

AVIS

Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol) –
Hémophilie A

Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

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

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies

Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol) – Hémophilie A

Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Rédigé par

Joël Brabant

Alexandre Paré

Avec la collaboration de

Sara Beha

Simon Bélanger

Richard Bisaillon

Julie Nieminen

Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique

Yannick Auclair

Sous la direction de

Michèle de Guise

Le présent rapport a été présenté au Groupe d'experts sur les produits du système du sang de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 10 juin 2019 ainsi qu'au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) de l'INESSS lors de sa réunion du 25 juillet 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Joël Brabant, M. Sc.

Alexandre Paré, Ph. D

Collaborateurs internes

Sara Beha, M. Sc.

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.

Richard Bisaillon, Ph. D

Julie Nieminen, Ph. D

Léon Nshimyumukiza, Ph. D

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordages, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85155-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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). Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol) – Hémophilie A. Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Rapport rédigé par Joël Brabant et Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2019. 33 p.

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

Groupe d'experts sur les produits du système du sang

M^{me} Suzanne Deschênes-Dion, chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Marianne Lavoie, hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^{re} Anne-Sophie Lemay, hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

M^{me} Marie-Pier Rioux, chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec – Université Laval – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Benjamin Rioux-Massé, hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

D^r Georges-Étienne Rivard, hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

Autres experts consultés

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

Docteure Cloutier a également participé aux travaux du Groupe d'experts sur les produits du système du sang à titre d'invitée.

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription

Président

D^r Stéphane P. Ahern, interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au Département de pharmacie, services pharmaceutiques, CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur adjoint au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M. Bernard Keating, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médi-clinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VII
GLOSSAIRE	VIII
1. MANDAT	1
2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION	2
2.1. Données issues de la littérature et du fabricant	2
2.1.1. Données issues du processus de consultation	2
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	2
3. BESOIN DE SANTÉ	3
3.1. Hémophilie A	3
3.2. Contexte québécois	4
3.2.1. Le traitement de l'hémophilie au Québec	4
3.2.2. Utilisation des facteurs VIII à longue action au Québec	5
3.3. Besoin non comblé	5
4. DESCRIPTION DU PRODUIT	6
4.1. Mode d'action	6
4.2. Avis des agences réglementaires	7
5. RÉSULTATS – VOLET THÉRAPEUTIQUE	8
5.1. Résultats de la recherche documentaire	8
5.2. Efficacité clinique	9
5.2.1. Taux de saignement annualisé	9
5.2.2. Traitement des saignements	10
5.2.3. Chirurgies majeures	11
5.3. Résultats d'innocuité	12
5.3.1. Évènements indésirables	12
5.3.2. Développement d'anticorps	12
5.4. Qualité de vie	13
5.5. Produits comparateurs	14
5.5.1. Demi-vie des comparateurs	15
5.5.2. Posologies et administration des comparateurs	15
5.5.3. Efficacité clinique des comparateurs	15
5.5.4. Innocuité des comparateurs	17
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE	18
6.1. Efficacité hémostatique	18
6.2. Innocuité	18

6.3. Impact sur la qualité de vie	19
6.4. Perspective du Groupe d'experts sur les produits du système du sang	19
7. RÉSULTATS RELATIFS AU VOLET ÉCONOMIQUE	21
7.1. Efficience du turoctocog alfa pégol	21
7.1.1. Revue de la littérature	21
7.1.2. Modèle économique utilisé	21
7.2. Analyse d'impact budgétaire	25
7.2.1. Marché des facteurs VIII	25
7.2.2. Comparateurs et parts de marché	25
7.2.3. Résultats	26
7.2.4. Analyse de scénarios	27
8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS	28
RÉFÉRENCES	29

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2	Classification de la sévérité de l'hémophilie A	3
Tableau 3	Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe	7
Tableau 4	Résumé des études cliniques pour le turoctocog alfa pégol	8
Tableau 5	Caractéristiques des saignements chez les individus traités en prophylaxie....	10
Tableau 6	Résolution des saignements perthérapeutiques chez les individus traités en prophylaxie	11
Tableau 7	Efficacité hémostatique du turoctocog alfa pégol suivant une chirurgie majeure	11
Tableau 8	Évènements indésirables rencontrés lors des études cliniques	12
Tableau 9	Différences des scores totaux aux questionnaires de qualité de vie	14
Tableau 10	Description des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	16
Tableau 11	Efficacité clinique et demi-vie des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	17
Tableau 12	Coût annuel de traitement en prophylaxie des facteurs VIII recombinants pour un patient de 12 ans et plus	22
Tableau 13	Coût de traitement sur demande des facteurs VIII recombinants pour un patient de 12 ans et plus	23
Tableau 14	Répartition des unités internationales selon le scénario de référence et le nouveau scénario avec l'ajout du turoctocog alfa pégol.....	26
Tableau 15	Impact de l'ajout potentiel du turoctocog alfa pégol sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine	6
----------	--	---

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit sanguin stable Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol, N8-GP), un facteur VIII recombinant couplé à une molécule de polyéthylène glycol et administré par injection intraveineuse, indiqué en prophylaxie de routine, en traitement sur demande et pour la prise en charge des saignements périopératoires chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII).

Les facteurs VIII recombinants Advate^{MC}, Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (y compris Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC} sont présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Nuwiq^{MC} et Zonovate^{MC} sont distribués par Héma-Québec et Eloctate^{MC} est disponible selon une directive du MSSS.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience d'Esperoct^{MC}. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts sont également présentées.

Besoins de santé

L'hémophilie de type A est le trouble sanguin congénital le plus répandu, lequel est causé par une défaillance du facteur hémostatique VIII (FVIII). Comme l'hémophilie A est une maladie récessive liée au chromosome X, elle affecte en grande majorité les hommes. Le diagnostic est posé autour de la deuxième année de vie et on estime qu'environ un nouveau-né sur 5 000 sera atteint de la maladie. La prévalence chez les hommes oscille entre 7 000 et 18 000 cas selon le pays.

Le déficit en FVIII se manifeste par des temps de coagulation plus longs que la normale. Dans les cas sévères, le déficit en FVIII mène à des épisodes de saignements fréquents aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous en l'absence de traumatisme. La prophylaxie à l'aide de FVIII d'origine plasmatique ou recombinante est le traitement privilégié. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires, voire quotidiennes afin de remplacer le FVIII manquant. Certains individus avec un faible taux de saignement annuel sont traités seulement lors de l'apparition d'une hémorragie.

Malgré une bonne prise en charge de l'hémophilie A au Québec qui permet de réduire le nombre de saignements spontanés, la prophylaxie entraîne un fardeau considérable. Cette situation peut être particulièrement difficile pour les aidants de jeunes enfants d'âge scolaire ou préscolaire. Des options thérapeutiques supplémentaires dont l'efficacité permettrait de réduire davantage le nombre de saignements et dont l'administration serait simplifiée et moins fréquente permettraient de combler les lacunes des traitements actuels.

Efficacité

- Chez les individus de plus de 12 ans traités en prophylaxie avec Esperoct^{MC}, le taux de saignement annualisé médian a été évalué à 1,18, une réduction de 96 % par rapport aux patients traités sur demande (étude Pathfinder^{MC} 2). Durant les 299 jours en moyenne de l'étude, 40 % des individus traités en prophylaxie n'ont rapporté aucun saignement.
- Chez les enfants hémophiles sévères de type A de moins de 12 ans traités en prophylaxie, le taux de saignement annualisé médian était de 1,95 (Pathfinder^{MC} 5). Durant la période d'observation moyenne de 182 jours, 42 % des enfants n'ont rapporté aucun saignement.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les troubles de la peau (éruption cutanée, érythème et démangeaison) et les réactions locales au site d'injection. Tous ces troubles étaient d'intensité faible à modérée.
- Des effets indésirables sévères reliés à l'administration d'Esperoct^{MC} (développement d'inhibiteurs, infection du disque intervertébral, réaction allergique sévère et augmentation des symptômes d'hémorragie modérée) ont été rapportés chez quatre (4/270 ou 1,5 %) patients.
- Un seul individu ayant été exposé à Esperoct^{MC} pendant plus de 50 jours a développé des inhibiteurs sur un total de 235 (0,4 %) patients préalablement traités en prophylaxie avec au moins un FVIII.
- Un enfant (1/68 ou 1,5 %) a développé des anticorps contre le PEG à la suite de l'exposition au produit dans l'étude Pathfinder^{MC} 5 sans conséquence clinique.
- Neuf individus (9/270 ou 3,3 %) ont développé des anticorps contre un antigène des cellules CHO sans conséquence clinique.

Efficience

- Esperoct^{MC}, au prix soumis, est une option thérapeutique moins efficiente que les autres FVIII recombinants présentement distribués au Québec, soit Nuwiq^{MC}, Zonovate^{MC} et Eloctate^{MC}.

Impact budgétaire

- Le remplacement d'Eloctate^{MC}, le seul FVIII à longue action présentement distribué au Québec, par Esperoct^{MC}, au prix soumis, pourrait entraîner des dépenses supplémentaires estimées à 1,4 M\$ pour les trois prochaines années.

Délibération relative à Esperoct^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique du turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) pour la prophylaxie de routine, le traitement sur demande des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge périopératoire chez les enfants et les adultes atteints d'hémophilie A. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les membres soulignent cependant que, dans un souci d'accès équitable et raisonnable aux traitements, le présent ajout devrait être accompagné de mesures visant à réduire le fardeau économique de façon à ne pas créer de coût incrémental par rapport aux thérapies présentement distribuées.

Motifs de la position unanime

- Le taux de saignement annualisé sous prophylaxie et l'efficacité hémostatique sont comparables à ceux des autres FVIII recombinants.
- L'innocuité est jugée satisfaisante malgré certaines inquiétudes au sujet de l'immunogénicité du polyéthylène glycol (PEG) et du dépôt de PEG dans certains organes, en particulier chez les enfants.
- Les coûts de traitement en prophylaxie et sur demande sont significativement plus élevés que les FVIII à action standard et à action prolongée au prix soumis.
- L'ajout du turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une augmentation des coûts de traitement.

SUMMARY

Esperoct™ (turoctocog alfa pegol) – Hemophilia A

Mandate

The *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) evaluated the stable blood product Esperoct™ (turoctocog alfa pegol, N8-GP), a recombinant factor VIII (FVIII) conjugated with a polyethylene glycol (PEG) molecule and administered by intravenous injection. It is indicated for routine prophylaxis, on-demand treatment and the management of perioperative bleeding in patients with hemophilia A (congenital FVIII deficiency).

The recombinant FVIII Advate™, Adynovate™, Eloctate™, Kovaltry™, Nuwiiq™, Xyntha™ (including Xyntha Solofuse™) and Zonovate™ are currently listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec*. Nuwiiq™ and Zonovate™ are distributed by Héma-Québec, and Eloctate™ is available under an MSSS directive.

Evaluation process

Published trials and manufacturer data were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of Esperoct™. Experiential and contextual data from consultations with experts are presented as well.

Health needs

Hemophilia A is the most common congenital blood disorder. It is caused by a deficiency in hemostatic factor VIII (FVIII). Since hemophilia A is an X-linked recessive disease, most individuals affected are males. The diagnosis is made around the second year of life, and it is estimated that about one in 5,000 male newborns will develop the disease. The prevalence among males ranges from 7,000 to 18,000 cases, depending on the country.

FVIII deficiency causes longer-than-normal clotting times. In severe cases, it leads to frequent spontaneous (non-traumatic) bleeding episodes in the joints (hemarthrosis) and soft tissues. FVIII prophylaxis, either plasma-derived or in recombinant form, is the preferred treatment. The prophylactic treatment consists of several weekly or even daily intravenous injections to replace the missing FVIII. Some individuals with a low bleeding rate are treated only when bleeding occurs.

