INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

MARS 2021

AVIS

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

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

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

Québec

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

Rédaction
Alexandre Paré

Collaboration
Julie Nieminen
Léon Nshimyumukiza

Coordination scientifique
Sara Beha

Direction
Sylvie Bouchard
Yannick Auclair

Le présent avis a été présenté au Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 21 octobre 2020.

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

Membres de l'équipe projet

Auteur principal
Alexandre Paré, Ph. D.

Collaborateurs internes
Julie Nieminen, Ph. D.
Léon Nshimyumukiza, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique
Sara Beha, M. Sc.

Adjoint à la direction
Yannick Auclair, Ph. D.

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

Repérage d'information scientifique
Renaud Lussier, M.B.S.I.

Soutien administratif
Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Coordination
Renée Latulippe, M. A.

Collaboration
Madeleine Fex, B. A., révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 78-2-550-88405-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Réévaluation d'Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie de type A sans inhibiteur. Avis rédigé par Alexandre Paré. Québec, Qc : INESSS; 2021. 28 p.

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

INESSS LE SAVOIR PREND FORME

10 ANS avec vous pour l'EXCELLENCE

Comité consultatif sur les produits du système du sang

Un comité consultatif composé d'experts possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent relativement à l'objet d'évaluation a été consulté.

Membres

M^me^ Suzanne Deschênes-Dion, chargée clinique de sécurité transfusionnelle, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^re^ Marianne Lavoie, hématologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec

D^re^ Anne-Sophie Lemay, hématologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

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, Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame

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

Membre invitée

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

Patients consultés

Patient 1

Patient 2

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

Le mandat du CSEMI consiste à assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. Le Comité évalue les données, délibère et émet des recommandations.

Présidente

D^re^ Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital de Montréal pour enfants

Vice-président

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

Membres

Dr 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

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

Mme Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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

Dr Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Mme Geneviève Giroux, pharmacienne d'établissement de santé et pharmacienne communautaire

Dre Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill (CUSM) – Université McGill

Mme Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

Me Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne (IPSPL), Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière, groupe de médecine de famille (GMF) Berthier St-Jacques

Dr Jacques Morin, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval

Dr Daniel Rizzo, médecin de famille, Médiclinique de la Capitale, service des urgences du CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Université Laval

Dre Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement

Membres citoyens

Mme Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Autre contribution

L’INESSS tient à remercier la Société canadienne d’hémophilie (SCH) pour sa contribution à la collecte de données contextuelles et expérientielles sur les patients.

Déclaration d’intérêts

Les intérêts déclarés ci-après dans la présente section ont été évalués et divulgués à l'ensemble des membres du comité consultatif.

- Le Dr Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec – Bayer de l’Université de Montréal.
- Un des deux patients consultés reçoit présentement le traitement à l’étude (émicizumab).
- La Société canadienne d’hémophilie (SCH) a déclaré avoir reçu une aide financière d’au moins 50 000 $ de la part des compagnies suivantes : Bayer, Octapharma, Pfizer, Sanofi et Takeda (fabricants de facteurs VIII), CSL Behring (fabricant de facteur FVIII et de facteur de von Willebrand) et Roche (fabricant de l’émicizumab).

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 III
SUMMARY VIII
SIGLES ET ABRÉVIATIONS XIII
GLOSSAIRE XIV
1. MANDAT 1
2. MÉTHODOLOGIE 4
2.1. Démarche d'évaluation 4
2.1.1. Données issues de la littérature et données du fabricant 4
2.1.2. Données issues du processus de consultation 4
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts 4
3. BESOINS DE SANTÉ 5
3.1. Hémophilie A 5
3.1.1. Description de la maladie 5
3.1.2. Traitement 5
3.1.3. Développement d'inhibiteurs du FVIII 6
3.2. Contexte québécois 6
3.3. Besoin non comblé 7
3.3.1. Perspective des experts 7
3.3.2. Perspective des patients et de leurs proches 8
4. DESCRIPTION DU PRODUIT HEMLIBRA^{MC} (ÉMICIZUMAB) 9
4.1. Mode d'action 9
4.2. Avis des agences réglementaires sur l'émicizumab 10
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE 11
5.1. Efficacité clinique 11
5.1.1. Résumé des résultats d'intérêt de l'étude pivot HAVEN 3 11
5.1.2. Résumé des résultats d'intérêt de l'étude HAVEN 4 12
5.1.3. Méta-analyse en réseau basée sur l'étude HAVEN 3 12
5.1.4. Étude sur l'émicizumab en contexte réel de soins [McCary *et al.*, 2020] 14
5.1.5. Perspectives des experts 15
5.2. Innocuité 16
5.2.1. Résumé de résultats d'intérêt des études HAVEN 16
5.2.2. Étude sur l'émicizumab en contexte réel de soins [McCary *et al.*, 2020] 16
5.2.3. Données de surveillance post-commercialisation 17
5.2.4. Perspective des experts 17
5.3. Qualité de vie 18
5.4. Appréciation de la qualité preuve 18
5.5. Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec 19

5.5.1. Efficacité clinique 19
5.5.2. Innocuité clinique 19
5.6. Perspective des patients consultés 20
5.7. Perspectives des parties prenantes 20
5.7.1. Perspective des professionnels de la santé 20
5.7.2. Perspective des groupes d'intérêt 21
6. DISCUSSION 22
6.1. Besoins de santé 22
6.2. Bénéfices cliniques 22
6.3. Perspectives du groupe d'experts sur les produits du système du sang 23
7. DÉLIBÉRATION SUR L'ÉMICIZUMAB PAR LE COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION (CSÉMI) 24
RÉFÉRENCES 26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant 1
Tableau 2 Classification de la gravité de l'hémophilie A 5
Tableau 3 Taux de saignements annualisés (TSA) dans chacun des groupes des études HAVEN 3 et HAVEN 4 12
Tableau 4 Taux de saignements annualisés (TSA) dans les groupes de l'étude de McCary et ses collaborateurs [2020] 15

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine 9

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Hoffmann-La Roche Limitée, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à la réévaluation du produit du système du sang Hemlibra[MC] (émicizumab), un anticorps monoclonal bispécifique qui s'administre par voie sous-cutanée. Au Canada, l'émicizumab est indiqué pour la prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII. L'indication visée pour cette réévaluation demandée par le fabricant est la suivante :

« Pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII), de grade modéré ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII) :

- Les patients avec l'hémophilie A de grade sévère sont ceux ayant un niveau de facteur de coagulation FVIII de < 0,01 UI/ml ou < 1 % de la normale ;
- Les patients avec l'hémophilie A de grade modéré sont ceux ayant un niveau de facteur de coagulation FVIII < 0,01-0,05 UI/ml ou 1-5 % de la normale et dont le nombre de saignements spontanés serait d'au moins 4 par année ; ET
- Ne pouvant pas recevoir un traitement prophylactique par le FVIII dû à une absence d'un accès veineux approprié, ou une contrainte importante quant à l'observance au traitement par l'administration intraveineuse de FVIII. »

L'émicizumab a été évalué à deux reprises par l'INESSS (avis d'avril et de décembre 2019) et il est inscrit sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour l'indication suivante : « la prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII ». Il s'agit d'une deuxième évaluation de l'émicizumab pour l'indication aux hémophiles de type A sans inhibiteur. Lors de son évaluation précédente, l'INESSS a émis une recommandation défavorable à l'ajout sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour traiter les hémophiles de type A ne présentant pas d'inhibiteur du FVIII.

Les huit FVIII recombinants suivants sont présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et ont servi de comparateurs : Advate[MC], Adynovate[MC], Eloctate[MC], Esperoct[MC], Kovaltry[MC], Nuwiq[MC], Xyntha[MC] (y compris Xyntha Solofuse[MC]) et Zonovate[MC].

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 et l'innocuité de l'émicizumab. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts et de patients sont également présentées.

Besoin de santé

L'hémophilie A, causée par une défaillance du 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 saignement fréquents aux articulations, appelés hémarthroses, et aux tissus mous, en l'absence de traumatisme. La prophylaxie à l'aide de FVIII plasmatique ou recombinant constitue le traitement privilégié. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires, voire quotidiennes, pour remplacer le FVIII manquant.

Le traitement prophylactique impose un fardeau considérable aux patients et à leurs proches. Chez certains patients, des doses quotidiennes de FVIII sont administrées afin d'atteindre les cibles de FVIII. Chez d'autres, de deux à trois injections hebdomadaires sont nécessaires. Des problèmes d'accès veineux peuvent nécessiter un dispositif d'accès veineux central, une situation particulièrement fréquente chez les jeunes enfants et les personnes obèses. Ces dispositifs entraînent de l'inconfort et un risque accru d'infection et de thrombose. La présence d'arthropathie dans plusieurs articulations peut avoir de grandes répercussions sur la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Ces atteintes articulaires peuvent en effet causer d'importantes douleurs et des handicaps.

Perspective des patients

Les hémophiles de type A consultés, via un sondage mené par la Société canadienne de l'hémophilie ou par l'INESSS dans le cadre de cette évaluation, ont rapporté des difficultés relatives à l'administration des traitements actuels, ce qui peut affecter leur adhésion au traitement. Certains patients et parents d'enfant hémophiles ont d'ailleurs indiqué que l'observance thérapeutique est une source de stress et d'anxiété. Tandis que plusieurs se sont dits satisfaits de leur traitement actuel (prophylaxie par FVIII), ces derniers ont manifesté le souhait d'un traitement un produit dont l'administration serait plus simple et moins effractive, ce qui leur permettrait d'aspirer à une meilleure qualité de vie.

Résultats

Efficacité

En plus des résultats issus de deux publications précédemment évaluées, des résultats d'efficacité provenant de deux nouvelles publications ont été considérés.

- Selon une méta-analyse en réseau, l'efficacité de la prophylaxie par l'émicizumab (régimes tous les 7 ou 14 jours) à prévenir les saignements traités serait supérieure à la prophylaxie par FVIII. Toutefois, la faible qualité méthodologique

de la méta-analyse en réseau et les biais importants qu'elle comporte rendent difficile l'appréciation de cette conclusion.

- Une comparaison intra-patient, y compris une phase non interventionnelle de prophylaxie par FVIII, a indiqué que la prophylaxie par l'émicizumab offrait une meilleure protection des saignements que celle offerte par les FVIII. Les biais significatifs que présente la phase non interventionnelle rendent néanmoins difficile l'appréciation de l'efficacité de l'émicizumab par rapport à celle des FVIII.

Innocuité

Les nouvelles données d'innocuité proviennent d'un rapport de surveillance post-commercialisation et d'un manuscrit non publié. Les données d'innocuité de la monographie et des études cliniques évaluées aux fins de l'avis précédent ont également été considérées.

- Les réactions indésirables observées le plus fréquemment (≥ 1 %) lors des études cliniques étaient une réaction au point d'injection (21 %), l'arthralgie (16 %), la céphalée (14 %), la pyrexie (6 %), la diarrhée (5 %) et la myalgie (4 %).
- Depuis la diffusion de la mise en garde sur l'utilisation de fortes doses de concentré de complexe de prothrombine activé (mieux connu sous sa désignation en anglais *activated prothrombin complex concentrate* ou *aPCC*) pour le traitement des saignements perthérapeutiques chez les patients traités par l'émicizumab, aucun événement de thrombose associé à l'émicizumab n'a été rapporté.
- Depuis l'approbation de l'émicizumab par la Federal Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2018, des évènements graves (notamment des décès et évènements thrombotiques) sont survenus, selon ce qu'indiquent les données de surveillance post-commercialisation.

