


Évaluation de 10 produits sanguins
stables pour la mise à jour de la *Liste
des produits du système du sang du
Québec*

Transmission au ministre : 12 mai 2017
Publication officielle : 11 juillet 2017

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



Évaluation de 10 produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Transmission au ministre : 12 mai 2017

Publication officielle : 11 juillet 2017

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

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

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

Équipe de projet

Direction

Michel LeBrun, MBA, Ph. D.

Coordination scientifique

Mariève Simoncelli, B.Pharm., M.Sc.

Professionnels scientifiques

Simon Bélanger, M. Sc., MBA

Frédéric Breton, B. Sc.

Andrée Fortin, Ph.D.

Anne Fortin, B. Pharm., M. Sc.

Catherine Gravel, M. Sc.

Nina Mombo N'Diaye, Ph.D.

Elena Morarescu, M. Sc.

Geneviève Morrow, Ph. D.

Mélanie Martin, Ph. D.

Guylaine Rouleau, B.Sc. (pharmacie), M.B.A.

Doctorante en pratique pharmaceutique de 1re ligne
(Pharm.D.)

Emmanuelle Tchekanda, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Édition

Responsable

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Josée De Angelis, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-78930-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de 10 produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 298p.

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

Responsabilité

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

Déclaration d'intérêts

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

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

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

GROUPE D'EXPERTS – PRODUITS SANGUINS STABLES

Membres

Suzanne Deschênes Dion

- Chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Julie Girard

- Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Saguenay - Lac-Saint-Jean, Hôpital de Chicoutimi

Marianne Lavoie, M.D.

- Hématologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec-Université Laval)

Anne-Sophie Lemay, M.D.

- Hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

Benjamin Rioux-Massé, M.D.

- Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

Georges-Étienne Rivard, M.D.

- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

LISTE DES PRODUITS ANALYSÉS

Alburex ^{MD} 25 - albumine humaine pour perfusion intraveineuse.....	2
Albutein ^{MD} 25 % - albumine humaine pour perfusion intraveineuse.....	27
Octalbin 25 % - albumine humaine pour perfusion intraveineuse.....	51
Plasbumin ^{MD} -25 - albumine humaine pour perfusion intraveineuse	79
Advate ^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant sans protéine plasmatique ajoutée.....	102
Adynovate ^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant, antihémophilique pégylé	137
Eloctate ^{MC} – Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc.....	165
Nuwiq ^{MC} – Facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B.....	204
Xyntha ^{MC} et Xyntha solofuse ^{MC} - Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour perfusion intraveineuse	233
Zonovate ^{MC} – Facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué	268

ALBUREX^{MD} 25 - ALBUMINE HUMAINE POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Les bénéfices cliniques associés à ces solutions demeurent néanmoins controversés, notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine. Dans le présent avis, l'utilisation de solution d'albumine est abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe.

Selon des lignes directrices publiées par des organisations internationales sur la prise en charge des maladies hépatiques, l'administration d'une solution d'albumine est généralement recommandée dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1.

Alburex^{MD} 25 est une solution aqueuse stérile d'albumine humaine fabriquée à partir d'importants pools de plasma sanguins humains. Selon la monographie de produit, Alburex^{MD} 25 permet la restauration et le maintien du volume sanguin circulant basés sur les propriétés colloïdo-osmotiques et oncotiques de l'albumine. Toutefois, aucune étude clinique prospective évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Alburex^{MD} 25 n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon la monographie de produit, l'incidence d'effets indésirables reliés à Alburex^{MD} 25 est faible. De légères réactions, telles que des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des nausées, surviennent dans de rares cas. Des cas d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Dans de très rares cas, des réactions allergiques sévères, telles le choc anaphylactique, ont été observées.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Alburex^{MD} 25

Nom du demandeur/fabricant : CSL Behring Canada Inc./CSL Behring AG et CSL Behring L.L.C

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; Solution pour perfusion à 25 %

Date initiale d'approbation de Santé Canada : 23 décembre 2005

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : 02274663

Date de commercialisation du produit au Canada : Octobre 2007

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Alburex^{MD} 25 est une solution aqueuse stérile d'albumine humaine. Elle est hyperoncotique par rapport au plasma humain normal et contient 25 grammes de protéines par 100 ml, dont au moins 96 % sont de l'albumine humaine. La valeur du pH de la solution est de 6,4 à 7,4.

Alburex^{MD} 25 contient du N-acétyltryptophanate de sodium et du caprylate de sodium à titre de stabilisants ainsi que du chlorure de sodium comme agent de tonicité. De plus, la solution peut contenir de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium comme agent tampon. Sa teneur approximative, par litre, en électrolytes les plus importants est de 0,14 M pour le sodium et pas plus de 0,002 M pour le potassium. La teneur en aluminium d'Alburex^{MD} est inférieure à 200 µg/l, ce qui est conforme aux spécifications en vigueur de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur.).

La solution d'Alburex^{MD} 25 est claire, légèrement visqueuse, presque incolore, jaune, ambrée ou verte, stérile et apyrogène. Le produit contient des agrégats ($\leq 10,0$ %) et des quantités infimes d'immunoglobulines.

Alburex^{MD} 25 est offert sous forme d'une solution pour perfusion à 25 % (250 g/l) dans des flacons (verre de type II, [Ph. Eur.]) de 50 ml et de 100 ml [CSL Behring Canada, 2016].

2.2 Origine du produit

Alburex^{MD} 25 est fabriqué à partir d'importants pools de plasma sanguins humains par fractionnement contrôlé à basse température selon le procédé de Cohn, modifié par Kistler Nitschmann.

Alburex^{MD} 25 est préparé conformément aux exigences de la Food and Drug Administration et en conformité avec les normes de la Pharmacopée des États-Unis (USP) [CSL Behring Canada, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

La restauration et le maintien du volume sanguin circulant basés sur les propriétés colloïdo-osmotiques et oncotiques de l'albumine. La décision d'utiliser des solutions d'albumine plutôt que des solutions de cristalloïdes ou de colloïdes artificiels doit être prise en fonction de la pratique médicale actuelle [CSL Behring Canada, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

Aucune étude clinique sur Alburex^{MD} n'a été menée auprès de patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Cependant, selon la monographie, la vaste expérience clinique acquise auprès des patients suggère que les enfants réagissent à l'administration d'Alburex^{MD} de la même manière que les adultes [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes enceintes

L'innocuité d'Alburex^{MD} chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Il doit être administré avec prudence chez la femme enceinte. Cependant, selon la monographie, l'expérience clinique avec l'albumine humaine suggère qu'aucun effet nocif sur le déroulement de la grossesse ou sur le fœtus et le nouveau-né n'est attendu [CSL Behring Canada, 2016].

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été établi si Alburex^{MD} est excrété dans le lait maternel. Il doit être administré avec prudence chez les femmes qui allaitent. Cependant, comme l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain, selon la monographie, le traitement avec Alburex^{MD} de la mère qui allaite ne devrait pas présenter un risque pour le nouveau-né et le nourrisson allaité [CSL Behring Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

3.2.1 Contre-indications

Alburex^{MD} 25 est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à l'albumine humaine ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou des composants du contenant;
- souffrant d'une anémie grave ou d'une défaillance cardiaque [CSL Behring Canada, 2016].

3.2.2 Mises en garde

Alburex^{MD} 25 doit être utilisé avec précaution dans les situations où une hypervolémie ou une hémodilution pourraient présenter un risque particulier pour un patient notamment atteint d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension, de varices œsophagiennes, d'œdème pulmonaire, de diathèse hémorragique, d'anémie grave, d'anurie rénale ou d'anurie post-rénale.

Alburex^{MD} contient environ 3,2 mg de sodium par millilitre de solution (0,14 M). Ceci devrait être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Malgré les mesures prises afin de prévenir les infections, le risque de contracter des maladies infectieuses, telles le parvovirus B19 pouvant affecter les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées, ne peut être entièrement éliminé lorsque des produits fabriqués à partir de sang ou de plasma humain sont administrés. Ce risque s'applique également aux agents pathogènes inconnus [CSL Behring Canada, 2016].

Hématologique

Avec l'utilisation de volumes importants d'albumine, les paramètres de coagulation et de l'hématocrite doivent être contrôlés. Des précautions pour garantir une substitution adéquate des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes) doivent être prises [CSL Behring Canada, 2016].

Cardiovasculaire

L'effet colloïdo-osmotique des solutions d'albumine humaine à 250 g/l est environ quatre fois celui du plasma sanguin. Par conséquent, des précautions pour assurer une hydratation adéquate du patient doivent être prises lors de l'administration d'Alburex^{MD}. Les patients doivent être surveillés pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation. Une

hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient.

Alburex^{MD} doit être administré avec précaution aux patients atteints d'une capacité cardiaque réduite. La perfusion doit être interrompue dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge cardiovasculaire (céphalées, dyspnée, turgescence des veines jugulaires) ou d'une augmentation de la pression sanguine, d'une élévation de la pression veineuse ou d'un œdème pulmonaire [CSL Behring Canada, 2016].

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'a pas été établi si Alburex^{MD} peut affecter la capacité de reproduction. Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec Alburex^{MD}. Toutefois, l'albumine humaine est un constituant normal du sang humain et, selon la monographie, des effets nocifs sur la fertilité ne sont pas attendus [CSL Behring Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'albumine représente plus de 50 % des protéines plasmatiques et est principalement synthétisée par les polysomes hépatiques. Une quantité relativement faible de l'albumine est conservée dans le foie, près du tiers se situe dans le plasma et le reste se localise dans les tissus, tels les muscles et la peau. L'hyperalbuminémie plasmatique est rare, tandis que l'hypoalbuminémie est une caractéristique de plusieurs conditions pathologiques, telles les maladies du foie, les cancers et la septicémie. La formation d'ascites est une complication fréquente de la cirrhose et contribue à l'hypoalbuminémie vasculaire [Quinlan *et al.*, 2005]. Par ailleurs, un faible niveau d'albumine est généralement associé à des résultats cliniques défavorables et une mortalité accrue [Vincent *et al.*, 2003; Goldwasser et Feldman, 1997].

L'administration de solutions d'albumine est utilisée depuis plusieurs années pour traiter le collapsus vasculaire chez les patients gravement malades : comme solution iso-oncotique (4 % à 5 %) pour l'expansion du volume intravasculaire ou comme solution hyperoncotique (20 % à 25 %) pour la maintenance de la balance liquidienne entre les compartiments et la restauration de la pression colloïdo-osmotique [Quinlan *et al.*, 2005]. Les principales limites associées à l'administration de solutions d'albumine humaine comprennent le coût, le risque potentiel de transmission d'agents pathogènes, la fonction anticoagulante et l'effet allergène [Vincent *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Alburex^{MD} 25 a été approuvé par Santé Canada en 2005. Ce produit, commercialisé sous le nom d'AlbuRx^{MD} 25 aux États-Unis, a également été initialement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1976, puis mis à jour en 1986¹. Il est également enregistré dans 24 pays membres de l'Union européenne et est commercialisé au Danemark et en Italie. Les indications approuvées en Europe sont similaires à celles approuvées par Santé Canada, tandis que des indications supplémentaires ont été approuvées par la FDA. Selon la notice américaine, l'administration d'AlbuRx^{MD} 25 est généralement appropriée dans le traitement de choc et de brûlures et pourrait être appropriée dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, d'hypoprotéinémie préopératoire et postopératoire, d'insuffisance hépatique aigüe, de néphrite aigüe, d'ascites et de maladie hémolytique du nouveau-né; comme solution de resuspension pour les concentrés de globules rouges; lors de dialyse rénale, de l'utilisation de la circulation extracorporelle et

¹ Information transmise par Catherine Beauregard (CSL Behring Canada) par courriel le 20 décembre 2016.

d'accumulation de liquide dans le troisième espace d'origine infectieuse.²

3.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupes d'experts ont élaboré des recommandations afin d'encadrer l'utilisation clinique des solutions d'albumine.

Évaluation de l'utilisation de l'albumine pour l'expansion plasmatique par l'ACMTS

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue des évidences de l'efficacité clinique et du coût-efficacité ainsi que des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine comparativement aux agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique chez les patients dont les paramètres hémodynamiques sont instables. Les évidences sur l'efficacité clinique de l'albumine et des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique étaient incohérentes à l'égard des paramètres hémodynamiques et biochimiques pour plusieurs indications. Selon les auteurs, il est donc difficile de conclure à leurs bénéfices cliniques. Pour ce qui est de la mortalité, l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

3.5.1 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de maladies hépatiques

Trois organisations internationales ont publié des lignes directrices concernant la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines recommandations traitant de l'administration de solutions d'albumines sont similaires, tandis que certaines sont incohérentes. Malgré cela, les experts s'entendent pour recommander l'administration d'une solution d'albumine dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1 [Runyon, 2012; EASL, 2010; Moore et Aithal, 2006].

L'American Association for the Study of Liver Diseases

L'American Association for the Study of Liver Diseases a publié des recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine (niveau d'évidence des recommandations adapté de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Practice Guidelines)³ :

- **Ascites** : l'administration d'une solution d'albumine pourrait ne pas être nécessaire pour une paracentèse unique de moins de 4 l à 5 l (I, C). L'administration de 6 g à 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé semble améliorer la survie et est recommandée pour une paracentèse à grand volume (IIa, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : les patients atteints d'ascites avec un compte de leucocytes polymorphonucléaires supérieur ou égal à 250 cellules/mm³ (0,25 x 10⁹/l) et une suspicion clinique de péritonite bactérienne spontanée, en plus d'avoir un niveau sérique de créatinine supérieur à 1 mg/dl, un taux sanguin d'azote uréique supérieur à 30 mg/dl ou de bilirubine totale supérieure à 4 mg/dl devraient

² Information tirée du site internet de CSL Behring consulté le 22 décembre 2016 à l'adresse suivante : <http://labeling.cslbehring.com/PI/US/AlbuRx25/EN/AlbuRx25-Prescribing-Information.pdf>

³ Classe I : Conditions pour lesquelles il y a une évidence et/ou un accord général qu'un traitement est bénéfique, utile et efficace; Classe IIa : la balance de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. Niveau A : Les données proviennent de plusieurs études randomisées et contrôlées ou méta-analyses; Niveau B : Les données proviennent d'une seule étude randomisée et contrôlée ou d'études non randomisées; Niveau C : Consensus d'opinion d'experts, études de cas ou norme de traitement [Runyon, 2012].

recevoir 1,5 g/kg d'albumine dans les 6 heures suivant la détection et 1,0 g/kg au jour 3 (IIa, B).

- **Syndrome hépatorénal de type 1** : l'administration d'une solution d'albumine, en association avec des médicaments vasoactifs, tels l'octréotide et la midodrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (IIa, B). L'administration de solution d'albumine, en association avec la norépinephrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients admis aux unités de soins intensifs (IIa, A) [Runyon, 2012].

L'European Association for the Study of the Liver

L'European Association for the Study of the Liver a également publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal secondaire à une cirrhose. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations adapté du système GRADE⁴) :

- **Ascites de grade 3⁵** : la paracentèse à grand volume est le traitement de première intention pour les patients atteints d'ascites volumineuses (A1). La paracentèse devrait être effectuée en association avec l'administration de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé pour prévenir une mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse (A1). L'utilisation d'autres agents induisant l'expansion plasmatique n'est pas recommandée parce qu'ils sont moins efficaces pour prévenir la mauvaise fonction circulatoire suite à une paracentèse (A1). Le risque de mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse de moins de 5 l est faible. Ces patients pourraient tout de même être traités avec de l'albumine en raison des préoccupations sur l'utilisation d'autres expanseurs plasmatiques (B1).
- **Ascites réfractaires** : le traitement de première intention des ascites réfractaires est la répétition de la paracentèse à grand volume en association avec la perfusion d'albumine (8 g/l d'ascite prélevée) (A1).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : l'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg au jour 3) diminue les risques de syndrome hépatorénal de type I et améliore la survie (A1). L'utilité de l'albumine demeure incertaine chez les patients dont le niveau sérique de référence de bilirubine est inférieur à 68 µmol/l et celui de créatinine inférieur à 88 µmol/l (B2). Jusqu'à ce que plus d'information soit disponible, tous les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée devraient être traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine intraveineuse (A2).
- **Hyponatrémie hypervolémique** : l'administration d'albumine pourrait être efficace, mais les données appuyant son utilisation sont présentement très limitées (B2).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : Le traitement de première intention de ce syndrome est la terlipressine, en association avec de l'albumine. Les alternatives possibles à la terlipressine incluent la norépinephrine ou la midodrine et

⁴ GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Qualité de l'évidence adaptée de GRADE : élevée (A), modérée (B) et faible ou très faible (C). Force de la preuve : forte (1) ou faible (2).

⁵ Grade 1 : Ascite légère, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modérée, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

l'octréotide, en association avec l'albumine, mais peu de données sont disponibles sur l'effet de ces alternatives chez les patients atteints de syndrome hépatorénal de type 1 (B1).

- **Syndrome hépatorénal de type 2** : La terlipressine en association avec l'albumine sont efficaces chez 60 % à 70 % des patients atteints de syndrome hépatorénal de type 2. Les données sont insuffisantes relativement à l'effet du traitement sur les paramètres cliniques (B1) [EASL, 2010].

Le British Society of Gastroenterology

Le British Society of Gastroenterology a aussi publié des lignes directrices de la prise en charge de patients atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁶) :

- **Ascites** : la paracentèse est le traitement de première ligne pour les patients atteints d'ascites volumineuses ou réfractaires (1a, A). La paracentèse inférieure à 5 l d'ascites sans complication devrait être suivie d'une expansion plasmatique à l'aide d'un agent synthétique (150 ml à 200 ml de gélofusine ou d'haemacel) et ne requiert pas l'utilisation d'albumine (2b, B). La paracentèse à grand volume devrait être réalisée en une seule session avec un expanseur plasmatique administré après sa complétion, préférablement par perfusion de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé (1b, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : Les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée et présentant des signes d'altération rénale devrait recevoir une dose de 1,5 g/kg d'albumine dans les premières six heures, suivie d'une dose de 1 g/kg au jour 3 (2b, B) [Moore et Aithal, 2006].

3.5.2 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de la septicémie sévère et du choc septique

La campagne Surviving Sepsis

Cette campagne est une initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et du Society of Critical Care Medicine à laquelle ont participé 68 experts représentant 30 organisations internationales, dont la Société canadienne de soins intensifs. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des patients atteints de septicémie sévère et de choc septique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon GRADE⁷) :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : les cristalloïdes sont le premier choix pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (1B). L'administration d'albumine pourrait être utilisée lorsqu'une quantité substantielle de cristalloïdes est nécessaire pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (2C).
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : dans les pays industrialisés avec l'accès aux

⁶ Niveau : 1a : Revue systématique (homogène) d'études contrôlées et randomisées (ECR); 1b : ECR individuelle (avec un petit intervalle de confiance); 2b : Étude de cohorte individuelle (inclut les ECR de faible qualité, < 80 % de suivi). Recommandation : A : Études de niveau 1; B : Études de niveau 2 ou 3 ou extrapolations des études de niveau 1 [Moore et Aithal, 2006].

⁷ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation liquidienne initiale d'un choc hypovolémique débute avec la perfusion de cristaalloïdes isotoniques ou d'albumine avec un bolus allant jusqu'à 20 ml/kg de cristaalloïdes (ou équivalent en albumine) durant 5 à 10 minutes, pour renverser l'hypotension, augmenter la diurèse, et normaliser le remplissage capillaire, le pouls périphérique et le niveau de conscience sans induire d'hépatomégalie ou de râle. Au lieu d'une réanimation liquidienne, un support inotropique devrait être mis en place si une hépatomégalie ou un râle se développe. La transfusion sanguine est considérée supérieure aux bolus de cristaalloïdes ou d'albumine chez les enfants atteints d'anémie hémolytique sévère (malaria sévère ou crises de drépanocytose) qui ne sont pas hypotensifs (2C) [Dellinger *et al.*, 2013].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des lignes directrices cliniques sur la thérapie liquidienne par voie intraveineuse à l'hôpital chez l'adulte [2013] et l'enfant [2015]. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : une solution d'albumine 4 % à 5 % pourrait être considérée pour la réanimation liquidienne seulement chez les patients atteints de septicémie sévère [NICE, 2013].
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : le groupe qui a développé les lignes directrices n'a pas trouvé que des évidences cohérentes appuyaient l'utilisation d'albumine dans la pratique clinique et a souligné le caractère indirect de la population des études retenues comparativement à celle définie par les critères d'inclusion [NICE, 2015].

3.5.3 Recommandations canadiennes

Réseau régional ontarien de coordination du sang

Un groupe d'experts médicaux ontariens et le Réseau régional ontarien de coordination du sang ont élaboré des recommandations concernant l'administration de solutions d'albumine 5 % et 25 %. Selon ces experts, ces solutions devraient être utilisées avec précautions en raison d'un risque infectieux potentiel et de leur coût élevé comparativement aux cristaalloïdes. La portée d'utilisation des solutions est très différente et ces dernières ne sont pas interchangeables. Les principales indications pour lesquelles une solution d'albumine 25 % pourrait être utilisée sont présentées dans le tableau 1. Toutefois, les auteurs de ces recommandations ont précisé que l'albumine n'est pas la seule option thérapeutique à considérer pour plusieurs de ces indications [RROCS, 2012].

Tableau 1 Recommandations pour l'utilisation de solutions d'albumine 25 % élaborées par le Réseau régional ontarien de coordination du sang

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS	
	PATIENT	DOSE
MALADIE DU FOIE		
Syndrome hépatorénal de type 1 (apparition soudaine)	Candidat à une transplantation hépatique, en association avec des médicaments vasoactifs (considérer la terlipressine)	Jour 1 : 1 g/kg Jours 2 à 14 : 100 ml/jour à 200 ml/jour
Péritonite bactérienne spontanée	Tous les patients, en association avec des antibiotiques	Jour 1 : 1,5g/kg Jour 3 : 1g/kg
Paracentèse	Ponction > 5 l uniquement (considérer la midodrine par voie orale ou la terlipressine)	6 à 8 g d'albumine par litre de ponction
Post-transplantation hépatique	Respecter les recommandations pour le syndrome hépatorénal et la paracentèse	
NÉPHROPATHIE		
Hypotension artérielle associée à la dialyse	D'autres options sont également disponibles : infusions de saline, ajustement des antihypertenseurs, midodrine, caféine, prolongation de la durée de la dialyse.	100 ml à chaque séance de dialyse
MATERNITÉ ET OBSTÉTRIQUE		
Traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Possibilité. Considérer également les produits d'amidon.	50 g par 1 000 ml de ponction d'ascites
PNEUMOPATHIE		
Atteinte pulmonaire aigüe	Utiliser avec du Lasix (furosémide).	25 g pendant 30 min; Répéter toutes les 8 h pendant 3 jours
PÉDIATRIE		
Malades chroniques de l'unité de soins intensifs atteints d'hypoalbuminémie et d'œdème	À considérer.	3 ml/kg à 4 ml/kg une à deux fois par jour

Source : Adapté de [RROCS, 2012].

