INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

NOVEMBRE 2017

AVIS

# KOVALTRY[MC] – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE (RECOMBINANT)

Transmission au ministre : 15 septembre 2017
Publication officielle : 14 novembre 2017

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

Québec

# KOVALTRY[MC] – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE (RECOMBINANT)

Transmission au ministre : 15 septembre 2017
Publication officielle : 14 novembre 2017

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.

Chaque produit sanguin a été évalué avec une approche méthodologique qui prend en considération, notamment, les facteurs suivants :

- les indications et l'utilité clinique du produit;
- l'efficacité et la valeur thérapeutique du produit;
- l'innocuité, le mode d'administration et la méthode d'inactivation des pathogènes;
- le coût et les impacts budgétaires.


### Équipe de projet

**Direction**
Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

**Coordination scientifique**
Mariève Simoncelli, B.Pharm., M.Sc.

**Professionnels scientifiques**
Simon Bélanger, M. Sc., MBA
Nina Mombo N'Diaye, Ph.D.
Julie Nieminen, Ph.D.
Guylaine Rouleau, B.Sc. (pharmacie), M.B.A.
Doctorante en pratique pharmaceutique de 1re ligne (Pharm.D.)
Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

**Recherche d'information scientifique**
Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

**Soutien documentaire**
Flavie Jouandon

### Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

**Sous la coordination de**
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**
Josée De Angelis, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-79864-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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). Évaluation d'un produit sanguin stable pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 38p.

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

## Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

## Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés dans cette section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du groupe d'experts:

**M$^{me}$ Suzanne Deschênes Dion** est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

**M$^{me}$ Julie Girard** est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

**D$^{r}$ Benjamin Rioux-Massé** est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

Pour ses travaux d'évaluation du produit sanguin stable Kovaltry[MC], l'INESSS a consulté les membres du comité d'experts sur les produits sanguins stables ainsi que du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions

**GROUPE D'EXPERTS – PRODUITS SANGUINS STABLES**

**Membres**

**M[me] Suzanne Deschênes Dion,** chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

**M. Julie Girard**, chargée technique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Saguenay - Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

**D[re] Marianne Lavoie,** M.D., hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

**D[re] Anne-Sophie Lemay,** M.D., hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

**D[r] Benjamin Rioux-Massé,** M.D., hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

**D[r] Georges-Étienne Rivard,** M.D., hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

**COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION**

**Président**

**D[r] Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D., interniste-intensiviste, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

**Vice-président**

**D[r] Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval

**Membres**

**M[me] Don-Kéléna Awissi**, B. Pharm., M. Sc., BCPS, pharmacienne clinique, Montréal CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont)

**M[me] Rosanna Baraldi**, M. Ps., M.A., Ph. D., professionnelle de recherche, Institut de la statistique du Québec

**D[re] Julie Bergeron**, B. Pharm., M.D., FRCPC, interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

**D[r] Jacques Bouchard**, M.D., C.C.M.F., médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M[me] Marie-France Boudreault**, inf. M. Sc., infirmière clinicienne, programme de nutrition parentérale à domicile, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec)

**M. Marc Desmarais**, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

**D[r] Vincent Gaudreau**, M.D., FRCPC, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M. Bernard Keating**, B. Th., M.A., Ph. D., professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

**D^r Bruno J. L'Heureux**, M.D., CSPQ, médecin de famille, Polyclinique médicale Concorde

**M. Jean Lachaîne**, B. Pharm., Ph. D., pharmacien, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

**M^e Thérèse Leroux**, B. Sc., Ph. D. LL. B., professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

**D^r Jacques Morin**, M.D., M. Sc., FRCPC, gériatre, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

**M. Marc Parent**, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (Hôpital Saint-François d'Assise)

**M. Luc Poirier**, B. Pharm., M. Sc., pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval, (CHUL)

# LISTE DES PRODUITS ANALYSÉS

Kovaltry[MC] - Facteur antihémophilique (recombinant) ..... 2

# KOVALTRY[MC] – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE (RECOMBINANT)

Avis d'évaluation publié le 15 novembre 2017

## SOMMAIRE


L'hémophilie A est une maladie récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations et aux tissus mous.

Kovaltry[MC] (facteur antihémolytique recombinant non modifié, de pleine longueur, produit avec la protéine de choc thermique 70 – HSP70 –) est indiqué pour :

- le traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies;
- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale).

L'innocuité et l'efficacité de Kovaltry[MC] ont été évaluées chez des sujets précédemment traités dans le cadre de trois essais cliniques (LEOPOLD I, LEOPOLD II et LEOPOLD KIDS). Aucune donnée portant sur des patients naïfs n'a été publiée à ce jour.

**Efficacité**

- Chez les patients âgés de plus de 12 ans, le taux annualisé de saignements médian était significativement plus faible dans le groupe « prophylaxie combinée » (moyenne $\pm$ É-T : 4,9 $\pm$ 6,8; n = 59) comparativement au groupe traité sur demande (57,7 $\pm$ 24,6; n = 21; p < 0,0001).
- Chez les patients âgés de 12 ans et moins recevant une prophylaxie avec Kovaltry[MC], le taux annualisé de saignements médian était de 1,90. Ce taux était plus élevé chez les patients âgés de moins de six ans (2,03) que chez ceux âgés de 6 ans et plus (0,93).
- Lors des études du programme LEOPOLD, plus de 93 % des épisodes hémorragiques ont été résolus par l'administration d'une ou deux perfusions de Kovaltry[MC] chez les patients âgés de plus de 12 ans. Ce taux était de 90 % chez les enfants âgés de 12 ans et moins.
- La réponse hémostatique obtenue avec Kovaltry[MC] durant les chirurgies majeures et mineures a été jugée bonne à excellente, aux doses comparables à celles des autres concentrés de facteur VIII et sans complication hémostatique.

**Innocuité**

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-facteur VIII neutralisant ni n'a présenté de réaction d'hypersensibilité. Des fluctuations de la concentration d'anticorps anti-HSP70 ont été observées sans qu'aucun lien avec des symptômes cliniques n'ait été établi. Des effets indésirables graves non reliés au traitement ont été rapportés chez 12 patients. Aucun décès ni aucune hémorragie grave ne sont survenus au cours des études.

**Impact budgétaire**

L'ajout de Kovaltry[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* comme traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies pourrait réduire les coûts en facteurs VIII recombinants d'environ [redacted]$ pour le total des trois premières années.

**Recommandations des organisations d'intérêt**

Le traitement prophylactique utilisant les concentrés de facteur VIII est recommandé pour les individus atteints d'hémophilie A grave, notamment, avant de débuter des activités à risque élevé de blessure et avant d'effectuer des procédures diagnostiques invasives.

# 1 INFORMATION GÉNÉRALE

**Nom commercial du produit** : Kovaltry[MC]

**Nom du demandeur/fabricant :** Bayer Inc.

**Dénomination commune; forme et teneur :** facteur antihémophilique recombinant avec un adaptateur pour flacon; poudre lyophilisée pour solution injectable (250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI/flacon).

**Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada :** 27 janvier 2016

**Date du dernier avis de conformité de Santé Canada :** 27 janvier 2016[1]

**Identification numérique de drogue (DIN) :** 250 UI : 02451441; 500 UI : 02451468; 1 000 UI : 02451476; 2 000 UI : 02451484; 3 000 UI : 02451492

**Date de commercialisation[2] du produit au Canada :**

- 250 UI : 20 juillet 2016
- 500 UI : 6 juillet 2016
- 1 000 UI : 6 juillet 2016
- 2 000 UI : 15 juillet 2016
- 3 000 UI : 18 août 2016

**Mise en garde**

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

**Lecture externe et accompagnement scientifique**

La lecture externe et l'accompagnement scientifique sont des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes et les experts accompagnateurs valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de validation du présent avis, l'experte consultée est :

D[re] Stéphanie Cloutier, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

[1] La dernière version de la monographie du produit est datée du 25 avril 2017.

[2] Date à partir de laquelle le produit a été rendu disponible sur le marché canadien.

# 2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

## 2.1 Composition du produit

Kovaltry[MC] (facteur hémophilique recombinant) est un concentré de facteur VIII recombinant pleine longueur, non modifié, stérile, stable pendant la durée de conservation, purifié et apyrogène. Il se présente sous la forme d'une poudre sans agent de conservation fournie dans un flacon à usage unique avec un adaptateur pour flacon, une seringue préremplie d'un solvant (2,5 ml ou 5 ml d'eau stérile[3] pour préparations injectables) et un dispositif de perfusion stérile (Figure 1) [Bayer, 2017].

**Figure 1 Description du produit Kovaltry[MC]**

Source : Photo fournie par Bayer Inc.

Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI du produit Kovaltry[MC]. L'activité spécifique réelle de Kovaltry[MC], déterminée par dosage chromogénique par rapport à un étalon international de l'Organisation mondiale de la Santé, est d'environ 4 000 UI/mg de protéines. Le pH du produit reconstitué est de 6,6 à 7,0 [Bayer, 2017].

La teneur des excipients est présentée au tableau 1.

**Tableau 1 Liste des excipients après reconstitution de Kovaltry[MC] avec 2,5 ml ou 5 ml d'eau[*]**

| EXCIPIENTS | TENEUR APRÈS RECONSTITUTION |
|---|---|
| Glycine | 2,2 % |
| Sucrose | 1 % |
| Chlorure de sodium | 30 mM |
| Chlorure de calcium | 2,5 mM |
| Histidine | 20 mM |
| Polysorbate 80 | 80 p.p.m. |

Source : [Bayer, 2017[.
Abréviations : [mM] : millimolaire; p.p.m. : partie par million.
* Les concentrations des excipients sont les mêmes pour tous les formats de Kovaltry[MC]

[3] Le volume de remplissage nominal est de 2,5 ml pour les doses nominales de 250 UI, 500 UI et 1 000 UI et de 5,0 ml pour les doses nominales de 2 000 UI et de 3 000 UI.

Selon le fabricant, le produit Kovaltry[MC] ne contient pas de latex[4].

### 2.2 Origine du produit

Kovaltry[MC] est fabriqué à partir de cellules rénales de hamsters nouveau-nés (BHK, de l'anglais, *baby hamster kidney cells*) génétiquement modifiées par l'introduction du facteur VIII humain et du gène de la protéine de choc thermique 70 (HSP70) [Bayer, 2017].

## 3 INDICATION

### 3.1 Indication

Kovaltry[MC] est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A dans les cas suivants :

- traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies;
- maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques;
- gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale).

Kovaltry[MC] ne contient pas de facteur de von Willebrand et n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Bayer, 2017].

**Populations particulières**

**Pédiatrie (< 12 ans)**

Kovaltry[MC] peut être administré aux enfants. L'efficacité et l'innocuité de Kovaltry[MC] ont été étudiées chez 51 enfants âgés de 1 an à 12 ans, ayant déjà été traités. [Bayer, 2017].

**Femmes enceintes ou allaitantes**

Aucune donnée sur l'administration de Kovaltry[MC] pendant la grossesse ou pendant l'allaitement n'a été répertoriée. Kovaltry[MC] ne devrait être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que s'il est clairement indiqué [Bayer, 2017].

**Gériatrie**

Les études cliniques sur Kovaltry[MC] ne comprennent pas de patients âgés de 65 ans et plus. Chez les personnes âgées comme chez tous les patients, la dose doit être individualisée [Bayer, 2017].

### 3.2 Contre-indications et mises en garde

**Contre-indications**

Kovaltry[MC] est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- une hypersensibilité connue aux protéines de souris ou de hamster [Bayer, 2017].

**Mises en garde**

Il est essentiel de confirmer le déficit en FVIII avant de commencer un traitement avec Kovaltry[MC] [Bayer, 2017].

[4] Communication personnelle du fabricant le 16 mai 2017.

## 3.3 Portrait clinique

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il est entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas).

L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays[5].

Dans le plasma humain, le facteur VIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse, le facteur de von Willebrand [Pipe *et al.*, 2016]. Le facteur de von Willebrand permet de stabiliser le facteur VIII et de le protéger de la protéolyse pour ainsi augmenter sa durée de vie en circulation [Terraube *et al.*, 2010]. Le facteur VIII a une demi-vie d'une heure comparativement à 12 heures lorsque 95 % du facteur VIII est lié au FvW [Oldenburg et Albert, 2014].

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A grave inclut le traitement sur demande des épisodes de saignements et la prophylaxie au moyen de facteur VIII de remplacement [Srivastava *et al.*, 2013].