Impact du produit sur la qualité de vie des patients

Aucune nouvelle donnée de l'impact de l'émicizumab sur la qualité de vie n'a été présentée. Les données évaluées aux fins de l'avis précédent ont été considérées.

- Les données disponibles sur la prophylaxie par l'émicizumab ne permettent pas de se prononcer sur les effets de l'émicizumab sur la qualité de vie.

Perspective des experts

Les experts consultés sont d'avis à l'unanimité que la commodité associée au mode et à la fréquence d'administration de l'émicizumab représente l'avantage principal du traitement et a le potentiel de réduire le fardeau thérapeutique de l'hémophilie A sévère.

Selon eux, l'émicizumab leur apparait efficace pour prévenir les saignements. Ils soulignent néanmoins que les études soumises par le fabricant dans le cadre de cette réévaluation ont des devis de faible qualité méthodologique et comportent des biais importants qui ne permettent pas d'apprécier l'ampleur de ses effets ni de le comparer avec les traitements disponibles. Par ailleurs, bien qu'une réduction statistiquement

significative du taux de saignements annualisé (TSA) entre la prophylaxie par l'émicizumab comparativement à celle par FVIII a été observée dans certaines études, les experts sont d'avis qu'elle ne représenterait pas un bénéfice cliniquement significatif. Certains soutiennent que dans le traitement de l'hémophilie A, la prophylaxie par FVIII de remplacement s'avère très efficace et sécuritaire chez les patients du Québec. Finalement, ils rappellent que l'utilisation de FVIII demeurera nécessaire pour le traitement des épisodes de saignement perthérapeutique pouvant survenir lorsque la prophylaxie par l'émicizumab est utilisée.

Les experts consultés sont d'avis que les effets indésirables observés lors des études HAVEN 1 à 4 semblent mineurs et ne remettent pas en doute l'innocuité du produit. Les complications survenues lors de chirurgies étaient mineures, selon eux. Les experts expriment toutefois des inquiétudes relatives à certaines données de pharmacovigilance rapportées par le fabricant à la suite de la commercialisation de l'émicizumab aux États-Unis.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) reconnaissent l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils constatent également que l'administration par voie sous-cutanée ainsi que la fréquence réduite des injections pourraient représenter des avantages significatifs pour bon nombre de patients et leur famille. Malgré cela et en tenant compte des principaux constats et incertitudes soulevés, ils sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'Hemlibra^{MC} (émicizumab) n'est pas démontrée dans la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) modérée ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII).

Motifs de la position majoritaire

- Les données soumises pour la réévaluation proviennent principalement d'une méta-analyse en réseau de faible qualité méthodologique et dont les nombreux biais ne permettent pas de répondre aux constats ayant mené à une non-reconnaissance de valeur thérapeutique lors de la première évaluation pour les patients ne présentant pas d'inhibiteurs. Ces constats portaient principalement sur l'absence de traitement comparateur pertinent au contexte québécois, la reproduction que partielle de l'activité coagulante du FVIII par l'émicizumab ainsi que certaines incertitudes à long terme.
- Les biais importants du devis de l'étude de comparaison intra-patient ne permettent pas d'apprécier la comparaison au sujet de l'efficacité de la prophylaxie par l'émicizumab par rapport à celle de la prophylaxie par FVIII.
- Les évènements indésirables rapportés dans les études cliniques ne remettent pas en question le profil d'innocuité de l'émicizumab.

- Les données de pharmacovigilance post-commercialisation sur l'émicizumab préoccupent les membres du comité, bien qu'aucun lien direct de causalité n'ait été démontré entre la prise d'émicizumab et certains évènements indésirables graves.
- En raison de la courte durée de suivi des patients lors des études cliniques, certains événements indésirables rares (tels que ceux rapportés dans les données de surveillance post-commercialisation) pourraient ne pas encore avoir été observés.
- Bien que l'émicizumab puisse avoir un effet positif significatif sur la qualité de vie et l'observance thérapeutique chez les hémophiles traités par des FVIII en prophylaxie, cette promesse d'amélioration n'est pas supportée par des données de bonne qualité. Les membres ont également soulevé que la démonstration d'efficacité et d'innocuité a préséance sur la possibilité d'avantages potentiels sur la qualité de vie.

Motifs de la position minoritaire

- L'émicizumab représenterait une option thérapeutique dont les caractéristiques, telles que la fréquence d'administration et le mode d'administration par voie sous-cutanée, permettraient un allègement non négligeable du fardeau imposé par le traitement de l'hémophilie.
- Malgré la paucité des nouvelles données, certains membres sont d'avis que l'émicizumab permettrait de prévenir, du moins en partie, les saignements et pourrait représenter une option de traitement pour les patients après l'évaluation des risques et des avantages par l'équipe de soins.

Recommandation de l'INESSS concernant l'émicizumab

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne peut reconnaitre pour Hemlibra[MC], l'indication de prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) modérée ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII) et ainsi ne recommande pas l'inscription de cette indication à la liste des produits du système du sang du Québec. Des données comparatives de meilleure qualité méthodologique et de pertinence relativement au contexte des hémophiles du Québec, ainsi que des réponses aux préoccupations d'innocuité soulevées sont requises pour soutenir l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit dans l'indication proposée.

SUMMARY

Hemlibra™ (emicizumab) – Hemophilia A without inhibitor (re-evaluation)

Mandate

As requested by the manufacturer, the *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) proceeded to re-evaluat emicizumab (Hemlibra™), a bispecific monoclonal antibody indicated in Canada for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patient with or without factor VIII inhibitors as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes. The requested indication for the re-evaluation is as follows:

"For routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients of all ages with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency), graded as severe or moderate, without factor VIII (FVIII) inhibitors:

- Patients with severe hemophilia A who display trough FVIII levels of < 0,01 IU/ml or < 1% the normal concentration;
- Patients with moderate hemophilia A who display trough FVIII levels of < 0,01-0,05 IU/ml or 1-5% the normal concentration and experience at least 4 spontaneous bleeding events per year; AND
- Patients who cannot receive FVIII prophylaxis because of inappropriate venous access or an important limitation regarding adherence to FVIII prophylaxis."

Emicizumab was previously evaluated by INESSS (April and December 2019 reports) and is listed on the *Liste des produits du système du sang du Québe*c for the following indication : "For routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients of all ages with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII (FVIII) inhibitors". This is the second evaluation for the population of type A hemophilia without inhibitors. In the previous evaluation, INESSS issued an unfavourable recommendation since the therapeutic value of emicizumab was not recognized for this population.

The recombinant FVIIIs Advate™, Adynovate™, Eloctate™, Esperoct™, Kovaltry™, Nuwiq™, Xyntha™ (including Xyntha Solofuse™) and Zonovate™, all of which are listed on the *Liste des produits du système du sang du Québe*c, were used as comparators. Nuwiq™ and Zonovate™ are currently distributed by Héma-Québec, and Eloctate™ is available under an MSSS directive.

Evaluation process

Data from literature and provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy and safety of emicizumab. Experiential and contextual data from expert and patient consultations are also presented.

Health needs

Hemophilia A, caused by FVIII deficiency, manifests as longer-than-normal clotting times. In severe cases, FVIII deficiency leads to frequent bleeding episodes in joints (hemarthrosis) and soft tissues in the absence of trauma. Prophylaxis with plasma-derived or recombinant FVIII is the preferred treatment. Prophylaxis consists of several weekly or even daily intravenous injections to replace the missing FVIII.

Prophylactic treatment therefore imposes a considerable burden on certain patients and their families. In some patients, twice or thrice weekly or even daily doses of FVIII will be administered to achieve treatment goals. Venous access problems may require the use of a central venous access device, a situation that is particularly common among young children and obese individuals. These devices cause discomfort and carry an increased risk of infection and thrombosis in these populations. Arthropathies are a source of pain and disability that has a significant impact on their quality of life.

Patient perspective

The type A hemophiliacs consulted, by means of a survey conducted by the Canadian Hemophilia Society or INESSS as part of this evaluation, reported difficulties with the administration of the current treatments, which can affect their adherence to them. As well, some patients and parents of children with hemophilia indicated that therapeutic adherence is a source of stress and anxiety. While many said that they were satisfied with their current treatment (FVIII prophylaxis), they expressed a desire for a treatment that would be simpler and less invasive to administer, which would enable them to aspire to a better quality of life.

Results

Efficacy

Efficacy results come from two new studies as well as two studies reported in the previous evaluation.

- According to the network meta-analysis provided, the efficacy of emicizumab prophylaxis (both the every 7 and every 14 days regimens) to prevent treated bleeds is superior to FVIII prophylaxis. However, the weak methodological quality of the study, as well as the various biases make it impossible to assess this conclusion.

- Two intraindividual comparisons, both encompassing a non-interventional phase of FVIII prophylaxis, suggested that emicizumab offers a better protection than FVIII against bleeds. Considering the risk of bias of the non-interventional phase, it is not possible to assess the efficacy of emicizumab over FVIII.

Safety

New safety data were gathered from a post-market report and an unpublished manuscript. The safety data from the product monograph and clinical studies evaluated in the precedent evaluation were also considered.

- The most common adverse reactions (≥ 1%) observed in clinical studies were injection site reaction (21%), joint pain (16%), headache (14%), fever (6%), diarrhea (5%) and muscle pain (4%).
- Ever since the warning was issued concerning the use of high doses of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the treatment of breakthrough bleeding in patients treated with emicizumab, no thrombotic events linked to emicizumab have been reported.
- Since the FDA authorized emicizumab in 2018, severe adverse events (including deaths and thrombotic events) have been reported post-marketing.

Quality of life

No new quality of life data were provided. The data from the previous evaluation were considered.

- The available data on FVIII prophylaxis is insufficient to determine the impact of emicizumab on quality of life.

Expert perspective

The experts consulted are unanimous in their opinion that the convenience of the route and frequency of administration of emicizumab is the main advantage of this treatment and that it has the potential to reduce the therapeutic burden associated with severe hemophilia A.

In their opinion, emicizumab appears to be effective in preventing bleeding. However, they point out that the studies submitted by the manufacturer for the purpose of this re-evaluation have designs of weak methodological quality and significant biases that preclude determining the extent of its impact and comparing it with the available treatments. Additionally, although a statistically significant reduction in the annualized bleeding rate (ABR) with emicizumab prophylaxis relative to FVIII prophylaxis has been observed in certain studies, the experts are of the opinion that it does not constitute a clinically significant benefit. Some maintain that replacement FVIII prophylaxis is effective and safe for treating hemophilia A patients in Québec and that FVIII infusions will still be necessary for treating breakthrough bleeding episodes for patients on emicizumab

The experts consulted feel that the adverse events seen in the HAVEN 1 to 4 clinical trials appear minor and do not call the safety of emicizumab into question. In their opinion, the complications that occurred during surgeries were minor. However, the experts expressed some concerns regarding certain U.S. post-marketing pharmacovigilance data reported by the manufacturer.