Le Provincial Blood Coordinating Office de la Colombie-Britannique

Le Provincial Blood Coordinating Office du ministère de la santé de la Colombie-Britannique, un groupe de médecins de soins aigus et des membres du groupe aviseur de médecine transfusionnelle provinciale ont élaboré des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine chez l'adulte en Colombie-Britannique. Selon ces experts, des risques plus importants sont associés à l'administration de solution d'albumine 25 % que d'albumine 5 % et l'utilisation de cette dernière devrait être privilégiée, à l'exception de circonstances spécifiques pour lesquelles une surcharge volémique vasculaire doit être évitée. L'administration de solution d'albumine pourrait être utilisée pour l'expansion volémique après une chirurgie cardiaque, une résection hépatique, un syndrome néphrotique, la paracentèse et les ascites, la plasmaphérèse et les brûlures [BCPBCO, 2007].

3.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

L'Executive Committee of the German Medical Association

En plus de faire certaines recommandations à l'égard de l'utilisation de l'albumine humaine, le comité exécutif de l'association médicale d'Allemagne a notamment recommandé de **ne pas administrer** de solution d'albumine dans les situations cliniques suivantes (niveau de preuve de la recommandation selon l'American College of Chest Physicians)⁸ :

- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour augmenter la stabilité hémodynamique de patients adultes en phase peropératoire, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1B);
- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour stabiliser les paramètres hémodynamiques de patients adultes admis aux soins intensifs qui ne sont pas atteints de septicémie, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique dans les premières 24 heures après des brûlures (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique des patients atteints de lésions traumatiques (1B);
- pour le remplacement liquidien dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2C) ou pour prévenir l'hypotension lors d'une anesthésie spinale dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2B).

Par ailleurs, les solutions d'albumines ne devraient pas être utilisées pour compenser une hypoalbuminémie chez des patients admis aux soins intensifs sans autre indication (1B), pour le traitement de la malnutrition, des entéropathies ou du syndrome de malabsorption (1B) ainsi que pour le traitement du syndrome néphrotique (1C+) [GMA, 2016].

⁸ Niveau de la recommandation : 1 : Les experts sont convaincus que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques potentiels, basés sur les données actuellement disponibles; 2 : Aucune donnée convaincante existe sur les risques et les bénéfices. Niveau de la preuve : A : Les évidences proviennent de grandes études prospectives et randomisées. B : Les données proviennent de plusieurs études prospectives avec des résultats contradictoires et des limites méthodologiques; C : Les évidences proviennent de rapports de cas et d'études non-randomisées; C+ : Les conclusions des rapports de cas et d'études non-randomisées sont ambiguës et confirmées par plusieurs évaluations.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les étapes de fabrication d'Alburex^{MD} contribuant à la sécurité virale sont les isolations des filtrats A, IV et D ainsi que la pasteurisation. Les études d'inactivation virale liées à ces étapes ont fait état d'un facteur de réduction significatif quant à la présence d'une charge virale potentielle (tableau 2). Selon la monographie, le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique est considéré extrêmement faible [CSL Behring Canada, 2016].

Tableau 2 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Alburex^{MD} 25

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Alburex^{MD} 25 peut être entreposé dans le réfrigérateur ou à la température ambiante (2°C à 30°C) pour une période de conservation de 3 ans [CSL Behring Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Alburex^{MD} 25 ne contient aucun agent de conservation et ne doit pas être congelé. Le contenant doit être protégé de la lumière [CSL Behring Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Alburex^{MD} 25 est une solution prête à l'emploi qui doit seulement être administrée par voie intraveineuse, soit directement ou diluée dans une solution isotonique (p. ex. glucose à 5 % ou chlorure de sodium à 0,9 %).

La concentration de la préparation d'albumine, la posologie et le débit de perfusion doivent être adaptés aux besoins de chaque patient. Lorsqu'il n'est pas dilué, le débit de perfusion ne devrait normalement pas dépasser 1 ml/min à 2 ml/min pour Alburex^{MD} 25 [CSL Behring Canada, 2016].

État de choc

Selon la monographie, pour le traitement de l'état de choc, la quantité d'albumine et la durée du traitement doivent être établies en fonction de la réponse du patient, telle que déterminée par la pression artérielle, la congestion pulmonaire et l'hématocrite. Lorsque la réponse au médicament est jugée inadéquate, une seconde dose peut être administrée de 15 à 30 minutes après la perfusion initiale. Si la perte protéique se poursuit, des concentrés de globules rouges pourraient être administrés.

Afin d'éviter toute complication liée à une hypervolémie potentielle, la dose doit être adaptée au poids du patient, à la gravité de l'affection traitée et à la persistance des pertes liquidiennes et protéiques déterminées à l'aide du suivi des paramètres hémodynamiques, du volume circulant et des concentrations plasmatiques de protéines [CSL Behring Canada, 2016].

Brûlures

Selon la monographie, aucun régime thérapeutique optimal n'a été établi pour le traitement des brûlures à l'aide de l'albumine, des cristalloïdes ou des électrolytes et l'eau. Le traitement suggéré au cours des 24 premières heures comprend l'administration d'importants volumes de cristalloïdes afin de maintenir un volume plasmatique adéquat. Après les 24 premières heures, on peut augmenter le volume d'albumine par rapport à celui de la solution de cristalloïdes pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ 2,5 g/100 ml, ou un taux de protéines sériques totales d'environ 5,2 g/100 ml. La durée du traitement dépend des pertes protéiques au niveau de l'excrétion rénale, des régions brûlées et de la diminution de la synthèse de l'albumine [CSL Behring Canada, 2016].

Hypoprotéïnémie

Selon la monographie, pour le traitement de l'hypoprotéïnémie, la perfusion d'une dose de 200 ml à 300 ml de 250 g/l d'albumine peut être nécessaire pour réduire l'œdème et rétablir le taux normal de protéines sériques. Étant donné que la volémie est généralement à peu près normale chez ces patients, le débit de perfusion des doses de plus de 100 ml de 250 g/l d'albumine ne doit pas dépasser 100 ml en 30 à 45 minutes afin de prévenir l'apparition d'un trouble circulatoire. Si un débit d'administration plus lent est souhaité, le produit peut être dilué [CSL Behring Canada, 2016].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

La solution d'Alburex^{MD} doit être claire ou légèrement opalescente. Les solutions présentant un aspect non homogène ou contenant un dépôt ne doivent pas être utilisées [CSL Behring Canada, 2016].

Enjeux d'administration

Lorsque des volumes importants sont administrés, le produit doit être porté à la température ambiante avant son utilisation.

Les solutions contenant des protéines comme Alburex^{MD} ne doivent pas être diluées avec des solutions hypotoniques, telles que de l'eau stérile pour préparations injectables, car cela risque d'entraîner une hémolyse grave et une défaillance rénale aiguë.

Les solutions d'albumine humaine à 250 g/l sont relativement faibles en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 50 g/l. Lorsqu'on administre une solution d'albumine, le bilan électrolytique du patient doit être surveillé et des mesures doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

Les paramètres hémodynamiques doivent être contrôlés régulièrement lors de l'administration d'albumine humaine, dont la pression artérielle et le pouls, la pression veineuse centrale, la pression capillaire pulmonaire, la diurèse, les électrolytes ainsi que l'hématocrite et l'hémoglobine [CSL Behring Canada, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'albumine est principalement synthétisée par le foie et représente plus de 50 % des protéines plasmatiques. Les propriétés physiologiques de l'albumine comprennent notamment le maintien de la pression osmotique colloïdale et le transport de composés endogènes et exogènes, tels les acides gras, les ions métalliques, les produits médicinaux et les métabolites, jouant ainsi un rôle dans le transport et l'efficacité des produits médicinaux, la détoxification et la protection antioxydante [Quinlan *et al.*, 2005].

7.2 Pharmacocinétique

Selon un guide sur les caractéristiques essentielles des solutions d'albumine humaine publié par l'EMA [EMA, 2012], la réserve d'albumine totale échangeable est habituellement de 4 g/kg à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 % à 45 % est situé dans le milieu intravasculaire et 55 % à 60 % dans le milieu extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire modifiera la cinétique de l'albumine et une distribution anormale pourrait survenir lors de certaines conditions, telles des brûlures sévères ou un choc septique.

La demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre la synthèse de l'albumine par les polysomes hépatiques et sa dégradation principalement effectuée par les protéases lysosomales est généralement assuré par une régulation rétroactive [EMA, 2012; Quinlan *et al.*, 2005].

Moins de 10 % de l'albumine perfusée chez des sujets sains quitte le milieu intravasculaire dans les deux heures suivant la perfusion. L'effet sur le volume plasmatique varie considérablement : l'augmentation du volume plasmatique peut durer plusieurs heures chez certains patients, tandis qu'une quantité importante d'albumine peut quitter l'espace vasculaire à un rythme imprévisible chez des sujets gravement malades [EMA, 2012].

Selon la monographie, lors d'une perfusion par voie intraveineuse, 50 ml d'albumine 25 % attire environ 175 ml de liquide supplémentaire dans la circulation en 15 minutes, sauf si le patient souffre d'une déshydratation importante. Le supplément de liquide réduit l'hémoconcentration et la viscosité du sang. Le degré d'expansion volémique dépend du volume sanguin initial. L'hémodilution causée par l'administration d'albumine se poursuit pendant plusieurs heures chez les individus dont le volume sanguin est diminué, tandis que cette situation ne dure que quelques heures chez les individus dont le volume sanguin est normal [CSL Behring Canada, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Efficacité et innocuité d'Alburex^{MD} 25

Aucune étude clinique prospective évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Alburex^{MD} 25 n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Effets indésirables répertoriés lors de la surveillance après la commercialisation

Selon la monographie, l'incidence d'effets indésirables reliés à Alburex^{MD} 25 est faible. De légères réactions, telles que des bouffées vasomotrices, de l'urticaire, de la fièvre et des nausées, surviennent dans de rares cas. Ces réactions disparaissent normalement rapidement lors du ralentissement du débit de la perfusion ou de son arrêt. Des cas d'anaphylaxie, qui peuvent être graves, et de réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruptions cutanées, prurit, œdème, érythème, hypotension, bronchospasmes) ont été rapportés. Dans de très rares cas, il est possible d'observer des réactions allergiques sévères, tel le choc anaphylactique. Dans de tels cas, la perfusion devrait être immédiatement interrompue et un traitement approprié devrait être institué [CSL Behring Canada, 2016].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse spécifique reliée à Alburex^{MD} 25 n'est connue à ce jour. Cependant, les effets des produits médicaux qui ont de fortes propriétés de liaison à l'albumine peuvent être affectés par un changement du taux d'albumine circulant [CSL Behring Canada, 2016].

Incompatibilités

Alburex^{MD} 25 ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, y compris le sang total et les concentrés de globules rouges [CSL Behring Canada, 2016].

Innocuité virale

Selon la monographie, aucun cas d'infection virale directement relié à l'albumine fabriquée en conformité avec les spécifications de la pharmacopée européenne ou des États-Unis (USP) par des procédés reconnus mis en place par CSL Behring n'a été recensé [CSL Behring Canada, 2016].

8.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumine humaine

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Le bénéfice clinique d'utiliser ces solutions chez certains de ces patients demeure néanmoins grandement controversé [Vincent *et al.*, 2014], notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine [Cochrane Injuries Group, 1998].

Dans la présente section, l'utilisation de solution d'albumine sera abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe. Précisons que l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine 25 % dans le traitement des maladies hépatiques ne seront pas abordées puisque plusieurs organisations internationales ont publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal (voir la section 3.5.1).

8.2.1 L'administration de solution d'albumine chez les patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie

La revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 visait à évaluer les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades ayant une hypovolémie causée par une blessure ou une chirurgie, des brûlures ou une hypoalbuminémie. Trente études randomisées et contrôlées menées auprès de 1 419 patients ont été considérées dans la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,97 à 2,22) pour les patients avec hypovolémie, de 2,40 (IC95 % : 1,11 à 5,19) pour les patients avec brûlures et de 1,69 (IC95 % : 1,07 à 2,67) pour les patients avec hypoalbuminémie. Le risque global était de 1,68 (IC95 % : 1,26 à 2,23). Les auteurs ont conclu que ces résultats devaient être interprétés avec précaution en raison des petites tailles d'échantillons et du faible nombre de décès survenus dans les études retenues. Ils ont tout de même souligné que l'utilisation d'albumine humaine ne devrait pas être faite à l'extérieur du contexte d'études randomisées et contrôlées [Cochrane Injuries Group, 1998].

Différents résultats ont été obtenus par Wilkes et Navickis [2001] qui ont également réalisé une méta-analyse du risque relatif de décès associé à l'administration d'albumine humaine chez une plus grande population de patients. En fait, la sélection des études n'a pas été restreinte selon l'indication clinique de l'albumine. Cinquante-cinq études randomisées et contrôlées menées auprès de 3 504 nouveau-nés à haut risque et patients ayant notamment subi une chirurgie, un traumatisme, des brûlures, une hypoalbuminémie, une ascite ou autres ont été retenues dans cette méta-analyse. Le risque relatif global de mortalité était de 1,11 (IC95 % : 0,95 à 1,28). Les auteurs ont conclu que leurs résultats allaient modérer les préoccupations d'innocuité de l'albumine. Néanmoins, ils ont précisé que des études randomisées, contrôlées, à double insu et de puissance adéquate seraient nécessaires pour éclaircir les doutes concernant l'efficacité de l'albumine dans certaines situations cliniques et populations de patients [Wilkes et Navickis, 2001].

Afin de résoudre cette incohérence, une première grande étude randomisée, contrôlée, multicentrique et à double insu a été réalisée pour comparer l'effet de la réanimation liquidienne avec une solution d'albumine 4 % comparativement à une solution saline 0,9 %. L'étude SAFE⁹ a été réalisée dans 16 hôpitaux académiques tertiaires en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les patients admis aux soins intensifs de l'un de ces hôpitaux étaient admissibles s'ils étaient âgés de 18 ans et plus et nécessitaient l'administration de fluide pour maintenir ou augmenter leur volume intravasculaire. Toutefois, les patients admis aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque, après une transplantation hépatique ou pour le traitement de brûlures étaient exclus. Parmi les 6 997 patients randomisés, 3 497 patients ont été assignés à recevoir une solution d'albumine 4 % (Albumex^{MD}, CSL Behring) et 3 500 patients ont été assignés à recevoir une solution normale saline. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité (toutes causes confondues) dans les 28 jours suivant la randomisation. Le risque relatif de mortalité chez les patients ayant reçu la solution d'albumine comparativement à ceux ayant reçu la solution saline était de 0,99 (IC95 % : 0,91 à 1,09; $p = 0,87$). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la proportion de patients avec un syndrome de défaillance multiviscérale, la durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital ainsi que le nombre de

⁹ The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

jours de ventilation mécanique et de thérapie de remplacement rénal [Finfer *et al.*, 2004]. La concentration d'albumine sérique de référence (≤ 25 g/l ou > 25 g/l) n'a pas influencé ces paramètres [Finfer *et al.*, 2006]. Les auteurs ont conclu que l'albumine humaine 4 % et la solution saline 0,9 % sont des traitements équivalents pour la réanimation liquidienne chez une population hétérogène de patients admis aux unités de soins intensifs [Finfer *et al.*, 2004].

Or, des analyses de sous-groupes de l'étude SAFE ont d'une part révélé que le risque relatif de mortalité chez les patients atteints d'un traumatisme était plus élevé s'ils avaient reçu une solution d'albumine comparativement à une solution saline (1,36 contre 0,96; $p = 0,04$). D'autre part, la comparaison du risque relatif de mortalité des patients atteints de septicémie sévère avec celui des patients sans septicémie sévère a démontré une tendance favorisant le groupe albumine. Selon les auteurs, ces résultats doivent être interprétés avec précautions puisque ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence [Finfer *et al.*, 2004]. Néanmoins, la signification potentielle des résultats obtenus chez les patients atteints d'un traumatisme a mené les investigateurs à réaliser une étude de suivi *post hoc*, dans le but de comparer la mortalité et les fonctions neurologiques 24 mois après la randomisation des patients avec une lésion cérébrale traumatique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était plus élevé comparativement aux patients ayant reçu une solution saline (1,63, IC95 % : 1,17 à 2,26; $p = 0,003$). Cette différence était principalement causée par une mortalité accrue chez les patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère du groupe albumine. Les auteurs ont donc conclu qu'une solution saline est préférable à une solution d'albumine pour la réanimation liquidienne de patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère [Myburgh *et al.*, 2007].

La revue systématique Cochrane initialement publiée en 1998 sur les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie a été mise à jour à trois reprises depuis la publication de l'étude SAFE. Trente-huit études randomisées et contrôlées menées auprès de 10 842 patients ont été considérées lors de la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues, dans la dernière version de cette revue systématique publiée en 2011. Précisons que les études menées auprès de patients recevant de l'albumine préopératoire, pour une hémodylution ou pendant une paracentèse ont été exclues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,02 (IC95% : 0,92 à 1,13) pour les patients avec hypovolémie, de 2,93 (IC95 % : 1,28 à 6,72) pour les patients avec brûlures, de 1,26 (IC95 % : 0,84 à 1,88) pour les patients avec hypoalbuminémie, tandis qu'il était de 1,05 (IC95 % : 0,95 à 1,16) pour l'ensemble de ces patients. Notons que les résultats de l'étude SAFE comptaient pour plus de 75 % dans le calcul du risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine chez des patients hypovolémiques. Les auteurs ont conclu qu'aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduit la mortalité chez les patients gravement malades avec une hypovolémie comparativement aux alternatives moins dispendieuses, telles une solution saline. De plus, aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduise la mortalité chez les patients gravement malades avec des brûlures ou une hypoalbuminémie; la mortalité pourrait plutôt être augmentée. La possibilité que l'albumine soit indiquée chez une population sélectionnée de patients gravement malades demeure incertaine. Les auteurs ont donc réitéré leur suggestion que l'albumine humaine soit seulement utilisée dans le contexte d'études randomisées et contrôlées à double insu et de puissance adéquate [Roberts *et al.*, 2011].

L'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne

Une seconde revue systématique Cochrane, initialement publiée en 1997 et mise à jour en 2013, a comparé l'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne de patients gravement malades. Les études menées auprès de femmes enceintes et de nouveau-nés étaient notamment exclues. Parmi les 78 études randomisées et contrôlées retenues, 24 études menées auprès de 9 920 patients présentaient des données de mortalité chez des patients ayant reçu de l'albumine ou une solution de protéines plasmatiques. Le risque relatif de mortalité de ces patients était de 1,01 (IC95% : 0,93 à 1,10) comparativement aux patients ayant reçu des cristalloïdes. Notons que les résultats de l'étude SAFE ont principalement contribué au calcul de ce risque. Les auteurs ont conclu que les études randomisées et contrôlées n'ont pas démontré que les colloïdes réduisent le risque de mortalité comparativement aux cristalloïdes chez les patients avec traumatisme, brûlures ou après une chirurgie [Perel *et al.*, 2013].

8.2.2 L'administration de solution d'albumine chez les patients atteints de septicémie sévère

La population adulte

Afin d'éclaircir si l'administration de solution d'albumine pouvait être bénéfique pour les patients atteints de septicémie sévère, une étude randomisée à double insu, contrôlée, multicentrique et ouverte (l'étude ALBIOS¹⁰) a été réalisée auprès de patients admis dans 100 unités de soins intensifs. Les patients ont été randomisés pour recevoir une solution d'albumine 20 % et de cristalloïde (groupe albumine, n = 910) ou seulement une solution de cristalloïde (groupe cristalloïde, n = 908). Les patients du groupe albumine ont reçu 300 ml d'albumine 20 % après la randomisation, puis une dose quotidienne pour maintenir un niveau sérique d'albumine égal ou supérieur à 30 g/l du jour 1 au jour 28 ou au congé de l'unité de soins intensifs s'il précédait le jour 28. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, 28 jours après la randomisation. Le risque relatif de décès dans le groupe albumine au jour 28 était de 1,00 (IC95% : 0,87 à 1,14; p = 0,94). Aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité à 90 jours, le nombre de patients avec défaillance multiviscérale et leur niveau d'atteinte ainsi que les durées de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital. Soulignons tout de même qu'au cours des sept premiers jours, les patients du groupe albumine avaient un pouls cardiaque plus faible (p = 0,002), une pression moyenne artérielle plus élevée (p = 0,03) ainsi qu'un équilibre net liquidien quotidien plus faible (p < 0,001) comparativement aux patients du groupe cristalloïde. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'une solution d'albumine à un cristalloïde pour corriger l'hypoalbuminémie chez des patients atteints de septicémie sévère au cours d'un séjour aux soins intensifs ne procure pas de bénéfice de survie à 28 jours ou à 90 jours comparativement à un traitement de cristalloïde seul, et ce, malgré l'amélioration de certains paramètres hémodynamiques [Caironi *et al.*, 2014].

Après la publication de l'étude ALBIOS, Patel et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine pour l'expansion et la réanimation liquidienne chez les adultes gravement malades atteints de septicémie (avec ou sans amélioration de l'hypoalbuminémie de référence). Les données de mortalité toutes causes confondues étaient disponibles pour 16 études randomisées menées auprès de 4 190 patients atteints de septicémie, de septicémie sévère ou de choc septique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était similaire à celui des patients ayant reçu un contrôle (autres

¹⁰ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumines semblent sécuritaires, elles ne réduisent pas la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont donc conclu que leur analyse n'appuie pas une recommandation de leur utilisation chez les patients atteints de septicémie [Patel *et al.*, 2014].

