie.

Les patients y planifient leur calendrier d'injections prophylactiques de FIX, y enregistrent eux-mêmes leurs saignements, les doses de FIX utilisées lors de saignements ainsi que les caractéristiques du saignement. Les saignements qui ne nécessitent pas de FIX ne sont pas enregistrés. Ces données sont révisées et validées par le personnel infirmier et les cliniciens lors du suivi. Le stock de produits que le patient détient à la maison doit concorder avec le nombre de saignements et de traitements rapportés dans le système. Chaque clinique d'hémophilie doit rapporter dans le registre, tous les trois mois, les événements inattendus ou indésirables associés à l'utilisation d'un produit. Bien qu'il s'agisse d'un registre rempli par les patients, les experts consultés ont souligné que les données sont de très bonne qualité et qu'il s'agit de l'outil le plus fiable pour obtenir une image reflétant la réalité des patients hémophiles du Canada.

Les données du *Canadian Blood Disorder Registry* sont majoritairement employées pour le suivi des patients. Elles peuvent servir à la recherche seulement si un protocole formel avec approbation d'un comité d'éthique de la recherche et un consentement distinct des sujets ont été obtenus. Le registre est administré entièrement par l'AHCDC (Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada) et l'Université McMaster, et son financement est public – aucune intervention de l'industrie pharmaceutique.

3.4. Besoin non comblé

3.4.1. Perspective des experts

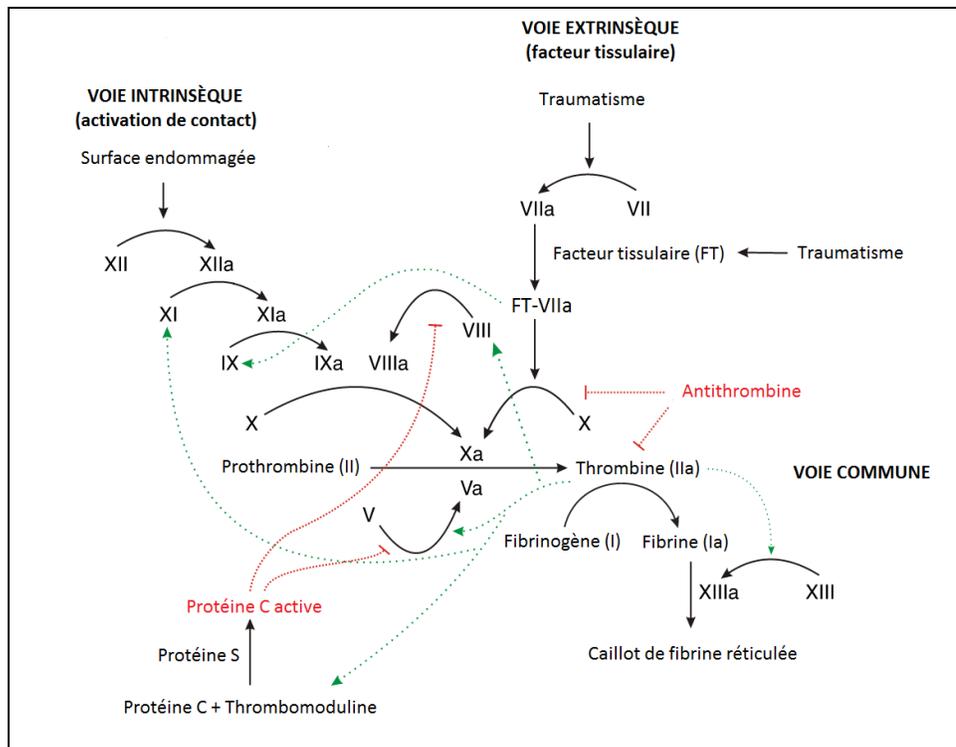
Malgré une bonne prise en charge de l'hémophilie B au Québec, les experts soutiennent que certains besoins demeurent non comblés. Outre le souhait d'un traitement curatif ou qui permettrait d'obtenir une protection hémostatique permanente similaire à la normale, les experts mentionnent le besoin de traitements qui préviendraient davantage les arthropathies hémophiliques, les douleurs chroniques et le développement d'inhibiteurs. Afin d'atténuer les contraintes liées aux injections intraveineuses répétées associées aux traitements, des options qui offrent une meilleure protection hémostatique et dont la demi-vie est supérieure sont également souhaitables.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT

4.1. Mode d'action

Le nonacog bêta pégol est un facteur IX humain recombinant pégylé. La molécule est formée d'un domaine gamma-carboxylé (Gla), de deux domaines ressemblant à l'EGF (*epidermal growth factor*) ou facteur de croissance épidermique, d'un peptide d'activation (qui est clivé à partir du nonacog bêta pégol pendant l'activation) et d'un domaine protéase. Un groupe polyéthylène glycol (PEG) de 40 kDa est fixé de manière sélective dans le peptide d'activation du FIX recombinant, et la forme prédominante de Rebinyn^{MC} est le FIX recombinant monopégylé [Novo Nordisk Canada, 2017].

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



Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'Encyclopédie libre Wikipédia, Coagulation sanguine [site Web], disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 12 juillet 2021).