Deliberation on therapeutic value
The members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* (CSÉMI) recognize the extent of the burden associated with managing this disease. They also note that subcutaneous administration and the lower frequency of injections could constitute significant advantages for a good number of patients and their families. Nonetheless, and given the main findings and uncertainties raised, most of the members are of the opinion that the therapeutic value of Hemlibra™ (emicizumab) has not been demonstrated for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with moderate or severe hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without factor VIII (FVIII) inhibitors. **Reasons for the majority position** The data submitted for this re-evaluation are mainly from a network meta-analysis of weak methodological quality with numerous biases that prevent us from addressing the findings that led to the therapeutic value not being recognized during the first evaluation for patients without inhibitors. These findings mainly concerned the absence of a relevant comparator treatment in the Québec context, the fact that emicizumab only partially mimics FVIII coagulant activity, and certain long-term uncertainties. The significant biases in the intra-patient comparison study preclude an assessment of the efficacy of emicizumab prophylaxis compared to that of FVIII prophylaxis. The adverse events reported during the clinical trials do not call the safety profile of emicizumab into question. The post-marketing pharmacovigilance data on emicizumab are of concern to the committee's members, even if no direct causal link has been established between the use of emicizumab and certain serious adverse events. Considering the short patient follow-ups in the clinical trials, certain infrequent adverse events (such as those reported in the post-marketing surveillance data) may not yet have been observed. Even if emicizumab could have a significant positive impact on quality of life and therapeutic adherence in hemophilia patients receiving FVIII prophylaxis, this promise of improvement is not supported by good-quality data. The members also stated that the demonstration of efficacy and safety takes precedence over the possibility of potential quality-of-life benefits.

Reasons for the minority position

Emicizumab would constitute a therapeutic option whose features, such as its administration frequency and subcutaneous administration, could permit a significant reduction in the burden associated with the treatment of hemophilia.

Despite the scarcity of new data, certain members are of the opinion that emicizumab could prevent, at least in part, bleeding events and could constitute a therapeutic option for some patients after a risk-benefit assessment is performed by the healthcare team.

INESSS's recommendation regarding emicizumab

In light of the available data, INESSS cannot recognize Hemlibra™ for the following indication: routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with moderate or severe hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) without factor VIII (FVIII) inhibitors. It therefore recommends that this indication not be included in the list of products for Québec's blood system. Comparative data of better methodological quality and relevant to the hemophilia context in Québec, and answers to the above-mentioned safety concerns raised are required to support the assessment of this drug's therapeutic value in the proposed indication.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
dl	Décilitre
ECR	Essai clinique randomisé
EI	Événement indésirable
EMA	*European Medicines Agency*
FDA	*Food and Drug Administration* (États-Unis)
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
I.C.	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
kg	Kilogramme
mg	Milligramme
ml	Millilitre
n.a.	Non applicable
n.d.	Non déterminé
s.c.	Voie d'administration sous-cutanée
TSA	Taux de saignement annualisé
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Arthropathie

Maladie rhumatismale qui est indépendamment de sa cause. Ce terme a pour synonyme ostéo-arthropathie. Il existe un grand nombre d'arthropathies et les principales sont les arthrites et l'arthrose. L'arthrite est une affection inflammatoire aiguë ou chronique entraînant l'apparition de douleurs, de gonflement, de raideurs et de rougeurs d'une (monoarthrite) ou de plusieurs articulations (polyarthrite). L'arthrose est une maladie chronique de type dégénératif, d'origine mécanique, aboutissant à la destruction du cartilage des surfaces osseuses sous-jacentes des articulations[1].

Chirurgie effractive

Chirurgie pratiquée au moyen d'instruments dits traditionnels et au cours de laquelle on effectue une incision d'une certaine taille, à travers le revêtement cutané ou muqueux, pour permettre une voie d'accès au champ opératoire, occasionnant une plaie et un épanchement sanguin [OQLF, 2006].

Creux plasmatique

Concentration plasmatique la plus faible d'un agent thérapeutique, laquelle survient juste avant la prochaine administration de ce même agent[2].

Hémostase

Désigne l'arrêt d'une hémorragie. L'hémostase peut être spontanée ou provoquée par l'utilisation d'un agent ou d'un procédé thérapeutique (par exemple, un médicament, un geste ou une intervention chirurgicale)[3].

Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire (le plus souvent le genou)[4].

Prophylaxie

Ensemble des moyens destinés à prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie[5].

---

[1] Vulgaris Médical. Arthropathie [site Web]. Disponible : https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/arthropathie (consulté le 11 janvier 2021).

[2] Encyclopédie libre Wikipédia (traduction libre). *Trough level* [site Web]. Disponible à : https://en.wikipedia.org/wiki/Trough_level (consulté le 20 juillet 2020).

[3] Vulgaris Médical. Hémostase [site Web]. Disponible à : https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemostase (consulté le 20 juillet 2020).

[4] Vulgaris Médical. Hémarthrose [site Web]. Disponible à : https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose (consulté le 20 juillet 2020).

[5] Centre national de ressources textuelles et lexicales (CNRTL). Prophylaxie [site Web]. Disponible à : https://www.cnrtl.fr/definition/prophylaxie (consulté le 20 juillet 2020).

1. MANDAT

Le fabricant Hoffmann-La Roche Limitée a soumis à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) une demande de réévaluation du produit Hemlibra[MC] (émicizumab). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande de réévaluation sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

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

Fabricant	Hoffmann-La Roche Limitée
Nom commercial	Hemlibra[MC]
Ingrédient actif	Émicizumab, anticorps monoclonaux modifiés d'immunoglobuline G4 (IgG4)
Forme pharmaceutique	Solution pour injection sous-cutanée
Teneurs	30 mg/ml et 150 mg/ml
Posologie	Semaines 1 à 4 : 3 mg/kg par semaine Semaine 5 : 1,5 mg/kg par semaine Semaines 6 et suivantes : adolescents (12 à 17 ans) et adultes ≥ 40 kg : 1,5 mg/kg par semaine ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines enfants (< 12 ans) et adultes < 40 kg : 1,5 mg/kg par semaine ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines
Indication reconnue par Santé Canada	Prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII.
Indication demandée à l'INESSS	Pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII), de grade modéré ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII) : • Les patients avec l'hémophilie A de grade sévère sont ceux ayant un niveau de facteur de coagulation FVIII de < 0,01 UI/ml ou < 1 % de la normale; • Les patients avec l'hémophilie A de grade modéré sont ceux ayant un niveau de facteur de coagulation FVIII < 0,01-0,05 UI/ml ou 1-5 % de la normale et dont le nombre de saignements spontanés serait d'au moins quatre par année; et • Ne pouvant pas recevoir un traitement prophylactique par le FVIII dû à une absence d'un accès veineux approprié, ou une contrainte importante quant à l'observance au traitement par l'administration intraveineuse de FVIII.
Liste visée par la demande	*Liste des produits du système du sang du Québec*

Il s'agit d'une troisième demande d'évaluation pour ce produit et la deuxième relative à une indication visant l'hémophilie de type A sans inhibiteur. Lors de la première évaluation, publiée en avril 2019, l'INESSS recommandait d'ajouter l'émicizumab à la *Liste des produits du système du sang* pour l'indication suivante : « *Pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des*

inhibiteurs du facteur VIII (FVIII) » [INESSS, 2019a]. La deuxième demande visait à inclure les patients atteints d'hémophilie de type A sans inhibiteur et portait sur l'indication suivante : « *pour la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII* ». Lors de cette deuxième évaluation, parue en décembre 2019, l'INESSS recommandait de ne pas offrir l'émicizumab comme option thérapeutique aux patients atteints d'hémophilie A qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII. [INESSS, 2019b]. Les principaux éléments issus de la délibération et appuyant cette décision étaient les suivants :

- Le traitement actuellement offert aux patients atteints d'hémophilie A sévère (sans inhibiteur du FVIII), soit la prophylaxie par FVIII de remplacement, est efficace et sécuritaire. Les études disponibles ne permettent pas de garantir, advenant la distribution de l'émicizumab pour l'indication proposée, que les patients québécois auront accès à une thérapie non inférieure à celles qui sont actuellement disponibles.
- L'absence de traitement comparateur pertinent au contexte québécois (FVIII en prophylaxie) dans les volets de l'étude où les sujets sont répartis de façon aléatoire dans les groupes, ainsi que le faible nombre de sujets rendent difficile l'arbitrage entre les avantages et les risques difficiles. Les données disponibles, à haut risque de biais, ne tiennent pas compte de tous les facteurs confusionnels potentiels.
- L'émicizumab ne reproduit que partiellement l'activité coagulante du FVIII. Il procure, au mieux, une protection dont le risque hémorragique est similaire à celui d'une concentration plasmatique en FVIII de l'ordre de 20 %.
- L'injection de facteurs VIII demeurera nécessaire et exigera de pondérer, de façon journalière, les risques et bénéfices du recours à l'un ou l'autre des produits. Par ailleurs, la familiarité des patients avec les injections par voie intraveineuse pourrait être affectée, ce qui rend difficile l'évaluation des répercussions à long terme sur les patients et sur l'organisation des soins.
- L'incertitude associée au risque de développer des anticorps contre le produit ainsi que l'importance sur le plan clinique de ceux-ci à moyen et à long terme demeurent une préoccupation.

Pour cette demande de réévaluation, l'INESSS s'appuie sur ses deux évaluations antérieures, ainsi que sur de nouvelles données soumises par le fabricant et colligées, portant sur la population ciblée par cet avis, soit les patients qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII. Les FVIII recombinants Advate[MC], Adynovate[MC], Eloctate[MC], Esperoct[MC], Kovaltry[MC], Nuwiq[MC], Xyntha[MC] (y compris Xyntha Solofuse[MC]) et Zonovate[MC], tous préalablement évalués par l'INESSS et inscrits à *la Liste des produits du système du sang du Québec*, ont servi de comparateurs. Nuwiq[MC] et Zonovate[MC] sont présentement distribués par Héma-Québec et Eloctate[MC] (un FVIII à action prolongée) est disponible selon une directive du MSSS [2015]. Une mise à jour des études cliniques relatives aux comparateurs sera brièvement abordée dans le présent avis. Les informations relatives à

la demande d’évaluation soumise par le fabricant sont présentées dans le tableau 1. Il est conseillé de consulter la version la plus récente de la monographie du produit sur le site Web du fabricant pour obtenir les dernières mises à jour [Hoffmann-La Roche, 2019].

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Démarche d'évaluation

2.1.1. Données issues de la littérature et données du fabricant

- Mise à jour de la revue de la littérature (à partir de janvier 2019) afin de compléter l'information soumise par le fabricant (voir l'annexe A dans le document *Annexes* qui complète le présent avis).
- Évaluation de la qualité des études, extraction des données scientifiques complémentaires et appréciation de la preuve (voir les annexes B, C et D).
- Extraction des données scientifiques sur les produits comparateurs (voir l'annexe E).

2.1.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes :
  - lors d'une rencontre avec un groupe d'experts regroupant des hématologues, des hémato-oncologues et des chargées de sécurité transfusionnelle;
  - lors d'une rencontre avec deux patients hémophiles;
  - à partir d'une mise à jour de l'analyse de données issues d'un sondage réalisé par la Société canadienne de l'hémophilie (SCH) (voir l'annexe F);
  - à partir d'une soumission de la part des membres du Comité de la sûreté du sang et de l'approvisionnement sanguin de la SCH;
  - à partir de lettres transmises par des professionnels du milieu de la santé.

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

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'un outil d'aide à la délibération afin de faciliter le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes impliqués 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. Aucun conflit d'intérêts ou de rôles n'a été déclaré par les membres du comité délibératif, soit le CSEMI. La grande majorité des personnes ayant participé au processus d'élaboration de cet avis n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts ou de rôles relatif à l'objet d'évaluation.