La population pédiatrique

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique (l'étude FEAST¹¹) visait à évaluer la pratique de réanimation liquidienne avec une solution saline ou une solution d'albumine comparativement à aucun bolus liquidien chez des enfants africains atteints de maladies fébriles sévères. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de cette étude a recommandé d'arrêter le recrutement de patients après que 3 141 patients aient été recrutés en raison d'une mortalité accrue dans les groupes de patients recevant des bolus liquidiers : la mortalité à 48 heures était de 10,6 % pour le groupe albumine, 10,5 % pour le groupe salin et de 7,3 % pour le groupe sans bolus liquidien. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus d'albumine était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,44, IC95% : 1,09 à 1,90; $p = 0,01$), tandis qu'aucune différence de mortalité n'a été observée pour les patients ayant reçu un bolus d'albumine comparativement à ceux ayant reçu un bolus de salin (1,01, IC95% : 0,78 à 1,29; $p = 0,96$). De plus, le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus (c.à.d. un bolus d'albumine ou un autre bolus) était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,45, IC95% : 1,13 à 1,86; $p = 0,003$) [Maitland *et al.*, 2011]. Cette mortalité accrue dans les groupes ayant reçu un bolus a été observée pour tous les sous-groupes d'enfants et serait attribuable au collapsus cardiovasculaire plutôt qu'à une surcharge volémique. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre la pathophysiologie du choc et son traitement, ainsi que les mécanismes par lesquels la réanimation liquidienne est associée à une mortalité accrue chez les enfants africains [Maitland *et al.*, 2013].

8.2.3 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'hypotension chez des patients sous hémodialyse

Fortin et ses collaborateurs ont réalisé une revue systématique Cochrane [2010] pour comparer l'effet de l'expansion plasmatique avec une solution d'albumine seule ou en association avec un cristalloïde ou un colloïde non protéique dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse. Une seule étude contrôlée, randomisée et à double insu comparant une solution d'albumine 5 % à une solution saline a été identifiée dans cette revue. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation primaire, le pourcentage de la cible d'ultrafiltration atteinte, ni pour 11 des 12 paramètres secondaires d'évaluation. Seule l'administration de solution saline supplémentaire était inférieure dans le groupe albumine comparativement au groupe salin (16 % contre 65 %; $p = 0,04$). Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que les données des études randomisées ou contrôlées sont insuffisantes pour appuyer l'hypothèse que l'administration d'albumine procure un avantage thérapeutique comparativement aux cristalloïdes et les colloïdes non protéiques dans le traitement de l'hypotension des patients sous hémodialyse. Par ailleurs, étant donné le coût et la rareté relative de l'albumine comparativement à une solution saline, les auteurs considèrent que cette dernière devrait être considérée comme traitement de première intention dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous

¹¹ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

8.2.4 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'atteinte pulmonaire aigüe

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MD}-25, Grifols) ou un placebo (0,9 % de chlorure de sodium) chez 40 patients hypoprotéiniques (< 6,0 g/dl) avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe sous ventilation mécanique. Le paramètre d'évaluation primaire était le changement de l'oxygénation sur une période de 24 heures. Les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo (changement moyen du ratio P_{aO_2}/F_{iO_2} de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)¹². Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéinémiques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation accompagnée d'une meilleure balance de fluide et un bon maintien de la stabilité hémodynamique [Martin *et al.*, 2005].

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

Trois solutions d'albumine humaine 25 % figurent actuellement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Alburex^{MD} 25 (CSL Behring), Albutein^{MD} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MD}-25 (Grifols Canada), tandis que la solution d'albumine Octalbin 25 % (Octapharma Canada) est en cours d'évaluation pour être ajoutée à cette liste.

Les principales caractéristiques de ces solutions d'albumine humaine sont présentées dans le tableau 3. Les monographies de produit d'Albutein^{MD} 25 % et de Plasbumin^{MD}-25 présentent des précisions sur les indications et l'utilisation clinique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de ces produits dans le contexte de la majorité de ces indications et utilisations cliniques n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Par ailleurs, Octalbin 25 % est le seul produit qui se conserve jusqu'à une température de 25°C, tandis que les trois autres produits se conservent jusqu'à une température de 30°C.

¹² P_{aO_2}/F_{iO_2} : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

Tableau 3 Caractéristiques des trois solutions d'albumine humaine 25 % présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et d'Octalbin 25

CARACTÉRISTIQUES	ALBUREX ^{MD} 25	ALBUTEIN ^{MD} 25 %	PLASBUMIN ^{MD} -25	OCTALBIN 25 %
Fabricants	[CSL Behring Canada]	[Grifols Canada]	[Grifols Canada]	[Octapharma Canada]
Indications	Restauration et maintien du volume sanguin, état de choc, brûlures, hypoprotéinémie	Hypovolémie, circulation extracorporelle, syndrome néphrotique aigu, hypoalbuminémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique	Restauration et entretien du volume sanguin, choc hypovolémique, brûlures, hypoprotéinémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, circulation extracorporelle, insuffisance hépatique aigüe, maladie hémolytique du nouveau-né et autres	Restauration et entretien du volume sanguin
Albumine humaine	≥ 96 %	■*	≥ 96 %	≥ 96 %
Stabilisants	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g de protéine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g de protéine)	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine)	N-acétyl-DL-tryptophane (maximum de 21 mmol/l), Acide caprylique (maximum de 21 mmol/l)
Substances tampons	Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	s.o.	s.o.	■**
Teneur en sodium	140 mmol/l	130 à 160 mEq/l	130 à 160 mEq/l	142,5 à 157,5 mmol/l
Teneur en aluminium	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l
Teneur en potassium	< 2 mmol/l	s.o.	s.o.	< 2,0 mmol/l
pH	6,4 à 7,4	6,3 à 7,3	6,4 à 7,4	■ à ■**
Méthodes d'inactivation des pathogènes	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation
Taille des flacons	50 ml, 100 ml	50 ml, 100 ml	100 ml	50 ml, 100 ml
Température et durée de conservation	2°C à 30°C, 3 ans	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	2°C à 25°C, n.d.

Sources : Monographie des produits [CSL Behring Canada, 2016; Grifols Canada, 2015; Grifols Canada, 2013; Octapharma Canada, 2012]

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet; * ■, ** ■

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Alburex^{MD} 25

La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

RÉFÉRENCES

- ACMTS. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Health Technology Inquiry Service.; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/l0178_plasma_protein_products_htis-2.pdf.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23(1):164-76.
- BCPBCO. Guidelines for Albumin Use in Adults in British Columbia BC Provincial Blood Coordinating Office; 2007. Disponible à : http://pbco.ca/images/Blood_Products/Albumin/Guidelines_for_Albumin_use_in_BC_2007.pdf.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370(15):1412-21.
- Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Bmj 1998;317(7153):235-40.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit: Alburex^{MD} 5 et Alburex^{MD} 25. Albumine (humaine) USP. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Alburex/FR/Alburex-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- EASL. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
- EMA. Guideline on core SmPC for human albumin solution. EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev.3. London, UK : European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129278.pdf.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350(22):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. Bmj 2006;333(7577):1044.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(8):e43953.

- Fortin PM, Bassett K, Musini VM. Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 2010;
- GMA. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. *Transfus Med Hemother* 2016;43(3):223-32.
- Goldwasser P et Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):693-703.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Plabumin^{MD}-25. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2015.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Albutein^{MD} 25 %. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2013.
- Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med* 2013;11:68.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-7.
- Moore KP et Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874-84.
- NICE. IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital. National Clinical Guideline Centre. 2016/01/08 éd. London, UK : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; 2015. Dec Hospital. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>.
- NICE. Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital: National Clinical Guideline Center (UK). 2014/10/24 éd. London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. Dec. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340240>.
- NPPEAG. Clinical Guidelines for Human Albumin Use. Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group Scottish National Blood Transfusion Service, National Services Scotland; 2010. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/ClinGuidelinesHumanAlbuminJune2012.pdf>.
- Octapharma Canada. Monographie de produit: Octalbin 25 %. Albumine (humain), 250 mg/ml. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2012.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Bmj* 2014;349:g4561.

- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211-9.
- Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
- RROCS. Recommandations en matière d'administration d'albumine en Ontario. Réseau régional ontarien de coordination du sang; 2012. Disponible à : <http://www.transfusionontario.org/media/AlbuminGuidelines201200821FrFeb0813.pdf>.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. Disponible à : http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014;18(4):231.
- Wilkes MM et Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.

ALBUTEIN^{MD} 25 % - ALBUMINE HUMAINE POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Les bénéfices cliniques associés à ces solutions demeurent néanmoins controversés, notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine. Dans le présent avis, l'utilisation de solution d'albumine est abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe.

Selon des lignes directrices publiées par des organisations internationales sur la prise en charge des maladies hépatiques, l'administration d'une solution d'albumine est généralement recommandée dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1.

Albutein^{MD} 25 %, une solution aqueuse stérile qui contient 25 % d'albumine, est fabriquée à partir de plasmas veineux humains. Selon la monographie de produit, Albutein^{MD} 25 % est indiqué dans les cas suivants : l'hypovolémie, la circulation extracorporelle, le syndrome néphrotique aigu, l'hypoalbuminémie, le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et la prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Albutein^{MD} 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon la monographie de produit, les effets indésirables les plus graves associés à Albutein^{MD} 25 % sont le choc anaphylactique, l'insuffisance cardiaque et l'œdème pulmonaire, tandis que les plus fréquents sont les réactions de type anaphylactoïde.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Albutein^{MD} 25 %

Nom du demandeur/fabricant : Grifols Canada Ltée.

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; solution à 25 %

Date initiale d'approbation de Santé Canada : 8 décembre 1988

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : 00779571

Date de commercialisation du produit au Canada : Grifols Canada Ltée n'a pas fourni cette information.

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Albutein^{MD} 25 % (albumine humaine à 25 %, USP) est une solution aqueuse stérile qui contient 25 % d'albumine pour administration intraveineuse, présentée en format unidose de 50 ml (contenant 12,5 g d'albumine) et de 100 ml (contenant 25 g d'albumine). La préparation est stabilisée à l'aide de caprylate de sodium et d'acétyltryptophanate de sodium et a un pH de 6,7 à 7,3. Les ingrédients non médicinaux cliniquement importants contenus dans le produit sont présentés dans le tableau 1 [Grifols Canada, 2013].

Tableau 1 Ingrédients non médicinaux contenus dans Albutein^{MD} 25 %

INGRÉDIENTS	TENEUR
Sodium	130 mEq/l à 160 mEq/l
Acétyltryptophanate de sodium	0,08 mmol/g de protéine
Caprylate de sodium	0,08 mmol/g de protéine
Aluminium	≤ 200 µg

Source : Monographie d'Albutein^{MD} 25 % [Grifols Canada, 2013].

2.2 Origine du produit

Albutein^{MD} 25 % est fabriqué à partir d'un mélange de plasmas veineux humains (« SOURCE PLASMA ») des États-Unis par fractionnement à froid à l'éthanol.

3 INDICATION

3.1 Indication

Selon la monographie de produit, Albutein^{MD} 25 % est indiqué dans les cas suivants :

- hypovolémie,
- circulation extracorporelle (traitement d'appoint),
- syndrome néphrotique aigu (traitement d'appoint),
- hypoalbuminémie,
- syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (traitement d'appoint),
- prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique (traitement d'appoint) [Grifols Canada, 2013].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'administration d'Albutein^{MD} 25 % à des enfants n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques [Grifols Canada, 2013].

Femmes enceintes

Albutein^{MD} 25 % ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits l'emportent sur les risques [Grifols Canada, 2013].

Gériatrie

Aucune information n'a été repérée dans la monographie concernant cette population. Aucune étude évaluant Albutein^{MD} 25 % n'a été repérée chez cette population lors de la recherche documentaire.

3.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Albutein^{MD} 25 % ne doit pas être administré aux patients qui :

- présentent une hypersensibilité à l'albumine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- souffrent d'anémie grave ou d'insuffisance cardiaque si leur volume intravasculaire est normal ou accru [Grifols Canada, 2013].

Mise en garde

Albutein^{MD} 25 % est un dérivé du sang humain. La sélection des donneurs et les procédés de fabrication étant efficaces, le risque de transmission de maladies virales par l'albumine est extrêmement faible. Le risque théorique de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est aussi considéré comme extrêmement faible.

Une hypervolémie peut se produire si la posologie et le débit de perfusion ne sont pas adaptés à l'état circulatoire du patient. La perfusion doit être ralentie ou interrompue dès l'apparition des premiers signes cliniques de surcharge liquidienne (céphalée, dyspnée, turgescence des veines jugulaires ou augmentation de la tension artérielle). La prudence est de mise dans les cas où l'hypervolémie et ses conséquences ou encore l'hémodilution pourraient représenter un risque particulier pour le patient atteint notamment d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension artérielle, de varices œsophagiennes, d'œdème pulmonaire, de diathèse hémorragique, d'anémie grave, d'anurie rénale ou d'anurie post-rénale [Grifols Canada, 2013].

3.3 Portrait clinique

L'albumine représente plus de 50 % des protéines plasmatiques et est principalement synthétisée par les polysomes hépatiques. Une quantité relativement faible de l'albumine est conservée dans le foie, près du tiers se situe dans le plasma et le reste se localise dans les tissus, tels les muscles et la peau. L'hyperalbuminémie plasmatique est rare, tandis que l'hypoalbuminémie est une caractéristique de plusieurs conditions pathologiques, telles les maladies du foie, les cancers et la septicémie. La formation d'ascites est une complication fréquente de la cirrhose et contribue à l'hypoalbuminémie vasculaire [Quinlan *et al.*, 2005]. Par ailleurs, un faible niveau d'albumine est généralement associé à des résultats cliniques défavorables et une mortalité accrue [Vincent *et al.*, 2003; Goldwasser et Feldman, 1997].

L'administration de solutions d'albumine est utilisée depuis plusieurs années pour traiter le collapsus vasculaire chez les patients gravement malades : comme solution iso-oncotique (4 % à 5 %) pour l'expansion du volume intravasculaire ou comme solution hyperoncotique (20 % à 25 %) pour la maintenance de la balance liquidienne entre les compartiments et la restauration de la pression colloïdo-osmotique [Quinlan *et al.*, 2005]. Les principales limites associées à l'administration de solutions d'albumine humaine comprennent le coût, le risque potentiel de transmission d'agents pathogènes, la fonction anticoagulante et l'effet allergène [Vincent *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Le fabricant n'a pas fourni d'information concernant l'approbation de son produit aux États-Unis ou en Europe.

3.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupes d'experts ont élaboré des recommandations afin d'encadrer l'utilisation clinique des solutions d'albumine.

Évaluation de l'utilisation de l'albumine pour l'expansion plasmatique par l'ACMTS

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue des évidences de l'efficacité clinique et du coût-efficacité ainsi que des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine comparativement aux agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique chez les patients dont les paramètres hémodynamiques sont instables. Les évidences sur l'efficacité clinique de l'albumine et des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique étaient incohérentes à l'égard des paramètres hémodynamiques et biochimiques pour plusieurs indications. Selon les auteurs, il est donc difficile de conclure à leurs bénéfices cliniques. Pour ce qui est de la mortalité, l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

3.5.1 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de maladies hépatiques

Trois organisations internationales ont publié des lignes directrices concernant la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines recommandations traitant de l'administration de solutions d'albumines sont similaires, tandis que certaines sont incohérentes. Malgré cela, les experts s'entendent pour recommander l'administration d'une solution d'albumine dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1 [Runyon, 2012; EASL, 2010; Moore et Aithal, 2006].

L'American Association for the Study of Liver Diseases

L'American Association for the Study of Liver Diseases a publié des recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine (niveau d'évidence des recommandations adapté de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Practice Guidelines)¹³ :

- **Ascites** : l'administration d'une solution d'albumine pourrait ne pas être nécessaire pour une paracentèse unique de moins de 4 l à 5 l (I, C). L'administration de 6 g à 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé semble améliorer la survie et est recommandée pour une paracentèse à grand volume (IIa, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : les patients atteints d'ascites avec un compte de leucocytes polymorphonucléaires supérieur ou égal à 250 cellules/mm³ (0,25 x 10⁹/l) et une suspicion clinique de péritonite bactérienne spontanée, en plus d'avoir un niveau sérique de créatinine supérieur à 1 mg/dl, un taux sanguin d'azote

¹³ Classe I : Conditions pour lesquelles il y a une évidence et/ou un accord général qu'un traitement est bénéfique, utile et efficace; Classe IIa : la balance de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. Niveau A : Les données proviennent de plusieurs études randomisées et contrôlées ou méta-analyses; Niveau B : Les données proviennent d'une seule étude randomisée et contrôlée ou d'études non randomisées; Niveau C : Consensus d'opinion d'experts, études de cas ou norme de traitement [Runyon, 2012].

urémique supérieur à 30 mg/dl ou de bilirubine totale supérieure à 4 mg/dl devraient recevoir 1,5 g/kg d'albumine dans les 6 heures suivant la détection et 1,0 g/kg au jour 3 (IIa, B).

- **Syndrome hépatorénal de type 1** : l'administration d'une solution d'albumine, en association avec des médicaments vasoactifs, tels l'octréotide et la midodrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (IIa, B). L'administration de solution d'albumine, en association avec la norépinephrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients admis aux unités de soins intensifs (IIa, A) [Runyon, 2012].

L'European Association for the Study of the Liver

L'European Association for the Study of the Liver a également publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal secondaire à une cirrhose. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations adapté du système GRADE¹⁴) :

- **Ascites de grade 3¹⁵** : la paracentèse à grand volume est le traitement de première intention pour les patients atteints d'ascites volumineuses (A1). La paracentèse devrait être effectuée en association avec l'administration de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé pour prévenir une mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse (A1). L'utilisation d'autres agents induisant l'expansion plasmatique n'est pas recommandée parce qu'ils sont moins efficaces pour prévenir la mauvaise fonction circulatoire suite à une paracentèse (A1). Le risque de mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse de moins de 5 l est faible. Ces patients pourraient tout de même être traités avec de l'albumine en raison des préoccupations sur l'utilisation d'autres expanseurs plasmatiques (B1).
- **Ascites réfractaires** : le traitement de première intention des ascites réfractaires est la répétition de la paracentèse à grand volume en association avec la perfusion d'albumine (8 g/l d'ascite prélevée) (A1).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : l'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg au jour 3) diminue les risques de syndrome hépatorénal de type I et améliore la survie (A1). L'utilité de l'albumine demeure incertaine chez les patients dont le niveau sérique de référence de bilirubine est inférieur à 68 µmol/l et celui de créatinine inférieur à 88 µmol/l (B2). Jusqu'à ce que plus d'information soit disponible, tous les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée devraient être traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine intraveineuse (A2).
- **Hyponatrémie hypervolémique** : l'administration d'albumine pourrait être efficace, mais les données appuyant son utilisation sont présentement très limitées (B2).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : Le traitement de première intention de ce syndrome est la terlipressine, en association avec de l'albumine. Les alternatives

¹⁴ GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Qualité de l'évidence adaptée de GRADE : élevée (A), modérée (B) et faible ou très faible (C). Force de la preuve : forte (1) ou faible (2).

¹⁵ Grade 1 : Ascite légère, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modérée, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

possibles à la terlipressine incluent la norépinephrine ou la midodrine et l'octréotide, en association avec l'albumine, mais peu de données sont disponibles sur l'effet de ces alternatives chez les patients atteints de syndrome hépatorénal de type 1 (B1).

- **Syndrome hépatorénal de type 2** : La terlipressine en association avec l'albumine sont efficaces chez 60 % à 70 % des patients atteints de syndrome hépatorénal de type 2. Les données sont insuffisantes relativement à l'effet du traitement sur les paramètres cliniques (B1) [EASL, 2010].

Le British Society of Gastroenterology

Le British Society of Gastroenterology a aussi publié des lignes directrices de la prise en charge de patients atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine¹⁶) :

- **Ascites** : la paracentèse est le traitement de première ligne pour les patients atteints d'ascites volumineuses ou réfractaires (1a, A). La paracentèse inférieure à 5 l d'ascites sans complication devrait être suivie d'une expansion plasmatique à l'aide d'un agent synthétique (150 ml à 200 ml de gélofusine ou d'haemacel) et ne requiert pas l'utilisation d'albumine (2b, B). La paracentèse à grand volume devrait être réalisée en une seule session avec un expanseur plasmatique administré après sa complétion, préférablement par perfusion de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé (1b, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : Les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée et présentant des signes d'altération rénale devrait recevoir une dose de 1,5 g/kg d'albumine dans les premières six heures, suivie d'une dose de 1 g/kg au jour 3 (2b, B) [Moore et Aithal, 2006].

3.5.2 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de la septicémie sévère et du choc septique

La campagne Surviving Sepsis

Cette campagne est une initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et du Society of Critical Care Medicine à laquelle ont participé 68 experts représentant 30 organisations internationales, dont la Société canadienne de soins intensifs. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des patients atteints de septicémie sévère et de choc septique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon GRADE¹⁷) :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : les cristalloïdes sont le premier choix pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (1B). L'administration d'albumine pourrait être utilisée lorsqu'une quantité substantielle de cristalloïdes est nécessaire pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (2C).

¹⁶ Niveau : 1a : Revue systématique (homogène) d'études contrôlées et randomisées (ECR); 1b : ECR individuelle (avec un petit intervalle de confiance); 2b : Étude de cohorte individuelle (inclut les ECR de faible qualité, < 80 % de suivi). Recommandation : A : Études de niveau 1; B : Études de niveau 2 ou 3 ou extrapolations des études de niveau 1 [Moore et Aithal, 2006].

¹⁷ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : dans les pays industrialisés avec l'accès aux inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation liquidienne initiale d'un choc hypovolémique débute avec la perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine avec un bolus allant jusqu'à 20 ml/kg de cristalloïdes (ou équivalent en albumine) durant 5 à 10 minutes, pour renverser l'hypotension, augmenter la diurèse, et normaliser le remplissage capillaire, le pouls périphérique et le niveau de conscience sans induire d'hépatomégalie ou de râle. Au lieu d'une réanimation liquidienne, un support inotropique devrait être mis en place si une hépatomégalie ou un râle se développe. La transfusion sanguine est considérée supérieure aux bolus de cristalloïdes ou d'albumine chez les enfants atteints d'anémie hémolytique sévère (malaria sévère ou crises de drépanocytose) qui ne sont pas hypotensifs (2C) [Dellinger *et al.*, 2013].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des lignes directrices cliniques sur la thérapie liquidienne par voie intraveineuse à l'hôpital chez l'adulte [2013] et l'enfant [2015]. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : une solution d'albumine 4 % à 5 % pourrait être considérée pour la réanimation liquidienne seulement chez les patients atteints de septicémie sévère [NICE, 2013].
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : le groupe qui a développé les lignes directrices n'a pas trouvé que des évidences cohérentes appuyaient l'utilisation d'albumine dans la pratique clinique et a souligné le caractère indirect de la population des études retenues comparativement à celle définie par les critères d'inclusion [NICE, 2015].