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

Le rôle central du FIX dans la coagulation est illustré dans la [figure 1](#) ci-dessus. Le FIX est transformé en sa forme active (FIXa) par le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé (voie extrinsèque) ou par le facteur XI activé (voie intrinsèque). L'ajout de groupements PEG au niveau du peptide d'activation du FIX a comme objectif l'augmentation de la demi-vie du produit. Au moment de l'activation de nonacog bêta pégol, le peptide d'activation comprenant une fraction de PEG de 40 kDa est détaché par clivage, ce qui laisse la molécule de facteur IX sous sa forme activée [Novo Nordisk Canada, 2017]. Le FIXa et le FVIIIa catalysent ensuite la réaction d'activation du facteur X par le FIXa. 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 saignement⁴.

4.2. Avis des agences réglementaires et de remboursement sur le nonacog bêta pégol

Le nonacog bêta pégol a été approuvé au Canada (Santé Canada), aux États-Unis (FDA) et en Europe (EMA) pour le traitement de l'hémophilie de type B (détails à l'annexe B). Selon l'information retracée, le remboursement a été autorisé par l'Australie et refusé par la France.

⁴ Encyclopédie libre Wikipédia. Coagulation sanguine [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 12 juillet 2021).

5. VOLET THÉRAPEUTIQUE

Lors de la précédente évaluation, huit publications issues de six études cliniques avaient été répertoriées (annexe D). Celles-ci présentaient des résultats sur la pharmacocinétique, l'innocuité, l'efficacité et l'impact du produit sur la qualité de vie pour le nonacog bêta pégol. Les principaux résultats d'intérêt sont résumés à la section 5.2.1 ci-dessous.

Au total, quatre nouvelles études et un nouveau document portant sur l'innocuité postcommercialisation ont été présentés par le fabricant pour la réévaluation du nonacog bêta pégol. Seuls l'étude canadienne en contexte réel de soins de Matino [2021] et le rapport périodique sur l'innocuité ont été retenus pour la réévaluation. Les études de Carcao [2020] et de Chan [2020] n'ont pas été retenues, car elles ont évalué la prophylaxie à long terme avec le nonacog bêta pégol chez des enfants de moins de 18 ans, population qui n'est pas indiquée dans l'autorisation de Santé Canada. L'étude de Tiede [2017] n'a pas été retenue, car elle avait comme paramètre d'évaluation principal la pharmacocinétique. De plus, cette étude est réalisée à partir des données provenant de deux autres études, la première ayant déjà été évaluée par l'INESSS et la seconde portant sur une population qui n'est pas indiquée dans l'autorisation de Santé Canada. L'évaluation de la qualité des études retenues et les détails des documents fournis par le fabricant sont présentés aux annexes C et D.

5.1. Choix du comparateur

Le choix du comparateur approprié entre les FIX à action standard, ceux à demi-vie prolongée ou tous les FIX repose sur plusieurs éléments dans l'évaluation des FIX de remplacement. Premièrement, la restriction concernant l'utilisation des FIX à demi-vie prolongée a été imposée en raison du prix significativement plus élevé de ces molécules comparativement aux FIX à action standard. En effet, le seul avantage attribué aux produits à demi-vie prolongée est la commodité d'administration basée sur le nombre réduit d'injections. Deuxièmement, bien qu'un faible nombre d'adultes reçoivent un FIX à demi-vie prolongée en prophylaxie, il est plausible qu'au prochain appel d'offres d'Héma-Québec la restriction d'accès aux FIX à demi-vie prolongée soit modifiée si les fabricants proposent des prix compétitifs comparativement aux produits à action standard. Finalement, bien que cinq FIX soient présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, seuls ceux qui ont remporté le dernier appel d'offres sont offerts aux patients. Compte tenu de ces éléments, les FIX à action standard et à demi-vie prolongée inscrits à la *Liste* sont considérés comme des comparateurs pertinents pour l'évaluation de la valeur thérapeutique du nonacog bêta pégol.

5.2. Efficacité clinique

5.2.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation

Pharmacocinétique

La demi-vie du nonacog bêta pégol est de deux à trois fois supérieure à celle des FIX à action standard.

Prophylaxie à long terme

Aucune comparaison directe concernant l'efficacité de la prophylaxie entre les différents FIX recombinants n'a été réalisée. Toutefois, selon les experts, les données sur les taux de saignement annualisés (TSA) moyens et médians ainsi que le nombre de patients sans saignement sont très similaires entre les comparateurs et suggèrent une efficacité comparable.

Traitement des saignements

Un seul saignement majeur a été traité avec le nonacog bêta pégol (avec succès) lors des études Paradigm^{MC}. Selon les experts, le nonacog bêta pégol a été jugé aussi efficace que les comparateurs pour atteindre l'hémostase en cas de saignements majeurs sur la base des résultats obtenus lors du traitement de 600 saignements mineurs et à l'occasion de chirurgies majeures.

Prise en charge périopératoire

L'efficacité du nonacog bêta pégol en contexte périopératoire est jugée similaire à celle des FIX comparateurs selon les experts consultés, même sans comparaison directe.