3. BESOINS DE SANTÉ

3.1. Hémophilie A

3.1.1. Description de la maladie

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X et caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation (FVIII; voir la description de la cascade de coagulation dans la section 4). Il s'agit du trouble sanguin congénital sévère le plus commun [Witmer et Young, 2013].

Les garçons sont le plus souvent touchés par l'hémophilie et le diagnostic a habituellement lieu en bas âge, souvent chez les enfants de moins de 2 ans. On estime qu'environ 1 nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 personne pour 18 000 à 1 personne de sexe masculin pour 7 000, selon les pays[6].

L'hémophilie se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à des épisodes plus ou moins fréquents de saignement aux articulations (hémarthrose) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. Des épisodes répétés d'hémarthrose dans les mêmes articulations (dites articulations cibles) peuvent mener à des arthropathies ou à des handicaps moteurs importants, qui auront des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients. Ces manifestations nécessitent parfois une intervention chirurgicale, laquelle présente en elle-même un danger pour le patient hémophile, puisqu'elle augmente le risque d'hémorragie interne. L'hémophilie A est qualifiée de légère, modérée ou sévère en fonction des taux de FVIII plasmatique (voir le tableau 2).

Tableau 2 Classification de la gravité de l'hémophilie A

Classification	Niveau de facteur de coagulation	Épisodes de saignement
Sévère	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/ml) ou < 1 % de la normale	Saignement spontané dans les articulations ou les muscles, en l'absence de provocation hémostatique.
Modérée	1 à 5 UI/dl (0,01 à 0,05 UI/ml) ou 1 % à 5 % de la normale	Saignement spontané occasionnel; saignement prolongé à la suite d'un traumatisme mineur ou d'une chirurgie mineure.
Légère	5 à 40 UI/dl (0,05 à 0,40 UI/ml) ou 5 % à 40 % de la normale	Saignements spontanés rares. Saignements sévères à la suite d'un traumatisme majeur ou d'une chirurgie majeure.

3.1.2. Traitement

La stratégie de traitement de l'hémophilie A est établie en fonction du taux résiduel de FVIII de coagulation et adaptée selon les symptômes du patient, soit le nombre de saignements dont la résolution nécessite un traitement. Chez les individus pour qui les épisodes de saignement ne sont qu'occasionnels et d'intensité légère à modérée, la prophylaxie par FVIII n'est habituellement pas requise. Un traitement par la

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

desmopressine, aussi appelée DDAVP, ou par FVIII de remplacement peut être administré, au besoin (sur demande), lors du déclenchement d'un saignement pour en favoriser la résolution.

Chez les patients dont les épisodes de saignement spontané surviennent à une fréquence élevée, la prophylaxie par FVIII de remplacement est habituellement requise [Srivastava *et al.*, 2013]. Une prévention adéquate des saignements permettra, à plus long terme, de limiter les arthropathies inflammatoires causées par des saignements multiples dans des articulations cibles.

La majorité des organismes d'intérêt privilégie la prophylaxie comme stratégie de traitement de l'hémophilie A sévère dès le diagnostic et durant l'enfance afin de limiter les dommages articulaires [AHCDO-NBA, 2016; WFH, 2012]. Toutefois, malgré la prophylaxie, des épisodes de saignement spontané sont possibles, principalement dans les cas plus sévères d'hémophilie A. Ces épisodes sont traités sur demande à l'aide de FVIII de remplacement.

3.1.3. Développement d'inhibiteurs du FVIII

Le développement d'inhibiteurs (alloanticorps) constitue la complication la plus importante du traitement par FVIII de remplacement chez les hémophiles de type A et survient habituellement dès les premières doses, souvent chez les enfants en bas âge. Selon la littérature, de 15 % à 30 % des personnes atteintes d'hémophilie A vont développer ces inhibiteurs, qui s'attaquent au FVIII de remplacement et le détruisent [Gomez *et al.*, 2014].

Dans la majorité des cas, on procède à un protocole d'induction de la tolérance immunitaire (ITI), qui permettra de limiter ou d'empêcher le développement d'inhibiteurs, en administrant de fortes doses de FVIII de façon répétée. Cette stratégie peut s'étendre sur plusieurs années et est efficace chez environ 70 % des patients [Rocino *et al.*, 2006]. Lorsqu'elle est atteinte, la tolérance immunitaire permet un retour au traitement par FVIII, le traitement jugé optimal chez les patients atteints d'hémophilie A sévère. En cas d'échec de l'ITI, les patients sont traités à l'aide d'agents de contournement, qui permettent l'activation de la cascade de coagulation via des voies alternatives. De plus, depuis juin 2019, l'émicizumab est disponible pour traiter les patients atteints d'hémophilie A qui présentent des inhibiteurs du FVIII [Héma-Québec, 2019].

3.2. Contexte québécois

Au Québec, 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 offerts aux hémophiles[7].
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

[7] 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 14 septembre 2020).

(CHUS) accueillent les centres de traitement de l'hémophilie. Les patients hémophiles sont suivis annuellement dans l'un de ces centres; ils se procurent par la suite leur traitement auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients qui présentent des inhibiteurs a également été créé au CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

Le nombre d'hémophiles de type A est estimé par les experts à près de 400 personnes au Québec, dont un peu plus de 200 hémophiles qui nécessitent un traitement de prévention (prophylaxie). Les stratégies de traitement privilégiées par les cliniciens du Québec s'appuient sur les consensus scientifiques des organisations d'intérêt et visent à limiter le nombre d'épisodes de saignement. Ainsi, le traitement prophylactique est majoritairement offert aux patients atteints d'hémophilie A sévère et aux personnes atteintes de la forme modérée, chez lesquelles le nombre de saignements serait plus élevé (plus de 4 à 5 saignements par année). De plus, un traitement prophylactique offert à tous les enfants atteints d'hémophilie sévère est privilégié. Chez les patients âgés de 18 ans et plus, différents facteurs tels que la fréquence des saignements, la gravité de l'atteinte articulaire ainsi que leurs préférences personnelles détermineront si l'arrêt de la prophylaxie et un passage vers un traitement sur demande sont appropriés.

3.3. Besoin non comblé

3.3.1. Perspective des experts

Selon les experts consultés, le traitement prophylaxique de l'hémophilie A par FVIII de remplacement s'avère très efficace et sécuritaire pour les patients. En effet, chez la majorité des patients, bien que ce traitement ne permette pas d'éliminer complètement les saignements, ceux-ci sont limités à un ou deux par année. La demi-vie restreinte du FVIII nécessite toutefois l'administration de doses répétées du produit pour atteindre un taux minimal de FVIII plasmatique. Chez certains patients, des doses quotidiennes de FVIII seront administrées afin d'atteindre les cibles de traitement. Le traitement prophylaxique impose donc un fardeau considérable au patient et à ses proches. Certains experts ont néanmoins souligné que malgré le fardeau lié à l'administration des FVIII, l'observance thérapeutique chez les patients québécois qui reçoivent des doses hebdomadaires de FVIII est très bonne. Ces mêmes experts ont également appuyé ce constat en citant une étude canadienne dans laquelle l'observance médiane de la prophylaxie hebdomadaire par FVIII est évaluée à 85 % [Mizrahi *et al.*, 2016]. Toutefois, chez certains patients, des problèmes d'accès veineux peuvent nécessiter l'installation d'un dispositif d'accès veineux central, une situation particulièrement fréquente chez les jeunes enfants et les personnes obèses. Ces dispositifs causent de l'inconfort et posent un risque accru d'infection et de thrombose dans ces populations. Chez les patients adultes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement préventif dès l'enfance, la présence d'arthropathie dans plusieurs articulations est une source de douleur et un handicap qui a des répercussions significatives sur la qualité de vie.

3.3.2. Perspective des patients et de leurs proches

Selon les répondants du sondage réalisé par la SCH[8], malgré une prévention adéquate des épisodes de saignement grâce aux traitements de prophylaxie, les effets de ces derniers sur leur qualité de vie et celle leurs proches sont significatifs. En revanche, malgré les inconvénients, certains patients et proches mentionnent que les injections se déroulent généralement bien. Certains parents soulignent l'importance du fardeau qu'impose la prise des traitements par leur enfant atteint d'hémophilie, que ce soit sur le plan de la fréquence, qui est souvent élevée, ou sur le plan du mode d'administration, synonyme d'inconfort et de frustrations. Des parents rapportent d'ailleurs avoir dû opter pour un système d'accès veineux central afin de maximiser l'adhésion de leur enfant à ses traitements. D'autres parents ajoutent prendre des congés pour rester avec leur enfant les jours où le FVIII n'a pas pu être administré. Certains patients et proches désignent d'ailleurs l'observance thérapeutique comme étant une source de stress et d'anxiété. De plus, selon certains patients et proches, les nombreuses visites à l'hôpital ou au centre de traitement de l'hémophilie (accès veineux difficile, changements de pansement, cathéter, chutes, etc.), les distances à parcourir pour avoir accès aux produits ainsi que l'absentéisme au travail ou à l'école (à la suite de complications, non-observance thérapeutique de la part d'un enfant, etc.) peuvent affecter leur qualité de vie. Les patients et les proches expriment le désir d'avoir accès à un traitement dont la demi-vie serait plus longue et dont l'administration serait donc moins fréquente. Ils ajoutent vouloir que leurs traitements aient une meilleure efficacité et leur procurent une protection supérieure (se traduisant par des taux plus élevés de FVIII). Finalement, les patients et les proches souhaitent obtenir un produit dont l'administration serait plus simple et moins effractive, ce qui leur permettrait d'aspirer à une meilleure qualité de vie.

Les patients québécois consultés par l'INESSS sont également d'avis que l'administration répétée de FVIII par voie intraveineuse peut avoir un effet négatif significatif sur leur qualité de vie et celle de leurs proches. Ils ajoutent que le fardeau qu'imposent les traitements peut également avoir un certain effet sur l'observance thérapeutique. Les problèmes d'accès veineux affectent, selon eux, la qualité de vie, particulièrement celle des jeunes enfants, mais aussi celle des adultes lorsqu'un saignement perthérapeutique survient et nécessite une intervention rapide. Les effets de l'hémophilie sur le niveau d'activité physique est problématique et peut mener à la comorbidité.