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (voir le tableau 14). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B[6], et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

## 3.4 Avis des agences réglementaires

Kovaltry[MC] est homologué au Canada[7] depuis le 27 janvier 2016, aux États-Unis[8] depuis le 16 mars 2016 et en Europe[9] depuis le 18 février 2016. Les indications approuvées par les agences réglementaires de ces pays sont présentées au tableau 2.

---

[5] Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'hémophilie. Disponible à : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf (consulté le 11 janvier 2017).

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

[7] Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web]. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp (consulté le 8 mai 2017).

[8] Food and Drug Administration (FDA). March 15, 2016 Approval Letter - Kovaltry. Disponible à : https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm491116.htm (consulté le 6 avril 2017).

[9] European Medicines Agency (EMA). Kovaltry [site Web]. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003825/human_med_001959.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 6 avril 2017).

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

| AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE) | INDICATIONS ACTUELLES |
|---|---|
| Santé Canada<br>(27 janvier 2016) | Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A dans les cas suivants :<br>▪ Traitement systématique pour la prévention et la réduction de la fréquence des hémorragies;<br>▪ Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques;<br>▪ Gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale). |
| FDA<br>(15 mars 2016) | Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour :<br>▪ Traitement sur demande et contrôle des épisodes de saignements;<br>▪ Gestion périopératoire des saignements;<br>▪ Prophylaxie de routine afin de réduire la fréquence des épisodes de saignements. |
| EMA<br>(18 février 2016) | Pour le traitement et la prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII de coagulation) et pour la gestion périopératoire des saignements.<br>Kovaltry$^{MC}$ peut être utilisé pour tous les groupes d'âges. |

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

## 3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

Par ailleurs, aucune recommandation définitive pour la poursuite de la prophylaxie à l'âge adulte n'a été émise par ce groupe de travail [Srivastava *et al.*, 2013].

Le groupe de travail du Conseil nordique d'hémophilie [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

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

# 4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Kovaltry[MC] est produit dans une lignée cellulaire de hamster nouveau-né cultivée sans l'ajout de substances d'origine humaine ou animale. Pour assurer l'innocuité virale du produit, le procédé de fabrication comporte des étapes d'élimination virale spécifiques qui comprennent une inactivation virale par détergent et une filtration à travers un filtre de 20 nm pour l'élimination des virus et des agrégats protéiques possibles [Bayer, 2017].

Les résultats du processus d'inactivation virale sont présentés au tableau 3.

**Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation virale dans la fabrication de Kovaltry[MC]**

| ÉTAPES DU PROCESSUS | RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE ($LOG_{10} \pm$ IC95 %) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ÂGE DU DISPOSITIF | VIRUS ENVELOPPÉS | | VIRUS NON ENVELOPPÉS | |
| | | VXLMu | VPR | PVP | REO-3 |
| Membrane d'adsorption | Neuf<br>61 cycles* | $2{,}02 \pm 0{,}21$<br>$1{,}36 \pm 0{,}35$ | $1{,}25 \pm 0{,}23$<br>n.d. | n.d.<br>n.d. | $0{,}37 \pm 0{,}22$†<br>n.d. |
| Traitement chimique | n.a. | $4{,}89 \pm 0{,}44$ | $\geq 5{,}60 \pm 0{,}10$ | n.a. | n.a. |
| Chromatographie d'immunoaffinité | Neuf<br>104 cycles* | $4{,}02 \pm 0{,}23$<br>$1{,}32 \pm 0{,}22$ | $\geq 4{,}76 \pm 0{,}16$<br>$2{,}87 \pm 0{,}28$ | $0{,}77 \pm 0{,}34$†<br>$1{,}09 \pm 0{,}40$ | $2{,}76 \pm 0{,}39$<br>$2{,}97 \pm 0{,}47$ |
| Chromatographie d'affinité métallique | Neuf<br>104 cycles* | $1{,}07 \pm 0{,}20$<br>$1{,}03 \pm 0{,}20$ | n.d.<br>$5{,}76 \pm 0{,}59$ | n.d.<br>n.d. | n.d.<br>n.d. |
| Nanofiltration (pores de 20nm) | Neuf<br>(usage unique) | $\geq 5{,}12 \pm 0{,}16$ | $\geq 6{,}38 \pm 0{,}19$ | $\geq 6{,}13 \pm 0{,}15$ | $\geq 5{,}97 \pm 0{,}15$ |
| **Réduction totale** | Neuf<br>Plusieurs cycles<br>($n \geq 61$) | $\geq 17{,}12 \pm 0{,}60$<br>$\geq 13{,}72 \pm 0{,}66$ | $\geq 17{,}99 \pm 0{,}35$<br>$\geq 20{,}61 \pm 0{,}69$ | $\geq 6{,}13 \pm 0{,}15$<br>$\geq 7{,}22 \pm 0{,}43$ | $\geq 8{,}73 \pm 0{,}42$<br>$\geq 8{,}94 \pm 0{,}49$ |

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

Abréviations : n.d. : non déterminé; PVP : parvovirus porcin (en anglais, *porcine parvovirus)*; REO-3 : virus REO de type 3; VPR : virus de pseudo-rage (en anglais, *pseudorabies virus*); VXLMu : virus xénotropique de la leucémie murine (de l'anglais, *xenotropic murine leukemia virus*).

* Un cycle est ajouté au nombre de cycles avant usage pour les études d'élimination virale.

† Non inclus dans le calcul de la réduction totale.

# 5 ENTREPOSAGE

## 5.1 Stabilité et conservation

Kovaltry[MC] doit être conservé au réfrigérateur (à une température entre 2°C et 8°C). La poudre lyophilisée peut se conserver à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une période continue de 12 mois. Si le produit est conservé hors du réfrigérateur, il pourra être utilisé pendant 12 mois après la date où le flacon a été sorti du réfrigérateur ou jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette, selon la première des deux dates. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, il ne peut être réfrigéré de nouveau.

**Stabilité après reconstitution**

La solution reconstituée doit être utilisée dans les trois heures suivant la reconstitution. Le flacon est à usage unique. Toute solution restante doit être jetée [Bayer, 2017].

### 5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons de Kovaltry[MC] doivent être protégés de la lumière et ne doivent pas être congelés. La poudre lyophilisée ne doit être sortie de la boîte qu'au moment de l'emploi. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, il ne peut être réfrigéré de nouveau [Bayer, 2017].

## 6 ADMINISTRATION

### 6.1 Posologie et méthode d'administration

Kovaltry[MC] doit être administré par voie intraveineuse. La posologie doit être déterminée en fonction des besoins du patient, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, de la gravité du déficit en facteur VIII, de la présence d'inhibiteurs et du taux de facteur VIII visé. On peut mesurer le taux de facteur VIII tout au long du traitement. Il peut être nécessaire d'administrer une dose de Kovaltry[MC] plus élevée que la dose calculée afin d'obtenir des résultats cliniques satisfaisants [Bayer, 2017].

Les posologies présentées ci-dessous sont données à titre indicatif et sont fondées sur les essais cliniques [Bayer, 2017].

**Prophylaxie**

Chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans), la dose recommandée pour la prophylaxie systématique est de 20 UI à 40 UI de Kovaltry[MC] par kilogramme de poids corporel deux ou trois fois par semaine. Chez les enfants âgés de 12 ans et moins, la dose recommandée est de 20 UI à 50 UI de Kovaltry[MC] par kilogramme de poids corporel deux fois par semaine, trois fois par semaine ou tous les deux jours, selon les besoins individuels [Bayer, 2017].

**Calcul de la dose requise**

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

$$\text{Dose nécessaire (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation désirée du taux de FVIII (\% de la normale)} \times 0{,}5\ \text{(UI/kg)}$$

$$\text{Augmentation théorique du taux de FVIII (\% de la normale)} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times \frac{2}{\text{(UI/dl par UI/kg)}}$$

Abréviations : dl : décilitre; FVIII : facteur VIII; kg : kilogramme; UI : unité internationale.

La dose unitaire habituelle est de 10 UI/kg à 30 UI/kg de poids corporel. On recommande des doses plus élevées en cas d'hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital. Dans

certaines circonstances, une dose supérieure à la dose calculée peut être nécessaire, surtout dans le cas de la dose initiale [Bayer, 2017]. Les posologies recommandées pour le traitement des épisodes hémorragiques et lors des interventions chirurgicales sont présentées au tableau 4.

**Tableau 4 Posologies recommandées selon les situations cliniques**

| SITUATIONS CLINIQUES / TYPES DE PATIENTS | TAUX DE FVIII REQUIS (%) | FRÉQUENCE DES DOSES | DURÉE DU TRAITEMENT |
|---|---|---|---|
| ***HÉMORRAGIE*** | | | |
| Légère* | 20 à 40 % | Une perfusion toutes les 12 à 24 heures | Au moins un jour jusqu'à ce que l'hémorragie cesse ou que l'hémostase soit assurée. |
| Modérée ou grave† | 30 à 60 % | Une perfusion toutes les 12 à 24 heures | Pendant trois ou quatre jours ou plus jusqu'à ce que les hémorragies cessent. |
| Menaçant le pronostic vital | 60 à 100 % | Une perfusion toutes les 8 à 24 heures | Jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de risque. |
| ***PRISE EN CHARGE PÉRIOPÉRATOIRE*** | | | |
| Chirurgie mineure (dont extraction dentaire) | 30 à 60 % | Une perfusion toutes les 24 heures | Pendant au moins un jour jusqu'à ce que l'hémostase soit assurée. |
| Chirurgie majeure‡ | 80 à 100 % | Une perfusion toutes les 8 à 24 heures | Jusqu'à ce que la plaie soit bien cicatrisée, puis poursuite du traitement pendant au moins sept autres jours pour que le taux de FVIII demeure entre 30 et 60 % (UI/dl) |

Source : [Bayer, 2017].

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

* : hémarthrose précoce, hémorragie légère des muscles ou de la cavité buccale.

†: hémarthrose hémorragique musculaire ou hématome plus étendu.

‡: Avant et après l'intervention.

## 6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Kovaltry[MC] doit être administré dans les trois heures suivant la reconstitution. Avant d'administrer toute préparation parentérale, il faut s'assurer qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle n'est pas décolorée, et qu'elle est reconstituée dans des conditions aseptiques [Bayer, 2017].

Kovaltry[MC] avec un adaptateur pour flacon est un système sans aiguille qui permet de prévenir les piqûres accidentelles pendant la reconstitution. L'emploi du dispositif de perfusion fourni est préconisé pour réduire au minimum les pertes liées à l'adsorption et à la rétention de liquide. On doit administrer la perfusion de Kovaltry[MC] pendant plusieurs minutes, la vitesse de perfusion devant être déterminée en fonction du niveau de confort du patient. Kovaltry[MC] ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux [Bayer, 2017].

Kovaltry[MC] peut être administré au moyen d'un dispositif de perfusion sans filtre, puisque la solution est filtrée au moment de la reconstitution avec l'adaptateur pour flacon [Bayer, 2017].

Il est à noter que lors des essais cliniques réalisés au cours du programme LEOPOLD, les doses de Kovaltry[MC] administrées aux patients dont les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés par le dosage en un temps étaient 20 % à 25 % plus élevées que celles administrées lorsque le dosage chromogénique a été utilisé.

**Surveillance et examens de laboratoire**

Il est fortement recommandé qu'une surveillance étroite du traitement par une analyse de la coagulation soit réalisée pour confirmer l'atteinte et le maintien des taux de facteur VIII voulus, et ce, particulièrement en cas de chirurgie majeure [Bayer, 2017].

Comme c'est le cas avec les autres facteurs VIII recombinants, la fréquence cardiaque du patient doit être déterminée avant et pendant l'administration de Kovaltry[MC]. En cas d'augmentation marquée du pouls, il faut réduire la vitesse de perfusion ou interrompre temporairement l'administration, ce qui permettra la disparition rapide des symptômes [Bayer, 2017].

Si la dose calculée ne permet pas d'obtenir le taux de FVIII visé, ou si l'hémorragie ne cesse

pas après l'administration de la dose calculée, il y a lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur circulant. Sa présence doit être confirmée et son taux mesuré au moyen des épreuves de laboratoire voulues. En présence d'un inhibiteur, la dose nécessaire de FVIII recombinant est extrêmement variable et ne peut être déterminée qu'en fonction de la réponse clinique au traitement [Bayer, 2017].