5.2.2. Étude canadienne en contexte réel de soins

L'étude non publiée⁵ de Matino et ses collaborateurs est une étude rétrospective, non interventionnelle, réalisée en contexte réel de soins dans cinq provinces canadiennes, soit Alberta, Saskatchewan, Manitoba, Ontario et Terre-Neuve-et-Labrador. L'étude évalue l'efficacité et l'innocuité du passage de la prophylaxie par FIX au nonacog bêta pégol. Elle inclut ■ patients, tous des hommes atteints d'hémophilie B et traités en prophylaxie par FIX. Avant de passer au nonacog bêta pégol, ■ et ■ patients recevaient respectivement un FIX à action standard (nonacog alfa ou BeneFIX^{MC}) ou à demi-vie prolongée (eftrénonacog alfa ou Alprolix^{MC}). Les patients admis sont âgés de ≥ 18 ans, atteints d'hémophilie B de toute sévérité et leurs données comprennent un suivi d'au moins 6 mois avec prophylaxie par FIX précédant le nonacog bêta pégol ainsi qu'un suivi

⁵ Puisque l'étude de Matino et collaborateurs est toujours en cours, plusieurs données présentées à l'INESSS pour l'évaluation du nonacog bêta pégol demeurent confidentielles. Toutes les données pertinentes ont été présentées aux experts consultés, au comité délibératif ainsi qu'au ministre et à son équipe qui ont pu en apprécier la valeur.

de plus de trois mois avec prophylaxie par nonacog bêta pégol. Les données ont été obtenues à partir du *Canadian Blood Disorder Registry* entre le 1^{er} avril 2018 et le 30 octobre 2020 et proviennent de 24 centres d'hémophilie au Canada [Matino *et al.*, 2021].

Le paramètre d'évaluation principal est l'efficacité du nonacog bêta pégol évaluée principalement à l'aide des TSA totaux, articulaires et spontanés, du nombre d'articulations cibles ainsi que du nombre d'unités de nonacog bêta pégol administrées lors de chirurgies. D'autres paramètres sur l'efficacité sont cités dans l'étude, mais ne sont pas présentés. Les changements dans les paramètres d'évaluation primaires en passant d'un FIX au nonacog bêta pégol ont été employés comme paramètres secondaires. Le nombre et la fréquence des effets indésirables chez les patients qui sont passés au nonacog bêta pégol sont des paramètres exploratoires. Seules les statistiques descriptives ont été employées dans l'étude.

Prévention des saignements

Les principaux résultats de l'étude sont présentés au [tableau 4](#). Pour les hémophiles de type B passant d'une prophylaxie par FIX à action standard (nonacog alfa) à celle par nonacog bêta pégol, tous les résultats sur l'efficacité (TSA totaux, spontanés et articulaires) suggèrent une réduction de la fréquence des saignements. Cette tendance est observée à [REDACTED].

[REDACTED]. Pour ce même groupe de patients, l'atteinte aux [REDACTED].

Pour le groupe passant d'une prophylaxie par FIX à demi-vie prolongée (eftrénonacog alfa) à celle par nonacog bêta pégol, les résultats suggèrent une [REDACTED]. Toutefois, les TSA spontanés et articulaires médians [REDACTED] avec le nonacog bêta pégol alors que les valeurs moyennes tendent à diminuer. Notons que les espaces interquartiles et les intervalles de confiance, respectivement associés aux valeurs médianes et moyennes des TSA, [REDACTED]. Cette [REDACTED] est difficile à expliquer, particulièrement dans un groupe formé de peu d'individus et sans analyses statistiques plus rigoureuses. [REDACTED] n'a été rapporté suivant le passage de l'eftrénonacog alfa au nonacog bêta pégol.

Somme toute, la comparaison intrapatient employée est jugée adéquate. La réduction des TSA la plus marquante a été observée dans le groupe de patients [REDACTED]. Toutefois, à défaut [REDACTED] et considérant le faible nombre de patients dans chaque groupe, les tendances observées pour [REDACTED] et les articulations cibles [REDACTED] de la prophylaxie par nonacog bêta pégol comparativement aux FIX à demi-vie standard ou prolongée.

la durée du suivi des traitements avec le nonacog bêta pégol est suffisante pour observer ce phénomène. De plus, [REDACTED] pour les patients qui passent d'un FIX à action prolongée (eftrénonacog alfa ou Alprolix^{MC}) au nonacog bêta pégol n'est pas surprenante.

Au sujet du nombre d'infusions requises pour l'arrêt des saignements perthérapeutiques, les experts mentionnent que la quantité de FIX à administrer et la fréquence des infusions sont souvent prédéterminées en fonction de la nature et de la sévérité du saignement. Ainsi, [REDACTED] observée chez les patients qui passent d'une prophylaxie par FIX à action standard à une prophylaxie par nonacog bêta pégol [REDACTED].

[REDACTED]. Les experts notent toutefois que [REDACTED].

Selon les experts, la quantité d'unités de nonacog bêta pégol administrées à l'occasion des chirurgies [REDACTED]. Ceux-ci notent toutefois que le nombre d'unités utilisées [REDACTED].

Les experts notent que la consommation préopératoire et postopératoire de FIX [REDACTED]. Finalement, les experts déplorent [REDACTED].

La combinaison des données de l'étude canadienne en contexte réel de soins et des données présentées lors de la précédente évaluation permet de formuler les constats suivants :

- Le nonacog bêta pégol apparaît au moins aussi efficace que ses comparateurs pour prévenir les saignements lorsqu'il est utilisé en prophylaxie.
- Le nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que ses comparateurs pour traiter les saignements perthérapeutiques.
- L'efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol dans la prise en charge des saignements périopératoire est jugée bonne ou excellente.