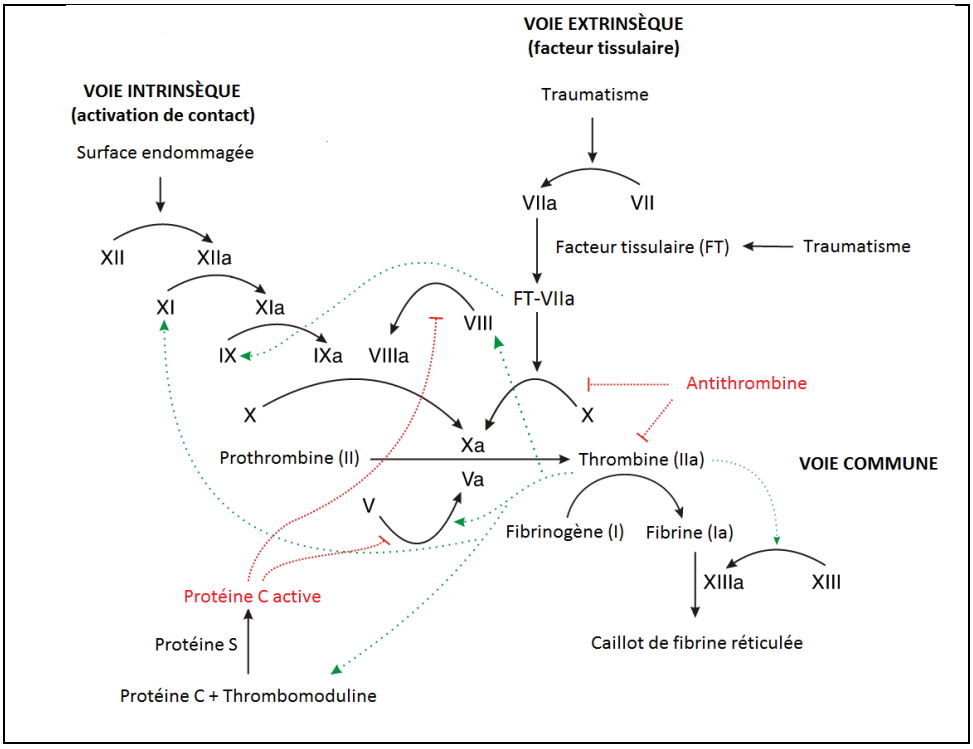
[8] Sondage en ligne réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH), du 31 mai au 15 juin 2019, auprès de 52 répondants. Voir les détails dans l'annexe F.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT HEMLIBRA[MC] (ÉMICIZUMAB)

4.1. Mode d'action

L'émicizumab est une solution stérile d'anticorps monoclonaux humanisés de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée, ayant une structure d'anticorps bispécifique liant le facteur IXa et le facteur X. Les caractéristiques du produit sont disponibles dans la monographie officielle du produit [Hoffmann-La Roche, 2019].

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



Source : Illustration adaptée (traduction libre) de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine.

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 FVIII dans la coagulation est illustré dans la figure 1 ci-dessus. Le FVIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine; celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement[9].

[9] Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 14 septembre 2020).

L’émicizumab a un mécanisme d’action qui lie le facteur IXa et le facteur X afin de restaurer la fonction naturelle du facteur VIIIa manquant, nécessaire à une hémostasie efficace. L’émicizumab n’a aucune relation structurelle ou homologie de séquence avec le FVIII et donc, ce produit n’induit pas la formation d’inhibiteurs dirigés directement contre le FVIII.

4.2. Avis des agences réglementaires sur l’émicizumab

En Europe et aux États-Unis, l’indication de l’émicizumab reconnue par les agences réglementaires est le traitement en prophylaxie des patients atteints d’hémophilie A avec ou sans inhibiteur (détails au tableau 7 de l’annexe C).

Au Canada, l’émicizumab a reçu une première approbation en août 2018 pour le traitement prophylactique systématique pour prévenir les saignements ou les raréfier chez les patients atteints d’hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII. L’indication pour tous les patients atteints d’hémophilie A a été obtenue le 14 juin 2019.

5. VOLET THÉRAPEUTIQUE

La revue de littérature et les documents fournis par le fabricant ont permis de retenir quatre études rapportant des données d'efficacité, d'innocuité ou de qualité de vie sur les hémophiles de type A qui ne présentent pas d'inhibiteur du facteur VIII, traités par l'émicizumab. Les études HAVEN 3 et HAVEN 4 ont déjà été présentées dans l'évaluation précédente de l'INESSS [2019b] et les principaux résultats d'intérêt sont résumés ci-dessous. Deux nouvelles études ont été retenues et seront présentées en détail [McCary *et al.*, 2020; Reyes *et al.*, 2019]. L'étude de Shima et ses collaborateurs [2019] soumise par le fabricant n'a pas été retenue[10].

HAVEN 3 est une étude partiellement randomisée, ouverte de phase 3 et incluant une comparaison intra-patient avec une cohorte rétrospective. HAVEN 4 est une étude d'extension à bras unique mélangeant des patients avec et sans inhibiteur du FVIII. La méta-analyse en réseau [Reyes *et al.*, 2019] compare les résultats d'efficacité de la prophylaxie par l'émicizumab à la prophylaxie par FVIII. Il s'agit d'une comparaison indirecte, ancrée et non appariée basée sur les résultats des études HAVEN 3 (émicizumab), LEOPOLD II (FVIIIr : Kovaltry[MC]), A-LONG (FVIIIr-Fc : Eloctate[MC]) et SPINART (FVIIIr-FS : Kogenate[MC]). Ces études ont été financées par le fabricant. L'étude en contexte réel de soins [McCary *et al.*, 2020] est ouverte, non-randomisée et de comparaison intra-patient avec une cohorte rétrospective. La qualité des études a été évaluée et est présentée à l'annexe B.

5.1. Efficacité clinique

5.1.1. Résumé des résultats d'intérêt de l'étude pivot HAVEN 3

HAVEN 3 comportait quatre groupes d'intervention répartis en deux phases de suivi [Mahlangu *et al.*, 2018]. Lors de la première phase, 89 hommes ont été répartis de façon aléatoire, selon un ratio 2:2:1, dans le groupe A (prophylaxie par l'émicizumab à une dose de 1,5 mg/kg par semaine), le groupe B (prophylaxie par l'émicizumab à une dose de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines) et le groupe C (groupe témoin : aucune prophylaxie). Le suivi était d'une durée minimale de 24 semaines dans chacune des phases. En seconde phase, le groupe D comprenait 63 sujets assignés de façon non aléatoire à recevoir un traitement prophylactique par l'émicizumab à une dose de 1,5 mg/kg par semaine. Les données de 48 des 63 sujets du groupe D qui avaient préalablement reçu un traitement de prophylaxie par un FVIII de remplacement ont été utilisées pour effectuer des comparaisons d'efficacité, intra-patient entre la prophylaxie par FVIII et celle par l'émicizumab. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3.

[10] Les raisons de l'exclusion de cette étude sont les suivantes : 1) l'absence de comparaison avec un traitement pertinent dans le contexte québécois et 2) le très faible nombre de patients (N = 13).

5.1.2. Résumé des résultats d'intérêt de l'étude HAVEN 4

La cohorte d'expansion de l'étude HAVEN 4 visait à démontrer l'efficacité, l'innocuité et les avantages sur le plan de la qualité de vie du régime posologique de l'émicizumab de 6,0 mg/kg administré toutes les 4 semaines [Pipe *et al.*, 2019]. Les 41 sujets de l'étude ont été suivis pendant au moins 24 semaines. Le taux de saignements annualisé (TSA) observé chez les patients était de 2,4, une valeur légèrement supérieure à celle obtenue par les régimes posologiques de 1,5 mg/kg par semaine et de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Taux de saignements annualisés (TSA) dans chacun des groupes des études HAVEN 3 et HAVEN 4

Paramètres	HAVEN 3 (étude pivot)					HAVEN 4
	Groupe A Émicizumab	**Groupe B** Émicizumab	**Groupe C** Aucune prophylaxie	**Groupe D** Comparaison intra-patient		Émicizumab
				FVIII	Émicizumab	
Régime posologique	Prophylaxie (1,5 mg/kg par semaine*)	Prophylaxie (3,0 mg/kg toutes les 2 semaines*)	Aucune prophylaxie (n.a.)	Prophylaxie (n.d.)	Prophylaxie (1,5 mg/kg par semaine*)	Prophylaxie (6,0 mg/kg toutes les 4 semaines*)
Participants (N)	36	35	18	48	48	41
Tous les saignements						
TSA† (IC à 95 %)	2,5 (1,63-3,90)	2,6 (1,63-4,29)	47,6 (28,45-79,59)	8,9 (5,72-13,87)	3,3 (2,17-5,06)	4,5 (3,1-6,6)
Réduction‡ (%) Valeur de p	95 P < 0,001	94 p < 0,001	n.a.	n.a.	63 p = 0,002	n.a.
Saignements traités seulement						
TSA† (IC à 95 %)	1,5 (0,89-2,47)	1,3 (0,75-2,25)	38,2 (22,9-63,8)	4,8 (3,22-7,09)	1,5 (0,98-2,33)	2,4 (1,4-4,3)
Réduction‡ (%) Valeur de p	96 P < 0,001	97 p < 0,001	n.a.	n.a.	68 p < 0,001	n.a.
Patients sans saignement						
% (IC à 95 %)	50 (33-67)	40 (24-58)	0 (0-18)	40 (26-55)	54 (39-69)	56 (39,7-71,5)

Sources : Hoffmann-La Roche, 2019; Pipe *et al.*, 2019; Mahlangu *et al.*, 2018.

* Le régime prophylactique par l'émicizumab débute par une dose de 3 mg/kg, 1 fois par semaine durant 4 semaines, puis le produit est administré à la posologie indiquée.

† Le TSA est une moyenne calculée à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative.

‡ Réduction comparativement au groupe C sans aucune prophylaxie (pour les groupes A et B) ou comparativement à la période en prophylaxie par FVIII (groupe D).

5.1.3. Méta-analyse en réseau basée sur l'étude HAVEN 3

Afin de comparer l'efficacité hémostatique de la prophylaxie par FVIII à celle par l'émicizumab en l'absence de devis comparatif, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau [Reyes *et al.*, 2019]. La méta-analyse comprenait des études cliniques randomisées identifiées par une revue systématique de la littérature et a comparé les TSA chez les patients recevant l'émicizumab aux TSA de ceux recevant une prophylaxie par FVIII[11]. Au total, 94 études ont été sélectionnées, dont 4 ont été incluses dans l'analyse de base et 5, dans les analyses de sensibilité. De plus, 5 régimes de traitement ont été comparés entre eux, soient le traitement sur demande par FVIII (ou aucune

[11] Les FVIII d'origine plasmatique ou recombinante, à action standard ou à action prolongée, ont tous été inclus dans la recherche systémique de la littérature.

prophylaxie par l'émicizumab), la prophylaxie par FVIII et l'émicizumab administré chaque semaine ou toutes les deux semaines. Les produits utilisés dans les études sur lesquelles porte la méta-analyse en réseau sont l'émicizumab (Hemlibra[MC], étude HAVEN 3), le FVIII recombinant (rFVIII) combiné à une protéine Fc (Eloctate[MC], étude A-LONG), le rFVIII/BAY81-8973 (Kovaltry[MC], étude LEOPOLD2), le rFVIII combiné au sucrose (FSI Kogenate[MC], étude SPINART) et rFVIII (Advate[MC], étude de Valentino *et al.*, 2012), ce dernier ayant servi à l'une des analyses de sensibilité seulement. Les résultats d'intérêt sont présentés sous forme de rapport de TSA[12].

5.1.3.1. Scénario de base

Le scénario de base s'appuie sur un modèle d'effet aléatoire (*random effect model*) qui permet une corrélation entre différents groupes de traitement dans une même étude. Une des hypothèses émises accorde une efficacité comparable aux FVIII à action standard et à action prolongée et considère que les groupes traités sur demande par FVIII et ceux qui ne reçoivent aucun traitement prophylactique forment un seul groupe. Par rapport à la prophylaxie par FVIII, la prophylaxie par l'émicizumab administrée tous les 7 jours et tous les 14 jours affichent une réduction des TSA (rapport de taux de 0,36 [IC à 95 % : 0,13 à 0,95] et 0,31 [IC à 95 % : 0,11 à 0,84], respectivement). Selon le modèle, la probabilité que la prophylaxie hebdomadaire par l'émicizumab soit supérieure à celle par FVIII est de 97,8 %. Les détails des rapports de taux sont présentés dans le tableau 8 de l'annexe C.