3.5.3 Recommandations canadiennes

Réseau régional ontarien de coordination du sang

Un groupe d'experts médicaux ontariens et le Réseau régional ontarien de coordination du sang ont élaboré des recommandations concernant l'administration de solutions d'albumine 5 % et 25 %. Selon ces experts, ces solutions devraient être utilisées avec précautions en raison d'un risque infectieux potentiel et de leur coût élevé comparativement aux cristalloïdes. La portée d'utilisation des solutions est très différente et ces dernières ne sont pas interchangeables. Les principales indications pour lesquelles une solution d'albumine 25 % pourrait être utilisée sont présentées dans le tableau 2. Toutefois, les auteurs de ces recommandations ont précisé que l'albumine n'est pas la seule option thérapeutique à considérer pour plusieurs de ces indications [RROCS, 2012].

Tableau 2 Recommandations pour l'utilisation de solutions d'albumine 25 % élaborées par le Réseau régional ontarien de coordination du sang

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS	
	PATIENT	DOSE
MALADIE DU FOIE		
Syndrome hépatorénal de type 1 (apparition soudaine)	Candidat à une transplantation hépatique, en association avec des médicaments vasoactifs (considérer la terlipressine)	Jour 1 : 1 g/kg Jours 2 à 14 : 100 ml/jour à 200 ml/jour
Péritonite bactérienne spontanée	Tous les patients, en association avec des antibiotiques	Jour 1 : 1,5g/kg Jour 3 : 1g/kg
Paracentèse	Ponction > 5 l uniquement (considérer la midodrine par voie orale ou la terlipressine)	6 à 8 g d'albumine par litre de ponction
Post-transplantation hépatique	Respecter les recommandations pour le syndrome hépatorénal et la paracentèse	
NÉPHROPATHIE		
Hypotension artérielle associée à la dialyse	D'autres options sont également disponibles : infusions de saline, ajustement des antihypertenseurs, midodrine, caféine, prolongation de la durée de la dialyse.	100 ml à chaque séance de dialyse
MATERNITÉ ET OBSTÉTRIQUE		
Traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Possibilité. Considérer également les produits d'amidon.	50 g par 1 000 ml de ponction d'ascites
PNEUMOPATHIE		
Atteinte pulmonaire aigüe	Utiliser avec du Lasix (furosémide).	25 g pendant 30 min; Répéter toutes les 8 h pendant 3 jours
PÉDIATRIE		
Malades chroniques de l'unité de soins intensifs atteints d'hypoalbuminémie et d'œdème	À considérer.	3 ml/kg à 4 ml/kg une à deux fois par jour

Source : Adapté de [RROCS, 2012].

Le Provincial Blood Coordinating Office de la Colombie-Britannique

Le Provincial Blood Coordinating Office du ministère de la santé de la Colombie-Britannique, un groupe de médecins de soins aigus et des membres du groupe aviseur de médecine transfusionnelle provinciale ont élaboré des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine chez l'adulte en Colombie-Britannique. Selon ces experts, des risques plus importants sont associés à l'administration de solution d'albumine 25 % que d'albumine 5 % et l'utilisation de cette dernière devrait être privilégiée, à l'exception de circonstances spécifiques pour lesquelles une surcharge volémique vasculaire doit être évitée. L'administration de solution d'albumine pourrait être utilisée pour l'expansion volémique après une chirurgie cardiaque, une résection hépatique, un syndrome néphrotique, la paracentèse et les ascites, la plasmaphérèse et les brûlures [BCPBCO, 2007].

3.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

L'Executive Committee of the German Medical Association

En plus de faire certaines recommandations à l'égard de l'utilisation de l'albumine humaine, le comité exécutif de l'association médicale d'Allemagne a notamment recommandé de **ne pas administrer** de solution d'albumine dans les situations cliniques suivantes (niveau de preuve de la recommandation selon l'American College of Chest Physicians)¹⁸ :

- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour augmenter la stabilité hémodynamique de patients adultes en phase peropératoire, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1B);
- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour stabiliser les paramètres hémodynamiques de patients adultes admis aux soins intensifs qui ne sont pas atteints de septicémie, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique dans les premières 24 heures après des brûlures (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique des patients atteints de lésions traumatiques (1B);
- pour le remplacement liquidien dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2C) ou pour prévenir l'hypotension lors d'une anesthésie spinale dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2B).

Par ailleurs, les solutions d'albumines ne devraient pas être utilisées pour compenser une hypoalbuminémie chez des patients admis aux soins intensifs sans autre indication (1B), pour le traitement de la malnutrition, des entéropathies ou du syndrome de malabsorption (1B) ainsi que pour le traitement du syndrome néphrotique (1C+) [GMA, 2016].

¹⁸ Niveau de la recommandation : 1 : Les experts sont convaincus que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques potentiels, basés sur les données actuellement disponibles; 2 : Aucune donnée convaincante existe sur les risques et les bénéfices. Niveau de la preuve : A : Les évidences proviennent de grandes études prospectives et randomisées. B : Les données proviennent de plusieurs études prospectives avec des résultats contradictoires et des limites méthodologiques; C : Les évidences proviennent de rapports de cas et d'études non-randomisées; C+ : Les conclusions des rapports de cas et d'études non-randomisées sont ambiguës et confirmées par plusieurs évaluations.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

En plus d'être soumis aux étapes d'élimination et d'inactivation des virus comprises dans le procédé de fabrication, chaque flacon d'Albutein^{MD} 25 % est thermotraité à 60°C durant 10 heures afin de réduire le risque de transmission de certains virus, dont le virus de l'immunodéficience humaine et les virus des hépatites (tableau 3) [Grifols Canada, 2013].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Albutein^{MD} 25 %

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Albutein^{MD} 25 % doit être conservé à une température ne dépassant pas 30°C [Grifols Canada, 2013].

5.2 Enjeu d'entreposage

Albutein^{MD} 25 % ne contient pas d'agent de conservation et ne doit pas être congelé [Grifols Canada, 2013].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Albutein^{MD} 25 % doit être administré par voie intraveineuse. La concentration, la posologie et le débit de perfusion de la préparation d'albumine doivent être adaptés à chaque cas particulier. La dose nécessaire dépend du poids du patient, de la gravité de la lésion ou du trouble et de la persistance des pertes liquidiennes et protéiques. Pour déterminer la dose requise, il convient de vérifier si le volume circulant est adéquat plutôt que de mesurer le taux d'albumine plasmatique [Grifols Canada, 2013].

Hypovolémie

Chez l'adulte, la dose initiale est de 25 g. Si l'équilibre hémodynamique n'est pas rétabli à l'intérieur de 15 à 30 minutes, une dose additionnelle peut être administrée. Une hémodilution peut résulter de l'administration d'Albutein^{MD} 25 %. En présence d'une insuffisance hépatique aiguë, la dose initiale est de 12 g à 25 g. Le débit de perfusion généralement recommandé est de 1 ml à 2 ml par minute. Dans les cas de dialyse rénale, la dose initiale ne devrait pas dépasser 25 g, et tout signe de surcharge liquidienne devrait être surveillé [Grifols Canada, 2013].

Circulation extracorporelle

Chez l'adulte, la dose initiale est de 25 g. Des doses additionnelles peuvent être nécessaires, selon l'état clinique du patient [Grifols Canada, 2013].

Syndrome néphrotique aigu

Chez l'adulte, la dose de 25 g est administrée avec un diurétique une fois par jour durant 7 à 10 jours [Grifols Canada, 2013].

Hypoalbuminémie

Chez l'adulte qui présente une hypoprotéïnémie périopératoire, la dose est de 50 g à 75 g. Dans les cas de brûlures, le traitement est habituellement amorcé par l'administration de grandes quantités de solution cristalloïde afin de maintenir le volume plasmatique. Au bout de 24 heures, la dose initiale de 25 g sera modifiée de façon à maintenir un taux de protéines plasmatiques de 2,5 g par 100 mL ou un taux de protéines sériques de 5,2 g par 100 mL. En cas de perte de protéines vers le troisième espace à cause d'un état infectieux, la dose initiale est de 50 g à 100 g. En l'absence de choc, un débit de perfusion de 1 ml à 2 ml par minute est généralement indiqué. La réponse hémodynamique doit être prise en compte [Grifols Canada, 2013].

Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte

La dose chez l'adulte est de 23 g en 30 minutes et est répétée à 8 heures d'intervalle durant 3 jours, au besoin [Grifols Canada, 2013].

Prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique

Chez l'adulte, la dose est de 8 g par 1 000 ml de liquide ascitique retiré [Grifols Canada, 2013].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

Albutein^{MD} 25 % ne doit pas être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectables. Le produit peut toutefois être dilué dans une solution isotonique (par exemple du dextrose à 5 % dans l'eau ou du chlorure de sodium à 0,9 %).

Albutein^{MD} 25 % est une solution claire, légèrement visqueuse. Avant l'administration, une solution administrée par voie parentérale doit être soumise à une inspection visuelle visant à déceler toute particule ou décoloration. Celle-ci ne devrait pas être administrée si elle est trouble ou s'il y a des particules dans le flacon [Grifols Canada, 2013].

Enjeux d'administration

Si une quantité importante d'Albutein^{MD} 25 % doit être administrée, celui-ci doit être préalablement porté à la température ambiante.

La perfusion d'Albutein^{MD} 25 % doit commencer dans les 4 heures qui suivent la perforation du bouchon du flacon. Il faut jeter tout flacon qui contient une portion inutilisée du produit.

Le pouvoir oncotique des solutions d'albumine humaine à 25 % est environ cinq fois celui du plasma humain. Par conséquent, lorsqu'une solution concentrée d'albumine est administrée, l'hydratation adéquate du patient doit être assurée. Les patients doivent être surveillés pour éviter une surcharge circulatoire et une hyperhydratation. Les patients très déshydratés auront besoin de perfusions additionnelles.

Les solutions d'albumine humaine à 20 % et à 25 % sont relativement faibles en électrolytes comparativement aux solutions d'albumine humaine à 4 % et à 5 %. Lors de l'administration d'albumine, le bilan électrolytique du patient doit être vérifié et les mesures appropriées doivent être prises pour restaurer ou maintenir l'équilibre électrolytique.

En cas de remplacement d'un volume relativement important, des contrôles réguliers des paramètres de coagulation et hématologiques s'avèrent nécessaires. De plus, il faut veiller à assurer un remplacement adéquat des autres constituants sanguins (facteurs de coagulation, électrolytes, plaquettes et érythrocytes). La surveillance régulière des paramètres hémodynamiques durant l'administration d'Albutein^{MD} 25 % peut englober les éléments suivants : la tension artérielle et le pouls, la pression veineuse centrale, la pression artérielle pulmonaire bloquée, le débit urinaire, le taux d'électrolytes ainsi que l'hématocrite et l'hémoglobémie [Grifols Canada, 2013].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'albumine est principalement synthétisée par le foie et représente plus de 50 % des protéines plasmatiques. Les propriétés physiologiques de l'albumine comprennent notamment le maintien de la pression colloïdo-osmotique et le transport de composés endogènes et exogènes, tels les acides gras, les ions métalliques, les produits médicinaux et les métabolites, jouant ainsi un rôle dans le transport et l'efficacité des produits médicinaux, la détoxification et la protection antioxydante [Quinlan *et al.*, 2005].

7.2 Pharmacocinétique

Selon un guide sur les caractéristiques essentielles des solutions d'albumine humaine publié par l'EMA [EMA, 2012], la réserve d'albumine totale échangeable est habituellement de 4 g/kg à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 % à 45 % est situé dans le milieu intravasculaire et 55 % à 60 % dans le milieu extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire modifiera la cinétique de l'albumine et une distribution anormale pourrait survenir lors de certaines conditions, telles des brûlures sévères ou un choc septique.

La demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre la synthèse de l'albumine par les polysomes hépatiques et sa dégradation principalement effectuée par les protéases lysosomales est généralement assuré par une régulation rétroactive [EMA, 2012; Quinlan *et al.*, 2005].

Moins de 10 % de l'albumine perfusée chez des sujets sains quitte le milieu intravasculaire dans les deux heures suivant la perfusion. L'effet sur le volume plasmatique varie considérablement : l'augmentation du volume plasmatique peut durer plusieurs heures chez certains patients, tandis qu'une quantité importante d'albumine peut quitter l'espace vasculaire à un rythme imprévisible chez des sujets gravement malades [EMA, 2012].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Efficacité et innocuité d'Albutein^{MD} 25 %

Aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Albutein^{MD} 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Effets indésirables d'Albutein^{MD} 25 %

Selon la monographie, les effets indésirables les plus graves d'Albutein^{MD} 25 % sont le choc anaphylactique, l'insuffisance cardiaque et l'œdème pulmonaire. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions de type anaphylactoïde. Les effets indésirables causés par Albutein^{MD} 25 % se résorbent généralement lorsque la perfusion est ralentie ou cessée. En cas de réaction grave, il faut interrompre la perfusion et administrer le traitement approprié [Grifols Canada, 2013].

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'approbation de l'utilisation de l'albumine humaine, y compris Albutein^{MD}, par ordre décroissant d'importance : choc anaphylactique, insuffisance cardiaque, œdème pulmonaire, hypotension, tachycardie, vomissements, urticaire, éruption cutanée, céphalée, frissons, fièvre, bouffées vasomotrices et nausées [Grifols Canada, 2013].

Interaction médicamenteuse

Albutein^{MD} 25 % ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux [Grifols Canada, 2013].

Innocuité virale

Selon la monographie publiée en 2013, aucun cas de transmission de maladies virales ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob n'a été associé à Albutein^{MD} 25 % [Grifols Canada, 2013].

8.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumine

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Le bénéfice clinique d'utiliser ces solutions chez certains de ces patients demeure néanmoins grandement controversé [Vincent *et al.*, 2014], notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine [Cochrane Injuries Group, 1998].

Dans la présente section, l'utilisation de solution d'albumine sera abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe. Précisons que l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine 25 % dans le traitement des maladies hépatiques ne seront pas abordées puisque plusieurs organisations internationales ont publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du

syndrome hépatorénal (voir la section 3.5.1).

8.2.1 L'administration de solution d'albumine chez les patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie

La revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 visait à évaluer les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades ayant une hypovolémie causée par une blessure ou une chirurgie, des brûlures ou une hypoalbuminémie. Trente études randomisées et contrôlées menées auprès de 1 419 patients ont été considérées dans la méta-analyse de la mortalité toutes causes confondues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,97 à 2,22) pour les patients avec hypovolémie, de 2,40 (IC95 % : 1,11 à 5,19) pour les patients avec brûlures et de 1,69 (IC95 % : 1,07 à 2,67) pour les patients avec hypoalbuminémie. Le risque global était de 1,68 (IC95 % : 1,26 à 2,23). Les auteurs ont conclu que ces résultats devaient être interprétés avec précaution en raison des petites tailles d'échantillons et du faible nombre de décès survenus dans les études retenues. Ils ont tout de même souligné que l'utilisation d'albumine humaine ne devrait pas être faite à l'extérieur du contexte d'études randomisées et contrôlées [Cochrane Injuries Group, 1998].

Différents résultats ont été obtenus par Wilkes et Navickis [2001] qui ont également réalisé une méta-analyse du risque relatif de décès associé à l'administration d'albumine humaine chez une plus grande population de patients. En fait, la sélection des études n'a pas été restreinte selon l'indication clinique de l'albumine. Cinquante-cinq études randomisées et contrôlées menées auprès de 3 504 nouveau-nés à haut risque et patients ayant notamment subi une chirurgie, un traumatisme, des brûlures, une hypoalbuminémie, une ascite ou autres ont été retenues dans cette méta-analyse. Le risque relatif global de mortalité était de 1,11 (IC95 % : 0,95 à 1,28). Les auteurs ont conclu que leurs résultats allaient modérer les préoccupations d'innocuité de l'albumine. Néanmoins, ils ont précisé que des études randomisées, contrôlées, à double insu et de puissance adéquate seraient nécessaires pour éclaircir les doutes concernant l'efficacité de l'albumine dans certaines situations cliniques et populations de patients [Wilkes et Navickis, 2001].

Afin de résoudre cette incohérence, une première grande étude randomisée, contrôlée, multicentrique et à double insu a été réalisée pour comparer l'effet de la réanimation liquidienne avec une solution d'albumine 4 % comparativement à une solution saline 0,9 %. L'étude SAFE¹⁹ a été réalisée dans 16 hôpitaux académiques tertiaires en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les patients admis aux soins intensifs de l'un de ces hôpitaux étaient admissibles s'ils étaient âgés de 18 ans et plus et nécessitaient l'administration de fluide pour maintenir ou augmenter leur volume intravasculaire. Toutefois, les patients admis aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque, après une transplantation hépatique ou pour le traitement de brûlures étaient exclus. Parmi les 6 997 patients randomisés, 3 497 patients ont été assignés à recevoir une solution d'albumine 4 % (Albumex^{MD}, CSL Behring) et 3 500 patients ont été assignés à recevoir une solution normale saline. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, dans les 28 jours suivant la randomisation. Le risque relatif de mortalité chez les patients ayant reçu la solution d'albumine comparativement à ceux ayant reçu la solution saline était de 0,99 (IC95 % : 0,91 à 1,09; p = 0,87). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la proportion de patients avec un syndrome de défaillance multiviscérale, la

¹⁹ The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital ainsi que le nombre de jours de ventilation mécanique et de thérapie de remplacement rénal [Finfer *et al.*, 2004]. La concentration d'albumine sérique de référence (≤ 25 g/l ou > 25 g/l) n'a pas influencé ces paramètres [Finfer *et al.*, 2006]. Les auteurs ont conclu que l'albumine humaine 4 % et la solution saline 0,9 % sont des traitements équivalents pour la réanimation liquidienne chez une population hétérogène de patients admis aux unités de soins intensifs [Finfer *et al.*, 2004].

Or, des analyses de sous-groupes de l'étude SAFE ont d'une part révélé que le risque relatif de mortalité chez les patients atteints d'un traumatisme était plus élevé s'ils avaient reçu une solution d'albumine comparativement à une solution saline (1,36 contre 0,96; $p = 0,04$). D'autre part, la comparaison du risque relatif de mortalité des patients atteints de septicémie sévère avec celui des patients sans septicémie sévère a démontré une tendance favorisant le groupe albumine. Selon les auteurs, ces résultats doivent être interprétés avec précautions puisque ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence [Finfer *et al.*, 2004]. Néanmoins, la signification potentielle des résultats obtenus chez les patients atteints d'un traumatisme a mené les investigateurs à réaliser une étude de suivi *post hoc* dans le but de comparer la mortalité et les fonctions neurologiques 24 mois après la randomisation des patients avec une lésion cérébrale traumatique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était plus élevé comparativement aux patients ayant reçu une solution saline (1,63, IC95 % : 1,17 à 2,26; $p = 0,003$). Cette différence était principalement causée par une mortalité accrue chez les patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère du groupe albumine. Les auteurs ont donc conclu qu'une solution saline est préférable à une solution d'albumine pour la réanimation liquidienne de patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère [Myburgh *et al.*, 2007].

La revue systématique Cochrane initialement publiée en 1998 sur les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie a été mise à jour à trois reprises depuis la publication de l'étude SAFE. Trente-huit études randomisées et contrôlées menées auprès de 10 842 patients ont été considérées lors de la méta-analyse de la mortalité (toutes causes confondues) dans la dernière version de cette revue systématique publiée en 2011. Précisons que les études menées auprès de patients recevant de l'albumine préopératoire, pour une hémodylution ou pendant une paracentèse ont été exclues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,02 (IC95% : 0,92 à 1,13) pour les patients avec hypovolémie, de 2,93 (IC95 % : 1,28 à 6,72) pour les patients avec brûlures, de 1,26 (IC95 % : 0,84 à 1,88) pour les patients avec hypoalbuminémie, tandis qu'il était de 1,05 (IC95 % : 0,95 à 1,16) pour l'ensemble de ces patients. Notons que les résultats de l'étude SAFE comptaient pour plus de 75 % dans le calcul du risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine chez des patients hypovolémiques. Les auteurs ont conclu qu'aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduit la mortalité chez les patients gravement malades avec une hypovolémie comparativement aux alternatives moins dispendieuses, telles une solution saline. De plus, aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduise la mortalité chez les patients gravement malades avec des brûlures ou une hypoalbuminémie; la mortalité pourrait plutôt être augmentée. La possibilité que l'albumine soit indiquée chez une population sélectionnée de patients gravement malades demeure incertaine. Les auteurs ont donc réitéré leur suggestion que l'albumine humaine soit seulement utilisée dans le contexte d'études randomisées et

contrôlées à double insu et de puissance adéquate [Roberts *et al.*, 2011].

L'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne

Une seconde revue systématique Cochrane, initialement publiée en 1997 et mise à jour en 2013, a comparé l'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne de patients gravement malades. Les études menées auprès de femmes enceintes et de nouveau-nés étaient notamment exclues. Parmi les 78 études randomisées et contrôlées retenues, 24 études menées auprès de 9 920 patients présentaient des données de mortalité chez des patients ayant reçu de l'albumine ou une solution de protéines plasmatiques. Le risque relatif de mortalité de ces patients était de 1,01 (IC95% : 0,93 à 1,10) comparativement aux patients ayant reçu des cristalloïdes. Notons que les résultats de l'étude SAFE ont principalement contribué au calcul de ce risque. Les auteurs ont conclu que les études randomisées et contrôlées n'ont pas démontré que les colloïdes réduisent le risque de mortalité comparativement aux cristalloïdes chez les patients avec traumatisme, brûlures ou après une chirurgie [Perel *et al.*, 2013].

8.2.2 L'administration de solution d'albumine chez les patients atteints de septicémie sévère

La population adulte

Afin d'éclaircir si l'administration de solution d'albumine pouvait être bénéfique pour les patients atteints de septicémie sévère, une étude randomisée à double insu, contrôlée, multicentrique et ouverte (l'étude ALBIOS²⁰) a été réalisée auprès de patients admis dans 100 unités de soins intensifs. Les patients ont été randomisés pour recevoir une solution d'albumine 20 % et de cristalloïde (groupe albumine, n = 910) ou seulement une solution de cristalloïde (groupe cristalloïde, n = 908). Les patients du groupe albumine ont reçu 300 ml d'albumine 20 % après la randomisation, puis une dose quotidienne pour maintenir un niveau sérique d'albumine égal ou supérieur à 30 g/l du jour 1 au jour 28 ou au congé de l'unité de soins intensifs s'il précédait le jour 28. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, 28 jours après la randomisation. Le risque relatif de décès dans le groupe albumine au jour 28 était de 1,00 (IC95% : 0,87 à 1,14; p = 0,94). Aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité à 90 jours, le nombre de patients avec défaillance multiviscérale et leur niveau d'atteinte ainsi que les durées de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital. Soulignons tout de même qu'au cours des sept premiers jours, les patients du groupe albumine avaient un pouls cardiaque plus faible (p = 0,002), une pression moyenne artérielle plus élevée (p = 0,03) ainsi qu'un équilibre net liquidien quotidien plus faible (p < 0,001) comparativement aux patients du groupe cristalloïde. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'une solution d'albumine à un cristalloïde pour corriger l'hypoalbuminémie chez des patients atteints de septicémie sévère au cours d'un séjour aux soins intensifs ne procure pas de bénéfice de survie à 28 jours ou à 90 jours comparativement à un traitement de cristalloïde seul, et ce, malgré l'amélioration de certains paramètres hémodynamiques [Caironi *et al.*, 2014].