Force de la preuve : très faible.

5.3. Innocuité

5.3.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation

Sur la base des résultats présentés dans les études cliniques examinées lors de la précédente évaluation, le profil d'innocuité clinique du nonacog bêta pégol a été jugé comparable à celui des FIX de comparaison. Toutefois, des risques potentiels liés au PEG, reconnus lors des études précliniques, sont présents.

L'indication de prophylaxie à long terme chez les moins de 18 ans n'a pas été accordée au nonacog bêta pégol par Santé Canada en raison des risques d'accumulation de PEG dans le cerveau, des risques potentiels que cette accumulation représente ainsi que de la gamme de produits de FIX présentement disponibles au Canada⁶.

5.3.2. Étude canadienne en contexte réel de soins

Aucun événement indésirable n'a été rapporté dans le *Canadian Blood Disorder Registry* à l'occasion de la période d'étude [Matino *et al.*, 2021].

5.3.3. Rapport périodique sur l'innocuité

Le rapport périodique sur l'innocuité fourni par le fabricant indique les événements indésirables survenus lors des études cliniques terminées et en cours ainsi que ceux qui se sont produits après la mise en marché du nonacog bêta pégol. La période de suivi couverte par le rapport se termine le [REDACTED]. Les données postcommercialisation proviennent de 18 pays, et le fabricant estime l'exposition au nonacog bêta pégol à [REDACTED] patients-année. Il est important de noter que les effets indésirables survenus après la mise en marché du produit sont rapportés sur une base volontaire par les patients ou les cliniciens.

Les classifications par disciplines médicales (de l'anglais *System Organ Class* ou SOC) les plus fréquemment rapportées sont [REDACTED]

Un lien avec le nonacog bêta pégol a été établi par l'investigateur ou par le fabricant pour [REDACTED] effets indésirables sévères :

- Trois cas d'inhibitions du FIX, une réaction anaphylactique et une réaction d'hypersensibilité ont été jugées possiblement liées au nonacog bêta pégol par le fabricant et les investigateurs [Chan *et al.*, 2020].
- Un trouble du spectre de l'autisme, un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité et un [REDACTED] ont été

⁶ Santé Canada. Sommaire des motifs de décision - Rebynyn [site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00378> (consulté le 11 août 2021).

évalués comme possiblement liés au nonacog bêta pégol par l'investigateur, mais ils sont peu probables d'après le fabricant [Carcao *et al.*, 2020; Chan *et al.*, 2020].

- Un cas [REDACTED] a été initialement évalué comme peu probable par l'investigateur et le fabricant, mais ce cas a été réévalué comme étant possiblement lié [REDACTED].

Risques importants et potentiels identifiés avant la commercialisation

Le développement d'inhibiteurs du FIX et les réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été identifiés comme des risques importants avant la mise en marché du nonacog bêta pégol [Novo Nordisk Inc., 2020]. Cumulativement, [REDACTED] patients qui n'avaient jamais été exposés au FIX sur [REDACTED] ont développé des inhibiteurs et [REDACTED] réactions allergiques ou d'hypersensibilité sévère ont été rapportées lors d'études cliniques.

Les événements thromboemboliques et l'accumulation de PEG dans le cerveau (plexus choroïde) et dans d'autres tissus ou organes après un traitement à long terme ont été identifiés comme des risques potentiels avant la mise en marché du nonacog bêta pégol. Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté. Pour la classification par disciplines médicales des désordres du système nerveux central, [REDACTED] événements indésirables non sévères ont été rapportés dans des études cliniques ([REDACTED] [REDACTED]). Dans la même classification, [REDACTED] événement indésirable sévère ([REDACTED]) et [REDACTED] événements non sévères ([REDACTED]) ont été rapportés durant la période couverte postcommercialisation.

5.3.4. Perspective des experts

Les experts consultés notent qu'il n'est pas rare que les jeunes adultes hémophiles se présentent en clinique avec des troubles de l'attention, des troubles d'apprentissage ou de l'autisme. Plusieurs facteurs pourraient contribuer au fait que les hémophiles n'aient pas nécessairement une enfance normale. Par exemple, les patients sont plus à risque de faire des hémorragies intracrâniennes, les enfants s'absentent fréquemment de l'école, et le stress vécu par les patients et les parents en raison de la prise en charge de la maladie et de ses complications est important. Les experts notent que l'information présentée dans le rapport relativement au trouble du spectre de l'autisme et au trouble déficitaire de l'attention chez deux enfants est parcellaire ou incomplète et que la causalité est difficile à établir. Les experts notent également que le nombre de patients qui n'ont jamais été traités avec un FIX et ont développé des inhibiteurs est légèrement plus élevé que ce qui est observé dans la pratique clinique au Québec (soit entre 2 et 5 %).

En ce qui concerne les risques potentiels liés à l'accumulation de PEG observée lors des études précliniques avec le nonacog bêta pégol, les experts consultés mentionnent que ce risque est théorique et ne les empêcherait pas de prescrire le produit à leur patient. De plus, certains experts indiquent qu'à ce jour il n'existe aucune maladie clinique connue résultant d'un dysfonctionnement du plexus choroïde. Il est donc difficile d'identifier des événements indésirables neurodéveloppementaux qui pourraient être liés à la prise de nonacog bêta pégol. De plus, ces experts rapportent que l'exclusion des patients de moins de 18 ans dans l'indication de Santé Canada réduit le risque potentiel lié à l'accumulation de PEG.