5.1.3.2. Analyses de sensibilité

Trois analyses de sensibilité ont été réalisées dans l'étude, soit :

1. l'analyse de sensibilité 1 (AS1), qui a utilisé les quatre mêmes études que le scénario de base, mais s'appuie sur l'hypothèse d'un effet de traitement fixe;
2. l'AS2, qui inclut les trois études dans lesquelles les saignements étaient clairement définis comme étant traités (HAVEN 3, A-LONG et SPINART);
3. l'AS3, qui inclut une étude non randomisée de croisement [Valentino *et al.*, 2012] en plus des quatre études incluses dans le scénario de base.

Les AS1 et AS2 montrent des TSA obtenus par les deux régimes d'émicizumab plus faibles que ceux obtenus par la prophylaxie par FVIII. En effet, les risques relatifs (RR) de saignement à la dose hebdomadaire d'émicizumab sont de 0,46 (I.C. 95 % 0,32 à 0,63) dans l'AS1 et de 0,33 (IC à 95 % : 0,11 à 0,96) dans l'AS2; les RR à la dose administrée tous les 14 jours sont de 0,39 (IC à 95 % : 0,27 à 0,56) dans l'AS1 et de 0,28 (IC à 95 % : 0,09 à 0,82) dans l'AS2. Dans l'AS3, les RR sont de 0,40 (IC à 95 % : 0,15 à 1,10) et de 0,35 (IC à 95 % : 0,13 à 0,96) aux doses hebdomadaires et tous les 14 jours d'émicizumab, respectivement. Précisons que le seuil supérieur de l'IC à 95 % a dépassé

[12] Les rapports de taux se calculent, par exemple, pour un nouveau traitement comparativement à un traitement comparateur. Un rapport de taux sous le seuil de 1 favorise le nouveau traitement alors qu'un rapport de taux supérieur à 1 favorise le traitement comparateur.

la valeur de 1,0 (valeur seuil d'absence d'effet statistique) à la dose hebdomadaire d'émicizumab.

5.1.4. Étude sur l'émicizumab en contexte réel de soins [McCary *et al.*, 2020]

L'étude de McCary et ses collaborateurs [2020] a été réalisée en contexte réel de soins aux États-Unis chez des hémophiles de type A qui présentent ou non des inhibiteurs[13]. Seuls les patients qui ne présentent pas d'inhibiteur ont été considérés dans le cadre de la présente évaluation. Au total, 74 patients sans inhibiteur a satisfait les critères d'inclusion, et 71 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse des taux de saignements. Les caractéristiques de ces patients sont présentées en détail dans le tableau 9 de l'annexe C. En résumé, la majorité (N = 49, 69,0 %) des patients étaient âgés de moins de 12 ans et 86 % (N = 64) recevaient un traitement prophylaxique par FVIII avant l'étude. Le premier volet de l'étude comportait 2 phases d'une durée de 6 mois chacune (la première était rétrospective et la seconde, prospective), lors desquelles les TSA des patients qui recevaient le traitement par FVIII puis par l'émicizumab, respectivement, ont été enregistrés pendant une période d'environ 6 mois. Pendant la phase rétrospective, 64 des 71 patients (86 %) recevaient du FVIII en prophylaxie. Les résultats d'intérêt de cette étude observationnelle étaient les TSA, les complications lors d'interventions chirurgicales effractives, les évènements thrombotiques et les décès.

Les résultats concernant les saignements survenus pendant le traitement par FVIII et par l'émicizumab sont présentés dans le tableau 4. Les TSA moyens associés à l'émicizumab étaient statistiquement plus faibles que ceux associés aux FVIII, tant en ce qui concerne les saignements traités qu'en ce qui concerne tous les saignements et les saignements aux articulations. Les nombres de saignements traumatiques n'étaient pas différents lorsque l'on comparait les phases prétraitement et post-traitement par l'émicizumab. Les auteurs ont réalisé une sous-analyse des taux de saignements chez les enfants de moins de 12 ans qui ne présentent pas d'inhibiteur (voir le tableau 10 de l'annexe C). Comme le montre l'analyse des données sur l'ensemble des 71 patients, les TSA chez les patients traités par l'émicizumab en prophylaxie étaient plus faibles comparativement aux TSA chez les patients traités par FVIII, et ce, dans toutes les groupes d'âges (voir le tableau 10 de l'annexe C).

[13] Sur un total de 93 participants, 3 étaient atteints de la forme modérée de l'hémophilie A, mais le groupe (présence ou non d'inhibiteurs) dans lequel ceux-ci se retrouvent n'était pas indiqué.

Tableau 4 Taux de saignements annualisés (TSA) dans les groupes de l'étude de McCary et ses collaborateurs [2020]

Résultat d'intérêt	Patients sans inhibiteur (N = 71)		
	FVIII	Post-émicizumab	Valeur de p
TSA moyen, saignements traités (IC 95 %)	1,6 (0,9-2,4)	0,4 (0,2-0,6)	0,0025*
TSA médian, saignements traités (EIQ)	0 (0-2,0)	0 (0)	n.a.
Patients sans saignement pendant 6 mois, %	59	89	0,0001†
TSA moyen (IC 95 %) *Sous-analyse*			
Tous les types de saignements, incluant ceux non traités	1,8 (1,1-2,5)	0,9 (0,4-1,4)	0,0163*
Saignements traumatiques seulement	0,6 (0,3-1,0)	0,3 (0,1-0,5)	0,2160*
Saignements aux articulations seulement	0,8 (0,2-1,4)	0,1 (0-0,2)	0,04*

Source : McCary *et al.*, 2020.

* Test des rangs signés de Wilcoxon.

† Test de McNemar.

5.1.5. Perspectives des experts

Tel que rapporté lors l'évaluation précédente de l'émicizumab pour traiter les patients qui ne présentent aucun inhibiteur, les experts soulignent l'absence de comparaison directe entre le produit à l'étude et le FVIII recombinant. Au sujet de la méta-analyse en réseau présentée par le fabricant, les experts ont affirmé qu'elle n'apporte pas de nouveaux éléments, autres que ceux déjà présentés dans l'étude HAVEN 3, et que la méta-analyse présente des biais importants. Entre autres, la décision de ne pas inclure dans l'analyse le groupe recevant une prophylaxie individualisée dans l'étude A-LONG, lequel représente le groupe le plus similaire aux patients du Québec, avantage l'émicizumab par rapport aux FVIII dans l'analyse statistique. L'absence d'appariement des patients entre les études, le fait que toutes les études aient le même poids statistique, ainsi que les TSA calculés à partir d'un suivi de moins d'un an dans la majorité des études incluses sont également des biais importants rapportés par les experts.

Au sujet de l'étude de McCary et ses collaborateurs [2020], les experts sont d'avis que malgré un TSA statistiquement plus faible chez les patients traités par l'émicizumab comparativement à leurs résultats dans la phase de prophylaxie par FVIII, la différence d'environ un saignement par année n'avait pas un effet cliniquement significatif.

De façon générale, les experts soutiennent que l'émicizumab est efficace pour prévenir les saignements, mais en raison de leurs devis faibles et des biais importants qu'elles comportent, les études soumises aux fins de l'évaluation ne permettent pas de comparer adéquatement le produit à l'étude aux autres options disponibles.

Efficacité du produit à prévenir les saignements

En comparaison intra-patient, la prophylaxie par l'émicizumab a été associée à des taux de saignements annualisés plus faibles que ceux associés à la prophylaxie par FVIII (études HAVEN 3 et McCary *et al.*, 2020).

Force de la preuve : très faible

5.2. Innocuité

5.2.1. Résumé de résultats d'intérêt des études HAVEN

L'innocuité de l'émicizumab en contexte d'étude clinique rapportée dans les études HAVEN 1 à HAVEN 4 a été évaluée en détail par l'INESSS dans son avis de décembre 2019 [INESSS, 2019b]. En résumé, un total de 373 sujets qui présentent ou non des inhibiteurs ont reçu au moins 1 dose d'émicizumab pendant une durée médiane d'exposition de 34,1 semaines. La majorité des évènements indésirables rapportés étaient de faible intensité.

Des risques de thrombose avaient été rapportés lorsque l'agent de contournement aPCC était utilisé durant la prophylaxie par l'émicizumab chez les patients qui présentent des inhibiteurs [Oldenburg *et al.*, 2017]. Toutefois, aucun événement de thrombose n'a été rapporté lors de la prise de FVIII recombinant en concomitance avec l'émicizumab lors des études HAVEN 3 et 4. Le développement d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab a été observé chez 4 participants âgés de moins de 12 ans de l'étude HAVEN 2, ce qui représente moins de 1 % des 373 participants aux études HAVEN.

5.2.2. Étude sur l'émicizumab en contexte réel de soins [McCary *et al.*, 2020]

Les données d'innocuité rapportées dans l'étude de McCary et ses collaborateurs [2020] ont été obtenues en deux temps : d'abord celles observées lors d'interventions chirurgicales effractives puis celles survenues au cours d'un traitement prophylactique par l'émicizumab.

Ainsi, 30 interventions chirurgicales effractives ont été réalisées chez 29 patients qui présentent des inhibiteurs (N = 21 interventions) ou non (N = 9 interventions), traités par l'émicizumab. Au total, 28 interventions mineures et 2 interventions majeures ont été rapportées. Un seul des patients n'aurait pas reçu de concentré de facteur VIII avant l'intervention (voir le tableau 11 de l'annexe C). Le retrait du cathéter veineux a entrainé des complications chez 3 des 21 patients (14,3 %), soit 2 gonflements et 1 hématome. Aucun évènement thrombotique n'est survenu lors des interventions chirurgicales.

Globalement, lors du suivi de 6 mois, aucun des 93 participants n'a cessé l'usage de l'émicizumab durant l'étude. Aucun évènement thrombotique ni de microangiopathie thrombotique n'a été détecté. Aucun sujet n'est décédé durant l'étude. La présence d'anticorps contre l'émicizumab n'a pas été étudiée.

5.2.3. Données de surveillance post-commercialisation

Dans le dernier rapport d'innocuité trimestriel américain du fabricant, depuis l'approbation de l'émicizumab par la FDA en 2018, on rapporte 37 décès (44 au total)[14], 19 évènements thrombotiques (21 au total)[15] et 1 microangiopathie thrombotique (4 au total)[16] survenus en période de post-commercialisation. Étant donné la nature volontaire des cas rapportés, aucun taux d'incidence ne peut être calculé. De plus, dans ces données, aucune distinction n'est faite entre les hémophiles, qu'ils présentent ou non des inhibiteurs. Il faut noter que Santé Canada n'a pas modifié le rapport bénéfice-risque à la suite de la divulgation des données post-commercialisation.

À la demande de l'INESSS, le fabricant a fourni un manuscrit non-publié [redacted]

5.2.4. Perspective des experts

Sur la base des études cliniques qu'ils ont consultées, les experts soulignent que les effets indésirables rapportés lors des études HAVEN 1 à 4 semblent mineurs et ne remettent pas en doute l'innocuité du produit. Au sujet des complications rapportées dans l'étude de McCary et ses collaborateurs [2020], les experts ont souligné que celles-ci étaient survenues lors du retrait d'un cathéter veineux – une intervention très mineure – et que les complications décrites n'étaient pas préoccupantes sur le plan clinique. Les experts ont toutefois manifesté certaines préoccupations relatives au nombre de décès et d'évènements thrombotiques rapportés par le fabricant après la commercialisation d'Hemlibra[MC] aux États-Unis.