Despite an overall good management of hemophilia A in Québec that significantly reduces the number of spontaneous bleeds, FVIII prophylaxis represents a considerable burden for the patients and their family. This situation can be even more challenging for caregivers of young school or preschool children. Additional therapeutic options that would further reduce the number of bleeds and simplify product administration and reduce dose frequency would remedy the shortcomings of the current treatments.

Efficacy

- For individuals over 12 years of age treated prophylactically with Esperoct™, the estimated median annualized bleeding rate was 1.18, a 96% reduction compared to patients treated on-demand (Pathfinder™ 2 study). Over the mean study duration of 299 days, 40% of the individuals treated prophylactically reported no bleeding.
- For children under 12 years of age treated prophylactically, the median annualized bleeding rate was 1.95 (Pathfinder™ 5). During the mean observation period of 182 days, 42% of the children reported no bleeding.

Safety

- The most frequently observed adverse events were skin problems (rash, erythema and pruritus) and local reactions at the injection site. The severity of all these reactions ranged from low to moderate.
- Severe adverse events associated with Esperoct™ administration (development of inhibitors, intervertebral disc infection, severe allergic reaction and increased symptoms of moderate bleeding) have been reported in four (4/270, or 1.5%) patients.
- Only one individual exposed to Esperoct™ for more than 50 days developed inhibitors out of a total of 235 (0.4%) patients previously treated prophylactically with at least one FVIII.
- One child (1/68, or 1.5%) developed antibodies to PEG following exposure to Esperoct™ in the Pathfinder™5 study with no clinical consequences.
- Nine individuals (9/270, or 3.3%) reported antibodies against a CHO cell antigen with no clinical consequences.

Efficiency

- Esperoct™, at the submitted price, is a least efficient treatment option compared to the other recombinant FVIII currently distributed in Quebec, namely Nuwiq™, Zonovate™ and Eloctate™.

Budget impact

- Replacing Eloctate™, the only long-acting FVIII currently distributed in Quebec, with Esperoct™, at the submitted price, could lead to additional expenses estimated at \$1.4 million over the next 3 years.

Deliberation concerning Esperoct™

The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription unanimously recognized the therapeutic value of turoctocog alfa pegol (Esperoct™) for routine prophylaxis, the on-demand treatment of bleeding episodes, and perioperative management in children and adults with hemophilia A. Consequently, the members unanimously share the opinion that turoctocog alfa pegol (Esperoct™) should be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec*. However, they stress that, in the interest of equitable and reasonable access to treatments, this addition should be accompanied by measures aimed at reducing the economic burden so as not to create an incremental cost in relation to the currently distributed therapies.

Reasons for the unanimous position

- The annualized bleeding rate with prophylaxis and the hemostatic efficacy are comparable between Esperoct™ and the other recombinant FVIIIIs.
- The product' safety is considered satisfactory, despite concerns regarding the immunogenicity of polyethylene glycol (PEG) and the accumulation of PEG in certain organs, especially in children.
- The costs of the prophylactic and on-demand treatments are significantly higher than those of the standard- and long-acting FVIII.
- Adding turoctocog alfa pegol (Esperoct™) to the *Liste des produits du système du sang du Québec* would increase treatment costs.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CHO	Cellules d'ovaire de hamster de Chine
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Facteur VIII
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISTH	International Society on Thrombosis Haemostasis
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PEG	Polyéthylène glycol
PSS	Produits du système du sang
PUP	Previously untreated patient
UI	Unité internationale
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centers Doctors' Organisation

GLOSSAIRE

Creux plasmatique

Le creux plasmatique (de l'anglais *trough level*) est la concentration plasmatique la plus faible d'un agent thérapeutique, laquelle survient juste avant l'administration d'une dose subséquente de ce même agent¹.

Hémostase

L'hémostase désigne l'arrêt d'une hémorragie, survenant spontanément ou grâce à l'utilisation d'un procédé hémostatique thérapeutique (médicament, geste, intervention chirurgicale, etc.)².

Hémarthrose

L'hémarthrose (de l'anglais *hemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation ou plus précisément dans une cavité articulaire (le plus souvent le genou)³.

¹ Encyclopédie libre Wikipédia. Trough level [site Web]. Disponible à : https://en.wikipedia.org/wiki/Trough_level (consulté le 29 mars 2019).

² Vulgaris Médical. Hémostase [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedia-medicale/hemostase> (consulté le 29 mars 2019).

³ Vulgaris Médical. Hémarthrose [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedia-medicale/hemarthrose> (consulté le 29 mars 2019).

1. MANDAT

Le fabricant, Novo Nordisk Canada Inc., a déposé une demande d'évaluation à l'INESSS pour le produit Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol, N8-GP), lequel est indiqué pour la prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII). Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Esperoct^{MC} et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs Advate^{MC}, Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (y compris Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC} présentement inscrits à la liste ont déjà fait l'objet d'une analyse par l'INESSS en 2017. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées au Tableau 1.

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant

Fabricant	Novo Nordisk Canada Inc.
Marque de commerce	Esperoct ^{MC}
Ingrédient actif	Turoctocog alfa pégol
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée
Teneurs	500, 1000, 1500, 2000 et 3000 UI/fiole
Date d'émission de l'avis de conformité par Santé Canada	4 juillet 2019
Indications reconnues par Santé Canada	Esperoct ^{MC} est indiqué pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) pour : • la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; • le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin; • la prise en charge périopératoire des saignements.
Indications demandées à l'INESSS	Identiques à celles actuellement reconnues par Santé Canada
Liste pour laquelle la demande a été faite	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Abréviation : UI : unité internationale.

Les caractéristiques d'Esperoct^{MC}, telles que la composition et l'origine, les indications et les contre-indications, la stabilité, l'entreposage, la reconstitution et la pharmacologie, sont disponibles dans la monographie officielle du produit [Novo Nordisk Canada, 2019] fournie par le fabricant en juillet 2019. Étant donné la nature dynamique de ce document, il est conseillé de consulter sa version la plus récente, sur le site Web du fabricant, pour bénéficier de toutes les mises à jour disponibles.

2. DÉMARCHE D'ÉVALUATION

2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire pour les dimensions clinique et économique afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A);
- Extraction et évaluation de la qualité des études cliniques et économiques, ainsi qu'une appréciation de la preuve (annexes B, C et D);
- Extraction des données sur les comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* (annexe E);
- Synthèse narrative des données;
- Préparation par l'INESSS d'une analyse de minimisation des coûts et adaptation par l'INESSS du modèle d'impact budgétaire soumis par le fabricant en validant ses intrants en fonction du contexte québécois; analyse de sensibilité permettant de quantifier l'incertitude liée aux intrants cliniques et économiques (annexes F et G).

2.1.1. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise du Groupe d'experts sur les produits du système du sang ainsi que de consultations auprès d'experts en hémophilie.

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

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que la délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) en vue de la formulation de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités. Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités ont été évalués et jugés indirects par rapport à l'objet d'évaluation, n'empêchant ainsi pas leur participation. Une large majorité des personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOIN DE SANTÉ

3.1. Hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X et caractérisée par un déficit congénital du facteur VIII de coagulation (FVIII; voir la section 4.1 pour une description de la cascade de coagulation). Il s'agit du trouble sanguin congénital sévère le plus commun [Witmer et Young, 2013].

L'hémophilie est qualifiée de légère (30 % à 40 % des cas), modérée (10 % à 20 % des cas) ou sévère (50 % des cas) en fonction des niveaux basaux de FVIII dans le sang (voir le tableau 2).

Tableau 2 Classification de la sévérité de l'hémophilie A

Classification	Niveau de facteur de coagulation	Épisodes de saignements
Sévère	< 1 IU/dl (< 0,01 IU/ml) ou < 1 % de la normale	Saignements spontanés dans les articulations ou les muscles, en l'absence de provocation hémostatique
Modérée	1-5 IU/dl (0,01-0,05 IU/ml) ou 1-5 % de la normale	Saignements spontanés occasionnels; saignements prolongés à la suite de traumatismes ou de chirurgies mineurs
Légère	5-40 IU/dl (0,05-0,40 IU/ml) ou 5-40 % de la normale	Saignements spontanés rares. Saignements sévères à la suite de traumatismes ou de chirurgies majeurs.

Abréviations : dl : décilitre; ml : millilitre; UI : unité internationale.

L'hémophilie touche essentiellement les garçons et son diagnostic a habituellement lieu en bas âge, souvent chez les enfants de moins de deux ans. Il est estimé qu'environ un nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie d'un individu sur 18 000 à une personne de sexe masculin sur 7 000 selon les pays⁴.

Le déficit en FVIII se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à des épisodes fréquents de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. Des épisodes répétés d'hémarthroses dans les mêmes articulations (dites articulations cibles) peuvent mener à des handicaps moteurs importants qui auront un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Ces manifestations nécessitent parfois une intervention chirurgicale, laquelle représente en elle-même un danger pour l'individu hémophile puisqu'elle augmente le risque d'hémorragies internes.

Les traitements disponibles pour l'hémophilie ont deux objectifs principaux, soit la prévention et le contrôle des épisodes de saignements. Une bonne prévention de ces saignements permettra à plus long terme de limiter les arthropathies causées par l'inflammation provoquée par les épisodes de saignements multiples aux articulations cibles.

Pour l'hémophilie A sévère, le traitement des épisodes de saignements au moyen de FVIII de remplacement sera administré sur demande, donc lors du déclenchement d'un saignement traumatique ou spontané, ou encore en prophylaxie afin de prévenir les

⁴ Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'hémophilie. Mai 2006. Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>.

saignements spontanés [Srivastava *et al.*, 2013]. La majorité des organismes d'intérêt privilégie la prophylaxie comme stratégie de traitement dès le diagnostic et durant l'enfance afin de limiter les dommages articulaires [AHCDO-NBA, 2016; World Federation of Hemophilia (WFH), 2012]. Toutefois, malgré la prophylaxie, des épisodes de saignements spontanés sont possibles, principalement dans les cas plus sévères d'hémophilie A. Ces épisodes seront traités sur demande à l'aide de doses supplémentaires de FVIII.

3.2. Contexte québécois

Quatre centres surspécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins pour les hémophiles⁵. Le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les centres d'hémophilie. Les patients hémophiles demeurant en région doivent donc prévoir environ un déplacement par année vers l'un de ces centres pour leur suivi médical. Ils pourront toutefois se procurer par la suite leur traitement auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients avec inhibiteurs a également été créé au sein du CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

3.2.1. Le traitement de l'hémophilie au Québec

Le nombre d'hémophiles sévères de type A est estimé à près de 200 individus au Québec. La prise en charge privilégiée par les cliniciens du Québec prévoit un traitement en prophylaxie pour tous les enfants hémophiles sévères, ce qui permet de limiter les épisodes de saignements spontanés et, à plus long terme, les dommages articulaires. Une étude canadienne a récemment démontré que, chez les patients de moins de 18 ans, la prophylaxie sur mesure avec augmentation progressive de la fréquence offrait une bonne protection contre les saignements tout en réduisant significativement le nombre d'unités administrées [Feldman *et al.*, 2018; Feldman *et al.*, 2006]. Selon certains experts consultés, l'objectif thérapeutique au Québec est de réduire le nombre de saignements au minimum. La stratégie thérapeutique est donc très personnalisée et dépend en majeure partie de la fréquence des saignements sous traitement. Pour réduire les creux plasmatiques de FVIII, près du tiers des hémophiles A sévères s'administre quotidiennement du FVIII à une dose moins élevée. Toujours selon ces experts, quelques hémophiles de type A modérés reçoivent du FVIII (par exemple lors d'une chirurgie), mais la grande majorité des FVIII recombinants est administrée aux individus souffrant de la forme sévère de la maladie.