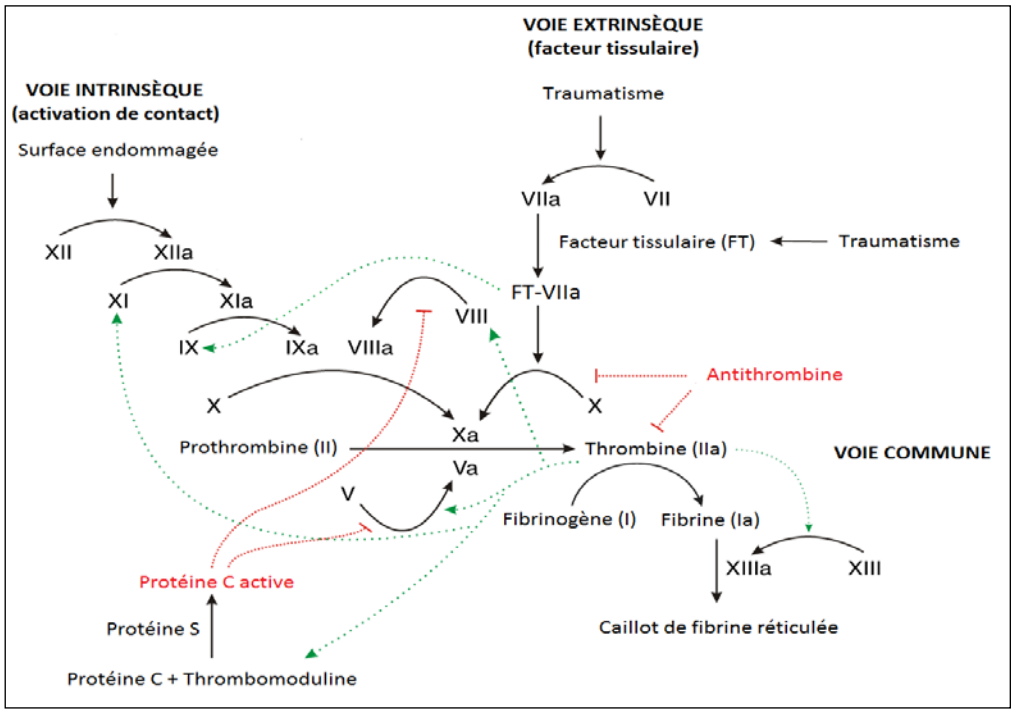
# 7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 2. Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement[10].

[10] Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

**Figure 2 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine**




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

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

Kovaltry[MC] est une protéine recombinante humaine de pleine longueur, non modifiée, de 330 à 360 kDa et ayant la même séquence que le facteur VIII recombinant formulé avec du sucrose, Kogenate[MC]FS (de Bayer Inc.) [Garger *et al.*, 2017]. Elle est coproduite avec la protéine de choc thermique 70 (HSP70) qui favorise un repliement adéquat de Kovaltry[MC] [Bayer, 2017]. Il agit selon le même mécanisme que la molécule endogène. Après activation, Kovaltry[MC] forme un complexe avec le facteur IX activé (IXa), ce qui mène à l'activation du facteur X et entraîne ultérieurement la création d'un caillot de fibrine qui favorise la coagulation.

## 7.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry[MC] proviennent principalement de trois études cliniques, LEOPOLD I (Long-term Efficacy Open-label Program in severe hemOphiLia A Disease), LEOPOLD II et LEOPOLD KIDS menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1 %) et n'ayant aucun antécédent d'inhibiteurs de facteur VIII :

- LEOPOLD I est un essai clinique, ouvert, croisé et international réalisé en quatre parties chez des adultes et des adolescents.
  - La partie A est une étude pharmacocinétique de phase I à dose unique de 50 UI/kg;
  - la partie B est une étude de phase II/III évaluant l'efficacité et l'innocuité de Kovaltry[MC] administré en traitement prophylactique deux ou trois fois par

semaine à raison de 20 UI/kg à 50 UI/kg durant six mois pour chaque méthode de détermination de l'activité;
    - la partie C évalue l'efficacité et l'innocuité périopératoire de Kovaltry[MC];
    - et la partie D est une étude de prolongation durant laquelle les patients sont suivis jusqu'à leur deuxième année de traitement prophylactique, ponctuel et périopératoire [Saxena *et al.*, 2016; Shah *et al.*, 2015].
- LEOPOLD II est un ECR, ouvert et international comparant l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prophylactique à celles d'un traitement sur demande chez des adultes et des adolescents.
- LEOPOLD KIDS est une étude internationale, ouverte de phase III qui évalue l'efficacité et l'innocuité de Kovaltry[MC] chez des enfants, qu'ils soient préalablement traités (partie A) ou naïfs (partie B) [Shah *et al.*, 2015].

Les études LEOPOLD incluent des patients âgés de 12 ans à 65 ans (LEOPOLD I et II) et des enfants âgés de 12 ans et moins (LEOPOLD KIDS), ayant respectivement cumulé au moins 150 et 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII. L'article de Shah et ses collaborateurs [Shah *et al.*, 2015] résume les résultats des études pharmacocinétiques réalisées au cours de ces trois essais cliniques. De plus, une étude rapportant les résultats d'une sous-analyse des données selon l'ethnicité et un essai clinique croisé comparant la pharmacocinétique de Kovaltry[MC] à celle d'un autre concentré de facteur VIII sont présentés [Fujii *et al.*, 2017; Shah *et al.*, 2016]. D'autres données sont également disponibles dans la monographie du produit [Bayer, 2017]. Finalement, deux études analysant l'impact de l'approche méthodologique utilisée pour caractériser le profil pharmacocinétique de Kovaltry[MC] sont également présentées [Garmann *et al.*, 2017; Kitchen *et al.*, 2016].

Les paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry[MC] ont été comparés à ceux de Kogenate[MC] FS suite à l'administration séquentielle d'une seule dose de 50 UI/kg de l'un et l'autre des facteurs VIII séparée par une période de transition d'au moins trois jours (LEOPOLD I, partie A, n = 26). D'autres évaluations pharmacocinétiques ont été effectuées après 6 mois à 12 mois de traitement prophylactique avec Kovaltry[MC] dans un sous-groupe de patients (LEOPOLD I, partie B). Des données pharmacocinétiques ont également été obtenues suite à l'administration d'une seule dose de Kovaltry[MC] (50 UI/kg) chez quatre et 15 patients des études LEOPOLD II et LEOPOLD KIDS (partie A), respectivement. Des échantillons de sang ont été prélevés avant la perfusion et à neuf intervalles de temps préétablis allant jusqu'à 48 heures suivant la perfusion dans les études LEOPOLD I et II, et à quatre intervalles de temps allant jusqu'à 24 heures suivant la perfusion dans l'étude LEOPOLD KIDS. L'activité de Kovaltry[MC] et celle de Kogenate[MC] FS ont été déterminées par dosage chromogénique et par dosage chronométrique en un temps. Les données ont été analysées afin de statuer sur la non infériorité de Kovaltry[MC] par rapport à Kogenate[MC] FS [Shah *et al.*, 2015]. Les forces et les faiblesses des études retenues sont présentées dans l'annexe A.

**Étude LEOPOLD I (parties A et B)**

L'étude LEOPOLD I (partie A) a été menée auprès de 26 patients âgés de 12 ans à 61 ans (âge médian de 29,5 ans). La comparaison des différents paramètres pharmacocinétiques montre que l'aire sous la courbe, le temps de demi-vie et le temps de résidence moyen de Kovaltry[MC] sont significativement plus élevés qu'avec Kogenate[MC] FS et la clairance

significativement plus faible, quelle que soit la méthode de détermination de l'activité du facteur VIII utilisée. Les résultats obtenus par les deux méthodes de dosage étant similaires, seuls les paramètres déterminés selon le dosage en un temps sont présentés au tableau 5.

Les valeurs de la concentration maximale et du volume de distribution à l'équilibre sont comparables entre les deux molécules. Les intervalles de confiance à 90 % des rapports entre les valeurs moyennes de la concentration maximale et l'aire sous la courbe se situent dans l'intervalle d'équivalence de 80 % à 125 %. Les auteurs ont donc conclu à la non infériorité de Kovaltry[MC] par rapport à Kogenate[MC] FS. Par ailleurs, les paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry[MC] après une prophylaxie systématique pour une période de 6 à 12 mois sont restés comparables [Shah *et al.*, 2015].

**Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry[MC] et de Kogenate[MC] FS (50 UI/kg) chez des patients âgés de 12 ans à 62 ans atteints d'hémophilie A grave**

| PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES | MOYENNE GÉOMÉTRIQUE (% CV) | | RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (IC95 %) VALEUR DE P |
|---|---|---|---|
| | KOGENATE[MC] FS * (n = 26) | KOVALTRY[MC] (n = 26) | |
| $C_{max}$ (UI/dl) | 101,3 (19,9) | 96,6 (18,8) | 0,95 (0,86 à 1,05) 0.33 |
| ASC (h x UI/dl) | 1 175,7 (39,2) | 1 397,5 (37,9) | 1,19 (1,12 à 1,27) <0,0001 |
| $t_{1/2}$ (heures) | 12,2 (24,9) | 13,4 (26,0) | 1,10 (1,02 à 1,17) 0,011 |
| TRM (heures) | 16,1 (27,6) | 18,4 (28,6) | 1,14 (1,07 à 1,21) 0,0001 |
| CL (dl/h/kg) | 0,043 (39,2) | 0,036 (37,9) | 0,84 (0,79 à 0,90) <0,0001 |
| $V_{éq}$ (dl/kg) | 0,69 (27,7) | 0,66 (21,8) | 0,96 (0,87 à 1,06) 0,38 |

Sources : [Bayer, 2017; Shah *et al.*, 2015].

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; $C_{max}$ : concentration maximale; CV : coefficient de variation; dl : décilitre; IC : intervalle de confiance; kg : kilogramme; $t_{1/2}$ : temps de demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; $V_{éq}$ : volume de distribution à l'état d'équilibre.

* : Produit non disponible au Québec.

### Étude LEOPOLD KIDS (partie A)

L'étude LEOPOLD KIDS partie A incluait 15 enfants âgés de 2 ans à 11 ans (âge médian de 7 ans) [Shah *et al.*, 2015]. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés selon le dosage chromogénique sont présentés au tableau 6. Les auteurs ont conclu que les valeurs de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe sont plus faibles chez les enfants comparativement aux adultes et aux adolescents. Par ailleurs, bien que la taille de l'échantillon soit faible, le temps de demi-vie est jugé comparable entre les enfants, les adultes et les adolescents [Shah *et al.*, 2015].

**Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry[MC] (50 UI/kg) chez des patients âgés de 12 ans et moins atteints d'hémophilie A grave**

| PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES | MOYENNE GÉOMÉTRIQUE (% CV) | |
|---|---|---|
| | DE 1 AN À MOINS DE 6 ANS (n = 4) | DE 6 ANS À 12 ANS (n = 10) |
| $C_{max}$ (UI/dl) | 74,2 (40,5)* | 79,8 (23,5) |
| ASC (h x UI/dl) | 1 334,3 (29,4) | 1 155,4 (34,7) |
| $t_{1/2}$ (heures) | 11,8 (27,0) | 11,9 (16,6) |
| TRM (heures) | 17,3 (24,9) | 17,6 (15,5) |
| CL (dl/h/kg) | 0,04 (25,1) | 0,04 (34,8) |
| $V_{éq}$ (dl/kg) | 0,64 (20,6) | 0,76 (28,6) |

Source : [Bayer, 2017].

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; Cmax : concentration maximale; CV : coefficient de variation; dl : décilitre; IC : intervalle de confiance; kg : kilogramme; t1/2 : temps de demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; Véq : volume de distribution à l'état d'équilibre.

* Mesure faite sur cinq patients.

### Récupération différentielle

L'analyse de l'ensemble des données recueillies sur la récupération *in vivo,* mesurée par dosage en un temps et par dosage chromogénique, auprès d'adultes et d'adolescents préalablement traités, indique qu'il y a une augmentation médiane de l'activité du facteur VIII (FVIII:C) supérieure à 2 UI/dl par UI de Kovaltry[MC] par kilogramme de poids corporel tant par le dosage chromogénique que par le dosage en un temps [Bayer, 2017]. Les données obtenues selon les deux types de dosage sont présentées au tableau 7.