La combinaison des données du rapport périodique sur l'innocuité, des consultations et des données disponibles lors de la précédente évaluation permet de formuler les constats suivants :

- Le profil de l'innocuité du nonacog bêta pégol est jugé acceptable et il est comparable aux autres options disponibles.
- Les risques potentiels d'accumulation de PEG sont théoriques et peuvent difficilement être liés à des manifestations cliniques connues.

Force de la preuve : faible.

5.4. Qualité de vie

5.4.1. Résumé des résultats d'intérêt de la précédente évaluation

À défaut de comparaison directe avec les FIX comparateurs et puisque les sujets préalablement traités sur demande étaient incorporés à ceux traités en prophylaxie à long terme, il est difficile de formuler des constats relativement à l'impact du nonacog bêta pégol sur la qualité de vie.

5.4.2. Nouvelles données disponibles sur la qualité de vie

Aucune nouvelle donnée sur la qualité de vie n'a été soumise.

À défaut de nouvelles données, l'impact du nonacog bêta pégol sur la qualité de vie des patients ne peut être évalué.

Force de la preuve : très faible.

5.5. Appréciation de la qualité méthodologique

Seule l'étude de Matino a été retenue (voir l'annexe C). Cette étude affiche une qualité méthodologique faible, mais les données présentées ont été jugées pertinentes et ses résultats fiables [Matino *et al.*, 2021]. Les principaux constats méthodologiques de l'étude canadienne en contexte réel de soins sont les suivants :

- Globalement, cette étude est jugée de faible qualité méthodologique.
- Les données recueillies dans le CBDR sont jugées valables et pertinentes. Selon les experts consultés, ce registre est utilisé couramment par les cliniciens du Québec et les données sont validées par le personnel soignant.
- Selon les experts consultés, le fait que la population recrutée soit canadienne et que les données proviennent du CBDR représente un avantage important qui réduit le risque de biais et facilite la transposabilité des résultats à la population du Québec. Ceux-ci ajoutent que la prise en charge de la maladie est relativement homogène à l'échelle du pays.
- Puisque les patients rapportent eux-mêmes leurs saignements au CBDR, certains de ceux-ci ont pu être mal diagnostiqués (par exemple les saignements articulaires). Toutefois, ce biais est constant pour chaque patient pour les deux FIX utilisés tout au long de l'étude de l'étude.
- Le nombre de patients est faible (N = ■■■).
- Selon les experts, les TSA totaux et articulaires pour les patients en traitement prophylactique par FIX à action standard sont réalistes et ressemblent à ce qui est observé au Québec. Ces taux coïncident d'ailleurs avec les TSA d'une cohorte québécoise, publiés en 2021 [Dubé *et al.*, 2021].
- Le suivi de six mois pour le traitement qui précède le nonacog bêta pégol est jugé court. Cependant, c'est habituellement le temps employé pour les études de phase III en hémophilie, selon les experts. Le suivi médian d'un peu plus de deux ans avec prophylaxie par nonacog bêta pégol est adéquat.
- Le choix des TSA est adéquat pour évaluer l'efficacité des FIX. La distinction entre les saignements totaux, spontanés, traumatiques et articulaires est également appropriée.
- L'absence d'analyse statistique comparative est déplorée.
- L'étude est toujours en cours.

L'évaluation de la valeur de l'ensemble de la preuve est présentée à l'annexe E. Bien que l'étude canadienne ait contribué à bonifier l'évaluation de la force de la preuve, celle-ci demeure de niveau très faible pour les résultats sur l'efficacité. L'ajout des données contenues dans le rapport périodique sur l'innocuité ainsi que la consultation d'experts ont permis de faire passer la force de la preuve des données sur l'innocuité de très faible à faible.

5.6. Perspective des parties prenantes

5.6.1. Perspective des groupes d'intérêt

Lors de la réévaluation du nonacog bêta pégol, le fabricant a soumis deux lettres d'appui à l'INESSS, l'une de la part d'un clinicien et l'autre provenant de l'AHCDC (Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada). L'INESSS a également rencontré un neuropathologiste pour clarifier certains enjeux soulevés dans ces lettres. Les principaux éléments issus des lettres et de la rencontre sont les suivants.

- L'absence de barrière hématoencéphalique dans le plexus choroïde pourrait expliquer l'accumulation de PEG par rapport à d'autres structures du cerveau qui présentent cette barrière.
- L'accumulation de PEG se concentre uniquement dans les cellules sécrétoires qui bordent le plexus choroïde. Il est difficile de concevoir que cette accumulation pourrait interférer avec l'activité des neurones dans le parenchyme cérébral.
- L'expérience d'utilisation de concentrés de FIX à demi-vie prolongée (actuellement Rebinyn^{MC}) dans les autres provinces du Canada a amélioré les soins des patients atteints d'hémophilie B, sous forme de taux réduits de saignements perthérapeutiques, d'amélioration de l'observance des régimes prescrits et de satisfaction accrue des patients.
- Les patients atteints d'hémophilie B au Canada et leurs médecins ont indiqué leur enthousiasme face aux avantages offerts par les concentrés de FIX à demi-vie prolongée.