⁵ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Système du sang du Québec [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 11 mars 2019).

Présentement, huit FVIII recombinants de remplacement sont inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* : Advate^{MC}, Helixate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (y compris Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC} (tous à action standard) ainsi que Adynovate^{MC} et Eloctate^{MC} (à longue action). Certains FVIII ont été chimiquement modifiés pour réduire leur vitesse de dégradation *in vivo*. Ces FVIII à demi-vie plus longue sont dits « à longue action ».

3.2.2. Utilisation des facteurs VIII à longue action au Québec

Au Québec, l'accès aux FVIII (et FIX) à longue action est encadré par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Lors de l'évaluation des produits présentement inscrits à la *Liste*, il a été déterminé que la valeur thérapeutique de ces produits est très similaire aux produits de FVIII à demi-vie standard et que ceux-ci n'apportaient pas de bénéfices suffisants pour justifier leurs coûts plus élevés. Ainsi, l'utilisation des FVIII ou FIX à longue action a été réservée aux patients satisfaisant aux critères suivants, établis par le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) [MSSS, 2015] :

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

Perspective du Groupe d'experts sur les produits du système du sang

Selon certains experts consultés, il est estimé qu'environ 1 % des hémophiles A sévères reçoivent un traitement de FVIII à longue action. Cette proportion s'explique d'une part par le fait que les patients répondent en majorité très bien aux FVIII à demi-vie standard et à leur fréquence d'administration. D'autre part, l'efficacité et la demi-vie des FVIII à longue action sont considérées comme très similaires à celles des FVIII standards, donc les experts voient peu d'avantages à leur utilisation. Toujours selon les experts, si le prix des FVIII à longue action était plus abordable, leur utilisation serait beaucoup plus généralisée.

3.3. Besoin non comblé

Perspective du Groupe d'experts sur les produits du système du sang

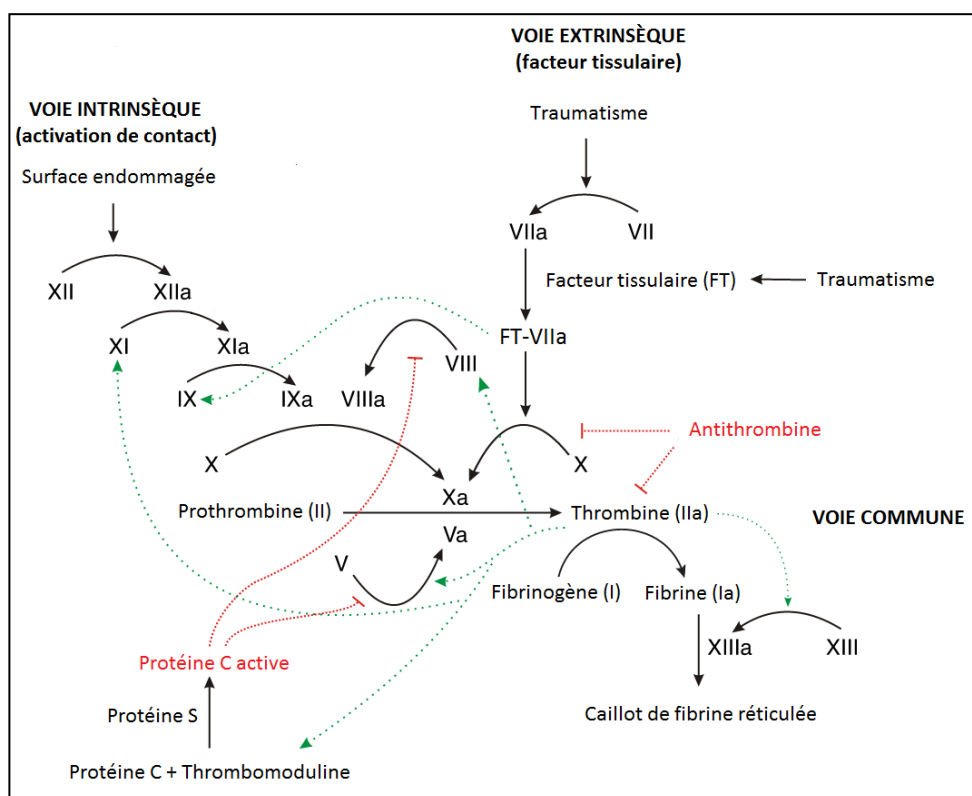
Malgré une bonne prise en charge des hémophilies de type A au Québec qui permet de réduire le nombre de saignements spontanés, la prophylaxie entraîne un fardeau considérable, car les traitements disponibles nécessitent plusieurs doses hebdomadaires, voire journalières chez certains individus. Cette situation peut être particulièrement difficile pour les aidants de jeunes enfants d'âge scolaire. Des options supplémentaires dont l'efficacité permettrait de réduire davantage le nombre de saignements et dont l'administration serait simplifiée et moins fréquente permettraient de combler les lacunes des traitements actuels.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT

4.1. Mode d'action

Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol, N8-GP) est constitué du facteur VIII humain recombinant lié de façon covalente à un groupe polyéthylène glycol.

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



Source : Illustration traduite et inspirée de celle présentée dans l'Encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 6 mars 2019).

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

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la Figure 1. Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁶.

Le mécanisme d'action du turoctocog alfa pégol consiste à remplacer temporairement le facteur antihémophilique VIII absent chez les individus souffrant d'hémophilie A. L'ajout d'un groupement polyéthylène glycol au facteur VIII augmente la demi-vie du produit [Novo Nordisk Canada, 2019].

⁶ Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 11 mars 2019).

4.2. Avis des agences réglementaires

Esperoct^{MC} (turoctocog alfa pégol, N8-GP) a été approuvé aux États-Unis et en Europe. D'après un communiqué émis par Novo Nordisk, Esperoct^{MC} ne pourra pas être distribué aux États-Unis avant 2020⁷. Une communication avec le fabricant nous indique que ce problème ne devrait pas se répéter lors de la mise en marché d'Esperoct^{MC} au Canada⁸.

Tableau 3 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

Agences réglementaires (date d'approbation initiale)	Indications actuelles
Santé Canada ⁹ (4 juillet 2019)	Esperoct ^{MC} est indiqué pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : • La prophylaxie de routine afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; • Le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques au besoin; • La prise en charge périopératoire des saignements.
FDA ¹⁰ (19 février 2019)	• La prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; • Le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques; • La prise en charge périopératoire; • Pour tous les groupes d'âge.
EMA ¹¹ (20 juin 2019)	• Le traitement et la prophylaxie de l'hémophilie de type A; • La prise en charge périopératoire; • Les individus de 12 ans et plus.

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

Puisque les FVIII à longue action sont relativement nouveaux et que les données postcommercialisation sont souvent inexistantes, l'organisation des médecins des centres d'hémophilie du Royaume-Uni (UKHCDO) a émis plusieurs recommandations pour leur utilisation [Collins *et al.*, 2016]. Entre autres, les auteurs suggèrent de ne pas offrir les FVIII à longue action aux patients jamais traités (*previously untreated patients*, PUP) et à ceux qui ont eu un test positif pour des inhibiteurs, et ce, jusqu'à ce que des données appuient leur utilisation sécuritaire pour ces patients. De plus, le changement de FVIII de courte à longue action devrait se faire en étroite collaboration avec le patient et la posologie devrait s'appuyer sur des données pharmacocinétiques ainsi que sur le nombre de saignements annuel, l'adhérence, la convenance, le score articulaire et le coût du traitement après un an.

⁷ Novo Nordisk receives US FDA approval of ESPEROCT® (turoctocog alfa pegol, N 8-GP) [communiqué du 19 février 2019]. Disponible à : <https://www.novonordisk.com/bin/getPDF.1964439.pdf> (consulté le 25 mars 2019).

⁸ Communication écrite de Novo Nordisk Canada en date du 15 avril 2018.

⁹ Santé Canada. Renseignements sur un avis de conformité – Esperoct [site Web]. Disponible à : <https://health-products.canada.ca/noc-ac/info.do?lang=en&no=22386> (consulté le 12 juillet 2019).

¹⁰ Food and Drug Administration (FDA). BLA Approval - STN 125671 (Esperoct). Disponible à : <https://www.fda.gov/media/120350/download> (consulté le 12 mars 2019).

¹¹ European Medicines Agency (EMA). Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esperoct> (consulté le 2 juillet 2019).

5. RÉSULTATS – VOLET THÉRAPEUTIQUE

5.1. Résultats de la recherche documentaire

Pour la période de 2013 à 2019, cinq publications issues de quatre études ont été repérées. Celles-ci présentaient des résultats d'innocuité et d'efficacité pour le turoctocog alfa pégol (voir le Tableau 4 ci-dessous). Il est à noter que les informations relatives à l'évaluation de la qualité méthodologique des études, aux tableaux d'extraction de données ainsi qu'à l'appréciation de la preuve se trouvent respectivement aux annexes A et B.

Tableau 4 Résumé des études cliniques pour le turoctocog alfa pégol

Étude	Devis	Population	Traitement	Résultats d'intérêt
Curry et al., 2019 Pathfinder ^{MC} 2 prolongée (NCT01480180)	Étude randomisée (dose), ouverte, internationale	N = 55 hommes; ≥ 12 ans. Hémophilie A sévère sans inhibiteur; ≤ 2 saignements dans les 6 mois précédents l'étude.	<u>Bras randomisés</u> Prophylaxie à 50 UI/kg tous les 4 jours (N = 17) OU Prophylaxie à 75 UI/kg aux 7 jours (N = 38).	• Taux de saignement*; • Incidence d'inhibiteur*; • Événements indésirables.
Giangrande et al., 2017 Pathfinder ^{MC} 2 (NCT01480180)	Étude d'innocuité et d'efficacité, observationnelle, simple bras, ouverte, internationale	N = 186 hommes; 12 à 66 ans. Hémophilie A sévère sans inhibiteur.	Prophylaxie à 50 UI/kg tous les 4 jours (N = 175) OU sur demande, 20 à 75 UI/kg (N = 12).	• Incidence d'inhibiteur*; • Taux de saignement annualisé*; • Effet hémostatique; • Événements indésirables; • Nombre d'injections et dose par saignement; • Pharmacocinétique.
Hampton et al., 2017 Pathfinder ^{MC} 3 (NCT01489111)	Étude observationnelle, simple bras, ouverte, internationale	N = 16 hommes; ≥ 12 ans. Hémophilie A sévère sans inhibiteur.	<u>Jour de la chirurgie :</u> de 49,1 à 86,2 UI/kg <u>Jours 1 à 6 :</u> de 25,6 à 59,6 UI/kg <u>Jours 7 à 14 :</u> 6,5 à 38,2 UI/kg	• Effet hémostatique pendant la chirurgie*; • Effet hémostatique postopératoire; • Quantité de N8-GP utilisée; • Perte sanguine; • Nombre de transfusions; • Jours d'hospitalisation; • Incidence d'inhibiteur; • Événements indésirables.
Meunier et al., 2017 Pathfinder ^{MC} 5 (NCT01731600)	Étude observationnelle, simple bras, ouverte, internationale	N = 68 garçons; < 12 ans. Hémophilie A sévère sans inhibiteur.	Prophylaxie à 50-75 UI/kg deux fois par semaine.	• Incidence d'inhibiteur*; • Événements indésirables; • Effet hémostatique; • Saignements perthérapeutiques; • Quantité de FVIII utilisée en prophylaxie; • Nombre d'injections et dose par saignement.
Tiede et al., 2013 Pathfinder ^{MC} 1 (NCT01205724)	Étude d'innocuité (dose progressive)	N = 27 hommes; ≥ 18 ans. Hémophilie A sévère sans inhibiteur.	Doses de 25 UI/kg (N = 7), 50 UI/kg (N = 9) OU 75 UI/kg (N = 10).	• Profil d'innocuité* ; • Incidence d'inhibiteur; • Événements indésirables; • Paramètres de coagulation; • Pharmacocinétique.