Après la publication de l'étude ALBIOS, Patel et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine pour l'expansion et la réanimation liquidienne chez les adultes gravement malades atteints de septicémie (avec ou sans amélioration de l'hypoalbuminémie de référence). Les données de mortalité toutes causes confondues étaient disponibles pour 16 études randomisées menées auprès de 4 190 patients atteints de septicémie, de

²⁰ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

septicémie sévère ou de choc septique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était similaire à celui des patients ayant reçu un contrôle (autres colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumines semblent sécuritaires, elles ne réduisent pas la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont donc conclu que leur analyse n'appuie pas une recommandation de leur utilisation chez les patients atteints de septicémie [Patel *et al.*, 2014].

La population pédiatrique

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique (l'étude FEAST²¹) visait à évaluer la pratique de réanimation liquidienne avec une solution saline ou une solution d'albumine comparativement à aucun bolus liquidien chez des enfants africains atteints de maladies fébriles sévères. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de cette étude a recommandé d'arrêter le recrutement de patients après que 3 141 patients aient été recrutés en raison d'une mortalité accrue dans les groupes de patients recevant des bolus liquidiers : la mortalité à 48 heures était de 10,6 % pour le groupe albumine, 10,5 % pour le groupe salin et de 7,3 % pour le groupe sans bolus liquidien. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus d'albumine était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,44, IC95% : 1,09 à 1,90; $p = 0,01$), tandis qu'aucune différence de mortalité n'a été observée pour les patients ayant reçu un bolus d'albumine comparativement à ceux ayant reçu un bolus de salin (1,01, IC95% : 0,78 à 1,29; $p = 0,96$). De plus, le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus (c.à.d. un bolus d'albumine ou un autre bolus) était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,45, IC95% : 1,13 à 1,86; $p = 0,003$) [Maitland *et al.*, 2011]. Cette mortalité accrue dans les groupes ayant reçu un bolus a été observée pour tous les sous-groupes d'enfants et serait attribuable au collapsus cardiovasculaire plutôt qu'à une surcharge volémique. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre la pathophysiologie du choc et son traitement, ainsi que les mécanismes par lesquels la réanimation liquidienne est associée à une mortalité accrue chez les enfants africains [Maitland *et al.*, 2013].

8.2.3 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'hypotension chez des patients sous hémodialyse

Fortin et ses collaborateurs ont réalisé une revue systématique Cochrane pour comparer l'effet de l'expansion plasmatique avec une solution d'albumine seule ou en association avec un cristalloïde ou un colloïde non protéique dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse. Une seule étude contrôlée, randomisée et à double insu comparant une solution d'albumine 5 % à une solution saline a été identifiée dans cette revue. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation primaire, le pourcentage de la cible d'ultrafiltration atteinte, ni pour 11 des 12 paramètres secondaires d'évaluation. Seule l'administration de solution saline supplémentaire était inférieure dans le groupe albumine comparativement au groupe salin (16 % contre 65 %; $p = 0,04$). Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que les données des études randomisées ou contrôlées sont insuffisantes pour appuyer l'hypothèse que l'administration d'albumine procure un avantage thérapeutique comparativement aux cristalloïdes et les colloïdes non protéiques dans le traitement de l'hypotension des patients sous hémodialyse. Par ailleurs, étant donné le coût et la rareté relative de l'albumine comparativement à une solution saline, les auteurs considèrent que

²¹ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

cette dernière devrait être considérée comme traitement de première intention dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

8.2.4 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'atteinte pulmonaire aigüe

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MD}-25, Grifols) ou un placebo (0,9 % de chlorure de sodium) chez 40 patients hypoprotéïniques (< 6,0 g/dl) avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe sous ventilation mécanique. Le paramètre d'évaluation primaire était le changement de l'oxygénation sur une période de 24 heures. Les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo (changement moyen du ratio P_{aO_2}/F_{iO_2} de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)²². Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéïniques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation accompagnée d'une meilleure balance de fluide et maintien de la stabilité hémodynamique [Martin *et al.*, 2005].

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

Trois solutions d'albumine humaine 25 % figurent actuellement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Alburex^{MD} 25 (CSL Behring), Albutein^{MD} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MD}-25 (Grifols Canada), tandis que la solution d'albumine Octalbin 25 % (Octapharma Canada) est en cours d'évaluation pour être ajoutée à cette liste.

Les principales caractéristiques de ces solutions d'albumine humaine sont présentées dans le tableau 4. Les monographies de produit d'Albutein^{MD} 25 % et de Plasbumin^{MD}-25 présentent des précisions sur les indications et l'utilisation clinique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de ces produits dans le contexte de la majorité de ces indications et utilisations cliniques n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Par ailleurs, Octalbin 25 % est le seul produit qui se conserve jusqu'à une température de 25°C, tandis que les trois autres produits se conservent jusqu'à une température de 30°C.

²² P_{aO_2}/F_{iO_2} : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

Tableau 4 Caractéristiques des trois solutions d'albumine humaine 25 % présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et d'Octalbin 25 %

CARACTÉRISTIQUES	ALBUREX ^{MD} 25	ALBUTEIN ^{MD} 25 %	PLASBUMIN ^{MD} -25	OCTALBIN 25 %
Demandeur	[CSL Behring Canada]	[Grifols Canada]	[Grifols Canada]	[Octapharma Canada]
Indications	Restauration et maintien du volume sanguin, état de choc, brûlures, hypoprotéinémie	Hypovolémie, circulation extracorporelle, syndrome néphrotique aigu, hypoalbuminémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique	Restauration et entretien du volume sanguin, choc hypovolémique, brûlures, hypoprotéinémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, circulation extracorporelle, insuffisance hépatique aigüe, maladie hémolytique du nouveau-né et autres	Restauration et entretien du volume sanguin circulant lorsqu'il y a une déficience de volume et que l'utilisation de colloïdes est appropriée
Albumine humaine	≥ 96 %	■*	≥ 96 %	≥ 96 %
Stabilisants	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g de protéine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g de protéine)	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine)	N-acétyl-DL-tryptophane (maximum de 21 mmol/l), Acide caprylique (maximum de 21 mmol/l)
Substances tampons	Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	s.o.	s.o.	■**
Teneur en sodium	140 mmol/l	130 à 160 mEq/l	130 à 160 mEq/l	142,5 à 157,5 mmol/l
Teneur en aluminium	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l
Teneur en potassium	< 2 mmol/l	s.o.	s.o.	< 2,0 mmol/l
pH	6,4 à 7,4	6,7 à 7,3	6,4 à 7,4	■ à ■**
Méthodes d'inactivation des pathogènes	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation
Taille des flacons	50 ml, 100 ml	50 ml, 100 ml	100 ml	50 ml, 100 ml
Température et durée de conservation	2°C à 30°C, 3 ans	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	2°C à 25°C, n.d.

Sources : Monographie des produits [CSL Behring Canada, 2016; Grifols Canada, 2015; Grifols Canada, 2013; Octapharma Canada, 2012]

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet; *

■

■

■**

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Albutein^{MD} 25 %

La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

RÉFÉRENCES

- ACMTS. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Health Technology Inquiry Service.; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/l0178_plasma_protein_products_htis-2.pdf.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23(1):164-76.
- BCPBCO. Guidelines for Albumin Use in Adults in British Columbia BC Provincial Blood Coordinating Office; 2007. Disponible à : http://pbco.ca/images/Blood_Products/Albumin/Guidelines_for_Albumin_use_in_BC_2007.pdf.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370(15):1412-21.
- Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Bmj 1998;317(7153):235-40.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit: Alburex^{MD} 5 et Alburex^{MD} 25. Albumine (humaine) USP. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Alburex/FR/Alburex-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- EASL. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
- EMA. Guideline on core SmPC for human albumin solution. EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev.3. London, UK : European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129278.pdf.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350(22):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. Bmj 2006;333(7577):1044.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(8):e43953.

- Fortin PM, Bassett K, Musini VM. Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 2010;
- GMA. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. *Transfus Med Hemother* 2016;43(3):223-32.
- Goldwasser P et Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):693-703.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Plabumin^{MD}-25. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2015.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Albutein^{MD} 25 %. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2013.
- Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med* 2013;11:68.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-7.
- Moore KP et Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874-84.
- NICE. IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital. National Clinical Guideline Centre. 2016/01/08 éd. London, UK : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; 2015. Dec Hospital. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>.
- NICE. Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital: National Clinical Guideline Center (UK). 2014/10/24 éd. London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. Dec. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340240>.
- NPPEAG. Clinical Guidelines for Human Albumin Use. Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group Scottish National Blood Transfusion Service, National Services Scotland; 2010. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/ClinGuidelinesHumanAlbuminJune2012.pdf>.
- Octapharma Canada. Monographie de produit: Octalbin 25 %. Albumine (humain), 250 mg/ml. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2012.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Bmj* 2014;349:g4561.

- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211-9.
- Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
- RROCS. Recommandations en matière d'administration d'albumine en Ontario. Réseau régional ontarien de coordination du sang; 2012. Disponible à : <http://www.transfusionontario.org/media/AlbuminGuidelines201200821FrFeb0813.pdf>.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. Disponible à : http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014;18(4):231.
- Wilkes MM et Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.

OCTALBIN 25 % - ALBUMINE HUMAINE POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Les bénéfices cliniques associés à ces solutions demeurent néanmoins controversés, notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine. Dans le présent avis, l'utilisation de solutions d'albumine est abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe.

Selon des lignes directrices publiées par des organisations internationales sur la prise en charge des maladies hépatiques, l'administration d'une solution d'albumine est généralement recommandée dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1.

Octalbin 25 % est une préparation liquide stérile d'albumine provenant de grands bassins de plasma humain. Selon la monographie de produit, Octalbin 25 % permet la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Octalbin 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon la monographie de produit, les effets indésirables associés à l'administration d'Octalbin 25 % sont rares.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Octalbin 25 %

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada Inc./Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; solution pour perfusion, 250 mg/ml

Date d'approbation de Santé Canada : 29 août 2012

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : 02267357

Date de commercialisation du produit au Canada : 6 janvier 2015

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Octalbin 25 % est une préparation liquide stérile d'albumine provenant de grands bassins de plasma humain. Un millilitre de ce produit contient 250 mg de protéines constituées à plus de 96 % d'albumine humaine. Les ingrédients non médicinaux cliniquement importants contenus dans Octalbin 25 % sont présentés dans le tableau 1 [Octapharma Canada, 2012].

██████████ comme substance tampon et le pH du produit se situe entre ██████████ et ██████████.²³

Tableau 1 Ingrédients non médicinaux cliniquement importants contenus dans 1 000 ml d'Octalbin 25%

INGRÉDIENT	TENEUR
Sodium	142,5 à 157,5 mmol
Potassium	≤ 2 mmol
N-acétyl-DL-tryptophane	≤ 21 mmol
Acide caprylique	≤ 21 mmol
Aluminium	≤ 200 µg
Eau pour injection	pour un volume final de 1 000 ml

Source : Monographie de produit : Octalbin 25% [Octapharma Canada, 2012].

2.2 Origine du produit

Le plasma utilisé pour la fabrication d'Octalbin provient de centres de dons américains approuvés par la FDA en vertu des « Codes of Federal Regulations 21 CFR 640.30 "PLASMA" et de 21 CFR 640.60 "SOURCE PLASMA" » [Octapharma Canada, 2012].

3 INDICATION

3.1 Indication

Selon la monographie d'Octalbin 25 %, ce produit permet la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée.

La décision d'utiliser de l'albumine plutôt que des colloïdes artificiels dépend de la situation clinique du patient et des recommandations thérapeutiques actuelles [Octapharma Canada, 2012].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie (moins de 12 ans)

Les données sur l'utilisation d'Octalbin 25 % chez l'enfant, plus particulièrement les prématurés, sont très limitées [Octapharma Canada, 2012].

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

L'innocuité d'Octalbin 25 % chez la femme enceinte et la femme qui allaite n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs [Octapharma Canada, 2012].

Gériatrie (65 ans et plus)

Aucune analyse d'innocuité et d'efficacité n'a été réalisée pour la population gériatrique [Octapharma Canada, 2012].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Octalbin 25 % est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité aux préparations d'albumine ou à l'un des excipients [Octapharma Canada, 2012].

Mises en gardes

Octalbin 25 % est préparé à partir de grands bassins de plasma humain qui peuvent contenir des agents pathogènes.

Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour injection, car cela pourrait entraîner une hémolyse chez les patients.

Les solutions d'albumine doivent être utilisées avec précaution lorsqu'une hypervolémie ou une hémodilution pourrait constituer un risque spécial pour un patient présentant une insuffisance cardiaque décompensée, une hypertension, des varices œsophagiennes, un œdème pulmonaire, une diathèse hémorragique, une anémie sévère, une anurie rénale ou une anurie à la suite d'une transplantation rénale.

Octalbin 25 % ne doit pas être administré aux patients à risque de développer une surcharge circulatoire (antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'insuffisance rénale) ou ayant une déficience grave du pouvoir oxyphorique globulaire (anémie sévère) [Octapharma Canada, 2012].

Une hypervolémie pourrait survenir si la dose et le débit de perfusion ne sont pas ajustés selon la fonction circulatoire du patient. Au premier signe clinique de surcharge cardiovasculaire (mal de tête, dyspnée, congestion de la veine jugulaire) ou de croissance de la pression sanguine, de la pression veineuse jugulaire et d'un œdème pulmonaire, la perfusion doit être interrompue et les paramètres hémodynamiques du patient doivent être surveillés [Octapharma Canada, 2012].

3.3 Portrait clinique

L'albumine représente plus de 50 % des protéines plasmatiques et est principalement synthétisée par les polysomes hépatiques. Une quantité relativement faible de l'albumine est conservée dans le foie, près du tiers se situe dans le plasma et le reste se localise dans les tissus, tels les muscles et la peau. L'hyperalbuminémie plasmatique est rare, tandis que l'hypoalbuminémie est une caractéristique de plusieurs conditions pathologiques, telles les maladies du foie, les cancers et la septicémie. La formation d'ascites est une complication fréquente de la cirrhose et contribue à l'hypoalbuminémie vasculaire [Quinlan *et al.*, 2005]. Par ailleurs, un faible niveau d'albumine est généralement associé à des résultats cliniques défavorables et une mortalité accrue [Vincent *et al.*, 2003; Goldwasser et Feldman, 1997].

L'administration de solutions d'albumine est utilisée depuis plusieurs années pour traiter le collapsus vasculaire chez les patients gravement malades : comme solution iso-oncotique (4 % à 5 %) pour l'expansion du volume intravasculaire ou comme solution hyperoncotique (20 % à 25 %) pour la maintenance de la balance liquidienne entre les compartiments et la restauration de la pression colloïdo-osmotique [Quinlan *et al.*, 2005]. Les principales limites associées à l'administration de solutions d'albumine humaine comprennent le coût, le risque potentiel de transmission d'agents pathogènes, la fonction anticoagulante et l'effet allergène [Vincent *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Octalbin 25 % a été approuvé par Santé Canada en 2012. Ce produit a également été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2006²⁴ ainsi que par 35 autres pays dans le monde²⁵. Octalbin est commercialisé sous le nom « Albumin » aux États-Unis et « Albinorm^{MC} » en Europe. Les indications généralement approuvées par l'EMA pour les solutions d'albumine 25 % [EMA, 2012] sont similaires à celles approuvées par Santé Canada, tandis que des indications supplémentaires pour « Albumin » ont été approuvées par la FDA, soit :

- la prévention de la réduction du volume central après la paracentèse en raison d'ascites cirrhotiques;
- l'induction de diurèse lors de syndrome néphrotique aigu;
- le syndrome hyperstimulation ovarienne;
- l'hypoalbuminémie (telle qu'observée lors de brûlures, d'infections, de blessures sévères, de pancréatite, d'excrétion rénale excessive ou de conditions inflammatoires);
- le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte;
- la maladie hémolytique chez le nouveau-né.²⁶

3.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupe d'experts ont élaboré des recommandations afin d'encadrer l'utilisation clinique des solutions d'albumine.

Évaluation de l'utilisation de l'albumine pour l'expansion plasmatique par l'ACMTS

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue des évidences de l'efficacité clinique et du coût-efficacité ainsi que des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine comparativement aux agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique chez les patients dont les paramètres hémodynamiques sont instables. Les évidences sur l'efficacité clinique de l'albumine et des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique étaient incohérentes à l'égard des paramètres hémodynamiques et biochimiques pour plusieurs indications. Selon les auteurs, il est donc difficile de conclure à leurs bénéfices cliniques. Pour ce qui est de la mortalité,

²⁴ Information tirée du site officiel de la FDA consulté le 21 décembre à l'adresse suivante :

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm056846.htm>

²⁵ Information transmise par le fabricant dans le formulaire de demande d'ajout d'un produit sanguin stable transmis à l'INESSS.

²⁶ Information transmise par le fabricant par courriel le 12 décembre 2016.

l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

3.5.1 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de maladies hépatiques

Trois organisations internationales ont publié des lignes directrices concernant la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines recommandations traitant de l'administration de solutions d'albumines sont similaires, tandis que certaines sont incohérentes. Malgré cela, les experts s'entendent pour recommander l'administration d'une solution d'albumine dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1 [Runyon, 2012; EASL, 2010; Moore et Aithal, 2006].

L'American Association for the Study of Liver Diseases

L'American Association for the Study of Liver Diseases a publié des recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine (niveau d'évidence des recommandations adapté de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Practice Guidelines)²⁷ :

- **Ascites** : l'administration d'une solution d'albumine pourrait ne pas être nécessaire pour une paracentèse unique de moins de 4 l à 5 l (I, C). L'administration de 6 g à 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé semble améliorer la survie et est recommandée pour une paracentèse à grand volume (IIa, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : les patients atteints d'ascites avec un compte de leucocytes polymorphonucléaires supérieur ou égal à 250 cellules/mm³ (0,25 x 10⁹/l) et une suspicion clinique de péritonite bactérienne spontanée, en plus d'avoir un niveau sérique de créatinine supérieur à 1 mg/dl, un taux sanguin d'azote uréique supérieur à 30 mg/dl ou de bilirubine totale supérieure à 4 mg/dl devraient recevoir 1,5 g/kg d'albumine dans les 6 heures suivant la détection et 1,0 g/kg au jour 3 (IIa, B).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : l'administration d'une solution d'albumine, en association avec des médicaments vasoactifs, tels l'octréotide et la midodrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (IIa, B). L'administration de solution d'albumine, en association avec la norépinephrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients admis aux unités de soins intensifs (IIa, A) [Runyon, 2012].

²⁷ Classe I : Conditions pour lesquelles il y a une évidence et/ou un accord général qu'un traitement est bénéfique, utile et efficace; Classe IIa : la balance de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. Niveau A : Les données proviennent de plusieurs études randomisées et contrôlées ou méta-analyses; Niveau B : Les données proviennent d'une seule étude randomisée et contrôlée ou d'études non randomisées; Niveau C : Consensus d'opinions d'experts, études de cas ou norme de traitement [Runyon, 2012].

L'European Association for the Study of the Liver

L'European Association for the Study of the Liver a également publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal secondaire à une cirrhose. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations adapté du système GRADE²⁸) :

- **Ascites de grade 3²⁹** : la paracentèse à grand volume est le traitement de première intention pour les patients atteints d'ascites volumineuses (A1). La paracentèse devrait être effectuée en association avec l'administration de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé pour prévenir une mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse (A1). L'utilisation d'autres agents induisant l'expansion plasmatique n'est pas recommandée parce qu'ils sont moins efficaces pour prévenir la mauvaise fonction circulatoire suite à une paracentèse (A1). Le risque de mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse de moins de 5 l est faible. Ces patients pourraient tout de même être traités avec de l'albumine en raison des préoccupations sur l'utilisation d'autres expanseurs plasmatiques (B1).
- **Ascites réfractaires** : le traitement de première intention des ascites réfractaires est la répétition de la paracentèse à grand volume en association avec la perfusion d'albumine (8 g/l d'ascite prélevée) (A1).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : l'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg au jour 3) diminue les risques de syndrome hépatorénal de type I et améliore la survie (A1). L'utilité de l'albumine demeure incertaine chez les patients dont le niveau sérique de référence de bilirubine est inférieur à 68 µmol/l et celui de créatinine inférieur à 88 µmol/l (B2). Jusqu'à ce que plus d'information soit disponible, tous les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée devraient être traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine intraveineuse (A2).
- **Hyponatrémie hypervolémique** : l'administration d'albumine pourrait être efficace, mais les données appuyant son utilisation sont présentement très limitées (B2).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : Le traitement de première intention de ce syndrome est la terlipressine, en association avec de l'albumine. Les alternatives possibles à la terlipressine incluent la norépinephrine ou la midodrine et l'octréotide, en association avec l'albumine, mais peu de données sont disponibles sur l'effet de ces alternatives chez les patients atteints de syndrome hépatorénal de type 1 (B1).
- **Syndrome hépatorénal de type 2** : La terlipressine en association avec l'albumine sont efficaces chez 60 % à 70 % des patients atteints de syndrome hépatorénal de type 2. Les données sont insuffisantes relativement à l'effet du traitement sur les paramètres cliniques (B1) [EASL, 2010].

²⁸ GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Qualité de l'évidence adaptée de GRADE : élevée (A), modérée (B) et faible ou très faible (C). Force de la preuve : forte (1) ou faible (2).

²⁹ Grade 1 : Ascite légère, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modérée, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

Le British Society of Gastroenterology

Le British Society of Gastroenterology a aussi publié des lignes directrices de la prise en charge de patients atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine³⁰) :

- **Ascites** : la paracentèse est le traitement de première ligne pour les patients atteints d'ascites volumineuses ou réfractaires (1a, A). La paracentèse inférieure à 5 l d'ascites sans complication devrait être suivie d'une expansion plasmatique à l'aide d'un agent synthétique (150 ml à 200 ml de gélofusine ou d'haemaccel) et ne requiert pas l'utilisation d'albumine (2b, B). La paracentèse à grand volume devrait être réalisée en une seule session avec un expandeur plasmatique administré après sa complétion, préférablement par perfusion de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé (1b, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : Les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée et présentant des signes d'altération rénale devrait recevoir une dose de 1,5 g/kg d'albumine dans les premières six heures, suivie d'une dose de 1 g/kg au jour 3 (2b, B) [Moore et Aithal, 2006].