5.7. Autre information clinique pertinente

Il est à noter que la Fédération mondiale de l'hémophilie indique dans ses recommandations les plus récentes⁷ qu'aucun enjeu d'innocuité ne favorise un FIX ou un FVIII à demi-vie prolongée, peu importe le mécanisme employé (PEGylation, fragment Fc, albumine) pour allonger la demi-vie du facteur de coagulation [Srivastava *et al.*, 2020].

⁷ Recommandation 5.3.10, Chapter 5: Hemostatic agents [Srivastava *et al.*, 2020].

6. DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU NONACOG BÊTA PÉGOL

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui ont exercé leur droit de vote sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique du nonacog bêta pégol est reconnue pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence.

Motifs de la position majoritaire

- Le nonacog bêta pégol répond, bien que partiellement, au besoin de santé de la population visée.
- Les données supplémentaires proviennent d'une étude canadienne de faible qualité méthodologique, mais dont la pertinence par rapport au contexte québécois rassure les membres du comité quant à l'efficacité du produit.
- La prophylaxie par nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que celle des FIX comparateurs à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- Le profil de l'innocuité est jugé acceptable et comparable à celui des autres options disponibles.
- Les nouvelles données sur l'innocuité du nonacog bêta pégol ainsi que les analyses des experts consultés rassurent les membres quant au risque théorique lié à l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde.
- Néanmoins, les membres déplorent que le type de devis et les méthodologies employées rendent difficile la comparaison des FIX entre eux.

Motifs de la position minoritaire

- Plusieurs options de traitement à action standard et à action prolongée sont déjà inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.
- L'absence de données comparatives de bonne qualité ne permet pas de conclure à propos de l'efficacité du nonacog bêta pégol.
- L'incertitude associée à l'accumulation potentielle de PEG est propre au nonacog bêta pégol et, par ailleurs, elle est absente avec les FIX comparateurs.
- L'importance du besoin de santé auquel répond le nonacog bêta pégol est jugée faible.

7. VOLET ÉCONOMIQUE

Dans le but d'offrir une analyse le plus près possible de la réalité québécoise, seuls les FIX présentement distribués par Héma-Québec sont considérés. Ces produits sont constitués de BeneFIX^{MC} et Rixubis^{MC}, des FIX à action standard, d'Alprolix^{MC} et Idelvion^{MC}, des FIX à demi-vie prolongée, et d'Immunine^{MC}, un FIX d'origine plasmatisque à action standard.

7.1. Analyse d'efficience

7.1.1. Modèle économique utilisé

Bien qu'une analyse coût-utilité et une analyse coût-conséquences aient été soumises par le fabricant, elles n'ont pas été retenues par l'INESSS. En effet, sans une reconnaissance de la valeur thérapeutique incrémentale du nonacog bêta pégol par rapport aux autres options thérapeutiques actuellement disponibles, le choix de ces devis n'apparaît pas adéquat [Matino *et al.*, 2021; Keep *et al.*, 2018]. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces produits (voir sections 5 et 6), une analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficience du nonacog bêta pégol par rapport aux FIX distribués par Héma-Québec.

À noter que, lors du prochain appel d'offres d'Héma-Québec, il est possible que plusieurs caractéristiques du marché québécois des FIX soient susceptibles de changer, dont celle du prix par unité internationale. Lors des consultations avec les experts, ceux-ci ont évoqué la possibilité d'une levée de la restriction d'accès aux FIX à demi-vie prolongée si le coût de ces derniers, en tenant compte des différences posologiques, ne dépassait pas celui des FIX à action standard. Pour cette raison, tous les FIX présentement distribués par Héma-Québec, qu'ils soient à action standard ou à demi-vie prolongée, ont été considérés dans l'analyse de minimisation des coûts. La perspective employée est celle du ministère québécois de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'horizon temporel n'a aucun impact dans cette analyse en raison de la linéarité des coûts de traitement modélisés; peu importe l'horizon choisi, la proportion des écarts entre les options thérapeutiques est constante. Ainsi, pour chacun des FIX, le coût annuel du traitement prophylactique est évalué, pour les patients de 18 ans ou plus, conformément aux indications reconnues par Santé Canada.

7.1.2. Intrants cliniques et économiques

Le prix des produits, obtenu du MSSS, est le principal paramètre économique d'intérêt. Les posologies sont tirées des monographies officielles de chacun des produits. Notons que, selon les experts consultés, il y a des différences entre la posologie recommandée et l'usage réel des FIX. L'usage des posologies recommandées dans les monographies des produits constitue ainsi une limite lors de l'interprétation des résultats. Les coûts du traitement pour les patients de 18 ans ou plus ont été calculés à partir d'un poids de

83,8 kg, soit la moyenne québécoise pour les hommes adultes, puisque l'indication pour le traitement prophylactique ne concerne que la population adulte et que l'hémophilie touche presque exclusivement le sexe masculin [INSPQ, 2019; Santé Canada, 2015]. Les options thérapeutiques ayant une efficacité et une innocuité similaires, les coûts d'utilisation des ressources médicales ont été exclus, puisque considérés équivalents.