Abréviations : ED : de l'anglais *exposure days*; EI : effet indésirable; FVIII : facteur VIII; kg : kilogrammes; N : nombre d'individus; UI : unité internationale.

*Paramètre d'évaluation primaire ou coprimaire.

Une première étude de phase I (Pathfinder^{MC} 1) visait à évaluer l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques du turoctocog alfa pégol chez des individus atteints d'hémophilie A sévère. Cette étude observationnelle internationale, ouverte, d'accroissement de doses a été réalisée chez des hommes de 18 ans et plus dans 13 pays.

L'étude pivot est une étude de phase III (Pathfinder^{MC} 2), non randomisée, internationale et ouverte dans laquelle l'innocuité et l'efficacité du turoctocog alfa pégol ont été évaluées. Un total de 186 hommes atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur et âgés de 12 à 66 ans ont reçu un traitement de turoctocog alfa pégol, soit en prophylaxie ou sur demande, pour une période d'au moins 75 semaines.

Deux autres études de phase III, observationnelles, internationales et ouvertes ont également rapporté des données d'innocuité et d'efficacité du turoctocog alfa pégol dans deux contextes cliniques différents. La première évaluait le traitement en prophylaxie chez les jeunes de 0 à 11 ans (Pathfinder^{MC} 5) alors que la deuxième s'intéressait au traitement des saignements reliés à une opération majeure chez les hommes de 12 ans et plus (Pathfinder^{MC} 3).

Une dernière étude de prolongation de phase III (Pathfinder^{MC} 2), internationale, ouverte et randomisée a également été réalisée chez des hémophiles de type A sévère de 12 ans et plus. Cette étude avait comme objectif principal d'évaluer l'efficacité et le développement d'inhibiteurs pour deux posologies différentes de turoctocog alfa pégol : 50 UI/kg tous les quatre jours et 75 UI/kg tous les sept jours.

5.2. Efficacité clinique

5.2.1. Taux de saignement annualisé

Durant l'étude Pathfinder^{MC} 2, 40 % (70/175) des 175 individus de 12 ans et plus n'ont vécu aucun épisode de saignement pendant les 75 semaines du traitement à 50 UI/kg tous les quatre jours (voir le Tableau 5 ci-dessous). Le traitement prophylactique a également réduit le taux de saignement annualisé médian de 96 % par rapport à celui des individus traités sur demande (médiane de 30,87 saignements par an). La prolongation de l'étude Pathfinder^{MC} 2 a par la suite mesuré l'efficacité du produit chez des individus de 12 ans et plus traités en prophylaxie à une dose de 50 UI/kg tous les quatre jours comparativement à 75 UI/kg tous les sept jours. Les taux de saignement annualisés médians étaient de 0,0 pour les deux groupes. Toutefois, le groupe traité une fois par semaine avait un taux de saignement annualisé moyen deux fois supérieur à celui du groupe traité à 50 UI/kg tous les quatre jours, soit de 3,57 comparativement à 1,77. Près du quart (23,6 % ou 9/38) des individus traités une fois par semaine sont retournés à la dose de 50 UI/kg tous les quatre jours¹².

¹² Justifications du retrait du groupe randomisé : épisodes de saignements (N = 8) et aggravation d'une arthropathie préexistante (N = 1).

L'étude Pathfinder^{MC} 5 a examiné l'innocuité et l'efficacité du turoctocog alfa pégol en prophylaxie chez deux cohortes d'enfants de moins de 12 ans, chacune composée de 34 enfants respectivement âgés de 0 à 5 ans et de 6 à 11 ans. Le régime de 50 à 75 UI/kg administré tous les trois ou quatre jours a permis de réduire le taux de saignement annuel médian à 1,94 et 1,97 chez les 0 à 5 ans et les 6 à 11 ans, respectivement. Plus de 40 % des individus inclus dans cette étude n'ont vécu aucun épisode de saignement.

Tableau 5 Caractéristiques des saignements chez les individus traités en prophylaxie

	Pathfinder ^{MC} 2 prolongée [Curry <i>et al.</i> , 2019]		Pathfinder ^{MC} 2 [Giangrande <i>et al.</i> , 2017]	Pathfinder ^{MC} 5 [Meunier <i>et al.</i> , 2017]	
N ^{bre} de patients	17	38	175	34	34
Âge des patients	≥ 12 ans		≥ 12 ans	0-5 ans	6-11 ans
Dose, UI/kg (fréquence)	50 (tous les 4 jours)	75 (tous les 7 jours)	50 (tous les 4 jours)	50-75 (tous les 3,5 jours)	
Durée moyenne du traitement, j	167,8	145,5	299	≈ 182	
Patients sans saignement*, N ^{bre} (%)	9 (52,9)	22 (57,9)	70 (40)	15 (44,1)	14 (41,2)
TSA* médian (EIQ)	0,00 [†] (0,00-2,23)	0,00 [†] (0,00-2,36)	1,18 (0,00-4,25)	1,94 (0,00-2,08)	1,97 (0,00-3,91)
Réduction des saignements comparativement au traitement sur demande*, %	-	-	96	-	-
N ^{bre} d'épisodes de saignement* rapporté	13	25	436	30	40
Articulation, %	53,8	68,0	74,5	33,3	60

Sources : Curry *et al.*, 2019; Giangrande *et al.*, 2017; Meunier *et al.*, 2017.

Abréviations : ≈ : approximativement; EIQ : espace interquartile; j : jours; kg : kilogrammes; N^{bre} : nombre; TSA : taux de saignement annualisé; UI : unité internationale.

* Les valeurs sont rapportées pour les saignements traités seulement.

† Valeurs de TSA imputées des individus qui se sont retirés.

5.2.2. Traitement des saignements

L'étude Pathfinder^{MC} 2 a rapporté que plus de 93 % (420/436) des saignements observés dans le groupe traité en prophylaxie ont été résolus à l'aide de deux injections de turoctocog alfa pégol ou moins (Tableau 6). Les doses moyennes requises pour l'arrêt des saignements dans le groupe traité en prophylaxie et celui sur demande étaient de 64,6 UI/kg et 41,0 UI/kg, respectivement. Pour leur part, les deux cohortes de patients de la prolongation de Pathfinder^{MC} 2 ont montré des taux de résolution des saignements de plus de 92 % à l'aide de deux injections de turoctocog alfa pégol ou moins. Cependant, la dose moyenne utilisée pour le traitement des saignements était plus élevée dans la cohorte à 75 UI/kg tous les sept jours, soit de 76,7 UI/kg, comparativement à 52,3 UI/kg pour la dose de 50 UI/kg tous les quatre jours. Pour les enfants de moins de 12 ans, l'efficacité hémostatique rapportée était plus faible. En effet, l'étude Pathfinder^{MC} 5 a rapporté la résolution de 60 % et 65 % des saignements à l'aide d'une seule injection de turoctocog alfa pégol chez les enfants de 0 à 5 ans et de 6 à 11 ans, respectivement. Cet effet hémostatique plus faible chez les jeunes s'est aussi reflété dans la dose moyenne

nécessaire pour l'arrêt des saignements, laquelle était de 123,0 UI/kg chez les 0 à 5 ans et de 99,0 UI/kg pour les 6 à 11 ans.

Tableau 6 Résolution des saignements perthérapeutiques chez les individus traités en prophylaxie

	Pathfinder ^{MC} 2 prolongée [Curry <i>et al.</i> , 2019]		Pathfinder ^{MC} 2 [Giangrande <i>et al.</i> , 2017]	Pathfinder ^{MC} 5 [Meunier <i>et al.</i> , 2017]	
N ^{bre} de patients	17	38	175	34	34
Âge des patients	≥ 12 ans		≥ 12 ans	0-5 ans	6-11 ans
Dose, UI/kg (fréquence)	50 (tous les 4 jours)	75 (tous les 7 jours)	50 (tous les 4 jours)	50-75 (tous les 3,5 jours)	
Saignement résolu avec 1 traitement, %	ND	ND	77,5	60,0	65,0
Saignement résolu avec ≤ 2 traitements, %	92,3	96,0	93,6	76,7	82,5

Sources : Curry *et al.*, 2019; Giangrande *et al.*, 2017; Meunier *et al.*, 2017.

Abréviations : kg : kilogrammes; N^{bre} : nombre; ND : non disponible; UI : unité internationale.

5.2.3. Chirurgies majeures

L'étude de phase III Pathfinder^{MC} 3 a été réalisée avec 16 individus de 12 ans et plus traités pour un total de 18 chirurgies majeures. Le principal objectif de l'étude était d'évaluer l'effet hémostatique du turoctocog alfa pégol à la fin des chirurgies majeures, lequel a été jugé comme « réussi » (grades « excellent » et « bon ») dans 94,4 % des interventions (voir le Tableau 7 ci-dessous). De plus, trois saignements postchirurgies se sont manifestés chez trois individus et tous ont été résolus avec une seule infusion du produit. Toutefois, compte tenu du devis et du faible nombre de patients inclus dans l'étude, la portée des résultats demeure limitée.

Tableau 7 Efficacité hémostatique du turoctocog alfa pégol suivant une chirurgie majeure

	Valeurs
N ^{bre} de patients	16
N ^{bre} de chirurgies majeures	18
Réponse hémostatique* pendant la chirurgie	
Excellente, N ^{bre} (%)	8 (44,4)
Bonne, N ^{bre} (%)	9 (50,0)
Modérée, N ^{bre} (%)	1 (5,6)
Aucune, N ^{bre} (%)	0

Source : Hampton *et al.*, 2017.

Abréviation : N^{bre} : nombre.

* Les réponses hémostatiques sont évaluées par le chirurgien, l'anesthésiologiste ou l'investigateur sur une échelle à quatre points décrite à l'annexe C.

Taux de saignement annualisé réduit de 96 %
(prophylaxie comparativement au traitement sur demande).
93,6 % des saignements perthérapeutiques résolus
avec deux doses ou moins.
Niveau de preuve faible.

5.3. Résultats d'innocuité

5.3.1. Événements indésirables

L'innocuité du turoctocog alfa pégol a été évaluée chez 270 hémophiles de type A uniques, soit 202 adultes et 68 enfants, durant cinq études cliniques multicentriques. Les 270 individus devaient ne pas avoir d'inhibiteurs et avoir été préalablement traités avec un facteur VIII pendant 50 jours pour les enfants de moins de 6 ans et 150 jours pour les autres. Les événements indésirables les plus fréquents consistaient en des troubles de la peau (éruption cutanée, érythème et démangeaison) chez 8,5 % (23/270) des individus et des réactions locales au site d'injection chez 2,6 % (7/270) des participants [Novo Nordisk Canada, 2019]. Une liste des événements indésirables et de leurs fréquences est disponible au Tableau 8.