**Tableau 7 Récupération *in vivo* de Kovaltry[MC] chez des patients âgés de 0 à 65 ans atteints d'hémophilie A grave ayant déjà été traités**

| RÉCUPÉRATION *IN VIVO* (UI/dl PAR UI/kg) | ÉTUDES | | | |
|---|---|---|---|---|
| | LEOPOLD I | LEOPOLD II | LEOPOLD KIDS | |
| | 12 ANS À 65 ANS (n = 59) | 12 ANS À 65 ANS (n = 56) | 1 AN À MOINS DE 6 ANS (n = 24) | 6 ANS À 12 ANS (n = 25) |
| Dosage en un temps<br>Médiane (Étendue) | 2,2 (1,1 à 3,1) | 2,1 (1,2 à 2,1) | n.d. | n.d. |
| Dosage chromogénique<br>Médiane (Étendue) | 2,5 (0,2 à 4,6) | 2,1 (0,7 à 3,0) | 1,6 (0,7 à 2,5) | 1,7 (0,6 à 2,7) |
| Q1; Q3 | 2,1; 2,8 | 1,7; 2,4 | 1,3; 1,9 | 1,4; 2,0 |

Source : [Bayer, 2017].

Abréviations : dl : décilitre; kg : kilogramme; Q1 : premier quartile (25 % des patients); Q3 : troisième quartile (75 % des patients); n.d. : non disponible; UI : unité internationale.

**Profil pharmacocinétique selon l'ethnicité**

Au cours des trois essais cliniques du programme LEOPOLD, des données pharmacocinétiques ont été obtenues chez quatre patients japonais et six patients chinois et ont été comparées à celles de 35 patients non asiatiques dont 32 étaient d'origine caucasienne. Selon les auteurs, les paramètres pharmacocinétiques mesurés par dosage chromogénique sont comparables entre les deux groupes de patients [Shah *et al.*, 2015]. Une autre analyse comparant les données pharmacocinétiques de l'étude LEOPOLD II issues de quatre patients japonais à celles de 26 patients non japonais mène à la même conclusion [Fujii *et al.*, 2017]. Notons que pour ces deux sous-analyses, l'échantillon du groupe à l'étude est plus faible que celui du groupe de comparaison et que la nature des tests statistiques utilisés n'est pas précisée.

**Autres considérations pharmacocinétiques**

Garmann et ses collaborateurs [2017] ont publié une étude portant sur la modélisation des paramètres pharmacocinétiques de Kovaltry$^{MC}$, fondée sur les données issues des trois études du programme LEOPOLD (pharmacocinétique de population). Au total, 1 535 mesures, réalisées avec l'essai chromogénique sur 183 patients âgés de 1 an à 61 ans (dont 27,9 % étaient âgés de moins de 12 ans), ont été analysées. La limite de détection du test étant de 1,5 UI/dl, 16,5 % des mesures obtenues 48 heures après la perfusion de Kovaltry$^{MC}$ étaient inférieures à cette valeur seuil, ce qui, selon les auteurs, n'est pas une situation inhabituelle dans les études de pharmacocinétique sur les produits de facteur VIII. Le modèle utilisé par les auteurs pour caractériser la pharmacocinétique de Kovaltry$^{MC}$ est à deux compartiments. Les auteurs ont conclu que le fait d'exclure les valeurs inférieures au seuil de détection entraînait un biais de surestimation de la demi-vie du facteur VIII et du temps durant lequel l'activité du facteur VIII est au moins égale à la valeur seuil visée par le traitement. Sur le plan clinique, cela pourrait se traduire par des cas de dosage sous-thérapeutique chez certains patients. Ce modèle de pharmacocinétique de population montre également une corrélation non linéaire entre le poids maigre et la clairance plasmatique (0,6; IC95 % de 0,45 à 0,75) et une relation presque linéaire entre le poids maigre et le volume de distribution centrale (0,95; IC95 % de 0,89 à 1,02). Pour les personnes maigres et obèses, le calcul de la dose en fonction du poids maigre serait plus approprié que le poids corporel, selon ce modèle. [Garmann *et al.*, 2017].

Une compilation des données issues de 121 patients des études LEOPOLD I et LEOPOLD II, montre que le taux de récupération *in vivo* mesuré selon le dosage chromogénique ou celui à un temps donne des résultats similaires lorsque la courbe standard est réalisée avec des échantillons plasmatiques [Kitchen *et al.*, 2016]. En effet, le ratio de la récupération mesurée par dosage chromogénique sur la récupération mesurée par dosage en un temps est de 1,05 avec un standard plasmatique et d'environ 0,90 avec un standard de facteur VIII recombinant. Par ailleurs, pour un type de dosage donné (chromogénique ou à un temps), les valeurs de récupération obtenues avec le standard recombinant sont plus élevées que celles obtenues avec un standard plasmatique. Aussi, les auteurs recommandent-ils l'usage de standards plasmatiques, quelle que soit la méthode de dosage utilisée afin de ne pas surestimer les valeurs de récupération *in vivo* [Kitchen *et al.*, 2016].

# 8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité de Kovaltry[MC] ont été évaluées au cours des trois études du programme LEOPOLD présentées à la section 7 [Kitchen *et al.*, 2016; Ljung *et al.*, 2016; Saxena *et al.*, 2016; Kavakli *et al.*, 2015]. Une autre étude présente les résultats d'une sous-analyse des données selon l'ethnicité [Fujii *et al.*, 2017]. Les forces et les faiblesses des études retenues sont présentées dans l'annexe A.

## 8.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des hémorragies aigües

**Étude LEOPOLD I (adolescents et adultes)**

La partie B de cette étude comprenait 62 patients de sexe masculin âgés de 12 ans à 61 ans (âge médian de 30 ans) qui ont reçu un traitement prophylactique à raison de 20 UI/kg à 50 UI/kg de Kovaltry[MC] administré deux à trois fois par semaine. Les patients ont été assignés à deux groupes de la manière suivante : 30 et 32 patients ont d'abord reçu pendant six mois des doses de Kovaltry[MC] mesurées selon le dosage chromogénique de la pharmacopée européenne (CS/EP, *chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia,* en anglais) et selon le dosage chromogénique ajusté au dosage en un temps (CS/ADJ, *chromogenic substrate assay adjusted to one-stage assay,* en anglais), respectivement. Les deux groupes ont ensuite été inversés pour une autre période de six mois [Saxena *et al.*, 2016].

Les patients ont été répartis dans deux groupes de traitement : 18 patients ont reçu leur prophylaxie deux fois par semaine et 44 patients l'ont reçue trois fois par semaine. La médiane des doses nominales de Kovaltry[MC] par perfusion pour les traitements prophylactique ou sur demande était respectivement de 31,2 UI/kg (étendue : 20,6 UI/kg à 43,4 UI/kg) et de 28,6 UI/kg (étendue : 12,9 UI/kg à 54,3 UI/kg). Les doses nominales étaient comparables durant les périodes CS/EP et CS/ADJ. Notons que les patients traités deux fois par semaine étaient plus âgés, avaient déjà bénéficié d'une prophylaxie et présentaient moins de complications articulaires et d'épisodes hémorragiques durant les 12 mois précédant l'étude, comparativement aux patients qui ont été traités trois fois par semaine.

Le critère d'efficacité principal était le taux annualisé de saignements, tout type de saignement confondu, et les critères secondaires incluaient le nombre annuel d'épisodes de saignements spontanés, traumatiques et articulaires ainsi que le nombre de perfusions par saignement. Les résultats sont présentés au tableau 8.

**Tableau 8 Taux annualisé de saignements chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints d'hémophilie A grave, traités avec Kovaltry[MC]**

| | PÉRIODE CS/EP (n = 62) | PÉRIODE CS/ADJ (n = 61) | COMBINÉ (n = 62) |
|---|---|---|---|
| Nombre total de saignements / an<br>Moyenne ± É-T<br>Médiane (Q1; Q3) | <br>3,5 ± 5,3<br>1,9 (0; 4,4) | <br>4,1 ± 6,2<br>1,9 (0; 7,3) | <br>3,8 ± 5,2<br>1,0 (0; 5,1) |
| Nombre de saignements spontanés / an<br>Moyenne ± É-T<br>Médiane (Q1; Q3) | <br>2,0 ± 3,6<br>0 (0; 3,0) | <br>2,9 ± 4,6<br>0 (0; 3,9) | <br>2,5 ± 3,5<br>1,0 (0; 3,9) |
| Nombre de saignements traumatiques / an<br>Moyenne ± É-T<br>Médiane (Q1; Q3 | <br>1,3 ± 3,5<br>0 (0; 0) | <br>1,3 ± 4,0<br>0 (0; 0) | <br>1,3 ± 3,6<br>0 (0; 1,0) |
| Nombre de saignements articulaires / an<br>Moyenne ± É-T<br>Médiane (Q1; Q3 | <br>2,8 ± 5,0<br>0 (0; 3,9) | <br>3,3 ± 5,4<br>1,8 (0; 4,0) | <br>3,1 ± 4,7<br>1,0 (0; 3,0) |

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

Abréviations : CS/ADJ : dosage chromogénique ajusté pour le dosage en un temps; CS/EP : dosage chromogénique de la pharmacopée européenne; É-T : écart-type; Q1 : premier quartile (25 % des patient)s; Q3 : troisième quartile (75 % des patients).

Au cours de la première année de l'étude, 45 des 62 patients ont connu 236 épisodes hémorragiques dont 153 (65 %) étaient spontanés, 79 (34 %) d'origine traumatique et quatre (2 %) n'ont pas nécessité de traitement. Dans 81 % des cas, les saignements ont eu lieu au niveau des articulations. Il n'y eu aucune hémorragie grave; 86 % des épisodes de saignements se sont résorbés avec un maximum de deux perfusions. Dans un sous-groupe de 55 patients de l'étude de prolongation, le taux médian de saignements annualisé est resté à 2,0 au cours des deux années de suivi soit en moyenne (Q1; Q3) 2: 4,2 (0; 6,1) pour l'année 1 et 3,7 (0; 5,2) pour l'année 2. Le nombre de jours d'exposition était de 157 jours (étendue de 105 à 178) durant l'année 1 et de 154 jours (étendue de 10 à 192) durant l'année 2.

Les auteurs ont conclu que la prévention et le traitement d'épisodes hémorragiques avec Kovaltry[MC] étaient efficaces chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave. De plus, ils indiquent que les deux types de dosage (CS/EP et CS/ADJ) peuvent être réalisés pour suivre les niveaux d'activité du facteur VIII au cours du traitement [Saxena *et al.*, 2016].

**Étude LEOPOLD II (adolescents et adultes)**

L'étude LEOPOLD II randomisée croisée visait à comparer l'efficacité de Kovaltry[MC] administré en traitement prophylactique comparativement à un traitement sur demande, chez les patients atteints d'hémophile A grave. Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, être âgés d'au moins 12 ans et ne pas avoir reçu de prophylaxie régulière d'une durée de plus de six mois au cours des cinq années précédant l'étude. Ils devaient avoir été exposés à un traitement avec un autre concentré de facteur VIII pendant au moins 150 jours. Les 165 patients ont été assignés aux six groupes suivants :

- groupes 1 et 2 : traitement sur demande avec une période de dosage CS/EP suivie d'une période CS/ADJ de 6 mois chacune (n = 11 et n = 10, dans chaque groupe);
- groupes 3 et 4 : traitement prophylactique à raison de deux fois par semaine (doses de 20 UI/kg, 25 UI/kg ou 30 UI/kg administrées durant les périodes CS/EP et CS/ADJ; n = 14 et n = 16, dans chaque groupe);
- groupes 5 et 6 : traitement prophylactique à raison de trois fois par semaine (doses de 30 UI/kg, 35 UI/kg ou 40 UI/kg administrées durant les périodes CS/EP et CS/ADJ; n = 16 dans chaque groupe) [Kavakli *et al.*, 2015].

Il est à noter que lorsque les patients étaient assignés à la période de dosage CS/ADJ, les doses de Kovaltry[MC] administrées étaient 20 % à 25 % plus élevées que durant la période CS/EP.

Le critère d'efficacité principal était le taux annualisé de saignements, tout type de saignement confondu, dans le but de démontrer la supériorité du traitement prophylactique (quelles que soient les doses de facteur VIII administrées) par rapport au traitement sur demande. Le seuil de non infériorité a été fixé à 10 %[11]. Les critères secondaires incluaient, entre autres, l'efficacité hémostatique de Kovaltry[MC] que l'activité soit mesurée avec le dosage CS/EP ou CS/ADJ, chez les patients traités sur demande, ainsi que la proportion d'épisodes traités avec une ou deux perfusions de facteur VIII [Kavakli *et al.*, 2015].