7.1.3. Résultats

Les prix, le nombre d'unités internationales (UI) requis et le détail des calculs pour le coût du traitement prophylactique annuel ainsi que pour le coût du traitement sur demande sont présentés à l'annexe F (tableaux 9 et 10). En tenant compte des restrictions d'accès aux FIX à demi-vie prolongée et du fait qu'un patient atteint d'hémophilie B n'utilisera qu'un seul produit pour la prophylaxie et pour traiter ses saignements, afin d'éviter les complications, l'utilisation exclusive en traitement sur demande n'est pas un usage thérapeutique plausible au Québec. Pour ces raisons, l'analyse de minimisation de coûts présentée au [tableau 5](#) porte sur le traitement prophylactique d'un adulte atteint d'hémophilie B et compare l'usage du nonacog bêta pégol à celui de tous les FIX distribués par Héma-Québec. L'horizon temporel d'un an a été choisi arbitrairement comme base de comparaison.

Tableau 5 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare le nonacog bêta pégol aux FIX inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec pour la prophylaxie

FIX Nom commercial	Prix unitaire*	UI par année†	Coût annuel du traitement‡	Δ coût annuel (vs le FIX à action standard le moins cher)	Δ coût annuel (vs le FIX à demi-vie prolongée le moins cher)
<i>FIX à demi-vie standard</i>					
FIX d'origine plasmatique Immunine ^{MC}	■ \$	174 783 262 174	■	■ \$ à ■ \$	s. o.
Nonacog alfa BeneFIX ^{MC}	■ \$	349 566	■	■	s. o.
Nonacog gamma Rixubis ^{MC}	■ \$	349 566 524 349	■	■ \$ à ■ \$	s. o.
<i>FIX à demi-vie prolongée</i>					
Nonacog bêta pégol Rebiny ^{MC}	■ \$	174 783	■ \$	■ \$	■
Albutrepenonacog alfa Idelvion ^{MC}	■ \$	142 011 136 549	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$
Eftrénonacog alfa Alprolix ^{MC}	■ \$	218 479 254 892	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$	■ \$ ■ \$

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

† Calculé pour un patient d'un poids moyen de 83,8 kg.

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

Abbréviations : Δ : différence, s. o. : sans objet, UI : unité internationale, vs : versus.

7.2. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'hémophilie B. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins québécois. L'information qui a permis d'effectuer l'analyse d'impact budgétaire a été obtenue par l'entremise du MSSS qui, en collaboration avec le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) et Héma-Québec, effectue des prévisions provinciales en produits du système sanguin et par la consultation de cliniciens qui exercent en contexte réel de soins.

7.2.1. Marché des FIX

Selon le registre de prévisions provinciales du MSSS, il est anticipé que plus de ■■■ UI seraient distribuées pour l'année 2019-2020. Entre l'année financière 2012-2013 et l'année financière 2017-2018, la croissance moyenne annuelle s'établit à ■■■ % pour la consommation d'unités internationales de FIX. En additionnant les prévisions par produit et en tenant compte de l'évolution des patients et des modalités de traitement, il a été prévu que plus de ■■■ UI pourraient être distribuées pour la prochaine année, dont ■■■ % seraient des FIX à demi-vie prolongée.

7.2.2. Comparateurs et parts de marché

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire basée sur une projection d'unités internationales à partir des quantités vendues historiquement. Les parts de marché du nonacog bêta pégol proviendraient du nonacog gamma, un produit à action standard. Toutefois, cette hypothèse ne peut être retenue par l'INESSS puisque, dans le contexte actuel de la pratique au Québec pour le traitement des hémophiles, il y a une restriction d'accès aux produits à demi-vie prolongée et que l'usage d'un seul produit pour la prophylaxie et le traitement sur demande est préférentiel, et cela pour diminuer les risques de complication.

À partir du [tableau 2](#), lequel fait état de 83 patients atteints d'hémophilie B ventilés par groupe d'âge et type de traitement, l'analyse d'impact budgétaire réalisée par l'INESSS cible les 43 adultes traités en prophylaxie. Selon les experts consultés, le nombre de ces patients adultes traités avec des FIX à demi-vie prolongée oscillerait entre ■■■ et ■■■ annuellement; la valeur médiane a été retenue pour l'analyse principale, et les valeurs extrêmes de l'intervalle d'utilisateurs ont été employées pour l'analyse de sensibilité déterministe. Les intrants posologiques sont les mêmes que ceux retenus pour l'analyse d'efficacité soit ceux pour le traitement prophylactique extraits des monographies des produits. Les principales hypothèses des deux approches sont résumées dans le [tableau 6](#).

Tableau 6 Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Principales hypothèses	Fabricant	INESSS	Sensibilité : ↑ à ↑↑↑ ↓ à ↓↓↓
<i>Population admissible au traitement</i>			
Projections réalisées à partir de	UI vendues (entre ■ M et ■ M par année)	Patients atteints d'hémophilie B traités en prophylaxie	↓↓
Taux de croissance (sur trois ans)	■ %, ■ % et ■ %	Sans objet	
Ratio de conversion posologique	1 UI nonacog gamma = 0,40 UI nonacog bêta pégol	Sans objet	
Poids d'un adulte	84 kg	83,8 kg	
Poids d'un enfant	40 kg	Sans objet	
Proportion d'UI destinée aux enfants et aux adultes atteints d'hémophilie B	18 % enfants et 82 % adultes	Sans objet	
<i>Marché et traitements comparateurs</i>			
Parts de marché du nonacog bêta pégol (sur trois ans)	37,5 %, 50 % et 50 %	■ (■ %) à ■ (■ %) utilisateurs, annuellement	↓↓↓
<i>Facteurs qui influent sur le coût des traitements</i>			
Prix du nonacog bêta pégol par UI		■ \$	
Prix du nonacog gamma par UI	■ \$	■ \$	
Prix de l'eftrénonacog alfa par UI	Sans objet	■ \$	↓↓

Abréviations : M : million, UI : unité internationale.