Dix-sept effets indésirables sévères ont été rapportés dans l'étude pivot chez 7,0 % (13/186) des patients [Giangrande *et al.*, 2017]. Deux de ces événements (développement d'inhibiteurs et infection du disque intervertébral) ont été jugés comme probablement liés au turoctocog alfa pégol, mais n'ont pas mené au retrait des individus. Dans l'étude chez les enfants de moins de 12 ans, cinq effets indésirables sévères ont été rapportés chez 5,9 % (4/68) des patients [Meunier *et al.*, 2017]. Deux de ces événements (réaction allergique modérée et augmentation des symptômes d'hémorragie modérée) ont été jugés comme probablement causés par le turoctocog alfa pégol et ont mené au retrait des individus de l'étude. Finalement, un événement indésirable sévère a été rapporté chez un individu (6,3 % ou 1/16) ayant subi une chirurgie, lequel n'a pas été jugé comme probablement causé par le turoctocog alfa pégol [Hampton *et al.*, 2017]. Au total, 1,5 % (4/270) des individus ont rapporté des effets indésirables sévères ayant été liés au turoctocog alfa pégol.

Tableau 8 Événements indésirables rencontrés lors des études cliniques

	Fréquence
Troubles sanguins et lymphatiques (inhibiteur)	1/235 (0,4 %)*
Troubles généraux et du site d'injection	7/270 (2,6 %)
Troubles du système immunitaire (hypersensibilité)	2/270 (0,7 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	23/270 (8,5 %)
Éruption cutanée	14/270 (5,2 %)
Érythème (rougeur)	5/270 (1,9 %)
Prurits (démangeaison)	4/270 (1,5 %)

Source : Monographie du produit présentée par Novo Nordisk Canada Inc, [Novo Nordisk Canada, 2019].

* Le nombre de patients à risque (dénominateur) correspond aux individus ayant été exposés ≥ 50 jours au turoctocog alfa pégol, soit 235.

5.3.2. Développement d'anticorps

Le développement d'inhibiteurs a été rapporté contre le turoctocog alfa pégol chez un individu. De plus, des anticorps dirigés contre le polyéthylène glycol (PEG) ont été détectés chez un patient et d'autres dirigés contre des protéines de cellules d'ovaire de hamster de Chine (CHO) ont été détectés chez neuf personnes. Des anticorps anti-PEG étaient présents chez près du tiers (31,4 % ou 21/68) des participants avant leur entrée

dans l'étude Pathfinder^{MC} 5 [Meunier *et al.*, 2017]. Un seul enfant (1,5 % ou 1/68) a développé des anticorps contre le PEG pendant l'étude. La présence d'anticorps anti-PEG ou contre les protéines de cellules CHO n'a pas affecté l'activité du turoctocog alfa pégol [Novo Nordisk Canada, 2019].

La majorité des événements indésirables consistaient en des réactions cutanées au site d'injection.

Des effets indésirables sévères liés à l'administration du turoctocog alfa pégol ont été rapportés chez 1,5 % des patients.

Des anticorps contre le FVIII, le PEG et les protéines de CHO ont été développés chez une minorité de patients.

Niveau de preuve faible.

5.4. Qualité de vie

L'impact du turoctocog alfa pégol sur la qualité de vie des patients ayant participé aux études Pathfinder^{MC} 2 et Pathfinder^{MC} 5 a été évalué à l'aide des questionnaires suivants : HAEMO-QOL, HAEM-A-QOL et HEMO-SAT. Un résumé des résultats principaux est disponible au Tableau 9 (tableaux complets disponibles à l'annexe C).

Aucune différence significative n'a été rapportée chez les adolescents de 13 à 16 ans en prophylaxie ainsi que chez les adultes traités sur demande. Toutefois, une amélioration significative a été rapportée chez les adultes traités en prophylaxie pour les domaines « Santé physique », « Sentiments/émotions », « Vision » ainsi que le « Score total » pour le questionnaire HAEM-A-QOL. Cette amélioration de la qualité de vie s'est manifestée chez près du quart d'entre eux, telle que rapportée par le score total au même questionnaire. En ce qui concerne la satisfaction relativement au traitement, les différences de scores pour tous les domaines du questionnaire HEMO-SAT ont indiqué une réponse comparable ou meilleure du turoctocog alfa pégol par rapport au traitement préalable avec un FVIII.

Le scénario est sensiblement le même pour les enfants inclus dans l'étude Pathfinder^{MC} 5. Ainsi, le score total au questionnaire HAEM-QOL montre une amélioration de la qualité de vie chez les enfants de 4 à 7 ans ainsi que ceux âgés de 8 à 11 ans. Compte tenu du faible taux de remplissage du questionnaire et de la forte variabilité, aucune différence significative n'a pu être démontrée. Il est à noter que les différences de scores étaient plus marquées dans les questionnaires remplis par les parents comparativement à ceux remplis par les enfants. De plus, les scores de l'HEMO-SAT montrent que le traitement est relativement bien apprécié par les parents des enfants inclus dans Pathfinder^{MC} 5.

Tableau 9 Différences des scores totaux aux questionnaires de qualité de vie

Traitement	Pathfinder ^{MC} 2 [Giangrande et al., 2017]			Pathfinder ^{MC} 5 [Meunier et al., 2017]	
	Prophylaxie		Sur demande	Prophylaxie	
Âge	13-16 ans	≥ 17 ans		4-7 ans	8-11 ans
N ^{bre} de patients au total	16	157	11	23	25
HAEMO-QOL ou HAEMO-A-QOL (résultats des patients)					
Différence de score total (ÉT)	-0,1 (12,4)	-2,3* (8,9)	-3,1 (10,3)	-14,0 (13,9)	-3,6 (9,2)
Répondants, N ^{bre} (%)	2 (12,5)	38 (24,2)	6 (54,5)	4 (17,4)	11 (44,0)
HAEMO-QOL ou HAEM-A-QOL (résultats des parents)					
Différence de score total (ÉT)	-4,0 (13,1)	ND	ND	-11,5 (12,8)	-8,6 (10,0)
Répondants, N ^{bre} (%)	3 (18,8)	ND	ND	7 (30,4)	14 (56,0)
HEMO-SAT					
Différence de score total	-2,6	-2,6	-6,2	-5,3 [†]	

Source : Kearney et al., 2019.

Abréviations : ÉT : écart-type; ND : non disponible, N^{bre} : nombre.

Note : Les valeurs de différence de score négatives indiquent une amélioration de la qualité de vie.

* p-value = 0,002 (test des rangs signés de Wilcoxon).

† Valeurs rapportées par les parents des enfants âgés de 0 à 11 ans.

Tendance vers l'amélioration des scores totaux de qualité de vie à la suite du traitement par le turoctocog alfa pégol.

Les dimensions « Santé physique », « Sentiments/émotions », « Vision » et « Score total » ont montré une amélioration statistiquement significative chez les adultes.

Niveau de preuve très faible.

5.5. Produits comparateurs

Il existe plusieurs options de traitement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie de type A. Les produits Advate^{MC}, Adynovate^{MC}, Elocrate^{MC}, Helixate^{MC} FS, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (y compris Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC} représentent les comparateurs au turoctocog alfa pégol. Outre Helixate^{MC} FS, tous les FVIII mentionnés plus haut ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS dans le passé [INESSS, 2017a; INESSS, 2017b]. Puisque le produit Helixate^{MC} n'est plus distribué au Canada¹³, il a été exclu des comparateurs. Présentement, seulement les produits Nuwiq^{MC} et Zonovate^{MC} sont distribués par Héma-Québec alors que le produit Elocrate^{MC} est disponible par le biais d'un programme d'accès spécial géré par le MSSS. Il est à noter qu'une description détaillée des comparateurs est disponible à l'annexe E.

¹³ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Behring (communication écrite de CSL Behring Canada du 10 février 2017).

5.5.1. Demi-vie des comparateurs

Certains des comparateurs ont des demi-vies qualifiées de « prolongées ». L'augmentation de la demi-vie de ces FVIII est rendue possible grâce à des modifications biochimiques du FVIII telles que la pégylation et l'ajout d'un groupement Fc (forme cristallisable), lesquels retardent son élimination [Mahlangu *et al.*, 2018]. Toutefois, puisque la vitesse d'élimination du FVIII est liée à la présence du facteur de von Willebrand, les gains de demi-vie possibles pour les FVIII modifiés sont limités. Par ailleurs, bien que plusieurs produits soient présentés comme étant à « longue action », il ne s'agit pas d'une catégorie de produits officiellement reconnue par les différentes agences réglementaires et aucune définition officielle n'est disponible.

Pour les FVIII présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, la demi-vie des FVIII à action standard se situe entre 7 et 13 heures alors qu'elle se situe entre 12 et 14 heures pour les FVIII à action longue chez les moins de 12 ans (voir le Tableau 11). Chez les plus de 12 ans, la demi-vie se trouve entre 11 et 17 heures pour les FVIII à action standard et entre 15 et 19 heures pour les FVIII à action longue. La demi-vie du turoctocog alfa pégol a été évaluée entre 13 et 14 heures pour les moins de 12 ans et entre 15 et 19 heures pour les plus de 12 ans.

5.5.2. Posologies et administration des comparateurs

Tous les comparateurs sont des FVIII recombinants administrés par voie intraveineuse. De plus, les comparateurs ont des indications reconnues par Santé Canada très similaires (Tableau 10). Les posologies des comparateurs ont également plusieurs similitudes. En effet, pour les individus de 12 ans et plus, les posologies de prophylaxie recommandées pour les comparateurs sont de 20 à 50 UI/kg tous les deux à trois jours pour les facteurs VIII à action standard (Advate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} et Zonovate^{MC}) et de 25 à 65 UI/kg tous les trois à cinq jours pour les produits à longue action (Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC}). La posologie recommandée du turoctocog alfa pégol est semblable, soit de 50 UI/kg tous les quatre jours (voir le Tableau 10). Pour les enfants de moins de 12 ans, les posologies suggérées pour les produits de courte et longue action sont respectivement de 20 à 60 UI/kg tous les deux à trois jours et de 25 à 80 UI/kg tous les trois à cinq jours. Chez les jeunes enfants, le turoctocog alfa pégol est prescrit à une dose de 50 à 75 UI/kg tous les trois à quatre jours.

5.5.3. Efficacité clinique des comparateurs

Les individus traités en prophylaxie avec un des comparateurs ont montré des taux de saignement médian entre 0,9 et 2 épisodes par année, ce qui correspond à une réduction de plus de 95 % comparativement au traitement sur demande (voir le Tableau 11). Le turoctocog alfa pégol présente un taux de saignement médian de 1,18 épisode par année, ce qui correspond à une réduction de 96 % par rapport au traitement sur demande (voir le Tableau 11). Les taux de saignement médians pour les enfants de moins de 12 ans sont disponibles à l'annexe E.

Tableau 10 Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

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

Sources : Advate^{MC} [Shire Pharma Canada, 2019]; Adynovate^{MC} [Shire Pharma Canada, 2018]; Eloctate^{MC} [Bioverativ Canada, 2017]; Kovaltry^{MC} [Bayer, 2019]; Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada, 2018]; Xyntha^{MC} [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2017]. Toutes les monographies ont été consultées le 15 mai 2019.

Abréviations : j : jours; kg : kilogramme; sem. : semaine; UI : unité internationale.

*Produit à demi-vie prolongée (longue action).