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients recevant un traitement prophylactique (n = 59) n'étaient pas statistiquement différentes de celles des patients traités sur demande (n = 21). Le taux annualisé de saignements était significativement plus faible dans le groupe « prophylaxie combiné » (moyenne $\pm$ É-T : 4,9 $\pm$ 6,8; n = 59) comparativement au groupe sur demande (57,7 $\pm$ 24,6; n = 21; p < 0,0001) à l'analyse en intention de traiter. Le taux annualisé médian de saignements a été réduit de 97 % avec le traitement prophylactique (deux fois par semaine, médiane [Q1; Q3] : 4,0 [0; 8,0]; trois fois par semaine : 2,0 [0; 4,9]; combiné : 2,0 [0; 7,0]) par rapport au traitement sur demande (60,0 [41,7; 76,3]). De plus, l'efficacité hémostatique du traitement prophylactique avec Kovaltry[MC] était également significativement plus grande qu'avec le traitement sur demande, que l'activité du facteur VIII soit mesurée avec le dosage CS/EP ou le dosage CS/ADJ (p < 0,0001) [Kavakli *et al.*, 2015].

Pour le groupe recevant un traitement sur demande, le taux d'hémorragies traitées par deux perfusions ou moins de Kovaltry[MC] est de 97 % selon le dosage chromogénique et de 100 % selon le dosage en un temps. La limite inférieure de l'IC95 % de la différence de cette dernière variable fixée à – 4,9 % (médiane, 0 %) confirme la non infériorité de Kovaltry[MC], selon le test exact de permutation des échantillons, et ce quelle que soit la méthode de dosage utilisée ($p < 0,0001$).

On note une augmentation du nombre d'hémorragies spontanées qui surviennent dans les 48 heures suivant le traitement prophylactique dans le groupe traité trois fois par semaine (75,2 % des hémorragies) comparativement à celui traité deux fois par semaine (42,5 % des hémorragies) [Kavakli *et al.*, 2015].

[11] Une taille d'échantillon de 60 patients recevant un traitement prophylactique et 20 patients recevant un traitement sur demande (ratio de 3 : 1) a été calculée avec un risque d'erreur alpha de 5 %, un taux de perte au suivi de 15 %, avec l'hypothèse que les patients recevant un traitement prophylactique auraient en moyenne 5 épisodes hémorragiques par an et que ceux recevant un traitement sur demande en auraient 15 par an (écart-type combiné de 11 saignements par an).

Les données portant sur la consommation de Kovaltry[MC] dans les deux groupes de patients sont présentées au tableau 9.

**Tableau 9 Consommation de Kovaltry[MC] chez des patients âgés de 12 ans et plus, recevant un traitement prophylactique ou un traitement sur demande**

| | GROUPE PROPHYLAXIE COMBINÉ (n = 62) | GROUPE SUR DEMANDE (n = 21) |
|---|---|---|
| ***DOSE DE KOVALTRY[MC] (UI /kg)*** | | |
| Dose nominale / perfusion | | |
| Moyenne ± É-T | 33 ± 5,7 | 24 ± 6,8 |
| Médiane (Étendue) | 32 (de 21 à 42) | 22 (de 11 à 35) |
| Dose nominale / traitement* | | |
| Moyenne ± É-T | 30 ± 6,9 | — |
| Médiane (Étendue) | 29 (de 19 à 49) | |
| Dose nominale /an | | |
| Moyenne ± É-T | 4 621 ± 1 421 | 1 781 ± 852 |
| Médiane (Étendue) | 4 783 (de 2 305 à 6 738) | 1 728 (de 597 à 3 529) |
| ***ÉPISODES HÉMORRAGIQUES (n)*** | | |
| Nombre de saignements | 293 | 1 204 |
| Nombre total de perfusions | 352 | 1 607 |
| Épisodes résolus, % | | |
| par une perfusion | 81,9 | 75,5 |
| par deux perfusions | 11,6 | 19,6 |

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

Abréviations : É-T : écart-type; UI : unité internationale.

* Traitement des épisodes hémorragiques spontanés dans le groupe prophylaxie.

Une sous-analyse selon les groupes d'âge et l'ethnicité a montré que les jeunes adultes âgés de 18 ans à 29 ans (n = 32) présentaient un taux annualisé de saignements plus élevé que les patients âgés de plus de 30 ans (n = 60), quel que soit le traitement reçu et que la réponse hémostatique était comparable entre les Européens (n = 48) et les Asiatiques (n = 32) [Kavakli *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu que le traitement prophylactique avec Kovaltry[MC] administré de deux à trois fois par semaine à des patients âgés de 12 ans et plus et atteints d'hémophilie A grave est supérieur au traitement sur demande en termes de réduction du taux annualisé des épisodes de saignements [Kavakli *et al.*, 2015].

**Étude comparant les méthodes de dosage chromogénique (CS/EP) et de dosage en un temps (CS/ADJ)**

Les données des études LEOPOLD I et LEOPOLD II ont été regroupées afin de comparer le taux annualisé de saignements chez des patients âgés de 12 ans et plus (n = 118), recevant un traitement prophylactique, lorsque l'activité du facteur VIII est mesurée soit avec le dosage CS/EP soit avec le dosage CS/ADJ [Kitchen *et al.*, 2016]. Les résultats de l'analyse en per protocole sont présentés au tableau 10.

**Tableau 10 Taux annualisé médian de saignements chez les patients âgés de 12 ans et plus, atteints d'hémophilie A grave, traités en prophylaxie avec Kovaltry[MC] [*]**

| TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS[†] (MÉDIANE, Q1; Q3) | LEOPOLD I (n = 59) | LEOPOLD II (n = 59) | REGROUPÉ (n = 118) |
|---|---|---|---|
| Périodes CS/EP et CS/ADJ combinées | 1,05 (1; 5,09) | 1,98 (0; 7,03) | 1,98 (0; 6,13) |
| Période CS/EP | 1,91 (0; 4,57) | 2,03 (0; 6,78) | 1,98 (0; 5,92) |
| Période CS/ADJ | 1,88 (0; 7,34) | 2,00 (0; 7,78) | 1,98 (0; 7,34) |
| Différence[‡] | 0 (- 1,96; 2,09) | 0 (- 3,14; 1,95) | 0 (- 2,01; 2,00) |

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

Abréviations : CS/ADJ : dosage chromogénique ajusté pour le dosage en un temps; CS/EP : dosage chromogénique de la pharmacopée européenne; Q : quartile.

[*] Analyse en per protocole.

[†] Tout type de saignements confondu.

[‡] Taux annualisé de saignements de la période CS/ADJ moins le taux annualisé de saignements de la période CS/EP.

Les auteurs ont conclu que le type de dosage utilisé pour mesurer l'activité du facteur VIII (CS/EP ou CS/ADJ) n'avait pas d'impact sur l'efficacité clinique de Kovaltry[MC] [Kitchen *et al.*, 2016].

**Étude LEOPOLD KIDS (enfants âgés de 12 ans et moins)**

La partie A de l'étude LEOPOLD KIDS visait à évaluer l'efficacité de Kovaltry[MC] chez des enfants de sexe masculin, âgés de 1 an à 12 ans (âge médian de 6 ans), ayant cumulé au moins 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII et n'ayant aucun antécédent d'inhibiteurs [Ljung *et al.*, 2016]. Les 51 patients ont reçu un traitement prophylactique à raison de 25 UI/kg à 50 UI/kg de Kovaltry[MC] administré deux à trois fois par semaine, durant 6 mois (durée moyenne du traitement : 182,9 $\pm$ 16,3 jours)

Le critère d'efficacité principal était le nombre total d'épisodes hémorragiques annualisé survenus dans les 48 heures suivant une perfusion prophylactique. Les critères secondaires incluaient, entre autres, la gravité des saignements, le nombre de perfusions de Kovaltry[MC] administrées pour contrôler les saignements ainsi que l'évaluation par le patient ou les parents de la réponse au traitement [Ljung *et al.*, 2016].

Les résultats du critère d'efficacité primaire sont présentés au tableau 11.

**Tableau 11 Nombre d'épisodes hémorragiques annualisé chez des patients âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave, traités en prophylaxie avec Kovaltry[MC]**

| | TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS (MÉDIANE, Q1; Q3) | | |
|---|---|---|---|
| | **MOINS DE 6 ANS (n = 25)** | **6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 26)** | **TOTAL (n = 51)** |
| Patients sans saignements, n (%) | | | |
| 48 heures après la prophylaxie | 12 (48,0) | 16 (61,5) | 28 (54,9) |
| Indépendamment de la prophylaxie | 10 (40,0) | 13 (50,0) | 23 (45,1) |
| Nombre total de saignements / an | | | |
| 48 heures après la prophylaxie | 1,88 (0; 3,97) | 0 (0; 1,96) | 0 (0; 3,95) |
| Indépendamment de la prophylaxie | 2,03 (0; 6,02) | 0,93 (0; 5,77) | 1,90 (0; 6,02) |
| Nombre de saignements articulaires / an | | | |
| 48 heures après la prophylaxie | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Indépendamment de la prophylaxie | 0 (0; 1,88) | 0 (0; 2,05) | 0 (0; 2,01) |
| Nombre de saignements spontanés / an | | | |
| 48 heures après la prophylaxie | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Indépendamment de la prophylaxie | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) | 0 (0; 0) |
| Nombre de saignements traumatiques / an | | | |
| 48 heures après la prophylaxie | 0 (0; 2,03) | 0 (0; 1,90) | 0 (0; 0) |
| Indépendamment de la prophylaxie | 0 (0; 5,65) | 0 (0; 1,93) | 0 (0; 3,87) |

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

Abréviations : n : nombre de patients; Q1 : premier quartile (25 % des patients); Q3 : troisième quartile (75 % des patients).

Parmi les 97 épisodes hémorragiques rapportés, 16 (17 %) n'ont nécessité aucune perfusion de Kovaltry[MC] supplémentaire à la prophylaxie régulière. Par ailleurs, 73 % des 81 épisodes hémorragiques traités étaient d'origine traumatique. Chez les enfants âgés de moins de six ans, les épisodes étaient généralement d'intensité légère et concernaient la peau et les muqueuses dans 54 % des cas. Chez les enfants plus âgés, les saignements étaient d'intensité modérée et concernaient les articulations dans 49 % des cas. Lorsqu'on tient compte du délai de 48 heures, 23 cas ont présenté 53 épisodes hémorragiques d'origine traumatique (60 %) et articulaires (32 %).

Au début de l'étude, le nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé était comparable chez les patients recevant deux perfusions de Kovaltry[MC] par semaine comparativement à ceux recevant plus de deux perfusions par semaine (1,86 vs 1,97), tout âge confondu. Selon l'analyse en intention de traiter, parmi les patients âgés de moins de six ans, dix d'entre eux ont présenté un nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé supérieur à quatre et 15 avaient un taux inférieur à quatre, avant le début de l'étude. Dans ce groupe d'âge, un plus grand nombre d'entre eux (n = 16) ont reçu un traitement prophylactique plus de deux fois par semaine (nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé : 2,95 [de 0,0 à 18,1]) que chez ceux (n = 9) qui ont été traités deux fois par semaine (nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé : 0,00 [de 0,0 à 13,5]) [Ljung *et al.*, 2016]. En revanche, les patients âgés de 6 ans à 12 ans étaient plus nombreux à avoir subi plus de quatre saignements dans l'année précédant l'étude (n = 15). Dans ce groupe d'âge, 14 patients ont reçu un traitement prophylactique

plus de deux fois par semaine (nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé : 0,00 [de 0,0 à 17,7]) et 12 patients l'ont reçu deux fois par semaine (nombre médian d'épisodes hémorragiques annualisé : 1,88 [de 0,0 à 14,1]) [Ljung *et al.*, 2016].

La réponse hémostatique, évaluée par les patients ou les parents selon une échelle subjective à quatre niveaux (réponse hémostatique excellente, bonne, modérée, aucune)[12], a été jugée excellente ou bonne pour 90 % des épisodes hémorragiques. Au total, 90 % des épisodes hémorragiques ont été traités avec une ou deux perfusions de Kovaltry$^{MC}$ (médiane de 1 perfusion [de 0 à 9] pour tous les patients). Environ 10 % des épisodes ont nécessité au moins trois perfusions de Kovaltry$^{MC}$. La consommation moyenne de Kovaltry$^{MC}$ par épisode hémorragique était de 38,60 $\pm$ 12,95 UI/kg (médiane de 36,94 UI/kg) chez tous les patients [Ljung *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que Kovaltry$^{MC}$ était efficace pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prophylaxie chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave [Ljung *et al.*, 2016].