> La majorité des évènements indésirables survenus en contexte clinique sont de faible intensité. Des préoccupations concernant les évènements thrombotiques et les décès survenus après la commercialisation ont été soulevées.
>
> ***Force de la preuve : faible***

[14] Hemlibra® (emicizumab-kxwh). Reported fatalities, disponible à : https://www.emicizumabinfo.com/content/dam/gene/emicizumabinfo/pdf/archived-reports/reported-fatalities.pdf.

[15] Hemlibra® (emicizumab-kxwh). Serious thrombotic events (blood clots), disponible à : https://www.emicizumabinfo.com/content/dam/gene/emicizumabinfo/pdf/archived-reports/serious-thrombotic-events.pdf.

[16] Hemlibra® (emicizumab-kxwh). Thrombotic microangiopathy, disponible à : https://www.emicizumabinfo.com/content/dam/gene/emicizumabinfo/pdf/archived-reports/thrombotic-microangiopathy.pdf.

5.3. Qualité de vie

Aucun nouveau résultat concernant les effets de l'émicizumab sur la qualité de vie n'a été repéré. Un résumé des données provenant des études HAVEN 3 et 4 considérées lors de la précédente évaluation est présenté ici.

Les sujets âgés de 18 ans et plus de l'étude HAVEN 3 ont rempli les questionnaires Haem-A-QoL et EQ-5D-5L au début de l'étude ainsi qu'après un suivi de 25 semaines. À la suite du traitement, une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie est rapportée chez les sujets du groupe B (émicizumab administré toutes les 2 semaines). La proportion de sujets ayant rapporté une amélioration de leur qualité de vie dépassant le seuil de 7 points à la semaine 25 était plus élevée chez les sujets traités en prophylaxie par l'émicizumab que chez les sujets traités sur demande. Les données disponibles tirées des questionnaires EQ-5D et Haem-A-QoL n'ont montré aucune modification du score de qualité de vie chez les sujets du groupe D après 25 semaines.

Concernant l'étude HAVEN 4, 25 des 37 patients (67,6 %) ont rapporté une amélioration de leur score au thème « santé physique » du questionnaire Haem-A-QoL. Précisons que 73 % des sujets de cette étude ont reçu préalablement un traitement prophylaxique par FVIII et que 12 % des sujets présentaient des inhibiteurs de FVIII.

L'effet de l'émicizumab sur la qualité de vie est modeste, mais soutient une amélioration.

Force de la preuve : très faible

5.4. Appréciation de la qualité preuve

Les études retenues ont affiché des niveaux de qualité variant de modéré à faible lors de l'évaluation de la qualité méthodologique des études cliniques (voir l'annexe B). De plus, l'évaluation de la valeur de l'ensemble de la preuve (voir l'annexe D) a conclu à une qualité de la preuve de faible à très faible en raison des limites et des biais relevés. En effet, aucune comparaison directe entre la prophylaxie par l'émicizumab et celle par FVIII n'a été réalisée lors des études cliniques ou de la surveillance post-commercialisation. Deux séries de comparaisons entre les différentes données intra-patient ont été réalisées, l'une dans l'étude pivot HAVEN 3 et l'autre en contexte réel de soins, toutes deux comprenant une période non interventionnelle de traitement par FVIII. L'absence de comparaison directe limite la portée des résultats comparant l'efficacité de l'émicizumab par rapport à celle des FVIII. De plus, les biais suivants ont été relevés : l'absence d'uniformité dans les définitions des résultats d'intérêt, l'utilisation de différents FVIII (compagnies, action standard et action prolongée, concentrés plasmatiques ou recombinants) ainsi que le suivi des patients et l'observance thérapeutique, qui varient entre les deux volets des études.

5.5. Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec

Une description complète des comparateurs inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec, à l'exception de Esperoct[MC], est disponible dans l'avis sur l'émicizumab publié par l'INESSS [INESSS, 2019b]. Le texte ci-dessous en résume les éléments principaux et y ajoute ceux relatifs au FVIII à action prolongée Esperoct[MC].

Les options de traitement inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie A qui ne présentent pas d'inhibiteur considérées lors de l'évaluation précédente de l'émicizumab sont les suivantes (exclusivement des FVIII recombinants) : Advate[MC], Adynovate[MC], Eloctate[MC], Helixate[MC] FS, Kovaltry[MC], Nuwiq[MC], Xyntha[MC] (y compris Xyntha Solofuse[MC]) et Zonovate[MC] [INESSS, 2019b]. À cette liste s'ajoute Esperoct[MC], un FVIII recombinant à action prolongée ajouté à la *Liste des produits du système du sang du Québec* après la publication de l'avis sur l'émicizumab par l'INESSS [2019c]. Tous les FVIII recombinants disponibles présentement sont administrés par injection par voie intraveineuse. Les produits qui sont les comparateurs directs de l'émicizumab ainsi que les détails des indications et les posologies reconnues au Canada sont présentés dans le tableau 13 de l'annexe E.

5.5.1. Efficacité clinique

Outre les résultats de comparaison indirecte présentés dans la méta-analyse en réseau abordée précédemment, l'INESSS a repéré et analysé les TSA disponibles dans les monographies respectives de tous les FVIIII inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* relativement aux traitements administrés en prophylaxie et sur demande. Les sujets traités en prophylaxie par un des comparateurs ont montré des TSA médians entre 0,9 à 3,6 et des TSA moyens entre 2,3 et 8,9 (voir le tableau 14 de l'annexe E). Parmi les études ayant directement comparé la prophylaxie par FVIII au traitement sur demande, la réduction des TSA médians se situait entre 89 % et 97 % et celle des TSA moyens, entre 76 % et 92 %.

5.5.2. Innocuité clinique

D'après les monographies des FVIII recombinants qui présentent des données d'innocuité détaillées, de 4 % à 11 % des patients qui reçoivent un traitement par FVIII ont expérimenté au moins un effet indésirable lors d'une étude clinique (voir les détails dans le tableau 15 de l'annexe E). Les évènements indésirables observés le plus fréquemment lors des études cliniques sont l'inhibition du FVIII, les céphalées, la pyrexie et les éruptions cutanées.

5.6. Perspective des patients consultés

Les patients consultés mentionnent que la réduction moyenne d'environ un saignement par année observée lors de l'usage de l'émicizumab est susceptible d'avoir un effet significatif sur leur qualité de vie. Cet effet est d'autant plus important si, par exemple, le saignement se produit dans une articulation cible, si des déplacements sont à prévoir pour le traitement ou la récupération du saignement (p. ex. physiothérapie) ou s'il occasionne de l'absentéisme à l'école et au travail.

Les patients sont également d'avis que l'usage de l'émicizumab permettrait de réduire les fardeaux importants associés aux injections intraveineuses répétées de FVIII et ainsi, améliorer significativement la qualité de vie ainsi que l'observance des traitements. L'usage de l'émicizumab permettrait d'éviter l'entreposage de grandes quantités de FVIII, qui doivent être conservées au réfrigérateur.

5.7. Perspectives des parties prenantes

5.7.1. Perspective des professionnels de la santé

Au cours de l'évaluation de l'émicizumab, l'INESSS a reçu deux lettres provenant de professionnels de la santé. Les éléments mentionnés ci-après proviennent de ces correspondances.

- Les activités physiques représentent un problème pour les hémophiles comme en témoignerait l'augmentation du taux d'obésité chez ceux-ci. Ceci peut s'expliquer par le fait que les hémophiles font des activités physiques de trop faible intensité, car ils craignent des saignements en dehors des sommets plasmatiques de FVIII. Cette situation a été observée chez les jeunes enfants et inquiète les parents.
- La prophylaxie par FVIII est un traitement efficace mais les contraintes associées (injections intraveineuses fréquentes, accès veineux difficile, douleurs) font que l'observance au traitement serait réduite. En ce qui concerne le temps dédié par les infirmiers et infirmières à l'injection de FVIII à des patients hémophiles (en particulier les enfants), il ne peut que diminuer si plus de patients sont traités avec l'émicizumab, car plusieurs parents sont incapables d'administrer le FVIII à la maison.

5.7.2. Perspective des groupes d'intérêt

Lors de l'évaluation de l'émicizumab, l'INESSS a reçu une soumission de la SCH comportant une collecte de renseignements, tel que les résultats d'un sondage effectué auprès de leurs membres vivant avec l'hémophilie A et de leurs proches[17]. Les éléments suivants constituent les principaux messages clés véhiculés par la soumission :

- Le traitement prophylactique par concentrés de FVIII, même lorsqu'amorcé avant le déclenchement d'un saignement intra-articulaire, avec une posologie optimale, et chez des patients ayant une bonne observance au traitement, n'offre pas une protection complète contre les dommages aux articulations à long terme chez les personnes atteintes d'hémophilie A sévère. Les résultats sont encore moins favorables lorsque l'observance n'est pas à 100 %, ce qui représente la majorité des personnes. Grâce à une meilleure observance, l'émicizumab a le potentiel de réduire les maladies articulaires.
- Les essais cliniques et l'expérience vécue par plus de 6 500 patients ont produit d'assez bonnes preuves que l'émicizumab offre une meilleure protection contre les saignements en maintenant un niveau hémostatique stationnaire plus élevé.
- L'administration par voie sous-cutanée, comparée à l'administration par voie intraveineuse, se traduit par une meilleure observance des schémas prophylactiques prescrits.
- L'administration plus facile et moins fréquente de l'émicizumab, et une meilleure protection contre les saignements contribuent à une meilleure qualité de vie.
- L'adoption de l'émicizumab se fera de façon graduelle. En plus des personnes qui choisiront de ne pas changer de traitement, les concentrés de FVIII demeureront nécessaires dans certaines autres situations : induction d'une tolérance immune des patients non traités auparavant (possiblement une faible dose de FVIII combinée à l'émicizumab, rare cas de saignement intercurrent et certaines interventions chirurgicales).
- La SCH recommande que l'émicizumab soit mis à la disposition de tous les patients atteints d'hémophilie sévère, ainsi qu'aux rares cas où une maladie légère ou modérée s'accompagne d'un phénotype hémorragique grave. L'accès à ce traitement pour les personnes dont la maladie est moins sévère peut attendre jusqu'à ce que plus de recherche soit réalisée.

[17] Sondage en ligne réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH), du 31 mai au 15 juin 2019, auprès de 52 répondants. Voir les détails dans l'annexe F du document *Annexes,* qui complète le présent avis.

6. DISCUSSION

6.1. Besoins de santé

Malgré une prise en charge adéquate de l'hémophilie A grâce à la prophylaxie par FVIII, qui permet de prévenir la majorité des saignements, des options de traitement additionnelles, permettant un allègement significatif du fardeau qu'imposent le mode et la fréquence d'administration du traitement, représentent un besoin à combler pour les patients et leurs proches.

6.2. Bénéfices cliniques

Les deux séries de comparaisons intra-patient ainsi que la méta-analyse en réseau soumises partagent la même conclusion, soit que la prophylaxie par l'émicizumab est plus efficace que celle par FVIII pour la prévention de saignements. Toutefois, vu les biais importants des études incluses, l'efficacité de la prophylaxie par l'émicizumab à prévenir les saignements, comparativement à celle de la prophylaxie par FVIII, ne peut pas être évaluée.