Tableau 11 Efficacité clinique et demi-vie des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec

			T _{1/2} , moyenne en heures (ÉT)			
Marque de commerce	TSA médian en prophylaxie	% de réduction par rapport au traitement sur demande	0-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	≥ 18 ans
Demi-vie standard (action standard)						
Advate ^{MC}	1,0	97,7*	8,67 [†] (1,43) 10,22 [‡] (2,72)		12,00 [§] (2,92)	12,96 (4,02)
Kovaltry ^{MC}	1,97	96,7	11,8 (3,19**)	11,9 (1,98**)	13,4 (3,48**)	
Nuwig ^{MC}	0,9	ND	11,91 (5,36)	13,08 (2,59)	17,05 (11,23)	
Xyntha ^{MC}	1,9	ND	ND	ND	11,8 (6,2)	
Zonovate ^{MC}	1,7	ND	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,96 (9,28)	
Demi-vie prolongée (longue action)						
Adynovate ^{MC}	1,9	95,4*	12,4 (1,67)		15,06 (4,08)	16,39 (5,28)
Eloctate ^{MC}	1,60	95,2	12,3 (ND)	13,5 (ND)	16,0 (ND)	19,0 (ND)
Esperoct ^{MC} (turoctocog alfa pégol)	1,18	96,1*	13,6 (2,72)	14,2 (3,69)	15,8 (6,79)	19,9 (6,77)

Sources : Advate^{MC} [Shire Pharma Canada, 2019]; Adynovate^{MC} [Shire Pharma Canada, 2018]; Eloctate^{MC} [Bioverativ Canada, 2017]; Esperoct^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2019]; Kovaltry^{MC} [Bayer, 2019; INESSS, 2017b]; Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada, 2018]; Xyntha^{MC} [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada, 2017]. Toutes les monographies ont été consultées le 15 mai 2019 sauf celle pour Esperoct^{MC} qui a été consultée le 15 juillet 2019. Abréviations : ÉT : écart-type; ND : non disponible; T_{1/2} : temps de demi-vie; TSA : taux de saignement annualisé.

* Valeur calculée par l'INESSS d'après les valeurs présentées dans la monographie de chacun des produits.

† Valeur mesurée chez les individus de 1 mois à moins de 2 ans.

‡ Valeur mesurée chez les individus de 2 à 11 ans.

§ Valeur mesurée chez les individus de 12 à 15 ans.

|| Valeur mesurée chez les individus de plus de 16 ans.

|| Valeur mesurée chez les adolescents et adultes de plus de 12 ans.

** La valeur de l'écart-type a été calculée par l'INESSS à l'aide de la moyenne et du coefficient de variation fournis dans la monographie du produit.

Taux de saignement annuel médian entre 0,9 et 1,97 pour les comparateurs évalués et de 1,18 pour le turoctocog alfa pégol. Les demi-vies chez l'adolescent et l'adulte pour les comparateurs à courte et longue action se situent entre 11 et 17 heures puis entre 16 et 19 heures, respectivement. Celle du turoctocog alfa pégol se situe entre 15 et 19 heures.

5.5.4. Innocuité des comparateurs

Les effets indésirables les plus souvent rapportés pour les autres FVIII sont des troubles de la peau et du tissu sous-cutané, des troubles généraux au site d'injection et des troubles sanguins et lymphatiques, incluant la formation d'inhibiteurs (voir l'annexe E). Ces effets indésirables se sont manifestés dans des proportions similaires à celles du turoctocog alfa pégol.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du turoctocog alfa pégol dans les traitements en prophylaxie, sur demande et périopératoire de l'hémophilie A repose sur quatre études cliniques de phase III (prophylaxie et sur demande : [Curry *et al.*, 2019; Giangrande *et al.*, 2017; Meunier *et al.*, 2017]; périopératoire : [Hampton *et al.*, 2017]) ainsi que sur l'avis des experts en produits du système du sang. Malgré la présence d'un niveau de preuve faible, l'efficacité et l'innocuité du turoctocog alfa pégol ont tout de même pu être démontrées.

6.1. Efficacité hémostatique

En ce qui concerne l'efficacité hémostatique du turoctocog alfa pégol, les posologies de 50 UI/kg tous les trois ou quatre jours pour les enfants de 12 ans et plus et celles de 50 à 75 UI/kg deux fois par semaine pour les moins de 12 ans sont celles qui ont montré les meilleurs effets en traitement prophylactique. L'administration prophylactique tous les sept jours de 75 UI/kg chez les individus de 12 ans et plus ne semble pas être une option thérapeutique valable compte tenu du niveau de saignement plus élevé et de la nécessité d'une plus grande quantité de FVIII pour la résolution des saignements perthérapeutiques. Cette problématique a d'ailleurs été soulevée dans l'évaluation clinique du turoctocog alfa pégol faite par la FDA [2019]. En ce qui concerne la prise en charge périopératoire, le taux de succès de 94 % des chirurgies et l'absence d'évènements thromboemboliques montrent une bonne efficacité hémostatique du produit. Malgré le faible nombre d'individus inclus dans l'étude, l'efficacité périopératoire du turoctocog alfa pégol semble comparable à celle des autres FVIII recombinants à courte et longue action.

6.2. Innocuité

Comme pour les autres FVIII injectés par voie intraveineuse, les évènements indésirables les plus fréquents consistaient en des troubles de la peau et des réactions locales au site d'injection.

La présence d'anticorps contre le PEG a été constatée chez près du tiers (31,4 %) des enfants avant le début de l'étude Pathfinder^{MC} 5 [Meunier *et al.*, 2017]. Un enfant (1,5 % ou 1/68) a développé des anticorps neutralisants contre le PEG à la suite de l'exposition au turoctocog alfa pégol. Les auteurs de l'étude ont rapporté que l'activité du FVIII et l'efficacité du traitement n'étaient pas affectées par la présence de ces anticorps. Le développement d'anticorps contre le PEG est une préoccupation soulevée par certains experts consultés, mais les données disponibles ne permettent pas de croire à un problème majeur. Des anticorps contre le PEG ou le FVIII-PEG ont également été rapportés dans les études cliniques sur Adynovate^{MC}, un autre FVIII pégylé à longue action, autant avant l'exposition au produit qu'après le début des traitements. Au total, 11,5 % (28/243) des individus présentaient des anticorps contre le PEG ou le FVIII-PEG

avant les études et 3,3 % (8/243) des patients ont développé des anticorps contre le FVIII-PEG après l'exposition à Adynovate^{MC} [Baxalta US, 2018]. Il faut noter que des niveaux significatifs d'anticorps contre le PEG ont été rapportés chez des individus n'ayant jamais reçu de thérapie pégylée, autant chez des individus sains que chez les hémophiles de type A et B [Lubich *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2016; Yang et Lai, 2015].

Un autre détail à considérer est l'exposition préalable à un FVIII recombinant. En effet, le turoctocog alfa pégol a été administré seulement aux individus ayant préalablement reçu plusieurs doses de FVIII (50 jours d'exposition pour les enfants de moins de 6 ans et 150 jours pour les autres). Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du turoctocog alfa pégol par des individus n'ayant jamais été exposés à un FVIII.

6.3. Impact sur la qualité de vie

Certaines dimensions des questionnaires HAEM-A-QOL chez les individus âgés de plus de 17 ans ont montré une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie à la suite du traitement par prophylaxie. Toutefois, cette amélioration de la qualité de vie ne s'est manifestée que chez une minorité de participants (24,2 % ou 38/157). Chez les moins de 12 ans, seulement une tendance vers une amélioration de la qualité de vie a été observée. Les réponses au questionnaire HEMO-SAT chez les plus de 16 ans ont également montré une tendance vers une satisfaction par rapport au traitement de turoctocog alfa pégol [Kearney *et al.*, 2019].

6.4. Perspective du Groupe d'experts sur les produits du système du sang

Selon les experts, le turoctocog alfa pégol est efficace lorsqu'il est administré en prophylaxie et sur demande, pour tous les groupes d'âge. L'efficacité un peu plus faible du produit lors du traitement des saignements perthérapeutiques chez les enfants de moins de 12 ans peut être due à leur indice de masse corporelle plus petit comparativement aux adolescents et aux adultes. Bien que les experts aient souligné le faible nombre d'individus dans l'étude Pathfinder^{MC} 3, l'efficacité du turoctocog alfa pégol a tout de même été appréciée. Les experts ont d'ailleurs noté que l'efficacité des FVIII de remplacement est habituellement similaire, qu'ils soient utilisés en prévention, pour le traitement des épisodes de saignements perthérapeutiques ou pour la gestion des saignements périopératoires. Ainsi, à concentration plasmatique équivalente, l'efficacité du turoctocog alfa pégol est similaire à celle des comparateurs à action standard ou longue.

En ce qui concerne l'innocuité, les réactions indésirables et le développement d'anticorps contre le FVIII sont attendus et leurs fréquences sont dans les limites de ce qui est attendu selon les experts. Le nombre d'individus avec des anticorps contre certaines protéines de cellules CHO semble légèrement élevé, mais ces anticorps sont souvent transitoires et sans conséquence clinique. Le développement d'anticorps contre le PEG est une préoccupation, mais les données disponibles ne permettent pas de croire à un problème majeur. Les experts ont également souligné le fait que peu de données sont

disponibles sur l'utilisation à long terme du PEG relativement au métabolisme et au dépôt potentiel de PEG dans certains organes dont les ganglions lymphatiques, en particulier chez les enfants. L'utilisation du turoctocog alfa pégol a d'ailleurs été restreinte aux individus de 12 ans et plus par l'Agence européenne des médicaments [EMA, 2019]. Ce point de vue est également partagé par la Société canadienne de l'hémophilie (SCH), laquelle a publié un communiqué le 25 février 2019 à propos d'un autre FVIII pégylé, Adynovate^{MC} [SCH, 2019]. En effet, la SCH mentionne que, bien que ses inquiétudes par rapport à l'utilisation de PEG soient théoriques, l'Agence européenne des médicaments n'a pas accordé à Adynovate^{MC} l'indication pour les enfants de moins de 12 ans [EMA, 2018].

Pour ce qui est de la qualité de vie, les experts consultés reconnaissent que la qualité de la preuve est très faible. Ceux-ci mentionnent que, puisque la majorité des complications liées à l'hémophilie A sévère surviennent à un âge plus avancé, les résultats de qualité de vie chez les enfants étaient attendus.

Le groupe d'experts reconnaît que le turoctocog alfa pégol a une valeur thérapeutique non inférieure aux autres FVIII présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. L'efficacité hémostatique du turoctocog alfa pégol pour le traitement et la prévention des saignements chez les hémophiles de type A ne fait, selon eux, aucun doute. L'innocuité du turoctocog alfa pégol est également satisfaisante, mais les experts expriment une légère inquiétude au sujet de la formation d'anticorps contre le PEG ainsi que de l'accumulation potentielle de PEG à long terme. Les experts anticipent que le turoctocog alfa pégol ne sera pas utilisé pour traiter les hémophiles de type A n'ayant jamais été exposés à un concentré de FVIII (*PUPs*).

7. RÉSULTATS RELATIFS AU VOLET ÉCONOMIQUE

Dans le but d'offrir une analyse la plus près possible de la réalité québécoise, seulement les comparateurs présentement distribués par Héma-Québec, c'est-à-dire Nuwiq^{MC}, Zonovate^{MC} et Eloctate^{MC}, ont été considérés.

7.1. Efficience du turoctocog alfa pégol

7.1.1. Revue de la littérature

La recherche documentaire n'a pas permis de recenser d'étude évaluant l'efficience du turoctocog alfa pégol chez des patients atteints d'hémophilie A.

7.1.2. Modèle économique utilisé

Bien qu'une étude coût-utilité ait été soumise par le fabricant, celle-ci n'a pas été retenue en l'absence de reconnaissance de valeur thérapeutique incrémentale du produit par rapport aux autres options thérapeutiques actuellement disponibles. Néanmoins, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires (voir la section 5), une analyse de minimisation des coûts a été retenue par l'INESSS pour évaluer l'efficience du turoctocog alfa pégol. Pour cette minimisation des coûts, la perspective d'analyse privilégiée a été celle du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. L'horizon temporel n'a eu aucun effet dans cette analyse en raison de la linéarité des coûts de traitement modélisés. Peu importe l'horizon choisi, la proportionnalité des écarts entre les options thérapeutiques a été constante. Pour chacun des facteurs VIII recombinants, le coût de traitement en prophylaxie annuel a été évalué pour les patients de 12 ans et plus en analyse principale ainsi que le coût de traitement sur demande.