## 8.2 Efficacité hémostatique périopératoire

Les données sur l'efficacité de la prophylaxie chirurgicale avec Kovaltry$^{MC}$ qui ont été obtenues au cours du programme d'essais cliniques LEOPOLD ont été regroupées [Oldenburg *et al.*, 2016]. Au total, 60 chirurgies ont été réalisées chez 41 patients[13] âgés de 14 ans à 61 ans, atteints d'hémophilie A grave et préalablement traités. La prophylaxie chirurgicale a été effectuée lors de 14 chirurgies majeures effectuées chez 12 patients et de 46 chirurgies mineures faites chez 32 patients. La moyenne d'âge des patients des études LEOPOLD I et LEOPOLD II était de 35,7 ans; dans l'étude LEOPOLD KIDS, l'unique patient ayant subi une chirurgie était âgé de six ans.

***Traitement reçu pour les chirurgies majeures***

Lors des chirurgies majeures réalisées au cours des études LEOPOLD I et LEOPOLD II, la prophylaxie préopératoire a été administrée avec une dose de charge de Kovaltry$^{MC}$ allant de 3 000 UI à 5 000 UI. La dose médiane nominale du bolus administré le jour de la chirurgie était de 7 000 UI (107,5 UI/kg; étendue de 59,5 UI/kg à 207,3 UI/kg). Le nombre moyen d'injections de Kovaltry$^{MC}$ réalisées le jour de la chirurgie était de 2,4 (médiane de 2,0). La dose médiane nominale de Kovaltry$^{MC}$ était de 80 UI/kg par chirurgie majeure, incluant la période du traitement de suivi, avec une médiane de 25 injections (étendue de 1 injection à 54 injections). La prophylaxie postopératoire a été poursuivie durant huit semaines au cours desquelles un maximum de 52 injections de Kovaltry$^{MC}$ a pu être effectué selon les besoins du patient.

Lors de l'unique chirurgie majeure réalisée au cours de l'étude LEOPOLD KIDS, la prophylaxie a été administrée à une dose de 1 000 UI avant la chirurgie et de 1 500 UI après, pour une dose totale de Kovaltry$^{MC}$ de 2 500 UI (108,7 UI/kg) le jour de la chirurgie.

[12] Excellente : Soulagement soudain de la douleur et/ou amélioration des signes objectifs d'hémorragie sans injection supplémentaire de facteur VIII; Bonne : Soulagement manifeste de la douleur et/ou amélioration des signes objectifs d'hémorragie suite à l'injection de plus d'une dose de facteur VIII pour une résolution complète; Modérée : Effet bénéfique probable ou léger suite à l'injection d'au moins une dose de facteur VIII pour résolution complète, suivie d'au moins une autre dose; Aucune : Pas d'amélioration ou aggravation des symptômes.

[13] Un même patient peut avoir subi une chirurgie majeure et une chirurgie mineure ou plus.

Le contrôle de l'hémostase a été jugé bon (77 %) à excellent[14] (23 %) pour les 14 chirurgies majeures évaluées par le chirurgien et l'investigateur. Lors de trois chirurgies majeures de l'étude LEOPOLD I (deux résections de pseudotumeurs et une implantation de prothèse du genou), des transfusions de sang ont été nécessaires [Oldenburg *et al.*, 2016].

***Traitement reçu pour les chirurgies mineures***

Pour trois des chirurgies mineures, aucune administration de Kovaltry[MC] additionnelle à la prophylaxie régulière n'a été documentée. Pour toutes les autres chirurgies mineures, la prophylaxie préopératoire a été administrée à des doses allant de 27,3 UI/kg à 62,5 UI/kg, à l'exception de deux opérations de la cataracte (dose initiale de 129,0 UI/kg pour chaque chirurgie). La dose médiane nominale du bolus administré le jour de la chirurgie était de 47,4 UI/kg. Pour 17 des 46 chirurgies, aucun traitement de suivi n'a été nécessaire. Un patient a reçu un total de 58 injections de suivi sur une période de 33 jours. Plus de 90 injections de Kovaltry[MC] ont été effectuées chez ce patient souffrant d'un syndrome compartimental. Les autres patients ont reçu de 1 à 26 injections de suivi.

Le contrôle de l'hémostase a été jugé bon (46,5 %) à excellent [14] (53,5 %) pour toutes les chirurgies mineures qui ont été évaluées (y compris les extractions dentaires). Aucune transfusion de sang n'a été nécessaire [Oldenburg *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que la réponse hémostatique obtenue avec Kovaltry[MC] durant les chirurgies majeures et mineures réalisées au cours du programme LEOPOLD était de bonne à excellente, aux doses comparables à celles des autres concentrés de facteur VIII et sans complications hémostatiques chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Oldenburg *et al.*, 2016].

## 8.3 Innocuité

**Étude LEOPOLD I (adolescents et adultes)**

Au cours de l'étude LEOPOLD I, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs. L'incidence des effets indésirables reliés à l'administration de Kovaltry[MC] était, lors des trois phases de l'étude, de 7,1 % (partie A), de 6,5 % (partie B) et de 0 % (partie C). Au total, quatre effets indésirables graves non reliés à Kovaltry[MC] sont survenus (trois durant la partie B et un durant la partie C). Durant la phase de prolongation de l'étude, un patient âgé de 62 ans a subi un infarctus du myocarde après 13 mois de traitement avec Kovaltry[MC]. Ce patient qui présentait des facteurs de risque cardiovasculaire a été retiré de l'étude. L'investigateur n'a pu exclure une relation causale entre l'événement cardiaque et Kovaltry[MC] mais l'a considéré comme lié au traitement de la maladie et non à Kovaltry[MC] [Saxena *et al.*, 2016].

Selon les auteurs, le profil d'innocuité de Kovaltry[MC] est favorable chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave. Cependant, la prudence est de mise pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire [Saxena *et al.*, 2016].

**Étude LEOPOLD II (adolescents et adultes)**

Au cours de l'étude LEOPOLD II, 44 patients (55 %) ont éprouvé des effets indésirables en cours de traitement. Ces effets indésirables ont été reliés au traitement chez trois patients

[14] Échelle d'évaluation non définie.

(4 %)[15]. De plus, des effets indésirables graves[15] non reliés au traitement ont été rapportés chez deux patients [Kavakli *et al.*, 2015].

***Présence d'anticorps***

Au cours de l'étude LEOPOLD II, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII. Les fluctuations de la concentration d'anticorps anti-HSP70 évoluaient de façon non spécifique, à des niveaux détectables au début de l'étude (86,2 $\pm$ 99,0 ng/ml [étendue de 25,0 à 861]). Deux patients ont présenté des niveaux d'anticorps supérieurs à la limite de détection au début de l'étude. L'un d'eux a eu des niveaux détectables d'anticorps anti-HSP70 tout au long de l'étude, contrairement au deuxième chez qui la concentration d'anticorps est passée sous le seuil de détection, trois mois après le premier dosage. Par ailleurs, huit patients recevant une prophylaxie avec Kovaltry[MC] ont vu leurs niveaux d'anticorps anti-HSP70 augmenter au-dessus du 95$^{ème}$ percentile d'un échantillon de la population non hémophile[16]. Pour cinq des patients, la concentration d'anticorps anti-HSP70 est redescendue sous le seuil de détection à la fin de l'étude; pour les trois autres, le titre des anticorps avait diminué à la fin de l'étude. Aucun symptôme clinique n'était relié à la présence de ces anticorps [Kavakli *et al.*, 2015].

Deux patients ont développé des anticorps anti-BHK (anticorps dirigés contre la lignée cellulaire de rein de hamsters nouveau-nés) au cours de l'étude. Cependant, au début de l'étude, les niveaux de base de ces anticorps étaient à la limite de la positivité chez ces deux patients. Aucun des patients n'a présenté de réaction d'hypersensibilité [Kavakli *et al.*, 2015].

**Étude LEOPOLD KIDS (enfants âgés de moins de 12 ans)**

Au cours de l'étude LEOPOLD KIDS, 35 patients (69 %) ont expérimenté des effets indésirables. La plupart d'entre eux ont été jugés légers à modérés (principalement des infections telles que des infections virales (19 %) ou des nasopharyngites (8 %) et non reliés au traitement. Un effet indésirable d'intensité légère et relié à l'administration de Kovaltry[MC] a été rapporté (prurit). Un patient a été retiré de l'étude six mois après le début du traitement, suite à une infection du cathéter veineux central (intensité modérée). Cet événement n'était pas relié au médicament. Aucun décès, ni aucune hémorragie grave ne sont survenus au cours de l'étude [Ljung *et al.*, 2016].

Au total, 12 effets indésirables graves ont été rapportés chez neuf patients (18 %), aucun d'entre eux n'ayant été jugé relié au traitement. Une hémorragie intestinale grave entraînant une anémie et nécessitant une transfusion a eu lieu chez un enfant âgé de 10 ans. Ce dernier présentait de faibles niveaux du facteur de von Willebrand de type 3 et ne souffrait pas d'hémophilie A grave. Il a donc été retiré de l'étude de prolongation et les données issues de ce patient ont été exclues des analyses en per protocole.

Finalement, une augmentation du compte de neutrophiles et de lymphocytes a été rapportée chez un patient. Ces événements n'étaient pas reliés à Kovaltry[MC] [Ljung *et al.*, 2016].

[15] La nature des effets indésirables mentionnés n'est pas précisée par les auteurs.

[16] Le seuil de positivité des anticorps anti-HSP70 a été fixé à 239 ng/ml, la limite de détection se situant entre 25 ng/ml et 50 ng/ml. Le seuil de positivité a été déterminé en se fondant sur l'analyse de 50 échantillons issus de personnes en santé et en considérant un intervalle de confiance à 95 %, avec un taux de faux positif de 5 % [Maas Enriquez *et al.*, 2016].

***Présence d'anticorps***

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII. En revanche, un patient a présenté un niveau d'anticorps anti-HSP70 supérieur au 95ème percentile d'un échantillon de la population non hémophile[17] au début de l'étude. Cependant, la concentration d'anticorps anti-HSP70 est redescendue sous le seuil de détection à la fin de l'étude [Ljung *et al.*, 2016].

Selon les auteurs, l'administration de Kovaltry[MC] à des enfants âgés de moins de 12 ans entraîne une faible incidence d'effets indésirables reliés au médicament. Le profil d'innocuité de Kovaltry[MC] est donc jugé favorable chez des enfants atteints d'hémophilie A grave [Ljung *et al.*, 2016].

**Résumé des données d'immunogénicité relatives à la protéine HSP70**

Les niveaux d'anticorps anti-HSP70 ont été mesurés chez tous les patients participant au programme LEOPOLD à la fréquence suivante :

- tous les trois mois chez les adultes, sur une période d'un an;
- au début et à la fin de chaque étude chez les enfants (période de suivi de six mois).

Les résultats d'immunogénicité sont présentés au tableau 12.

**Tableau 12 Données d'immunogénicité relatives à la protéine HSP70 chez des patients traités avec Kovaltry[MC]**

| CRITÈRES RELATIFS AUX ANTICORPS ANTI-HSP70 | LEOPOLD KIDS (n = 51) | LEOPOLD I (n = 62) | LEOPOLD II (n = 80) |
|---|---|---|---|
| Au moins 1 résultat positif[*] avant le début du traitement, n (%) | 1 (2,0) | 1 (1,6) | 2 (2,5) |
| Au moins 1 résultat positif durant le traitement avec Kovaltry[MC] | 0 | 0 | 1 (50) |
| Résultats tous négatifs durant le traitement avec Kovaltry[MC] | 1 (100) | 1 (100) | 1 (50) |
| Résultats tous négatifs avant le début du traitement, n (%) | 50 (98,0) | 61 (98,4) | 78 (97,5) |
| Au moins 1 résultat positif durant le traitement avec Kovaltry[MC] | 0 | 2 (3,3)[†] | 8 (10,3) |
| Résultats tous négatifs durant le traitement avec Kovaltry[MC] | 50 (100) | 59 (96,7) | 70 (89,7) |

Source : [Maas Enriquez *et al.*, 2016].

Abréviations : HSP70 : protéine de choc thermique (*heat shock protein*, en anglais); n : nombre de patients.

[*] Défini comme étant positif pour toute valeur supérieure au 95ème percentile de la population non hémophile (valeur seuil : 239 ng/ml).

[†] Un patient est devenu positif durant la phase de prolongation d'un an de l'étude LEOPOLD I.