Les nouvelles données d'innocuité étudiées aux fins de la présente réévaluation proviennent principalement de l'étude en contexte réel de soins de McCary et ses collaborateurs [2020] et des rapports trimestriels américains au sujet des évènements thrombotiques, des microangiopathies et des décès survenus avant et après la commercialisation[14, 15, 16]. Dans les deux cas, les données d'innocuité portaient sur les patients qui présentent ou non des inhibiteurs du FVIII, sans distinction. Un manuscrit non publié [redacted] a été fourni par le fabricant à la demande de l'INESSS. Ainsi, chez les hémophiles de type A qui ne présentent aucun inhibiteur, des incertitudes demeurent concernant le profil d'innocuité de l'émicizumab comparativement à celui des FVIII, dont l'usage historique témoigne de leur utilisation sécuritaire.

Aucune nouvelle donnée clinique évaluant l'effet de la prophylaxie par l'émicizumab sur la qualité de vie des hémophiles de type A qui ne présentent aucun inhibiteur n'est disponible. Le mode et la fréquence d'administration de l'émicizumab offrent des avantages notables par rapport à ceux du FVIII et permettraient de répondre à un besoin de santé. Il faut néanmoins se rappeler que, puisque l'administration de FVIII demeure nécessaire pour traiter les saignements perthérapeutiques, les effets négatifs de l'injection par voie intraveineuse de FVIII ne peuvent être complètement abrogés.

6.3. Perspectives du groupe d'experts sur les produits du système du sang

Les experts consultés sont d'avis que le mode d'administration par voie sous-cutanée et la longue demi-vie du produit représenteraient des avantages significatifs de l'émicizumab par rapport à ceux des FVIII. Les experts ont cependant souligné que l'absence de comparaison directe avec la prophylaxie par FVIII, combinée aux nombreux biais méthodologiques soulevés dans la méta-analyse en réseau et l'étude en contexte réel de soins, complique l'évaluation des bénéfices potentiels de l'émicizumab chez les hémophiles de type A qui ne présentent aucun inhibiteur. Toutefois ils sont d'avis que les données analysées dans la présente réévaluation, conjointement avec celles présentées dans l'évaluation précédente, soutiennent une efficacité comparable entre la prophylaxie par l'émicizumab et celle par FVIII pour la prévention des saignements. De plus, bien que les experts aient indiqué que les effets indésirables observés lors des études HAVEN 1 à 4 ne remettent pas en doute l'innocuité du produit, ceux-ci se sont dits préoccupés par le nombre de décès et d'évènements thrombotiques rapportés par le fabricant après la commercialisation d'Hemlibra[MC] aux États-Unis. La réponse du fabricant [redacted] n'a pas répondu à toutes leurs préoccupations.

7. DÉLIBÉRATION SUR L'ÉMICIZUMAB PAR LE COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION (CSÉMI)

Délibération sur la valeur thérapeutique
Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) reconnaissent l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils constatent également que l'administration par voie sous-cutanée ainsi que la fréquence réduite des injections pourraient représenter des avantages significatifs pour bon nombre de patients et leur famille. Malgré cela et en tenant compte des principaux constats et incertitudes soulevés, ils sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de l'Hemlibra[MC] (émicizumab) n'est pas démontrée dans la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) modérée ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII). **Motifs de la position majoritaire** • Les données soumises pour la réévaluation proviennent principalement d'une méta-analyse en réseau de faible qualité méthodologique et dont les nombreux biais ne permettent pas de répondre aux constats ayant mené à une non-reconnaissance de valeur thérapeutique lors de la première évaluation pour les patients ne présentant pas d'inhibiteurs. Ces constats portaient principalement sur l'absence de traitement comparateur pertinent au contexte québécois, la reproduction que partielle de l'activité coagulante du FVIII par l'émicizumab ainsi que certaines incertitudes à long terme. • Les biais importants du devis de l'étude de comparaison intra-patient ne permettent pas d'apprécier la comparaison au sujet de l'efficacité de la prophylaxie par l'émicizumab par rapport à celle de la prophylaxie par FVIII. • Les évènements indésirables rapportés dans les études cliniques ne remettent pas en question le profil d'innocuité de l'émicizumab. • Les données de pharmacovigilance post-commercialisation sur l'émicizumab préoccupent les membres du comité, bien qu'aucun lien direct de causalité n'ait été démontré entre la prise d'émicizumab et certains évènements indésirables graves. • En raison de la courte durée de suivi des patients lors des études cliniques, certains événements indésirables rares (tels que ceux rapportés dans les données de surveillance post-commercialisation) pourraient ne pas encore avoir été observés.

- Bien que l'émicizumab puisse avoir un effet positif significatif sur la qualité de vie et l'observance thérapeutique chez les hémophiles traités par des FVIII en prophylaxie, cette promesse d'amélioration n'est pas supportée par des données de bonne qualité. Les membres ont également soulevé que la démonstration d'efficacité et d'innocuité a préséance sur la possibilité d'avantages potentiels sur la qualité de vie.

Motifs de la position minoritaire

- L'émicizumab représenterait une option thérapeutique dont les caractéristiques, telles que la fréquence d'administration et le mode d'administration par voie sous-cutanée, permettraient un allègement non négligeable du fardeau imposé par le traitement de l'hémophilie.
- Malgré la paucité des nouvelles données, certains membres sont d'avis que l'émicizumab permettrait de prévenir, du moins en partie, les saignements et pourrait représenter une option de traitement pour les patients après l'évaluation des risques et des avantages par l'équipe de soins.

Recommandation de l'INESSS concernant l'émicizumab

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne peut reconnaitre pour Hemlibra^{MC}, l'indication de prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) modérée ou sévère, ne présentant pas d'inhibiteur du facteur VIII (FVIII) et ainsi ne recommande pas l'inscription de cette indication à la liste des produits du système du sang du Québec. Des données comparatives de meilleure qualité méthodologique et de pertinence relativement au contexte des hémophiles du Québec, ainsi que des réponses aux préoccupations d'innocuité soulevées sont requises pour soutenir l'appréciation de la valeur thérapeutique du produit dans l'indication proposée.

RÉFÉRENCES

Australian Haemophilia Centre Director's Organisation et National Blood Authority (AHCDO-NBA). Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Malvern East, Australie : AHCDO-NBA; 2016. Disponible à : https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf.

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

Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. Blood Transfus 2014;12(Suppl 1):s319-29.

Héma-Québec. Circuliare HQ-19-025 – Introduction du produit Hemlibra. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2019. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/19-025.pdf.

Hoffmann-La Roche. Monographie : Hemlibra® - émicizumab injectable. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052102.PDF.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hemlibra[MC] (émicizumab) – Hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Avis d'introduction à la Liste des produits du système du sang du Québec. Rapport rédigé par Simon Bélanger et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Avril_2019/INESSS_Avis_Hemlibra.pdf.

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

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; 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Octobre_2019/INESSS_AVIS_Esperoct.pdf.

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

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

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Directive 2015-02 – 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.

Mizrahi T, St-Louis J, Young NL, Ménard F, Zourikian N, Dubé E, Rivard GE. Adherence to treatment regimen and bleeding rates in a prospective cohort of youth and young adults on low-dose daily prophylaxis for severe hemophilia A. BMC Hematol 2016;16:26.

Office québécois de la langue française (OQLF). Chirurgie effractive [site Web]. Montréal, Qc : OQLF; 2006. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8382721 (consulté le 2 septembre 2020).

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809-18.

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

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

Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. Haematologica 2006;91(4):558-61.

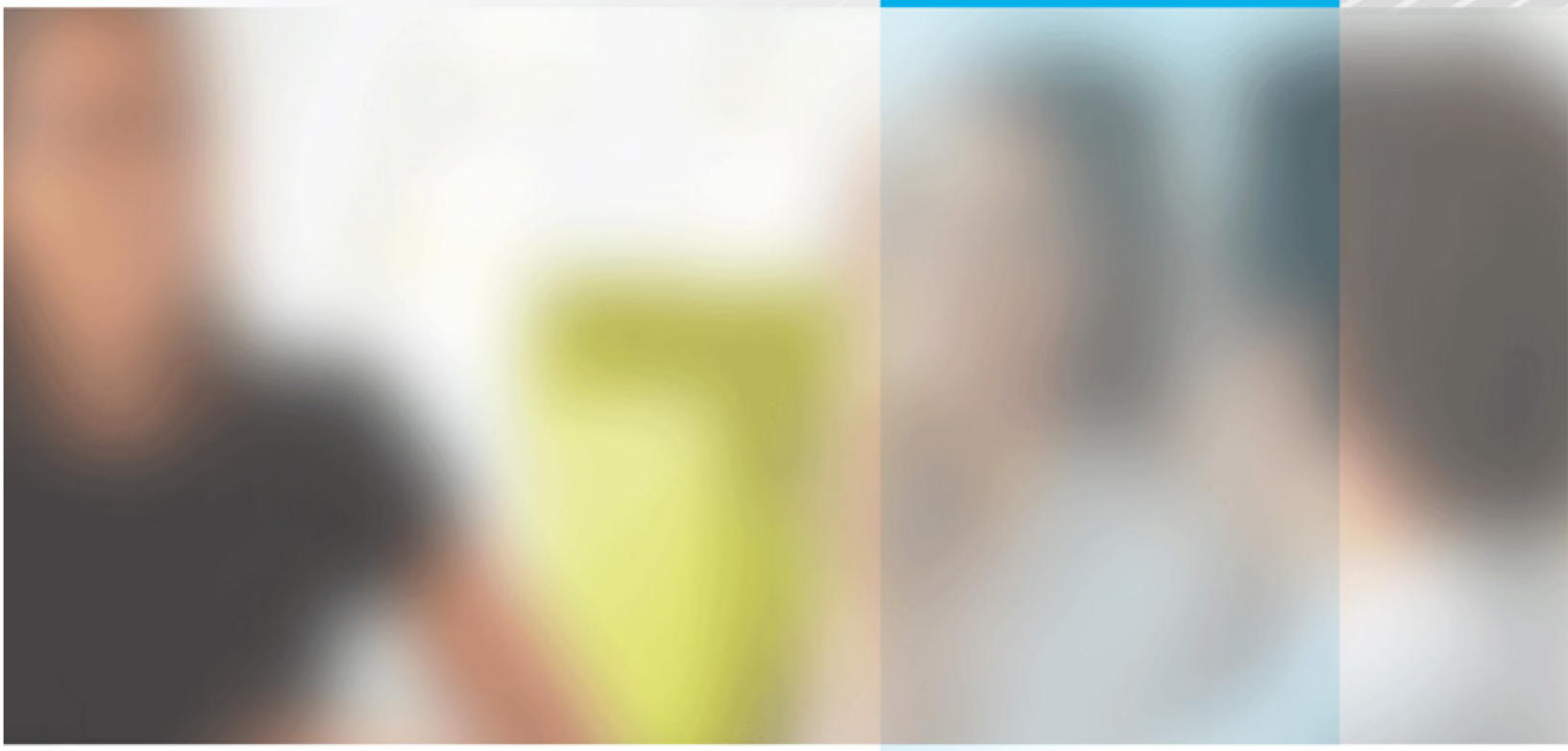
Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia 2019;25(6):979-87.

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.

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

World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 2nd Edition. Montréal, Qc : WFH; 2012. Disponible à : https://www.haemophilia.org.au/HFA/media/Documents/Haemophilia/WFH-2nd-Edition.pdf.

Witmer C et Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. Ther Adv Hematol 2013;4(1):59-72.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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