7.2.3. Résultats

Selon les différentes hypothèses formulées par l'INESSS, l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer une diminution de coûts d'au moins 100 000 \$ pour chacune des trois premières années, pour un total supérieur à 300 000 \$ dans les conditions de marché actuelles des FIX.

Tableau 7 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du nonacog bêta pégol sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
Héma-Québec	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nombre de personnes	■	■	■	■
IMPACT NET				
Héma-Québec	- 100 595 \$	- 100 595 \$	- 100 595 \$	- 301 784 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, économies les plus faibles ^a			■ \$
	Sur 3 ans, économies les plus élevées ^b			■ \$

a Scénario où le nombre total de personnes utilisant annuellement les FIX à demi-vie prolongée est de ■.

b Scénario où le nombre total de personnes utilisant annuellement les FIX à demi-vie prolongée est de ■.

7.2.4. Analyse de scénarios

L'intervalle d'utilisateurs de FIX à demi-vie prolongée obtenu lors des consultations avec les experts a servi à alimenter les analyses de sensibilité déterministes. Selon celles-ci, il apparaît que le résultat net total sur trois ans varie de ■■ \$ à ■■ \$.

Lors de ces consultations, la possibilité d'une levée de la restriction d'accès aux FIX à demi-vie prolongée a également été mentionnée si, à la conclusion du prochain appel d'offres, le prix unitaire de ceux-ci devenait au moins équivalent à celui d'un FIX à action standard, en tenant compte des différences posologiques. Si ce scénario devait se produire, l'utilisation du nonacog bêta pégol en traitement sur demande pourrait dorénavant être possible. Il est intéressant de noter que, dans ce scénario d'une utilisation élargie du nonacog bêta pégol, son ajout sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* générerait davantage d'économies que dans le scénario principal de l'analyse. Cela s'expliquerait, d'une part, par le fait que le fabricant aurait remporté le prochain appel d'offres en proposant un prix plus concurrentiel que celui des FIX à action standard. Ce nouveau marché hypothétique du FIX pourrait permettre la levée de la restriction d'accès aux FIX à demi-vie prolongée et une utilisation élargie du nonacog bêta pégol par rapport à l'analyse principale. Cela se traduirait par une augmentation de la population admissible au traitement; les économies consécutives à son utilisation seraient donc générées à partir d'un plus grand nombre de patients.

Advenant l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, le remplacement des FIX à demi-vie prolongée par le nonacog bêta pégol pourrait entraîner une diminution des dépenses estimée à 300 000 \$ pour les trois prochaines années.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS

Délibération sur l'ensemble des critères

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'ajouter Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que pour les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B en prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position unanime

- La prophylaxie par nonacog bêta pégol apparaît aussi efficace que celle par FIX à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- Le nonacog bêta pégol présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une option thérapeutique, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres produits à demi-vie prolongée disponibles.
- Le coût du nonacog bêta pégol est [REDACTED] des FIX à action standard pour la prophylaxie et il devrait s'établir à [REDACTED] \$ par unité internationale, soit une diminution de plus de [REDACTED] %, pour être équivalent au prix du FIX à action standard le moins cher.
- Le coût du nonacog bêta pégol est [REDACTED] parmi les FIX à demi-vie prolongée pour la prophylaxie.
- L'ajout du nonacog bêta pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une diminution des coûts de traitement d'environ 300 000 \$ sur trois ans.

Recommandation de l'INESSS sur le nonacog bêta pégol

À la lumière de l'information disponible, l'INESSS recommande d'ajouter Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) ainsi que pour la prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement du nonacog bêta pégol pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable si le coût d'utilisation du nonacog bêta pégol ne surpasse pas celui des FIX à demi-vie prolongée lors du prochain appel d'offres.

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.
- 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.
- Dubé E, Merlen C, Bonnefoy A, Gauthier J, Castilloux JF, Cloutier S, et al. A prospective surveillance study in haemophilia B patients following a population switch to recombinant factor IX (nonacog gamma). *Haemophilia* 2021;27(4):e530-3.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019, Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Québec, Qc : INSPQ; 2019.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: A meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med* 2019;171(8):540-6.
- Keep MV, Hoxer CS, Hemstock M, Groth AV, Knight C. A new modeling approach allowing prediction and comparison of the long-term outcomes of treatments for hemophilia B. *J Comp Eff Res* 2018;7(1):39-48.
- 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*).
- Novo Nordisk Canada. Monographie : Rebinyn®. Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé (nonacog bêta pégol). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042635.PDF.
- 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.
- Office québécois de la langue française (OQLF) et Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada (CRMCC). Fiche terminologique – Hémostase [site Web]. Montréal, Qc : OQLF; 2014. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?ld_Fiche=8388312.

- Santé Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes - Nutrition (ESCC) [site Web]. Ottawa, ON : 2015. Disponible à : http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&Id=201486.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26(Suppl 6):1-158.
- Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WH, 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.



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 