Selon les auteurs, le traitement de patients atteints d'hémophilie A grave avec Kovaltry[MC] n'a pas entraîné de fluctuations significatives du titre des anticorps anti-HSP70. Chez les quelques patients qui ont connu une élévation du titre des anticorps anti-HSP70, cette augmentation était temporaire et associée à une infection aigüe ou à un événement inflammatoire concomitant. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée chez les patients ayant développé des anticorps anti-HSP70. Les auteurs ont conclu qu'il était peu probable que Kovaltry[MC] induise une réponse immunitaire dirigée contre la protéine HSP70 [Maas Enriquez *et al.*, 2016].

[17] Le seuil de positivité des anticoprs anti-HSP70 a été fixé à 239 ng/ml, la limite de détection se situant entre 25 ng/ml et 50 ng/ml. Le seuil de positivité a été déterminé en se fondant sur l'analyse de 50 échantillons issus de personnes en santé et en considérant un intervalle de confiance à 95 %, avec un taux de faux positif de 5 % [Maas Enriquez *et al.*, 2016].

## 8.4 Autres considérations d'innocuité

### Résumé des effets indésirables observés au cours des études cliniques

La monographie résume les effets indésirables du produit Kovaltry[MC] rapportés dans les trois études du programme LEOPOLD [Bayer, 2017]. La fréquence des effets indésirables a été évaluée chez 193 patients dont 51 enfants (tableau 13).

**Tableau 13 Effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Kovaltry[MC] lors des études cliniques**

| EFFETS INDÉSIRABLES | FRÉQUENCE % (n) |
|---|---|
| *Troubles du sang et du système lymphatique* | |
| Lymphadénopathie | 1,0 (2) |
| *Troubles cardiaques* | |
| Palpitations | 1,0 (2) |
| Tachycardie sinusale | 1,0 (2) |
| *Troubles gastro-intestinaux* | |
| Douleur abdominale | 2,1 (4) |
| Gêne abdominale | 1,6 (3) |
| Dyspepsie | 2,1 (4) |
| *Troubles généraux et du point d'administration* | |
| Gêne thoracique | 1,0 (2) |
| Réactions au point d'injection* | 2,6 (5) |
| Pyrexie | 4,1 (8) |
| *Troubles du système immunitaire* | |
| Hypersensibilité | 0,5 (1) |
| *Troubles du système nerveux* | |
| Étourdissements | 1,0 (2) |
| Dysgueusie | 0,5 (1) |
| Maux de tête | 7,3 (14) |
| *Troubles psychiatriques* | |
| Insomnie | 2,6 (5) |
| *Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* | |
| Eczéma allergique | 1,0 (2) |
| Prurit | 3,1 (6) |
| Éruption cutanée ou rash† | 2,6 (5) |
| Urticaire | 0,5 (1) |
| *Troubles vasculaires* | |
| Bouffées congestives | 0,5 (1) |

Source : [Bayer, 2017].

* dont extravasation, hématome, douleur, prurit et enflure au point d'injection

† dont éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse et éruption cutanée prurigineuse.

### Effets indésirables de Kovaltry[MC] déterminés suite à sa commercialisation

Aucune information n'est mentionnée dans la monographie [Bayer, 2017]. Aucune donnée publiée n'a été recensée dans la littérature.

**Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, sont possibles avec Kovaltry[MC]. Le produit peut contenir des traces de protéines de hamster ou de souris qui, chez certains patients, peuvent causer des allergies [Bayer, 2017].

**Anticorps neutralisants**

Le risque de développement d'inhibiteurs du facteur VIII est corrélé à l'exposition au facteur VIII et à d'autres facteurs génétiques et environnementaux. Le risque est maximal au cours des 20 premiers jours d'exposition. Dans de rares cas, des inhibiteurs se développent après les 100 premiers jours d'exposition. Règle générale, il faut surveiller de près, par des observations cliniques et des épreuves de laboratoire appropriées, tous les patients traités par une préparation de facteur VIII recombinant afin de déceler la présence d'inhibiteurs [Bayer, 2017].

**Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction entre les préparations de facteur VIII de coagulation humain et d'autres produits médicinaux n'a été signalée [Bayer, 2017].

**Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec**

L'Institut national de santé publique du Québec publie des rapports sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. Pour l'année 2011, un seul accident transfusionnel a été associé à un facteur VIII recombinant alors que deux accidents ont été signalés pour les années 2012 et 2013 [INSPQ, 2016; 2015; 2014]. Notons qu'aucun détail relatif au type d'accident transfusionnel et au produit en cause n'est disponible dans ces documents.

**Héma-Québec et Santé Canada**

Aucun avis sur l'innocuité de Kovaltry[MC] n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

# 9 PRODUITS COMPARABLES INSCRITS SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Sept autres facteurs VIII recombinants, Advate[MC], Adynovate[MC], Eloctate[MC], Helixate[MC] FS[18], Zonovate[MC], Nuwiq[MC] et Xyntha[MC] figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Zonovate[MC] est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq[MC] et Xyntha[MC] sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Adynovate[MC] et Eloctate[MC], sont des facteurs VIII recombinants avec une demi-vie prolongée. Adynovate[MC] est dérivé de la protéine Advate[MC] par pégylation. Kovaltry[MC] est un facteur VIII recombinant non modifié, pleine longueur [Garger *et al.*, 2017]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 14.

[18] Helixate[MC] FS n'est plus distribué par CSL Behring, communication écrite de CSL Behring Canada du 10 février 2017.

**Tableau 14 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A**

| NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE | LIGNÉE DE CELLULES | INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA POUR L'HÉMOPHILIE A | DEMI-VIE MOYENNE (HEURE) | STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION | STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION |
|---|---|---|---|---|---|
| *Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée* | | | | | |
| Adynovate[MC]<br>rFVIII (Advate[MC] pégylé)<br>[Baxalta Canada Corporation, 2016] | CHO | Chez les patients âgés de 12 ans et plus :<br>▪ Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;<br>▪ Maîtrise des épisodes hémorragiques;<br>▪ Prise en charge périopératoire. | 12 ans à < 18 ans : 13,43[*]<br>≥ 18 ans : 14,69[*] | ≤ 30 ˚C<br>≤ 3 mois | ≤ 3 heures[**] |
| Eloctate[MC]<br>rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc<br>[Biogen Canada, 2016] | HEK | ▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;<br>▪ Traitement et prévention des saignements;<br>▪ Prophylaxie périopératoire. | < 6 ans : 12,3[†]<br>6 ans à < 12 ans : 13,5[†]<br>12 ans à < 18 ans : 16,0[†] | 15 à 30 ˚C<br>≤ 6 mois | 15 à 30 ˚C ≤ 6 heures |
| *Autres facteur VIII recombinants* | | | | | |
| Advate[MC]<br>rFVIII<br>[Baxalta Canada Corporation, 2017] | CHO | ▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques (adultes, enfants);<br>▪ Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques;<br>▪ Prise en charge périopératoire. | 1 mois à < 2 ans : 8,67[‡]<br>2 ans à < 12 ans : 10,22[‡]<br>12 ans à < 16 ans : 12,00[‡]<br>≥ 16 ans : 12,96[‡] | ≤ 30 ˚C<br>≤ 6 mois | TA ≤ 3 heures |
| Zonovate[MC]<br>rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé)<br>[Novo Nordisk Canada, 2014] | CHO | ▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;<br>▪ Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques;<br>▪ Prise en charge périopératoire. | 0 an à < 6 ans : 7,65[§]<br>6 ans à < 12 ans : 8,02[§]<br>≥ 12 ans : 10,69[§] | ≤ 30 ˚C<br>≤ 6 mois | ≤ 30 ˚C ≤ 4 heures<br>(2 à 8 ˚C ≤ 24 heures) |
| Xyntha[MC]<br>rFVIII dépourvu du domaine B<br>[Pfizer Canada, 2016] | CHO | ▪ Traitement et prévention des hémorragies;<br>▪ Prophylaxie régulière ou périopératoire. | ≥ 12 ans : 11,8[‖] | ≤ 25 ˚C<br>≤ 3 mois | TA < 3 heures |
| Nuwiq[MC]<br>rFVIII dépourvu du domaine B<br>[Octapharma Canada, 2016] | HEK 293F | ▪ Prophylaxie et traitement des hémorragies. | 2 ans à 5 ans : 11,91[¶]<br>6 ans à 12 ans : 13,08[¶]<br>≥ 12 ans : 17,05[¶] | ≤ 25 ˚C<br>≤ 1 mois | TA ≤ 3 heures |
| Kovaltry[MC]<br>rFVIII pleine longueur, non modifié protéine de choc thermique 70<br>[Bayer, 2017] | BHK | ▪ Traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies;<br>▪ Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques;<br>▪ Gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale). | 2 ans à < 6 ans : 11,8[¥]<br>6 ans à 12 ans : 11,9[¥]<br>12 ans à < 62 ans : 13, 4[¥] | ≤ 25 ˚C<br>≤ 12 mois | ≤ 3 heures[**] |

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

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

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

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

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

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

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

[¥] Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Kovaltry[MC]).

[**] Température non spécifiée.

# 10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout de Kovaltry[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* comme traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies, pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et pour la gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale) des adultes et des enfants atteints d'hémophilie A. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses et considérations émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon la base de données du registre canadien de l'hémophilie de l'Université McMaster, il est anticipé que [redacted], [redacted] et [redacted] patients[19] seraient atteints d'hémophilie A grave sans avoir développé d'inhibiteurs au Québec au cours des trois prochaines années, respectivement. De ce nombre, [redacted] % seraient des adultes alors que [redacted] % seraient des enfants.
- Les principaux comparateurs retenus sont Xyntha[MC], Xyntha Solofuse[MC] et Advate[MC]. Ceux-ci sont actuellement inscrits à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et ils sont distribués par Héma-Québec.
- Seuls les coûts en médicaments sont pris en compte considérant que les coûts liés à l'administration, à la surveillance et à la gestion des effets indésirables sont similaires pour le produit à l'étude et ses comparateurs.
- Les coûts de traitement sont calculés en considérant les schémas posologiques des monographies de produits de Santé Canada et ils sont basés sur un poids de 40 kg et de 70 kg pour les enfants et pour les adultes, respectivement.
- Le prix de Kovaltry[MC] est de [redacted] $ par UI, alors que celui de Xyntha[MC] et Xyntha Solofuse[MC] est de [redacted] $ par UI. Le prix d'Advate[MC] est de [redacted] $ par UI[20].
- Il est estimé qu'environ [redacted] épisodes hémorragiques surviennent en moyenne annuellement malgré un traitement prophylactique (avis d'experts) chez une proportion de [redacted] % d'entre eux [Saxena *et al.*, 2016; Kavakli *et al.*, 2015]. La résolution de ces épisodes par l'administration d'une ou de deux perfusions a été considérée chez la presque totalité des patients.
- Compte tenu que peu de patients subissent des chirurgies annuellement, les coûts associés à la prise en charge périopératoire n'ont pas été considérés.

Le scénario de base présenté au tableau 15 réfère aux coûts liés à l'usage actuel de Xyntha[MC], Xyntha Solofuse[MC] et Advate[MC]. Deux scénarios alternatifs sont présentés. Le premier considère que Kovaltry[MC] pourrait s'ajouter aux produits comparateurs. Dans ce scénario, il est estimé que [redacted] %, [redacted] % et [redacted] % des parts de marché de Kovaltry[MC] pourraient provenir de ses comparateurs, et ce, au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la liste. Le second considère que Kovaltry[MC] pourrait détenir [redacted] % du marché. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

[19] Cela tient compte d'une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2015, soit de 0,61 %. Ceci étant basé sur la plus récente mise à jour de l'Institut de la statistique du Québec.

[20] En fonction du taux de change en date du 4 mai 2017 selon la Banque du Canada.

**Tableau 15 Impact budgétaire de l'ajout de Kovaltry[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* comme traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies**

| | AN 1 | AN 2 | AN 3 | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| **Scénario de base** | | | | |
| Coûts | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| **Scénario 1 : Prise du marché de façon progressive par Kovaltry[MC]** | | | | |
| Coûts | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Impact net | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] **$** |
| Analyse de sensibilité | Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée | | | [redacted] **$** |
| | Pour 3 ans, réduction de coût la plus faible | | | [redacted] **$** |
| **Scénario 2 : Marché détenu exclusivement par Kovaltry[MC]** | | | | |
| Coûts | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ |
| Impact net | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] $ | [redacted] **$** |
| Analyse de sensibilité | Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée | | | [redacted] **$** |
| | Pour 3 ans, réduction de coût la plus faible | | | [redacted] **$** |

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout de Kovaltry[MC] à la *Liste des produits du système de sang du Québec* comme traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies pourrait réduire les coûts en facteurs VIII recombinants de [redacted] $ pour les trois premières années. Dans l'éventualité où Kovaltry[MC] détiendrait [redacted] % du marché des facteurs VIII, une réduction des coûts de près de [redacted] $ est prévue pour cette même période.