7.1.2.1. Intrants cliniques et économiques

Les principaux intrants cliniques sont la posologie recommandée, que l'on trouve dans le Tableau 10 (section 5.5), et les prix des produits, obtenus d'Héma-Québec. Les intrants spécifiques au turoctocog alfa pégol proviennent des études Pathfinder^{MC} 2 et 5 ainsi que de la monographie du produit [Novo Nordisk Canada, 2019; Giangrande *et al.*, 2017; Meunier *et al.*, 2017]. Les intrants spécifiques à Nuwiq^{MC}, Zonovate^{MC} et Eloctate^{MC} proviennent des monographies des produits [Octapharma Canada, 2018; Bioverativ Canada, 2017; Novo Nordisk Canada, 2017]. Les coûts de traitement pour les patients âgés de 12 ans et plus ont été calculés à partir d'un poids de 83,8 kilogrammes, soit la moyenne canadienne pour les hommes adultes [INSPQ, 2019; Statistique Canada, 2015]. Les options thérapeutiques ayant des efficacités et des innocuités similaires (voir la section 5), les coûts d'utilisation des ressources médicales ont été exclus.

7.1.2.2. Résultats

L'analyse de minimisation des coûts compare le coût de traitement de Nuwiq^{MC}, de Zonovate^{MC} et d'Eloctate^{MC} distribués par Héma-Québec au coût de traitement du turoctocog alfa pégol pour un patient atteint d'hémophilie A. Cette évaluation découle notamment de l'opinion de certains experts consultés qui considèrent les différents facteurs VIII recombinants comme étant interchangeables. Le prix du turoctocog alfa pégol, indépendamment du format, est de ■■■ \$ par unité internationale. Ce prix unitaire est le plus élevé des facteurs VIII actuellement offerts (■■■ \$) par unité internationale pour Nuwiq^{MC} et Zonovate^{MC} et ■■■ \$ par unité internationale pour Eloctate^{MC}). En prenant en compte les différentes posologies des options offertes actuellement, le traitement annuel en prophylaxie pour un patient de 12 ans et plus coûterait ■■■ \$ pour Nuwiq^{MC}, ■■■ \$ pour Zonovate^{MC}, ■■■ \$ pour Eloctate^{MC} et ■■■ \$ pour le turoctocog alfa pégol.

Tableau 12 Coût annuel de traitement en prophylaxie des facteurs VIII recombinants pour un patient de 12 ans et plus

Marque de commerce	Dose*	Fréquence par semaine	UI par année§	Prix†	Coût annuel prophylaxie	Δ coût annuel prophylaxie
Demi-vie standard (action standard)						
Nuwiq ^{MC}	35,0	3,50	533 806	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Zonovate ^{MC}	35,0	2,92	444 584	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Demi-vie prolongée (longue action)						
Eloctate ^{MC}	45,0	1,87	365 712	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
Esperoct ^{MC} (turoctocog alfa pégol)	50,0	1,75	381 290	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$

Abréviations : Δ : différence; UI : unité internationale; kg : kilogramme; MC : marque de commerce.

* Dose exprimée en UI par kg.

§ L'UI par année est calculée pour un patient de 83,8 kg.

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

Zonovate^{MC} est l'option la moins chère pour traiter en prophylaxie un patient de 12 ans et plus atteint d'hémophilie A. Il en coûterait ■■■ \$ de plus pour le traiter avec Nuwiq^{MC}, ■■■ \$ de plus pour Eloctate^{MC} et ■■■ \$ de plus pour le turoctocog alfa pégol, annuellement, toutes choses étant égales par ailleurs.

Le traitement sur demande a également été évalué pour un épisode de saignement. Pour un patient de 12 ans et plus, le traitement sur demande coûterait ■■■ \$ pour Nuwiq^{MC}, ■■■ \$ pour Zonovate^{MC}, ■■■ \$ pour Eloctate^{MC} et ■■■ \$ pour le turoctocog alfa pégol.

Tableau 13 Coût de traitement sur demande des facteurs VIII recombinants pour un patient de 12 ans et plus

Marque de commerce	Dose*	UI sur demande§	Prix†	Coût de traitement sur demande	Δ coût de traitement sur demande
Demi-vie standard (action standard)					
Nuwiq ^{MC}	30,0	2 514	■ \$	■ \$	■ \$
Zonovate ^{MC}	30,0	2 514	■ \$	■ \$	■ \$
Demi-vie prolongée (longue action)					
Eloctate ^{MC}	35,0	2 933	■ \$	■ \$	■ \$
Esperoct ^{MC} (turoctocog alfa pégol)	47,5	3 981	■ \$	■ \$	■ \$

Abréviations : Δ : différence; UI : unité internationale; kg : kilogramme; MC : marque de commerce.

* Dose exprimée en UI par kg.

§ L'UI sur demande est calculée pour un patient de 83,8 kg.

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

Le traitement sur demande est moins cher avec les options ayant une demi-vie standard, soit Nuwiq^{MC} ou Zonovate^{MC}. Pour un patient de 12 ans et plus atteint d'hémophilie A, le traitement sur demande coûterait ■ \$ de plus pour Eloctate^{MC} et ■ \$ de plus pour le turoctocog alfa pégol.

En résumé, le traitement en prophylaxie, ■^{MC}, est l'option thérapeutique la moins coûteuse pour les patients de 12 ans et plus. Dans le cas où le patient montre un besoin pour une option thérapeutique ayant une demi-vie prolongée, Eloctate^{MC} est moins coûteux que le turoctocog alfa pégol dans le traitement en prophylaxie et le traitement sur demande.

Eloctate^{MC} est une option thérapeutique inefficace et coûte de ■ à ■ fois plus cher que les produits ayant une demi-vie standard pour les patients de 12 ans et plus dans le traitement en prophylaxie. Pour le traitement sur demande, Eloctate^{MC} est ■ fois plus cher que les produits ayant une demi-vie standard.

Le turoctocog alfa pégol est également une option thérapeutique inefficace et coûte de ■ à ■ fois plus cher que les produits ayant une demi-vie standard pour les patients de 12 ans et plus dans le traitement en prophylaxie. Pour le traitement sur demande, le turoctocog alfa pégol est ■ fois plus cher que les produits ayant une demi-vie standard.

Pour conclure, parmi les options disponibles, le turoctocog alfa pégol serait la thérapie la moins efficace au prix soumis, à la fois pour le traitement en prophylaxie que sur demande.

7.1.2.3. Analyse de scénarios

Les coûts de traitement sur demande et en prophylaxie ont été calculés pour une population atteinte d'hémophilie A de moins de 12 ans. Les intrants spécifiques au turoctocog alfa pégol, pour les patients de moins de 12 ans, proviennent de l'étude Pathfinder^{MC} 5 et du fabricant [Novo Nordisk Canada, 2019; Meunier *et al.*, 2017]. Les intrants spécifiques à Nuwiq^{MC}, Zonovate^{MC} et Eloctate^{MC} proviennent des monographies des produits [Octapharma Canada, 2018; Bioverativ Canada, 2017; Novo Nordisk

Canada, 2017]. Les coûts de traitement pour les patients de moins de 12 ans ont été calculés à partir d'un poids de 38,6 kilogrammes, soit la moyenne canadienne pour les hommes âgés de 2 à 17 ans [INSPQ, 2019; Statistique Canada, 2015]. Les résultats et les détails des calculs pour le coût de traitement en prophylaxie annuel pour un patient de moins de 12 ans ainsi que le coût de traitement sur demande sont présentés à l'annexe F (tableaux 22 et 23 respectivement).

Pour le traitement en prophylaxie, chez les patients de moins de 12 ans, ■■■^{MC} est l'option la moins coûteuse contrairement à ■■■^{MC} chez les patients de 12 ans et plus. Cette différence s'explique par un régime posologique différent pour les deux catégories de patients. Pour le traitement sur demande, les conclusions pour les patients âgés de 12 ans et plus s'appliquent également pour les patients de moins de 12 ans, à savoir que le traitement sur demande est moins cher avec les options ayant une demi-vie standard telles que ■■■^{MC} et ■■■^{MC}.

À des fins de comparabilité avec des évaluations antérieures, un scénario alternatif est présenté au tableau 24 de l'annexe F où le coût de traitement en prophylaxie a été évalué pour un patient de 12 ans et plus pesant 70 kilogrammes.

Pour obtenir une efficacité comparable à celle des options thérapeutiques ayant une demi-vie standard et en tenant compte de posologies différentes, le prix du turoctocog alfa pégol devrait s'établir entre ■■■ \$ et ■■■ \$ par unité internationale pour un patient de 12 ans et plus. Pour un patient de moins de 12 ans, un prix par unité internationale compris entre ■■■ \$ et ■■■ \$ permettrait d'égaliser les coûts de traitement en prophylaxie chez cette sous-population.

De plus, pour être économiquement comparable entre les options thérapeutiques ayant une demi-vie prolongée et en tenant compte de différences posologiques par rapport à Eloctate^{MC}, le prix par unité internationale du turoctocog alfa pégol devrait s'établir à ■■■ \$ par unité internationale pour un patient de 12 ans et plus et à ■■■ \$ par unité internationale pour un patient de moins de 12 ans.

Enfin, pour atteindre la parité avec le coût sur demande le plus efficace, le prix par unité internationale du turoctocog alfa pégol devrait s'établir à ■■■ \$ par unité internationale.

7.1.2.4. Analyses de sensibilité

Des analyses de scénarios ont été effectuées sur certains paramètres tels que les prix unitaires, les doses et les fréquences hebdomadaires. Ces scénarios ont démontré que le turoctocog alfa pégol serait la thérapie la moins efficace au prix soumis dans le traitement de l'hémophilie A, tant pour les patients de 12 ans et plus que ceux de moins de 12 ans.

Les analyses de sensibilité probabilistes réalisées par simulation de Monte-Carlo (10 000 itérations) où les paramètres sont variés simultanément selon leurs fonctions de distribution ont aussi démontré la robustesse de l'inefficacité du turoctocog alfa pégol au prix soumis dans le traitement de l'hémophilie A. Les intrants spécifiques ainsi que les fonctions de distribution utilisés pour l'analyse de sensibilité sont présentés à l'annexe F (tableau 25).

Dans 80 % des cas simulés, l'écart entre le coût du turoctocog alfa pégol et le coût de traitement le plus efficient, était de ■■■ à ■■■ fois plus élevé que celui du traitement le plus efficient pour un traitement en prophylaxie. Pour un patient de moins de 12 ans, dans 80 % des cas simulés, l'écart entre le coût du turoctocog alfa pégol et le coût de traitement était de ■■■ à ■■■ fois plus élevé que celui du traitement le plus efficient. Finalement, pour le traitement sur demande, l'écart entre le coût du turoctocog alfa pégol sur demande et le coût de traitement le plus efficient sur demande était de ■■■ à ■■■ fois plus élevé.

Le turoctocog alfa pégol, au prix soumis, est une option thérapeutique moins efficiente que Nuwiq^{MC}, Zonovate^{MC} et Elocate^{MC}, autant en traitement prophylactique que sur demande.