3.5.2 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de la septicémie sévère et du choc septique

La campagne Surviving Sepsis

Cette campagne est une initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et du Society of Critical Care Medicine à laquelle ont participé 68 experts représentant 30 organisations internationales, dont la Société canadienne de soins intensifs. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des patients atteints de septicémie sévère et de choc septique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon GRADE³¹) :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : les cristalloïdes sont le premier choix pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (1B). L'administration d'albumine pourrait être utilisée lorsqu'une quantité substantielle de cristalloïdes est nécessaire pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (2C).
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : dans les pays industrialisés avec l'accès aux inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation liquidienne initiale d'un choc hypovolémique débute avec la perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine avec un bolus allant jusqu'à 20 ml/kg de cristalloïdes (ou équivalent en albumine) durant 5 à 10 minutes, pour renverser l'hypotension, augmenter la diurèse, et normaliser le remplissage capillaire, le pouls périphérique et le niveau de conscience sans induire d'hépatomégalie ou de râle. Au lieu d'une réanimation liquidienne, un support inotropique devrait être mis en place si une hépatomégalie

³⁰ Niveau : 1a : Revue systématique (homogène) d'études contrôlées et randomisées (ECR); 1b : ECR individuelle (avec un petit intervalle de confiance); 2b : Étude de cohorte individuelle (inclut les ECR de faible qualité, < 80 % de suivi). Recommandation : A : Études de niveau 1; B : Études de niveau 2 ou 3 ou extrapolations des études de niveau 1 [Moore et Aithal, 2006].

³¹ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

ou un rôle se développe. La transfusion sanguine est considérée supérieure aux bolus de cristalloïdes ou d'albumine chez les enfants atteints d'anémie hémolytique sévère (malaria sévère ou crises de drépanocytose) qui ne sont pas hypotensifs (2C) [Dellinger *et al.*, 2013].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des lignes directrices cliniques sur la thérapie liquidienne par voie intraveineuse à l'hôpital chez l'adulte [2013] et l'enfant [2015]. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : une solution d'albumine 4 % à 5 % pourrait être considérée pour la réanimation liquidienne seulement chez les patients atteints de septicémie sévère [NICE, 2013].
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : le groupe qui a développé les lignes directrices n'a pas trouvé que des évidences cohérentes appuyaient l'utilisation d'albumine dans la pratique clinique et a souligné le caractère indirect de la population des études retenues comparativement à celle définie par les critères d'inclusion [NICE, 2015].

3.5.3 Recommandations canadiennes

Réseau régional ontarien de coordination du sang

Un groupe d'experts médicaux ontariens et le Réseau régional ontarien de coordination du sang ont élaboré des recommandations concernant l'administration de solutions d'albumine 5 % et 25 %. Selon ces experts, ces solutions devraient être utilisées avec précautions en raison d'un risque infectieux potentiel et de leur coût élevé comparativement aux cristalloïdes. La portée d'utilisation des solutions est très différente et ces dernières ne sont pas interchangeables. Les principales indications pour lesquelles une solution d'albumine 25 % pourrait être utilisée sont présentées dans le tableau 2. Toutefois, les auteurs de ces recommandations ont précisé que l'albumine n'est pas la seule option thérapeutique à considérer pour plusieurs de ces indications [RROCS, 2012].

Tableau 2 Recommandations pour l'utilisation de solutions d'albumine 25 % élaborées par le Réseau régional ontarien de coordination du sang

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS	
	PATIENT	DOSE
MALADIE DU FOIE		
Syndrome hépatorénal de type 1 (apparition soudaine)	Candidat à une transplantation hépatique, en association avec des médicaments vasoactifs (considérer la terlipressine)	Jour 1 : 1 g/kg Jours 2 à 14 : 100 ml/jour à 200 ml/jour
Péritonite bactérienne spontanée	Tous les patients, en association avec des antibiotiques	Jour 1 : 1,5g/kg Jour 3 : 1g/kg
Paracentèse	Ponction > 5 l uniquement (considérer la midodrine par voie orale ou la terlipressine)	6 à 8 g d'albumine par litre de ponction
Post-transplantation hépatique	Respecter les recommandations pour le syndrome hépatorénal et la paracentèse	
NÉPHROPATHIE		
Hypotension artérielle associée à la dialyse	D'autres options sont également disponibles : infusions de saline, ajustement des antihypertenseurs, midodrine, caféine, prolongation de la durée de la dialyse.	100 ml à chaque séance de dialyse
MATERNITÉ ET OBSTÉTRIQUE		
Traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Possibilité. Considérer également les produits d'amidon.	50 g par 1 000 ml de ponction d'ascites
PNEUMOPATHIE		
Atteinte pulmonaire aigüe	Utiliser avec du Lasix (furosémide).	25 g pendant 30 min; Répéter toutes les 8 h pendant 3 jours
PÉDIATRIE		
Malades chroniques de l'unité de soins intensifs atteints d'hypoalbuminémie et d'œdème	À considérer.	3 ml/kg à 4 ml/kg une à deux fois par jour

Source : Adapté de [RROCS, 2012].

Le Provincial Blood Coordinating Office de la Colombie-Britannique

Le Provincial Blood Coordinating Office du ministère de la santé de la Colombie-Britannique, un groupe de médecins de soins aigus et des membres du groupe aviseur de médecine transfusionnelle provinciale ont élaboré des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine chez l'adulte en Colombie-Britannique. Selon ces experts, des risques plus importants sont associés à l'administration de solution d'albumine 25 % que d'albumine 5 % et l'utilisation de cette dernière devrait être privilégiée, à l'exception de circonstances spécifiques pour lesquelles une surcharge volémique vasculaire doit être évitée. L'administration de solution d'albumine pourrait être utilisée pour l'expansion volémique après une chirurgie cardiaque, une résection hépatique, un syndrome néphrotique, la paracentèse et les ascites, la plasmaphérèse et les brûlures [BCPBCO, 2007].

3.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

L'Executive Committee of the German Medical Association

En plus de faire certaines recommandations à l'égard de l'utilisation de l'albumine humaine, le comité exécutif de l'association médicale d'Allemagne a notamment recommandé de **ne pas administrer** de solution d'albumine dans les situations cliniques suivantes (niveau de preuve de la recommandation selon l'American College of Chest Physicians)³² :

- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour augmenter la stabilité hémodynamique de patients adultes en phase peropératoire, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1B);
- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour stabiliser les paramètres hémodynamiques de patients adultes admis aux soins intensifs qui ne sont pas atteints de septicémie, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique dans les premières 24 heures après des brûlures (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique des patients atteints de lésions traumatiques (1B);
- pour le remplacement liquidien dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2C) ou pour prévenir l'hypotension lors d'une anesthésie spinale dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2B).

Par ailleurs, les solutions d'albumines ne devraient pas être utilisées pour compenser une hypoalbuminémie chez des patients admis aux soins intensifs sans autre indication (1B), pour le traitement de la malnutrition, des entéropathies ou du syndrome de malabsorption (1B) ainsi que pour le traitement du syndrome néphrotique (1C+) [GMA, 2016].

³² Niveau de la recommandation : 1 : Les experts sont convaincus que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques potentiels, basés sur les données actuellement disponibles; 2 : Aucune donnée convaincante existe sur les risques et les bénéfices. Niveau de la preuve : A : Les évidences proviennent de grandes études prospectives et randomisées. B : Les données proviennent de plusieurs études prospectives avec des résultats contradictoires et des limites méthodologiques; C : Les évidences proviennent de rapports de cas et d'études non-randomisées; C+ : Les conclusions des rapports de cas et d'études non-randomisées sont ambiguës et confirmées par plusieurs évaluations.

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Octalbin 25 % est préparé par fractionnement à froid à l'éthanol suivi d'une ultrafiltration et d'une diafiltration. Ce processus de fabrication inclut la pasteurisation du récipient et une pasteurisation supplémentaire en vrac à 60°C ± 0,5°C pendant 10 h ou 11 h [Octapharma Canada, 2012]. Les résultats des études *in vitro* de réduction de la charge virale de virus enveloppés et non enveloppés sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Octalbin 25 %

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Octalbin 25 % doit être conservé entre 2°C et 25°C [Octapharma Canada, 2012].

5.2 Enjeu d'entreposage

Octalbin 25 % doit être conservé dans son récipient d'origine afin de le protéger de la lumière. Le produit ne doit pas être congelé et ne contient aucun agent de conservation [Octapharma Canada, 2012].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

L'albumine humaine doit être administrée par voie intraveineuse ou diluée dans une solution isotonique (p. ex. 5 % glucose ou 0,9 % chlorure de sodium).

La concentration de la préparation d'albumine, la dose et le débit de la perfusion doivent être ajustés en fonction de chaque patient. D'une part, la dose requise dépend de la taille du patient, de la gravité de ses traumatismes ou de sa maladie et de la persistance des pertes de liquides et de protéines. Pour déterminer la dose, des mesures de contrôle du volume circulant doivent être employées, et non pas les niveaux d'albumine plasmique. D'autre part, le débit de perfusion doit être ajusté selon les conditions cliniques de chaque patient, mais il ne devrait normalement pas dépasser 1 ml/min à 2 ml/min. Par ailleurs, le

débit de perfusion peut être plus élevé lors de plasmaphérese et doit être adapté au taux de prélèvement [Octapharma Canada, 2012].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux de reconstitution

Octalbin 25 % doit être porté à température ambiante ou corporelle avant l'utilisation.

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Les solutions troubles ou présentant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Les solutions d'albumine ne doivent pas être diluées avec de l'eau pour injection, car cela pourrait causer une hémolyse chez les patients [Octapharma Canada, 2012].

Enjeux liés à l'administration

Le produit doit être utilisé dans les quatre heures suivant la perforation du bouchon du flacon.

Les paramètres hémodynamiques doivent être surveillés lors de l'administration, dont la pression artérielle et le rythme cardiaque, la pression veineuse centrale, la pression pulmonaire artérielle, la miction, les électrolytes, l'hématocrite et l'hémoglobine. Si des volumes relativement élevés doivent être remplacés, la coagulation et les hématocrites doivent être contrôlés.

L'effet oncotique de l'albumine humaine 25 % est environ quatre fois plus grand que celui du plasma sanguin. Une hydratation suffisante du patient doit donc être assurée lors de l'administration du produit. Le patient doit également être surveillé afin de prévenir une surcharge circulatoire et une hyperhydratation.

Une hypervolémie pourrait survenir si la dose et le débit de perfusion ne sont pas ajustés selon les fonctions circulatoires du patient. Au premier signe clinique de surcharge cardiovasculaire (mal de tête, dyspnée, congestion de la veine jugulaire) ou de croissance de la pression sanguine, de la pression veineuse jugulaire et d'un œdème pulmonaire, la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Les solutions d'albumine humaine 20 % et 25 % comportent une proportion relativement faible en électrolytes en comparaison avec les solutions d'albumine humaine 4 % et 5 %. Au cours de l'administration de l'albumine, le statut électrolytique du patient doit être surveillé et les étapes appropriées doivent être adoptées afin de restaurer ou de maintenir l'équilibre électrolytique.

Les solutions d'albumine humaine ne doivent pas être mélangées à d'autres médicaments, à du sang entier et aux concentrés de globules rouges [Octapharma Canada, 2012].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'albumine est principalement synthétisée par le foie et représente plus de 50 % des protéines plasmatiques. Les propriétés physiologiques de l'albumine comprennent notamment le maintien de la pression colloïdo-osmotique et le transport de composés endogènes et exogènes, tels les acides gras, les ions métalliques, les produits médicinaux et les métabolites, jouant ainsi un rôle dans le transport et l'efficacité des produits médicinaux, la détoxification et la protection antioxydante [Quinlan *et al.*, 2005].

7.2 Pharmacocinétique

Selon un guide sur les caractéristiques essentielles des solutions d'albumine humaine publié par l'EMA [EMA, 2012], la réserve d'albumine totale échangeable est habituellement de 4 g/kg à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 % à 45 % est situé dans le milieu intravasculaire et 55 % à 60 % dans le milieu extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire modifiera la cinétique de l'albumine et une distribution anormale pourrait survenir lors de certaines conditions, telles des brûlures sévères ou un choc septique.

La demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre la synthèse de l'albumine par les polysomes hépatiques et sa dégradation principalement effectuée par les protéases lysosomales est généralement assuré par une régulation rétroactive [EMA, 2012; Quinlan *et al.*, 2005].

Moins de 10 % de l'albumine perfusée chez des sujets sains quitte le milieu intravasculaire dans les deux heures suivant la perfusion. L'effet sur le volume plasmatique varie considérablement : l'augmentation du volume plasmatique peut durer plusieurs heures chez certains patients, tandis qu'une quantité importante d'albumine peut quitter l'espace vasculaire à un rythme imprévisible chez des sujets gravement malades [EMA, 2012].

Selon la monographie de produit, une étude de la distribution de l'albumine exogène entre des compartiments corporels a été menée en injectant de l'albumine radio-marquée. Au cours des deux premiers jours, une phase de disparition rapide du plasma a été observée en corrélation avec le rythme d'échange transcapillaire de 4,5 % par heure. La demi-vie de distribution est d'environ 15 heures, suivie d'une décomposition plus lente d'environ 3,7 % par jour avec une demi-vie d'environ 19 jours [Octapharma Canada, 2012].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Efficacité et innocuité d'Octalbin 25 %

Aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'Octalbin 25 % n'a été repérée lors de la recherche documentaire. Selon le fabricant, aucune étude clinique n'est prévue pour ce produit.³³

Effets indésirables

Selon la monographie de produit, les effets indésirables d'Octalbin 25 % sont rares. Ces effets disparaissent normalement rapidement lorsque le débit de perfusion est réduit ou à l'arrêt de la perfusion [Octapharma Canada, 2012].

Selon la monographie de produit, les effets indésirables présentés dans le tableau 4 ont été observés après la mise en marché de solutions d'albumine humaine. Par conséquent, ces effets indésirables peuvent survenir lors de l'administration d'Octalbin 25 % [Octapharma Canada, 2012].

Tableau 4 Fréquence des effets indésirables selon les classes par système et organe de MedDRA

CLASSE PAR SYSTÈME ET ORGANE	RARE (> 1/10 000, < 1/1 000)	TRÈS RARE (< 1/10 000)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	s.o.	État confusionnel
Affections du système nerveux	s.o.	Maux de tête
Affections cardiaques	s.o.	Tachycardie Bradycardie
Affections vasculaires	Hypotension	Hypertension Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	s.o.	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	s.o.	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	s.o.	Urticaire Œdème de Quincke Éruption érythémateuse Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	s.o.	Fièvre Frissons

Source : Monographie de produit : Octalbin 25 % [Octapharma Canada, 2012].

Abréviations : MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities; s.o. : sans objet.

³³ Information transmise par courriel [REDACTED], Octapharma Canada, le 1^{er} décembre 2016.

8.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumines humaines

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Le bénéfice clinique d'utiliser ces solutions chez certains de ces patients demeure néanmoins grandement controversé [Vincent *et al.*, 2014], notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine [Cochrane Injuries Group, 1998].

Dans la présente section, l'utilisation de solution d'albumine sera abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe. Précisons que l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine 25 % dans le traitement des maladies hépatiques ne seront pas abordées puisque plusieurs organisations internationales ont publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal (voir la section 3.5.1).

8.2.1 L'administration de solution d'albumine chez les patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie

La revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 visait à évaluer les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades ayant une hypovolémie causée par une blessure ou une chirurgie, des brûlures ou une hypoalbuminémie. Trente études randomisées et contrôlées menées auprès de 1 419 patients ont été considérées dans la méta-analyse de la mortalité toutes causes confondues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,97 à 2,22) pour les patients avec hypovolémie, de 2,40 (IC95 % : 1,11 à 5,19) pour les patients avec brûlures et de 1,69 (IC95 % : 1,07 à 2,67) pour les patients avec hypoalbuminémie. Le risque global était de 1,68 (IC95 % : 1,26 à 2,23). Les auteurs ont conclu que ces résultats devaient être interprétés avec précaution en raison des petites tailles d'échantillons et du faible nombre de décès survenus dans les études retenues. Ils ont tout de même souligné que l'utilisation d'albumine humaine ne devrait pas être faite à l'extérieur du contexte d'études randomisées et contrôlées [Cochrane Injuries Group, 1998].

Différents résultats ont été obtenus par Wilkes et Navickis [2001] qui ont également réalisé une méta-analyse du risque relatif de décès associé à l'administration d'albumine humaine chez une plus grande population de patients. En fait, la sélection des études n'a pas été restreinte selon l'indication clinique de l'albumine. Cinquante-cinq études randomisées et contrôlées menées auprès de 3 504 nouveau-nés à haut risque et patients ayant notamment subi une chirurgie, un traumatisme, des brûlures, une hypoalbuminémie, une ascite ou autres ont été retenues dans cette méta-analyse. Le risque relatif global de mortalité était de 1,11 (IC95 % : 0,95 à 1,28). Les auteurs ont conclu que leurs résultats allaient modérer les préoccupations d'innocuité de l'albumine. Néanmoins, ils ont précisé que des études randomisées, contrôlées, à double insu et de puissance adéquate seraient nécessaires pour éclaircir les doutes concernant l'efficacité de l'albumine dans certaines situations cliniques et populations de patients [Wilkes et Navickis, 2001].

Afin de résoudre cette incohérence, une première grande étude randomisée, contrôlée, multicentrique et à double insu a été réalisée pour comparer l'effet de la réanimation liquidienne avec une solution d'albumine 4 % comparativement à une solution saline 0,9 %. L'étude SAFE³⁴ a été réalisée dans 16 hôpitaux académiques tertiaires en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les patients admis aux soins intensifs de l'un de ces hôpitaux étaient admissibles s'ils étaient âgés de 18 ans et plus et nécessitaient l'administration de fluide pour maintenir ou augmenter leur volume intravasculaire. Toutefois, les patients admis aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque, après une transplantation hépatique ou pour le traitement de brûlures étaient exclus. Parmi les 6 997 patients randomisés, 3 497 patients ont été assignés à recevoir une solution d'albumine 4 % (Albumex^{MC}, CSL Behring) et 3 500 patients ont été assignés à recevoir une solution normale saline. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, dans les 28 jours suivant la randomisation. Le risque relatif de mortalité chez les patients ayant reçu la solution d'albumine comparativement à ceux ayant reçu la solution saline était de 0,99 (IC95 % : 0,91 à 1,09; p = 0,87). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la proportion de patients avec un syndrome de défaillance multiviscérale, la durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital ainsi que le nombre de jours de ventilation mécanique et de thérapie de remplacement rénal [Finfer *et al.*, 2004]. La concentration d'albumine sérique de référence (≤ 25 g/l ou > 25 g/l) n'a pas influencé ces paramètres [Finfer *et al.*, 2006]. Les auteurs ont conclu que l'albumine humaine 4 % et la solution saline 0,9 % sont des traitements équivalents pour la réanimation liquidienne chez une population hétérogène de patients admis aux unités de soins intensifs [Finfer *et al.*, 2004].

Or, des analyses de sous-groupes de l'étude SAFE ont d'une part révélé que le risque relatif de mortalité chez les patients atteints d'un traumatisme était plus élevé s'ils avaient reçu une solution d'albumine comparativement à une solution saline (1,36 contre 0,96; p = 0,04). D'autre part, la comparaison du risque relatif de mortalité des patients atteints de septicémie sévère avec celui des patients sans septicémie sévère a démontré une tendance favorisant le groupe albumine. Selon les auteurs, ces résultats doivent être interprétés avec précautions puisque ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence [Finfer *et al.*, 2004]. Néanmoins, la signification potentielle des résultats obtenus chez les patients atteints d'un traumatisme a mené les investigateurs à réaliser une étude de suivi *post hoc* dans le but de comparer la mortalité et les fonctions neurologiques 24 mois après la randomisation des patients avec une lésion cérébrale traumatique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était plus élevé comparativement aux patients ayant reçu une solution saline (1,63, IC95 % : 1,17 à 2,26; p = 0,003). Cette différence était principalement causée par une mortalité accrue chez les patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère du groupe albumine. Les auteurs ont donc conclu qu'une solution saline est préférable à une solution d'albumine pour la réanimation liquidienne de patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère [Myburgh *et al.*, 2007].

La revue systématique Cochrane initialement publiée en 1998 sur les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie a été mise à jour à trois reprises depuis la publication de l'étude SAFE. Trente-huit études randomisées et contrôlées menées auprès

³⁴ The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

de 10 842 patients ont été considérées lors de la méta-analyse de la mortalité (toutes causes confondues) dans la dernière version de cette revue systématique publiée en 2011. Précisons que les études menées auprès de patients recevant de l'albumine préopératoire, pour une hémodilution ou pendant une paracentèse ont été exclues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,02 (IC95% : 0,92 à 1,13) pour les patients avec hypovolémie, de 2,93 (IC95 % : 1,28 à 6,72) pour les patients avec brûlures, de 1,26 (IC95 % : 0,84 à 1,88) pour les patients avec hypoalbuminémie, tandis qu'il était de 1,05 (IC95 % : 0,95 à 1,16) pour l'ensemble de ces patients. Notons que les résultats de l'étude SAFE comptaient pour plus de 75 % dans le calcul du risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine chez des patients hypovolémiques. Les auteurs ont conclu qu'aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduit la mortalité chez les patients gravement malades avec une hypovolémie comparativement aux alternatives moins dispendieuses, telle une solution saline. De plus, aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduise la mortalité chez les patients gravement malades avec des brûlures ou une hypoalbuminémie; la mortalité pourrait plutôt être augmentée. La possibilité que l'albumine soit indiquée chez une population sélectionnée de patients gravement malades demeure incertaine. Les auteurs ont donc réitéré leur suggestion que l'albumine humaine soit seulement utilisée dans le contexte d'études randomisées et contrôlées à double insu et de puissance adéquate [Roberts *et al.*, 2011].

L'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne

Une seconde revue systématique Cochrane, initialement publiée en 1997 et mise à jour en 2013, a comparé l'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne de patients gravement malades. Les études menées auprès de femmes enceintes et de nouveau-nés étaient notamment exclues. Parmi les 78 études randomisées et contrôlées retenues, 24 études menées auprès de 9 920 patients présentaient des données de mortalité chez des patients ayant reçu de l'albumine ou une solution de protéines plasmatiques. Le risque relatif de mortalité de ces patients était de 1,01 (IC95% : 0,93 à 1,10) comparativement aux patients ayant reçu des cristalloïdes. Notons que les résultats de l'étude SAFE ont principalement contribué au calcul de ce risque. Les auteurs ont conclu que les études randomisées et contrôlées n'ont pas démontré que les colloïdes réduisent le risque de mortalité comparativement aux cristalloïdes chez les patients avec traumatisme, brûlures ou après une chirurgie [Perel *et al.*, 2013].