# 11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec[21], tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

[21] Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Système du sang du Québec [site Web]. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/ (consulté le 15 février 2017)).

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

## 12 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

La lignée cellulaire BHK, utilisée pour la production de Kovaltry[MC], a été modifiée au moyen de la protéine de choc thermique 70 (HSP70) pour favoriser le repliement convenable des protéines et la résistance des cellules à l'apoptose [Bayer, 2017]. De plus, l'expression de la protéine HSP70 par la lignée cellulaire permet d'augmenter le taux d'expression du facteur VIII recombinant [Maas Enriquez *et al.*, 2016].

## 13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Kovaltry[MC]-Facteur antihémophilique (recombinant)

**La recommandation de l'INESSS – *Dans le cas d'un nouveau produit***

- **X** Introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- ☐ Refus d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

# ANNEXE A

## Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Kovaltry[MC]

| FORCES | LIMITES |
|---|---|
| **Étude LEOPOLD I de Saxena et ses collaborateurs [2016]** | |
| ▪ Essai clinique randomisé, croisé, international;<br>▪ 98,4 % des patients (61/62) ont complété l'étude;<br>▪ Historique de prise en charge des patients avant le début de l'étude;<br>▪ Analyse en intention de traiter (données d'efficacité);<br>▪ Essai avec une phase de prolongation<br>▪ 88,7 % (55/62) des patients ont cumulé 24 mois ou plus d'exposition. | ▪ Étude ouverte;<br>▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII;<br>▪ Données d'efficacité rapportées par les patients. |
| **Étude LEOPOLD II de Kavakli et ses collaborateurs [2015]** | |
| ▪ Essai clinique randomisé, croisé, international;<br>▪ 95,2 % des patients (79/83) ont complété l'étude;<br>▪ Analyse en intention de traiter. | ▪ Étude ouverte;<br>▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII;<br>▪ Faible nombre de patients dans les sous-groupes d'analyse;<br>▪ Données d'efficacité rapportées par les patients;<br>▪ Type de traitement reçu avant le début de l'étude non rapporté. |
| **Étude LEOPOLD KIDS de Ljung et ses collaborateurs [2016]** | |
| ▪ Étude prospective internationale;<br>▪ 98 % des patients (50/51) ont complété l'étude;<br>▪ Analyse en intention de traiter;<br>▪ Étude pédiatrique;<br>▪ Historique de prise en charge des patients avant le début de l'étude. | ▪ Étude ouverte non contrôlée;<br>▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII;<br>▪ Données d'efficacité rapportées par les patients;<br>▪ Satisfaction des patients mesurée selon une échelle subjective. |
| **Étude de Fujii et ses collaborateurs [2017]** | |
| ▪ Essai clinique randomisé, croisé, international (sous-analyse des données de deux ECR); | ▪ Étude ouverte;<br>▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII;<br>▪ Faible nombre de patients d'origine asiatique dans le sous-groupe analysé ($n \leq 5$);<br>▪ Tests statistiques utilisés non décrits. |

| FORCES | LIMITES |
|---|---|
| **Étude de Kitchen et ses collaborateurs [2016]** | |
| ▪ Essai clinique randomisé, croisé, international (sous-analyse des données de deux ECR);<br>▪ Analyse en intention de traiter (calcul de la récupération différentielle); | ▪ Étude ouverte;<br>▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; |
| **Étude de Garmann et ses collaborateurs [2017]** | |
| ▪ Analyse pharmacocinétique des données issues de 183 patients du programme LEOPOLD (enfants, adolescents et adultes);<br>▪ Bonne densité d'échantillons par patient (10 par adulte et 4 par enfant; n = 43 patients) et 1 échantillon prédose et 1 autre post-dose pour les 183 patients;<br>▪ Grande diversité ethnique de la population à l'étude;<br>▪ Prise en compte de plusieurs covariables dont la masse maigre. | ▪ Étude ouverte;<br>▪ Faible nombre de patients pour certains groupes ethniques ($n \leq 10$). |
| **Étude de Oldenburg et ses collaborateurs [2016]** | |
| ▪ Compilation des données sur la prophylaxie péri-opératoire du programme LEOPOLD;<br>▪ Grand nombre de chirurgies évaluées. | ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII;<br>▪ Type de traitement reçu avant le début de l'étude non rapporté;<br>▪ Échelle d'évaluation non définie. |

# RÉFÉRENCES


Baxalta Canada Corporation. Monographie : Advate. Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2017. Disponible à : http://www.baxalta.ca/downloads/Product_Monographs/fr/ADVATE.pdf.

Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit : Adynovate. Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037160.PDF.

Bayer. Monographie de produit : Kovaltry. Facteur antihémophilique (recombinant) avec un adaptateur pour flacon. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039315.PDF.

Biogen Canada. Monographie de produit : Eloctate[MC]. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016_07_08-ELOCTATE-PM_F.pdf.

Duan X, Tang M, Zhang J, Yu H, Xu R. Promising coagulation factor VIII bypassing strategies for patients with haemophilia A. Blood Coagul Fibrinolysis 2014;25(6):539-52.

Fujii T, Hanabusa H, Shima M, Morinaga T, Fukutake K. Analysis of the Japanese subgroup in LEOPOLD II: A phase 2/3 study of BAY 81-8973, a new recombinant factor VIII product. Int J Hematol 2017;105(3):280-6.

Garger S, Severs J, Regan L, Hesslein A, Ignowski J, Wu P, et al. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Manufacturing processes and product characteristics. Haemophilia 2017;23(2):e67-e78.

Garmann D, McLeay S, Shah A, Vis P, Maas Enriquez M, Ploeger BA. Population pharmacokinetic characterization of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Lessons learned – importance of including samples with factor VIII levels below the quantitation limit. Haemophilia 2017;23(4):528-37.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013 : rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2203_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012 : rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2094_incidents_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011 : rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2014. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1898_Incidents_Tranfusionnels_Hemovigilance.pdf.

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

Kessler CM, Gill JC, White GC 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: A randomized, three-way crossover study. Haemophilia 2005;11(2):84-91.

Kitchen S, Katterle Y, Beckmann H, Maas Enriquez M. Chromogenic assay for BAY 81-8973 potency assignment has no impact on clinical outcome or monitoring in patient samples. J Thromb Haemost 2016;14(6):1192-9.

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

Ljung R, Kenet G, Mancuso ME, Kaleva V, Rusen L, Tseneklidou-Stoeter D, et al. BAY 81-8973 safety and efficacy for prophylaxis and treatment of bleeds in previously treated children with severe haemophilia A: Results of the LEOPOLD Kids Trial. Haemophilia 2016;22(3):354-60.

Maas Enriquez M, Thrift J, Garger S, Katterle Y. BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Human heat shock protein 70 improves the manufacturing process without affecting clinical safety. Protein Expr Purif 2016;127:111-5.

National Hemophilia Foundation (NHF). MASAC recommendation concerning prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). MASAC Document #241. New York, NY : NHF; 2016. Disponible à : https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/241Prophylaxis.pdf.

Nordic Hemophilia Council guideline working group (NHC). Nordic hemophilia guidelines. NHC; 2015. Disponible à : http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf.

Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Zonovate. Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué. Turoctocog alfa. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.

Octapharma Canada. Monographie de produit : Nuwiq. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto, ON : Octapharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034809.PDF.

Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis – current status. Haemophilia 2014;20(Suppl 4):23-8.

Oldenburg J, Windyga J, Hampton K, Lalezari S, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Maas Enriquez M. Safety and efficacy of BAY 81-8973 for surgery in previously treated patients with haemophilia A: Results of the LEOPOLD clinical trial programme. Haemophilia 2016;22(3):349-53.

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

Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. Haemophilia 2009;15(6):1187-96.

Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: The FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. Blood 2016;128(16):2007-16.

Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, Maas Enriquez M. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: Results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia 2016;22(5):706-12.

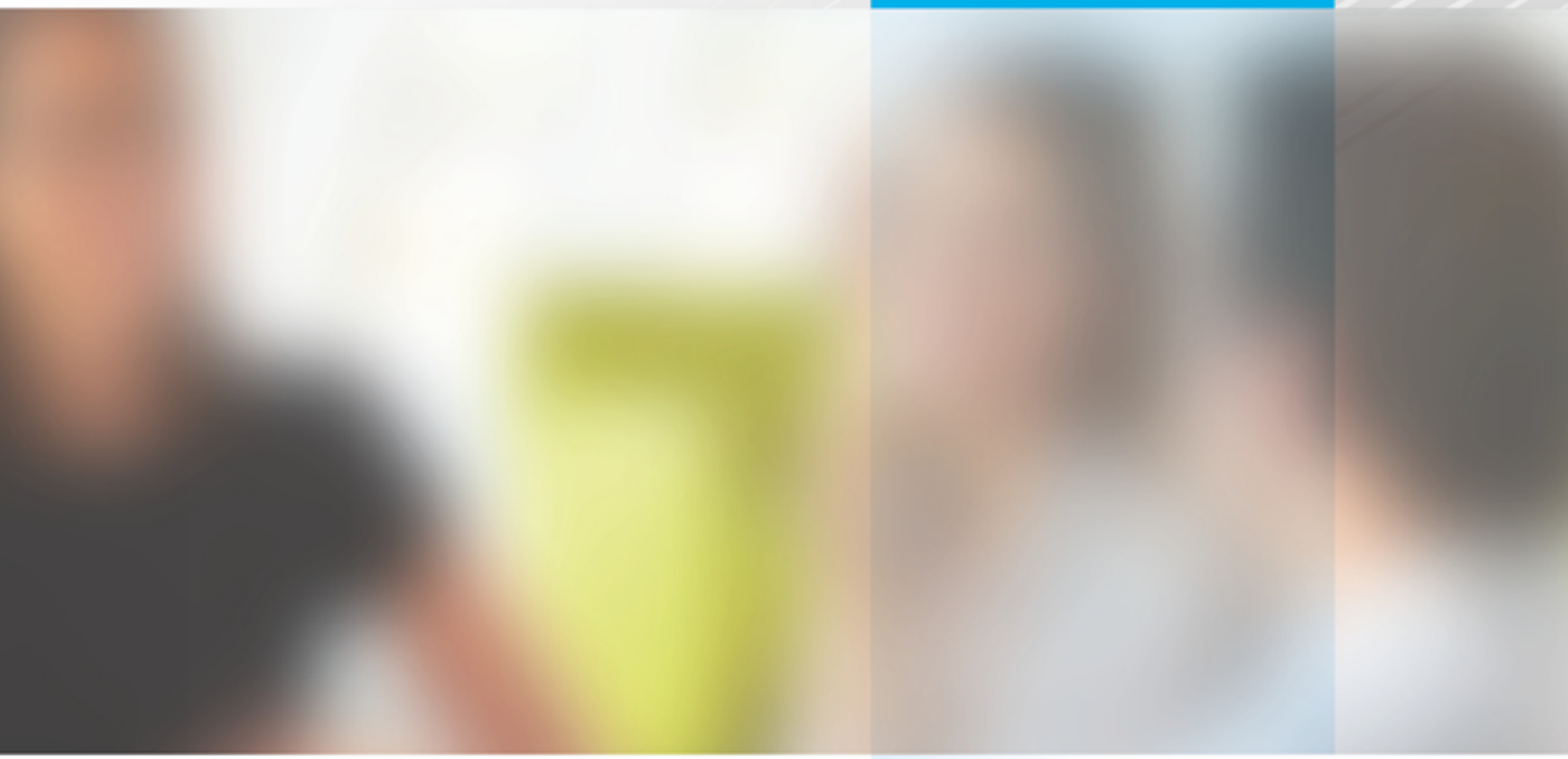
Shah A, Solms A, Garmann D, Katterle Y, Avramova V, Simeonov S, Lissitchkov T. Improved pharmacokinetics with BAY 81-8973 versus antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method: a randomized pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. Clin Pharmacokinet 2016 [Epub ahead of print].

Shah A, Delesen H, Garger S, Lalezari S. Pharmacokinetic properties of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII. Haemophilia 2015;21(6):766-71.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.

Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: Biological, clinical and therapeutic importance. Haemophilia 2010;16(1):3-13.

Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. Hamostaseologie 2012;32(Suppl 1):S29-38.




**Siège social**

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

**Bureau de Montréal**

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec)  H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca


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