7.2. Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel du turoctocog alfa pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) pour la prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence chez les patients de tout âge. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins québécois. Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse d'impact ont été obtenues par l'entremise du MSSS qui, en collaboration avec le CCNMT et Héma-Québec, effectue des prévisions provinciales pour les produits du système du sang. Ces prévisions, basées sur les quantités d'unités internationales distribuées par les années passées, ont donc été utilisées pour estimer la quantité prévue de facteurs VIII pour les trois prochaines années suivant l'ajout potentiel du turoctocog alfa pégol à la liste.

7.2.1. Marché des facteurs VIII

Selon le registre de prévision provinciale du MSSS et l'avis d'experts consultés, il est estimé que ■■■ unités internationales seraient distribuées pour l'année 2019-2020, dont ■■■ unités internationales avec une demi-vie allongée. En considérant une croissance moyenne historique de ■■■ %, telle que celle observée au cours des sept dernières années, il est prévu que ■■■ et ■■■ unités internationales pourraient être distribuées pour les années 2020-2021 et 2021-2022, respectivement.

7.2.2. Comparateurs et parts de marché

Le scénario de référence (sans l'ajout du turoctocog alfa pégol) est présenté dans le Tableau 14 plus bas ainsi que le nombre d'unités internationales prévues, pour les trois prochaines années. Le scénario de référence sépare le marché de la manière suivante : ■■■ % pour Nuwiq^{MC}, ■■■ % pour Zonovate^{MC} et ■■■ % pour Elocate^{MC}.

Le nouveau scénario, avec l'ajout du turoctocog alfa pégol, considère que ce produit pourrait être retenu lors d'un prochain appel d'offres dirigé par Héma-Québec. Le turoctocog alfa pégol prendrait alors la part de marché d'Eloctate^{MC}, devenant le seul facteur VIII recombinant ayant une demi-vie allongée offert. Cela est conforme au scénario de référence où il n'y a qu'un seul produit ayant une demi-vie allongée disponible. À la lumière de ces éléments, les parts de marché de ce nouveau scénario seraient les suivantes : inchangées pour les produits avec une demi-vie standard (■ % pour Nuwiq^{MC} et ■ % pour Zonovate^{MC}), ■ % pour Eloctate^{MC}, ■ % pour le turoctocog alfa pégol. Les unités internationales du turoctocog alfa pégol, dans ce nouveau scénario, seront ajustées pour tenir compte des différences posologiques entre Eloctate^{MC} et le turoctocog alfa pégol. Cette différence de 4,26 % a été calculée à partir des quantités d'unités internationales consommées annuellement présentées au Tableau 12 plus haut. Des analyses de scénarios dans lesquelles les parts de marché ont été variées sont présentées au tableau 26 de l'annexe F.

Tableau 14 Répartition des unités internationales selon le scénario de référence et le nouveau scénario avec l'ajout du turoctocog alfa pégol

Marque de commerce	An 1	An 2	An 3
Scénario de référence, sans l'ajout du turoctocog alfa pégol			
Nuwiq ^{MC}	■	■	■
Zonovate ^{MC}	■	■	■
Eloctate ^{MC}	■	■	■
Nouveau scénario avec l'ajout du turoctocog alfa pégol			
Nuwiq ^{MC}	■	■	■
Zonovate ^{MC}	■	■	■
Eloctate ^{MC}	■	■	■
Esperoct ^{MC*} (turoctocog alfa pégol)	■	■	■

* Unités internationales corrigées en fonction des différences posologiques.

7.2.3. Résultats

Selon les différentes hypothèses émises par l'INESSS, l'avis d'experts et les données prévisionnelles du MSSS, l'ajout du turoctocog alfa pégol à *la Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait engendrer une augmentation des coûts de 425 000 \$ à 520 000 \$ pour chacune des trois premières années pour un total d'environ 1,4 M\$. Le détail des calculs est présenté à l'annexe F (tableau 26).

Tableau 15 Impact de l'ajout potentiel du turoctocog alfa pégol sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

	An 1	An 2	An 3	Total
Impact brut*	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net†	425 412 \$	470 558 \$	520 495 \$	1 416 465 \$

* L'impact brut correspond aux coûts liés à l'ajout du turoctocog alfa pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

† L'impact net correspond à la différence entre le scénario dans lequel le turoctocog alfa pégol est ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et le scénario *statu quo* (sans l'ajout du turoctocog alfa pégol).

7.2.4. Analyse de scénarios

Deux scénarios alternatifs sont également présentés à l'annexe G (tableau 26), où le taux de croissance et le taux de pénétration sont variés. Si le turoctocog alfa pégol devait détenir la part de marché d'Eloctate^{MC} des facteurs VIII recombinants dans un contexte sans croissance et en corrigeant les différences posologiques, l'ajout du turoctocog alfa pégol à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pourrait alors engendrer une augmentation des coûts d'environ 425 000 \$ pour chacune des trois premières années pour un total supérieur à 1,2 M\$. Si le turoctocog alfa pégol devait partager le marché des facteurs VIII recombinants ayant une demi-vie allongée à parts égales avec Eloctate^{MC} et en corrigeant les différences posologiques, l'ajout du turoctocog alfa pégol pourrait alors engendrer une augmentation des coûts de 212 000 \$ à 260 000 \$ pour chacune des trois premières années, totalisant 700 000 \$ pour cette période.

Advenant son ajout à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, le remplacement d'Eloctate^{MC} par le turoctocog alfa pégol pourrait entraîner des dépenses supplémentaires estimées à 1,4 M\$ pour les trois prochaines années.

8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ont unanimement reconnu la valeur thérapeutique du turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) pour la prophylaxie de routine, le traitement sur demande des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge périopératoire chez les enfants et les adultes atteints d'hémophilie A. Conséquemment, les membres sont unanimement d'avis que le turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) devrait être ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les membres soulignent cependant que, dans un souci d'accès équitable et raisonnable aux traitements, le présent ajout devrait être accompagné de mesures visant à réduire le fardeau économique de façon à ne pas créer de coût incrémental par rapport aux thérapies présentement distribuées.

Motifs de la position unanime

- Une valeur thérapeutique non inférieure a été reconnue pour le turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) sur la base d'un taux de saignement annualisé et d'une efficacité hémostatique comparables aux autres FVIII recombinants.
- L'innocuité est jugée satisfaisante malgré certaines inquiétudes au sujet de l'immunogénicité du polyéthylène glycol (PEG) et du dépôt de PEG dans certains organes, en particulier chez les enfants.
- Le coût du turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) est ■ fois supérieur à celui des FVIII recombinants à action standard.
- Selon les analyses de sensibilité probabilistes, le turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) est l'option thérapeutique la moins efficiente pour la prophylaxie et le traitement sur demande.
- L'ajout du turoctocog alfa pégol (Esperoct^{MC}) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une augmentation des coûts de traitement de 1,4 M\$ sur trois ans.

Recommandation

L'INESSS recommande l'ajout du produit Esperoct^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine, le traitement sur demande et la prise en charge des saignements périopératoires chez les patients atteints d'hémophilie A.

Cependant, ce produit ne devrait être rendu disponible aux patients du Québec que dans le contexte d'une importante atténuation du fardeau économique.

RÉFÉRENCES

- Australian Haemophilia Centre Director's Organisation - National Blood Authority (AHCDO-NBA). Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Melbourne, Australie : AHCDO-NBA; 2016. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf>.
- Baxalta US. Adynovate [Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated]. Lexington, MA : Baxalta US Inc.; 2018. Disponible à : https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/ADYNOVATE_USA_ENG.pdf.
- Bayer. Monographie : Kovaltry®. Facteur antihémophilique (recombinant) avec un adaptateur pour flacon. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052224.PDF.
- Bioverativ Canada. Monographie de produit : Eloctate®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Bioverativ Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041936.PDF.
- Collins P, Chalmers E, Chowdary P, Keeling D, Mathias M, O'Donnell J, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: Guidance from UKHCDO. Haemophilia 2016;22(4):487-98.
- Curry N, Albayrak C, Escobar M, Andre Holme P, Kearney S, Klamroth R, et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia 2019;25(3):373-81.
- 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.
- European Medicines Agency (EMA). Esperoct [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2019. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esperoct> (consulté le 2 juillet 2019).
- European Medicines Agency (EMA). Adynovi [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2018. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adynovi> (consulté le 25 juin 2019).
- Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu JK, Steele M, Poon MC, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: Results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. Lancet Haematol 2018;5(6):e252-60.
- Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: Interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. J Thromb Haemost 2006;4(6):1228-36.
- Food and Drug Administration (FDA). BLA Clinical Review Memorandum - STN 125671 (Esperoct). Silver Spring, MD : FDA; 2019. Disponible à : <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ucm631587.htm>.

- Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017;117(2):252-61.
- Hampton K, Chowdary P, Dunkley S, Ehrenforth S, Jacobsen L, Neff A, et al. First report on the safety and efficacy of an extended half-life glycoPEGylated recombinant FVIII for major surgery in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2017;23(5):689-96.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de 10 produits sanguins stables pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Juillet_2017/INESSS-Produits_sanguins_stables-20170711.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Kovaltry^{MC} – Facteur antihémophilique (recombinant). Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Novembre_2017/INESSS_Kovaltry_20171114.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019. Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Québec, Qc : INSPQ; 2019.
- Kearney S, Raffini LJ, Lee XY, von Mackensen S, Landorph A, Takedani H, Oldenberg J. Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): A new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:497-513.
- Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, Bauer A, Prenninger T, Horling FM, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG) - What do we know? *Pharm Res* 2016;33(9):2239-49.
- Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018;24(3):348-58.
- Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Abdul Karim F, Kavakli K, et al. Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017;117(9):1705-13.
- Ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS). Directive 2015-02 – Direction de la biovigilance et de la biologie médicale. Demande d'utilisation des concentrés de facteur VIII et de facteur IX à « durée d'action prolongée ». Québec, Qc : MSSS; 2015. Disponible à : [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20\(Demande%20d%27utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action\)_2015-04-01.pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20(Demande%20d%27utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action)_2015-04-01.pdf).
- Novo Nordisk Canada. Monographie : Esperoct®. Facteur VIII antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué), pégylé. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052457.PDF.
- Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Zonovate®. Facteur antihémophilique recombinant au domaine B tronqué. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2017. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039468.PDF.

- Octapharma Canada. Monographie de produit : Nuwiq®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00050488.PDF.
- Pfizer Canada. Monographie de produit : Xyntha^{MD} et Xyntha^{MD} Solofuse^{MC}. Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour injection intraveineuse. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035010.PDF.
- Shire Pharma Canada. Monographie : Advate^{MC}. Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2019. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/advate-pm-fr.pdf>.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : Adynovate^{MC}. Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048893.PDF.
- Société canadienne de l'hémophilie (SCH). Message à la communauté à propos de Eloctate. Montréal, Qc : SCH; 2019. Disponible à : <https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2019/02/Message-%C3%A0-la-communaut%C3%A9-%C3%A0-propos-de-Eloctate.pdf>.
- 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.
- Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes - Nutrition (ESCC) [site Web]. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2015. Disponible à : http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=5049.
- Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz SR, Matsushita T, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost 2013;11(4):670-8.
- Witmer C et Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol 2013;4(1):59-72.
- World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Montréal, Qc : WFH; 2012. Disponible à : <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
- Yang Q et Lai SK. Anti-PEG immunity: Emergence, characteristics, and unaddressed questions. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2015;7(5):655-77.
- Yang Q, Jacobs TM, McCallen JD, Moore DT, Huckaby JT, Edelstein JN, Lai SK. Analysis of pre-existing IgG and IgM antibodies against polyethylene glycol (PEG) in the general population. Anal Chem 2016;88(23):11804-12.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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

Québec