8.2.2 L'administration de solution d'albumine chez les patients atteints de septicémie sévère

La population adulte

Afin d'éclaircir si l'administration de solution d'albumine pouvait être bénéfique pour les patients atteints de septicémie sévère, une étude randomisée à double insu, contrôlée, multicentrique et ouverte (l'étude ALBIOS³⁵) a été réalisée auprès de patients admis dans 100 unités de soins intensifs. Les patients ont été randomisés pour recevoir une solution d'albumine 20 % et de cristalloïde (groupe albumine, n = 910) ou seulement une solution de cristalloïde (groupe cristalloïde, n = 908). Les patients du groupe albumine ont reçu 300 ml d'albumine 20 % après la randomisation, puis une dose quotidienne pour maintenir un niveau sérique d'albumine égal ou supérieur à 30 g/l du jour 1 au jour 28 ou au congé de l'unité de soins intensifs s'il précédait le jour 28. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, 28 jours après la randomisation. Le risque relatif de décès dans le groupe albumine au jour 28 était de 1,00 (IC95% : 0,87 à 1,14; p = 0,94).

³⁵ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

Aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité à 90 jours, le nombre de patients avec défaillance multiviscérale et leur niveau d'atteinte ainsi que les durées de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital. Soulignons tout de même qu'au cours des sept premiers jours, les patients du groupe albumine avaient un pouls cardiaque plus faible ($p = 0,002$), une pression moyenne artérielle plus élevée ($p = 0,03$) ainsi qu'un équilibre net liquidien quotidien plus faible ($p < 0,001$) comparativement aux patients du groupe cristalloïde. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'une solution d'albumine à un cristalloïde pour corriger l'hypoalbuminémie chez des patients atteints de septicémie sévère au cours d'un séjour aux soins intensifs ne procure pas de bénéfice de survie à 28 jours ou à 90 jours comparativement à un traitement de cristalloïde seul, et ce, malgré l'amélioration de certains paramètres hémodynamiques [Caironi *et al.*, 2014].

Après la publication de l'étude ALBIOS, Patel et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine pour l'expansion et la réanimation liquidienne chez les adultes gravement malades atteints de septicémie (avec ou sans amélioration de l'hypoalbuminémie de référence). Les données de mortalité toutes causes confondues étaient disponibles pour 16 études randomisées menées auprès de 4 190 patients atteints de septicémie, de septicémie sévère ou de choc septique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était similaire à celui des patients ayant reçu un contrôle (autres colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumine semblent sécuritaires, elles ne réduisent pas la mortalité toutes causes confondues. Les auteurs ont donc conclu que leur analyse n'appuie pas une recommandation de leur utilisation chez les patients atteints de septicémie [Patel *et al.*, 2014].

La population pédiatrique

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique (l'étude FEAST³⁶) visait à évaluer la pratique de réanimation liquidienne avec une solution saline ou une solution d'albumine comparativement à aucun bolus liquidien chez des enfants africains atteints de maladies fébriles sévères. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de cette étude a recommandé d'arrêter le recrutement de patients après que 3 141 patients aient été recrutés en raison d'une mortalité accrue dans les groupes de patients recevant des bolus liquidiers : la mortalité à 48 heures était de 10,6 % pour le groupe albumine, 10,5 % pour le groupe salin et de 7,3 % pour le groupe sans bolus liquidien. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus d'albumine était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,44, IC95% : 1,09 à 1,90; $p = 0,01$), tandis qu'aucune différence de mortalité n'a été observée pour les patients ayant reçu un bolus d'albumine comparativement à ceux ayant reçu un bolus de salin (1,01, IC95% : 0,78 à 1,29; $p = 0,96$). De plus, le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus (c.à.d. un bolus d'albumine ou un autre bolus) était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,45, IC95% : 1,13 à 1,86; $p = 0,003$) [Maitland *et al.*, 2011]. Cette mortalité accrue dans les groupes ayant reçu un bolus a été observée pour tous les sous-groupes d'enfants et serait attribuable au collapsus cardiovasculaire plutôt qu'à une surcharge volémique. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre la pathophysiologie du choc et son traitement, ainsi que les mécanismes par lesquels la réanimation liquidienne est associée à une mortalité accrue chez les enfants africains [Maitland *et al.*, 2013].

³⁶ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

8.2.3 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'hypotension chez des patients sous hémodialyse

Fortin et ses collaborateurs ont réalisé une revue systématique Cochrane [2010] pour comparer l'effet de l'expansion plasmatique avec une solution d'albumine seule ou en association avec un cristalloïde ou un colloïde non protéique dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse. Une seule étude contrôlée, randomisée et à double insu comparant une solution d'albumine 5 % à une solution saline a été identifiée dans cette revue. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation primaire, le pourcentage de la cible d'ultrafiltration atteinte, ni pour 11 des 12 paramètres secondaires d'évaluation. Seule l'administration de solution saline supplémentaire était inférieure dans le groupe albumine comparativement au groupe salin (16 % contre 65 %; $p = 0,04$). Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que les données des études randomisées ou contrôlées sont insuffisantes pour appuyer l'hypothèse que l'administration d'albumine procure un avantage thérapeutique comparativement aux cristalloïdes et les colloïdes non protéiques dans le traitement de l'hypotension des patients sous hémodialyse. Par ailleurs, étant donné le coût et la rareté relative de l'albumine comparativement à une solution saline, les auteurs considèrent que cette dernière devrait être considérée comme traitement de première intention dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

8.2.4 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'atteinte pulmonaire aigüe

Une étude contrôlée, randomisées, multicentrique et à double insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MC}-25, Grifols) ou un placebo (0,9 % de chlorure de sodium) chez 40 patients hypoprotéiniques (< 6,0 g/dl) avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe sous ventilation mécanique. Le paramètre d'évaluation primaire était le changement de l'oxygénation sur une période de 24 heures. Les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo (changement moyen du ratio P_{aO_2}/F_{iO_2} de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)³⁷. Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéiniques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation accompagnée d'une meilleure balance de fluide et maintien de la stabilité hémodynamique [Martin *et al.*, 2005].

³⁷ P_{aO_2}/F_{iO_2} : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

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

Trois solutions d'albumine humaine 25 % figurent actuellement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Alburex^{MC} 25 (CSL Behring), Albutein^{MC} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MC}-25 (Grifols Canada), tandis que la solution d'albumine Octalbin 25 % (Octapharma Canada) est en cours d'évaluation pour être ajoutée à cette liste.

Les principales caractéristiques de ces solutions d'albumine humaine sont présentées dans le tableau 5. Les monographies de produit d'Albutein^{MC} 25 % et de Plasbumin^{MC}-25 présentent des précisions sur les indications et l'utilisation clinique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de ces produits dans le contexte de la majorité de ces indications et utilisations cliniques n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Par ailleurs, Octalbin 25 % est le seul produit qui se conserve jusqu'à une température de 25°C, tandis que les trois autres produits se conservent jusqu'à une température de 30°C.

Tableau 5 Caractéristiques des trois solutions d'albumine humaine 25 % présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et d'Octalbin 25 %

CARACTÉRISTIQUES	ALBUREX ^{MD} 25	ALBUTEIN ^{MD} 25 %	PLASBUMIN ^{MD} -25	OCTALBIN 25 %
Demandeur	[CSL Behring Canada]	[Grifols Canada]	[Grifols Canada]	[Octapharma Canada]
Indications	Restauration et maintien du volume sanguin, état de choc, brûlures, hypoprotéinémie	Hypovolémie, circulation extracorporelle, syndrome néphrotique aigu, hypoalbuminémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique	Restauration et entretien du volume sanguin, choc hypovolémique, brûlures, hypoprotéinémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, circulation extracorporelle, insuffisance hépatique aigüe, maladie hémolytique du nouveau-né et autres	Restauration et entretien du volume sanguin circulant lorsqu'il y a une déficience de volume et que l'utilisation de colloïdes est appropriée
Albumine humaine	≥ 96 %	■*	≥ 96 %	≥ 96 %
Stabilisants	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g de protéine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g de protéine)	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine)	N-acétyl-DL-tryptophane (maximum de 21 mmol/l), Acide caprylique (maximum de 21 mmol/l)
Substances tampons	Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	s.o.	s.o.	■*
Teneur en sodium	140 mmol/l	130 à 160 mEq/l	130 à 160 mEq/l	142,5 à 157,5 mmol/l
Teneur en aluminium	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l
Teneur en potassium	< 2 mmol/l	s.o.	s.o.	< 2,0 mmol/l
pH	6,4 à 7,4	6,7 à 7,3	6,4 à 7,4	■ à ■**
Méthodes d'inactivation des pathogènes	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation
Taille des flacons	50 ml, 100 ml	50 ml, 100 ml	100 ml	50 ml, 100 ml
Température et durée de conservation	2°C à 30°C, 3 ans	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	2°C à 25°C, n.d.

Sources : Monographie des produits [CSL Behring Canada, 2016; Grifols Canada, 2015; Grifols Canada, 2013; Octapharma Canada, 2012]

Abréviations : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet; * ■; ** ■

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Octalbin 25 % à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Considérant les informations dont dispose l'INESSS, [REDACTED] qui est actuellement inscrit à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et distribué par Héma-Québec.
- En 2015-16, selon Héma-Québec, [REDACTED].
- Basé sur la plus récente mise à jour de l'Institut de la statistique du Québec, une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2015, soit de 0,61 %, est anticipée.
- Le prix d'Octalbin 25 % est de [REDACTED] \$, alors que celui [REDACTED].³⁸
- Il est estimé qu'Octalbin 25 % pourrait détenir [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % des parts de marché détenues [REDACTED] au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la *Liste des produits du système de sang du Québec*.
- Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

Le scénario de base présenté au tableau 6 réfère aux coûts liés à l'usage actuel [REDACTED] actuellement à la *Liste des produits du système de sang du Québec*. Le nouveau scénario considère les coûts générés par l'ajout d'Octalbin 25 % en plus de ceux [REDACTED] à la suite d'une répartition des parts de marché.

³⁸ En fonction du taux de change en date du 13 janvier 2017.

Tableau 6 Impact budgétaire de l'ajout d'Octalbin 25 % à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la restauration et l'entretien du volume sanguin circulant lorsqu'une déficience de volume a été démontrée et que l'utilisation de colloïdes est appropriée.

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Nouveau scénario				
Coûts	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
Impact net	-67 702 \$	-77 821 \$	-88 030 \$	-233 553 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, réduction de coût la plus élevée			-248 341 \$
	Pour 3 ans, réduction de coût la plus faible			-219 168 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Octalbin 25 % pourrait réduire les coûts en solution d'albumine 25 % d'environ 230 000 \$ pour les trois premières années.

11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Octalbin 25 %

La recommandation de l'INESSS

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

RÉFÉRENCES

- ACMTS. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Health Technology Inquiry Service.; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/l0178_plasma_protein_products_htis-2.pdf.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23(1):164-76.
- BCPBCO. Guidelines for Albumin Use in Adults in British Columbia BC Provincial Blood Coordinating Office; 2007. Disponible à : http://pbco.ca/images/Blood_Products/Albumin/Guidelines_for_Albumin_use_in_BC_2007.pdf.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370(15):1412-21.
- Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Bmj 1998;317(7153):235-40.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit: Alburex^{MD} 5 et Alburex^{MD} 25. Albumine (humaine) USP. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Alburex/FR/Alburex-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- EASL. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
- EMA. Guideline on core SmPC for human albumin solution. EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev.3. London, UK : European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129278.pdf.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350(22):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. Bmj 2006;333(7577):1044.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(8):e43953.

- Fortin PM, Bassett K, Musini VM. Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 2010;
- GMA. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. *Transfus Med Hemother* 2016;43(3):223-32.
- Goldwasser P et Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):693-703.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Plabumin^{MD}-25. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2015.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Albutein^{MC} 25 %. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2013.
- Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med* 2013;11:68.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-7.
- Moore KP et Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874-84.
- NICE. IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital. National Clinical Guideline Centre. 2016/01/08 éd. London, UK : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; 2015. Dec Hospital. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>.
- NICE. Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital: National Clinical Guideline Center (UK). 2014/10/24 éd. London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. Dec. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340240>.
- NPPEAG. Clinical Guidelines for Human Albumin Use. Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group Scottish National Blood Transfusion Service, National Services Scotland; 2010. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/ClinGuidelinesHumanAlbuminJune2012.pdf>.
- Octapharma Canada. Monographie de produit: Octalbin 25 %. Albumine (humain), 250 mg/ml. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2012.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Bmj* 2014;349:g4561.

- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211-9.
- Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
- RROCS. Recommandations en matière d'administration d'albumine en Ontario. Réseau régional ontarien de coordination du sang; 2012. Disponible à : <http://www.transfusionontario.org/media/AlbuminGuidelines201200821FrFeb0813.pdf>.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. Disponible à : http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014;18(4):231.
- Wilkes MM et Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.

PLASBUMIN^{MD}-25 - ALBUMINE HUMAINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Les bénéfices cliniques associés à ces solutions demeurent néanmoins controversés, notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine. Dans le présent avis, l'utilisation de solution d'albumine est abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe.

Selon des lignes directrices publiées par des organisations internationales sur la prise en charge des maladies hépatiques, l'administration d'une solution d'albumine est généralement recommandée dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1.

Plasbumin^{MD}-25 est une solution stérile contenant 25 % d'albumine fabriquée à partir d'un mélange de plasmas sanguins humains. Selon la monographie de produit, Plasbumin^{MD}-25 est utilisé pour rétablir ou maintenir le volume du sang circulant lorsque l'administration d'un colloïde est appropriée. Toutefois, une seule étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de Plasbumin^{MD}-25 chez des patients avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe a été repérée lors de la recherche documentaire. Dans cette étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double-insu évaluant l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 %, les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation significative de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo. Selon la monographie de produit, l'albumine entraîne rarement des réactions indésirables. Les réactions qui surviennent peuvent être de nature allergique ou résulter d'une hyperprotéinémie attribuable à l'administration d'une quantité excessive d'albumine. Les réactions allergiques comprennent l'urticaire, les frissons et la fièvre, ainsi que des altérations de la respiration, du pouls et de la tension artérielle.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Plasbumin^{MD}-25

Nom du demandeur/fabricant : Grifols Canada Ltée

Dénomination commune; forme et teneur : Albumine humaine; solution à 25 %

Date initiale d'approbation de Santé Canada : Grifols Canada Ltée n'a pas fourni cette information.

Identification numérique de drogue pour un produit biologique (DIN-PB) : Grifols Canada Ltée n'a pas fourni cette information.

Date de commercialisation du produit au Canada : 17 janvier 1997

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Plasbumin^{MD}-25 est une solution stérile contenant 25 % d'albumine stabilisée avec du caprylate de sodium et de l'acétyltryptophanate de sodium (tous deux à 0,08 mmol/g d'albumine). Plasbumin^{MD}-25 a une teneur approximative de 130 mEq/l à 160 mEq/l en sodium et inférieure ou égale à 200 µg/l en aluminium. Le pH de la solution se situe entre 6,4 et 7,4 [Grifols Canada, 2015]. Plasbumin^{MD}-25 est constitué [REDACTED] d'albumine.³⁹

Plasbumin^{MD}-25 est présenté en flacon de 100 ml [Grifols Canada, 2015].

2.2 Origine du produit

Plasbumin^{MD}-25 est fabriqué à partir d'un mélange de plasmas sanguins humains par fractionnement à l'éthanol selon la méthode de Cohn. Certaines étapes du fractionnement peuvent être effectuées par d'autres fabricants autorisés. Plasbumin^{MD}-25 est préparé conformément aux exigences de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis [Grifols Canada, 2015].

3 INDICATION

3.1 Indication

Plasbumin^{MD}-25 est utilisé pour rétablir ou maintenir le volume du sang circulant lorsque l'administration d'un colloïde est appropriée. La décision d'administrer Plasbumin^{MD}-25 plutôt qu'une solution colloïdale ou un cristalloïde doit être fondée sur la situation clinique du patient selon les lignes directrices et recommandations thérapeutiques actuelles [Grifols Canada, 2015].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'administration de Plasbumin^{MD}-25 n'est associée à aucun risque particulier chez les enfants si la dose est adaptée à leur poids [Grifols Canada, 2015].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Il n'a pas été établi si Plasbumin^{MD}-25 peut porter atteinte au fœtus ou au nourrisson. [Grifols Canada, 2015].

Gériatrie

Aucune information n'a été repérée dans la monographie concernant cette population. Aucune étude évaluant Plasbumin^{MD}-25 n'a été repérée chez cette population lors de la recherche documentaire.

3.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas être administré aux patients qui :

- présentent une hypersensibilité à l'albumine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- sont particulièrement exposés à la surcharge circulatoire (soit ceux qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale ou d'anémie chronique stabilisée) [Grifols Canada, 2015].

Mises en garde

Plasbumin^{MD}-25 est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies [Grifols Canada, 2015].

Situations dans lesquelles l'administration d'albumine n'est pas justifiée

Selon la monographie, en présence d'un syndrome néphrotique chronique, l'albumine administrée est rapidement éliminée par le rein sans affecter l'œdème chronique ni sur la lésion rénale sous-jacente. Elle est cependant parfois utile pour amorcer rapidement la diurèse en présence d'un syndrome néphrotique. La perfusion d'albumine pour combler les besoins en protéines n'est pas justifiée en présence d'états hypoprotéïnémiques associés à la cirrhose chronique, à la malabsorption, aux entéropathies avec perte de protéines, à l'insuffisance pancréatique et à la dénutrition [Grifols Canada, 2015].

3.3 Portrait clinique

L'albumine représente plus de 50 % des protéines plasmatiques et est principalement synthétisée par les polysomes hépatiques. Une quantité relativement faible de l'albumine est conservée dans le foie, près du tiers se situe dans le plasma et le reste se localise dans les tissus, tels les muscles et la peau. L'hyperalbuminémie plasmatique est rare, tandis que l'hypoalbuminémie est une caractéristique de plusieurs conditions pathologiques, telles les maladies du foie, les cancers et la septicémie. La formation d'ascites est une complication fréquente de la cirrhose et contribue à l'hypoalbuminémie vasculaire [Quinlan *et al.*, 2005]. Par ailleurs, un faible niveau d'albumine est généralement associé à des résultats cliniques défavorables et une mortalité accrue [Vincent *et al.*, 2003; Goldwasser et Feldman, 1997].

L'administration de solutions d'albumine est utilisée depuis plusieurs années pour traiter le collapsus vasculaire chez les patients gravement malades : comme solution iso-oncotique (4 % à 5 %) pour l'expansion du volume intravasculaire ou comme solution hyperoncotique (20 % à 25 %) pour la maintenance de la balance liquidienne entre les compartiments et la restauration de la pression colloïdo-osmotique [Quinlan *et al.*, 2005]. Les principales limites associées à l'administration de solutions d'albumine humaine comprennent le coût, le risque potentiel de transmission d'agents pathogènes, la fonction anticoagulante et l'effet allergène [Vincent *et al.*, 2014].

3.4 Avis des agences réglementaires

Le fabricant n'a pas fourni d'information concernant l'approbation de son produit aux États-Unis ou en Europe.

3.5 Orientations d'autres organisations

L'administration de solutions d'albumine humaine demeure controversée pour certaines indications. Plusieurs organisations et groupes d'experts ont élaboré des recommandations afin d'encadrer l'utilisation clinique des solutions d'albumine.

Évaluation de l'utilisation de l'albumine pour l'expansion plasmatique par l'ACMTS

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié une revue des évidences de l'efficacité clinique et du coût-efficacité ainsi que des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine comparativement aux agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique chez les patients dont les paramètres hémodynamiques sont instables. Les évidences sur l'efficacité clinique de l'albumine et des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique étaient incohérentes à l'égard des paramètres hémodynamiques et biochimiques pour plusieurs indications. Selon les auteurs, il est donc difficile de conclure à leurs bénéfices cliniques. Pour ce qui est de la mortalité, l'effet de l'albumine n'était pas différent de celui des agents synthétiques qui induisent l'expansion plasmatique [ACMTS, 2010].

3.5.1 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de maladies hépatiques

Trois organisations internationales ont publié des lignes directrices concernant la prise en charge des maladies hépatiques. Certaines recommandations traitant de l'administration de solutions d'albumines sont similaires, tandis que certaines sont incohérentes. Malgré cela, les experts s'entendent pour recommander l'administration d'une solution d'albumine dans le traitement des ascites de grade 3, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal de type 1 [Runyon, 2012; EASL, 2010; Moore et Aithal, 2006].

L'American Association for the Study of Liver Diseases

L'American Association for the Study of Liver Diseases a publié des recommandations sur la prise en charge des patients adultes atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine (niveau d'évidence des recommandations adapté de l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Practice Guidelines)⁴⁰ :

- **Ascites** : l'administration d'une solution d'albumine pourrait ne pas être nécessaire pour une paracentèse unique de moins de 4 l à 5 l (I, C). L'administration de 6 g à 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé semble améliorer la survie et est recommandée pour une paracentèse à grand volume (IIa, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : les patients atteints d'ascites avec un compte de leucocytes polymorphonucléaires supérieur ou égal à 250 cellules/mm³ ($0,25 \times 10^9/l$) et une suspicion clinique de péritonite bactérienne spontanée, en plus d'avoir un niveau sérique de créatinine supérieur à 1 mg/dl, un taux sanguin d'azote uréique supérieur à 30 mg/dl ou de bilirubine totale supérieure à 4 mg/dl devraient recevoir 1,5 g/kg d'albumine dans les 6 heures suivant la détection et 1,0 g/kg au jour 3 (IIa, B).

⁴⁰ Classe I : Conditions pour lesquelles il y a une évidence et/ou un accord général qu'un traitement est bénéfique, utile et efficace; Classe IIa : la balance de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité. Niveau A : Les données proviennent de plusieurs études randomisées et contrôlées ou méta-analyses; Niveau B : Les données proviennent d'une seule étude randomisée et contrôlée ou d'études non randomisées; Niveau C : Consensus d'opinion d'experts, études de cas ou norme de traitement [Runyon, 2012].

- **Syndrome hépatorénal de type 1** : l'administration d'une solution d'albumine, en association avec des médicaments vasoactifs, tels l'octréotide et la midodrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 (IIa, B). L'administration de solution d'albumine, en association avec la norépinephrine, devrait être considérée dans le traitement du syndrome hépatorénal de type 1 chez les patients admis aux unités de soins intensifs (IIa, A) [Runyon, 2012].

L'European Association for the Study of the Liver

L'European Association for the Study of the Liver a également publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal secondaire à une cirrhose. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations adapté du système GRADE⁴¹) :

- **Ascites de grade 3**⁴² : la paracentèse à grand volume est le traitement de première intention pour les patients atteints d'ascites volumineuses (A1). La paracentèse devrait être effectuée en association avec l'administration de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé pour prévenir une mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse (A1). L'utilisation d'autres agents induisant l'expansion plasmatique n'est pas recommandée parce qu'ils sont moins efficaces pour prévenir la mauvaise fonction circulatoire suite à une paracentèse (A1). Le risque de mauvaise fonction circulatoire après la paracentèse de moins de 5 l est faible. Ces patients pourraient tout de même être traités avec de l'albumine en raison des préoccupations sur l'utilisation d'autres expanseurs plasmatiques (B1).
- **Ascites réfractaires** : le traitement de première intention des ascites réfractaires est la répétition de la paracentèse à grand volume en association avec la perfusion d'albumine (8 g/l d'ascite prélevée) (A1).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : l'administration d'albumine (1,5 g/kg au diagnostic et 1 g/kg au jour 3) diminue les risques de syndrome hépatorénal de type I et améliore la survie (A1). L'utilité de l'albumine demeure incertaine chez les patients dont le niveau sérique de référence de bilirubine est inférieur à 68 µmol/l et celui de créatinine inférieur à 88 µmol/l (B2). Jusqu'à ce que plus d'information soit disponible, tous les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée devraient être traités avec des antibiotiques à large spectre et de l'albumine intraveineuse (A2).
- **Hyponatrémie hypervolémique** : l'administration d'albumine pourrait être efficace, mais les données appuyant son utilisation sont présentement très limitées (B2).
- **Syndrome hépatorénal de type 1** : Le traitement de première intention de ce syndrome est la terlipressine, en association avec de l'albumine. Les alternatives possibles à la terlipressine incluent la norépinephrine ou la midodrine et l'octréotide, en association avec l'albumine, mais peu de données sont disponibles sur l'effet de ces alternatives chez les patients atteints de syndrome hépatorénal de

⁴¹ GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Qualité de l'évidence adaptée de GRADE : élevée (A), modérée (B) et faible ou très faible (C). Force de la preuve : forte (1) ou faible (2).

⁴² Grade 1 : Ascite léger, seulement détectable par une échographie abdominale; Grade 2 : Ascite modéré, distension symétrique de l'abdomen; Grade 3 : Ascite volumineuse, distension abdominale marquée [Moore et Aithal, 2006; Arroyo *et al.*, 1996].

type 1 (B1).

- **Syndrome hépatorénal de type 2** : La terlipressine en association avec l'albumine sont efficaces chez 60 % à 70 % des patients atteints de syndrome hépatorénal de type 2. Les données sont insuffisantes relativement à l'effet du traitement sur les paramètres cliniques (B1) [EASL, 2010].

Le British Society of Gastroenterology

Le British Society of Gastroenterology a aussi publié des lignes directrices de la prise en charge de patients atteints d'ascite cirrhotique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine⁴³) :

- **Ascites** : la paracentèse est le traitement de première ligne pour les patients atteints d'ascites volumineuses ou réfractaires (1a, A). La paracentèse inférieure à 5 l d'ascites sans complication devrait être suivie d'une expansion plasmatique à l'aide d'un agent synthétique (150 ml à 200 ml de gélofusine ou d'haemaccel) et ne requiert pas l'utilisation d'albumine (2b, B). La paracentèse à grand volume devrait être réalisée en une seule session avec un expanseur plasmatique administré après sa complétion, préférablement par perfusion de 8 g d'albumine par litre de liquide prélevé (1b, A).
- **Péritonite bactérienne spontanée** : Les patients atteints de péritonite bactérienne spontanée et présentant des signes d'altération rénale devrait recevoir une dose de 1,5 g/kg d'albumine dans les premières six heures, suivie d'une dose de 1 g/kg au jour 3 (2b, B) [Moore et Aithal, 2006].

3.5.2 Recommandations d'organisations internationales pour la prise en charge de la septicémie sévère et du choc septique

La campagne Surviving Sepsis

Cette campagne est une initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et du Society of Critical Care Medicine à laquelle ont participé 68 experts représentant 30 organisations internationales, dont la Société canadienne de soins intensifs. Des lignes directrices ont été élaborées pour la prise en charge des patients atteints de septicémie sévère et de choc septique. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine (niveau d'évidence des recommandations selon GRADE⁴⁴) :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : les cristalloïdes sont le premier choix pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (1B). L'administration d'albumine pourrait être utilisée lorsqu'une quantité substantielle de cristalloïdes est nécessaire pour la réanimation liquidienne de patients atteints de septicémie sévère et de choc septique (2C).
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : dans les pays industrialisés avec l'accès aux inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation liquidienne initiale d'un choc hypovolémique débute avec la perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine

⁴³ Niveau : 1a : Revue systématique (homogène) d'études contrôlées et randomisées (ECR); 1b : ECR individuelle (avec un petit intervalle de confiance); 2b : Étude de cohorte individuelle (inclut les ECR de faible qualité, < 80 % de suivi). Recommandation : A : Études de niveau 1; B : Études de niveau 2 ou 3 ou extrapolations des études de niveau 1 [Moore et Aithal, 2006].

⁴⁴ Qualité de l'évidence : Élevée (A) à très faible (D); Force de la recommandation : Forte (1) ou faible (2) [Dellinger *et al.*, 2013].

avec un bolus allant jusqu'à 20 ml/kg de cristalloïdes (ou équivalent en albumine) durant 5 à 10 minutes, pour renverser l'hypotension, augmenter la diurèse, et normaliser le remplissage capillaire, le pouls périphérique et le niveau de conscience sans induire d'hépatomégalie ou de râle. Au lieu d'une réanimation liquidienne, un support inotropique devrait être mis en place si une hépatomégalie ou un râle se développe. La transfusion sanguine est considérée supérieure aux bolus de cristalloïdes ou d'albumine chez les enfants atteints d'anémie hémolytique sévère (malaria sévère ou crises de drépanocytose) qui ne sont pas hypotensifs (2C) [Dellinger *et al.*, 2013].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le National Institute for Health and Care Excellence a publié des lignes directrices cliniques sur la thérapie liquidienne par voie intraveineuse à l'hôpital chez l'adulte [2013] et l'enfant [2015]. Les recommandations suivantes traitent notamment de l'administration de solution d'albumine humaine :

- **Réanimation liquidienne chez l'adulte** : une solution d'albumine 4 % à 5 % pourrait être considérée pour la réanimation liquidienne seulement chez les patients atteints de septicémie sévère [NICE, 2013].
- **Réanimation liquidienne chez l'enfant** : le groupe qui a développé les lignes directrices n'a pas trouvé que des évidences cohérentes appuyaient l'utilisation d'albumine dans la pratique clinique et a souligné le caractère indirect de la population des études retenues comparativement à celle définie par les critères d'inclusion [NICE, 2015].

3.5.3 Recommandations canadiennes

Réseau régional ontarien de coordination du sang

Un groupe d'experts médicaux ontariens et le Réseau régional ontarien de coordination du sang ont élaboré des recommandations concernant l'administration de solutions d'albumine 5 % et 25 %. Selon ces experts, ces solutions devraient être utilisées avec précautions en raison d'un risque infectieux potentiel et de leur coût élevé comparativement aux cristalloïdes. La portée d'utilisation des solutions est très différente et ces dernières ne sont pas interchangeables. Les principales indications pour lesquelles une solution d'albumine 25 % pourrait être utilisée sont présentées dans le tableau 1. Toutefois, les auteurs de ces recommandations ont précisé que l'albumine n'est pas la seule option thérapeutique à considérer pour plusieurs de ces indications [RROCS, 2012].

Tableau 1 Recommandations pour l'utilisation de solutions d'albumine 25 % élaborées par le Réseau régional ontarien de coordination du sang

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS	
	PATIENT	DOSE
MALADIE DU FOIE		
Syndrome hépatorénal de type 1 (apparition soudaine)	Candidat à une transplantation hépatique, en association avec des médicaments vasoactifs (considérer la terlipressine)	Jour 1 : 1 g/kg Jours 2 à 14 : 100 ml/jour à 200 ml/jour
Péritonite bactérienne spontanée	Tous les patients, en association avec des antibiotiques	Jour 1 : 1,5g/kg Jour 3 : 1g/kg
Paracentèse	Ponction > 5 l uniquement (considérer la midodrine par voie orale ou la terlipressine)	6 à 8 g d'albumine par litre de ponction
Post-transplantation hépatique	Respecter les recommandations pour le syndrome hépatorénal et la paracentèse	
NÉPHROPATHIE		
Hypotension artérielle associée à la dialyse	D'autres options sont également disponibles : infusions de saline, ajustement des antihypertenseurs, midodrine, caféine, prolongation de la durée de la dialyse.	100 ml à chaque séance de dialyse
MATERNITÉ ET OBSTÉTRIQUE		
Traitement du syndrome d'hyperstimulation ovarienne	Possibilité. Considérer également les produits d'amidon.	50 g par 1 000 ml de ponction d'ascites
PNEUMOPATHIE		
Atteinte pulmonaire aigüe	Utiliser avec du Lasix (furosémide).	25 g pendant 30 min; Répéter toutes les 8 h pendant 3 jours
PÉDIATRIE		
Malades chroniques de l'unité de soins intensifs atteints d'hypoalbuminémie et d'œdème	À considérer.	3 ml/kg à 4 ml/kg une à deux fois par jour

Source : Adapté de [RROCS, 2012].

Le Provincial Blood Coordinating Office de la Colombie-Britannique

Le Provincial Blood Coordinating Office du ministère de la santé de la Colombie-Britannique, un groupe de médecins de soins aigus et des membres du groupe aviseur de médecine transfusionnelle provinciale ont élaboré des lignes directrices sur l'utilisation de l'albumine chez l'adulte en Colombie-Britannique. Selon ces experts, des risques plus importants sont associés à l'administration de solution d'albumine 25 % que d'albumine 5 % et l'utilisation de cette dernière devrait être privilégiée, à l'exception de circonstances spécifiques pour lesquelles une surcharge volémique vasculaire doit être évitée. L'administration de solution d'albumine pourrait être utilisée pour l'expansion volémique après une chirurgie cardiaque, une résection hépatique, un syndrome néphrotique, la paracentèse et les ascites, la plasmaphérèse et les brûlures [BCPBCO, 2007].

3.5.4 L'utilisation inappropriée de solutions d'albumine humaine

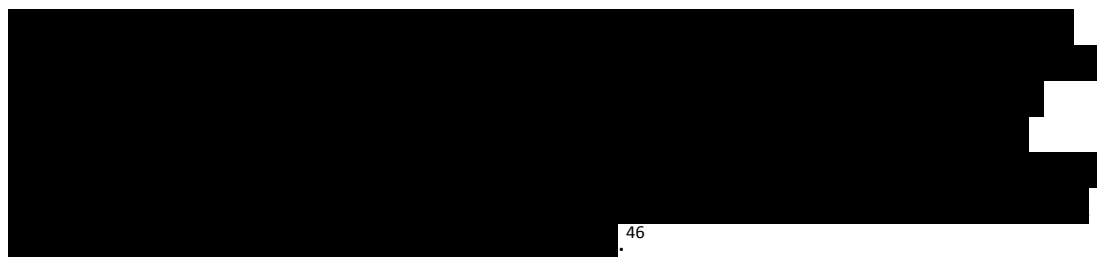
L'Executive Committee of the German Medical Association

En plus de faire certaines recommandations à l'égard de l'utilisation de l'albumine humaine, le comité exécutif de l'association médicale d'Allemagne a notamment recommandé de **ne pas administrer** de solution d'albumine dans les situations cliniques suivantes (niveau de preuve de la recommandation selon l'American College of Chest Physicians)⁴⁵ :

- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour augmenter la stabilité hémodynamique de patients adultes en phase peropératoire, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1B);
- comme substitut pour l'hypovolémie ou pour stabiliser les paramètres hémodynamiques de patients adultes admis aux soins intensifs qui ne sont pas atteints de septicémie, à moins d'avoir épuisé les options alternatives (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique dans les premières 24 heures après des brûlures (1A);
- pour augmenter la stabilité hémodynamique des patients atteints de lésions traumatiques (1B);
- pour le remplacement liquidien dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2C) ou pour prévenir l'hypotension lors d'une anesthésie spinale dans le contexte d'un accouchement par césarienne (2B).

Par ailleurs, les solutions d'albumines ne devraient pas être utilisées pour compenser une hypoalbuminémie chez des patients admis aux soins intensifs sans autre indication (1B), pour le traitement de la malnutrition, des entéropathies ou du syndrome de malabsorption (1B) ainsi que pour le traitement du syndrome néphrotique (1C+) [GMA, 2016].

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES



⁴⁵ Niveau de la recommandation : 1 : Les experts sont convaincus que les bénéfices pour les patients sont supérieurs aux risques potentiels, basés sur les données actuellement disponibles; 2 : Aucune donnée convaincante existe sur les risques et les bénéfices. Niveau de la preuve : A : Les évidences proviennent de grandes études prospectives et randomisées. B : Les données proviennent de plusieurs études prospectives avec des résultats contradictoires et des limites méthodologiques; C : Les évidences proviennent de rapports de cas et d'études non-randomisées; C+ : Les conclusions des rapports de cas et d'études non-randomisées sont ambiguës et confirmées par plusieurs évaluations.

⁴⁶

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Plasbumin^{MD}-25 doit être conservé à la température ambiante (maximum de 30°C) [Grifols Canada, 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Plasbumin^{MD}-25 ne contient pas d'agent de conservation et ne doit pas être congelé [Grifols Canada, 2015].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Plasbumin^{MD}-25 doit être administré par voie intraveineuse. La vitesse de perfusion doit être adaptée aux besoins du patient selon l'évaluation initiale et la surveillance de l'état du patient. Elle ne doit normalement pas dépasser 1 ml à 2 ml par minute [Grifols Canada, 2015].

Choc hypovolémique

Pour le traitement du choc hypovolémique, le volume de la perfusion et la vitesse d'administration doivent être ajustés en fonction de la réponse du patient [Grifols Canada, 2015].

Brûlures

Selon la monographie, chez un patient qui a subi des brûlures, il y a habituellement une étroite corrélation entre la quantité d'albumine administrée et l'augmentation de la pression colloïdo-osmotique du plasma après plus de 24 heures. L'administration de Plasbumin^{MD}-25 pourrait assurer d'atteindre des concentrations plasmatiques d'albumine d'environ $2,5 \pm 0,5$ g/100 ml et une pression colloïdo-osmotique plasmatique de 20 mmHg (ce qui équivaut à un taux de protéines sériques totales de 5,2 g/100 ml). La durée du traitement dépend de la déperdition protéique au niveau des régions brûlées et dans l'urine [Grifols Canada, 2015].

Hypoprotéïnémie avec ou sans œdème

Selon la monographie, à moins qu'on puisse supprimer l'affection responsable de l'hypoprotéïnémie, l'administration intraveineuse de Plasbumin^{MD}-25 doit être considérée comme un traitement purement symptomatique ou de soutien. La dose quotidienne habituelle d'albumine est de 50 g à 75 g chez les adultes et de 25 g chez les enfants. Chez les patients présentant une hypoprotéïnémie grave et chez qui la perte d'albumine continue, une dose plus élevée peut être nécessaire. Puisque la volémie est généralement à peu près normale chez les patients présentant une hypoprotéïnémie, la vitesse d'administration de Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas dépasser 2 ml par minute, car une perfusion plus rapide pourrait causer des troubles circulatoires ou un œdème pulmonaire [Grifols Canada, 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Enjeux liés à la reconstitution

Plasbumin^{MD}-25 ne doit pas être dilué dans de l'eau stérile pour préparations injectables, car il peut s'ensuivre une hémolyse grave et une insuffisance rénale aiguë [Grifols Canada, 2015].

Enjeux d'administration

Les solutions administrées par voie parentérale doivent être examinées pour déceler toute particule ou décoloration, lorsque la solution ou le contenant le permettent. Une solution ne doit pas être administrée si elle est trouble. Le produit doit être administré dans les quatre heures suivant la perforation du bouchon du flacon.

Les paramètres de la coagulation sanguine, l'hématocrite et les électrolytes sériques doivent être surveillés quand un important volume de solution Plasbumin^{MD}-25 est administré. De plus, une surveillance étroite et constante s'impose pour prévenir une surcharge circulatoire. Plasbumin^{MD}-25 étant un agent hyperoncotique, son administration doit être accompagnée ou suivie de celle de liquide chez les patients déshydratés.

En présence d'une hémorragie, l'administration d'albumine doit s'accompagner d'une transfusion de sang entier pour traiter l'anémie relative associée à l'hémodilution. Quand le volume du sang circulant est réduit, l'hémodilution faisant suite à l'administration d'albumine se maintient pendant plusieurs heures. Chez les patients dont la volémie est normale, l'hémodilution dure nettement moins longtemps.

Comme l'administration d'un colloïde qui accroît la pression colloïdo-osmotique peut produire une hausse rapide de la tension artérielle, le patient doit être surveillé pour déceler et traiter des vaisseaux sanguins sectionnés qui pouvaient ne pas saigner quand la tension artérielle était inférieure.

Quand une restriction en sodium s'impose, Plasbumin^{MD}-25 peut être administré tel quel ou le diluer dans une solution glucidique ne contenant pas de sodium comme la solution de dextrose à 5 % dans de l'eau [Grifols Canada, 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

L'albumine est principalement synthétisée par le foie et représente plus de 50 % des protéines plasmatiques. Les propriétés physiologiques de l'albumine comprennent notamment le maintien de la pression colloïdo-osmotique et le transport de composés endogènes et exogènes, tels les acides gras, les ions métalliques, les produits médicinaux et les métabolites, jouant ainsi un rôle dans le transport et l'efficacité des produits médicinaux, la détoxification et la protection antioxydante [Quinlan *et al.*, 2005].

7.2 Pharmacocinétique

Selon un guide sur les caractéristiques essentielles des solutions d'albumine humaine publié par l'EMA [EMA, 2012], la réserve d'albumine totale échangeable est habituellement de 4 g/kg à 5 g/kg de poids corporel, dont 40 % à 45 % est situé dans le milieu intravasculaire et 55 % à 60 % dans le milieu extravasculaire. Une augmentation de la perméabilité capillaire

modifiera la cinétique de l'albumine et une distribution anormale pourrait survenir lors de certaines conditions, telles des brûlures sévères ou un choc septique.

La demi-vie moyenne de l'albumine est d'environ 19 jours. L'équilibre entre la synthèse de l'albumine par les polysomes hépatiques et sa dégradation principalement effectuée par les protéases lysosomales est généralement assuré par une régulation rétroactive [EMA, 2012; Quinlan *et al.*, 2005].

Moins de 10 % de l'albumine perfusée chez des sujets sains quitte le milieu intravasculaire dans les deux heures suivant la perfusion. L'effet sur le volume plasmatique varie considérablement : l'augmentation du volume plasmatique peut durer plusieurs heures chez certains patients, tandis qu'une quantité importante d'albumine peut quitter l'espace vasculaire à un rythme imprévisible chez des sujets gravement malades [EMA, 2012].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

8.1 Efficacité et innocuité de Plasbumin^{MD}-25

Une seule étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de Plasbumin^{MD}-25 chez des patients avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe a été repérée lors de la recherche documentaire.

L'administration de solution d'albumine pour traiter l'atteinte pulmonaire aigüe

Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique et à double-insu a évalué l'effet du furosémide en association avec une solution d'albumine 25 % (Plasbumin^{MD}-25, Grifols) ou un placebo chez 40 patients hypoprotéïnémiques (< 6,0 g/dl) avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe sous ventilation mécanique. Le paramètre d'évaluation primaire était le changement de l'oxygénation sur une période de 24 heures. Les patients ayant reçu de l'albumine ont eu une augmentation de leur paramètre d'oxygénation comparativement aux patients ayant reçu le placebo (changement moyen du ratio P_{aO_2}/F_{iO_2} de +43 mmHg contre -24 mmHg; $p < 0,05$)⁴⁷. Les auteurs ont conclu que la combinaison du furosémide et de l'albumine chez des patients hypoprotéïnémiques avec atteinte pulmonaire aigüe ou syndrome de détresse respiratoire aigüe améliore l'oxygénation par un mécanisme qui nécessite un examen plus approfondi [Martin *et al.*, 2005].

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Selon la monographie, l'albumine entraîne rarement des réactions indésirables. Les réactions qui surviennent peuvent être de nature allergique ou résulter d'une hyperprotéïnémie attribuable à l'administration d'une quantité excessive d'albumine. Les réactions allergiques comprennent l'urticaire, les frissons et la fièvre, ainsi que des altérations de la respiration, du pouls et de la tension artérielle. Le risque de réaction anaphylactique associé à l'administration d'albumine est considéré extrêmement faible [Grifols Canada, 2015].

Interactions médicamenteuses

Plasbumin^{MD}-25 est compatible avec les solutions isotoniques standards de glucides et d'électrolytes destinées à l'administration intraveineuse. Il ne doit pas être mélangé avec les hydrolysats de protéines ni les solutions d'acides aminés ou celles contenant de l'alcool. Il

⁴⁷ P_{aO_2}/F_{iO_2} : Pression partielle artérielle en oxygène/Fraction inspirée en oxygène

ne doit pas non plus être mélangé avec le sang entier, les globules rouges concentrés ni d'autres produits médicaux [Grifols Canada, 2015].

8.2 Efficacité et innocuité des solutions d'albumine

Les solutions d'albumines sont utilisées pour traiter les patients gravement malades depuis les années 1940. Le bénéfice clinique d'utiliser ces solutions chez certains de ces patients demeure néanmoins grandement controversé [Vincent *et al.*, 2014], notamment en raison d'une revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 qui a rapporté une mortalité accrue chez les patients gravement malades ayant reçu une solution d'albumine [Cochrane Injuries Group, 1998].

Dans la présente section, l'utilisation de solution d'albumine sera abordée dans le contexte clinique des patients gravement malades atteints d'hypovolémie, de brûlures, d'hypoalbuminémie, de septicémie sévère ainsi que des patients sous hémodialyse atteints d'hypotension ou présentant une atteinte pulmonaire aigüe. Précisons que l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine 25 % dans le traitement des maladies hépatiques ne seront pas abordées puisque plusieurs organisations internationales ont publié des lignes directrices sur la prise en charge des ascites, de la péritonite bactérienne spontanée et du syndrome hépatorénal (voir la section 3.5.1).

8.2.1 L'administration de solution d'albumine chez les patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie

La revue systématique du Cochrane Injuries Group Albumin Reviews publiée en 1998 visait à évaluer les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades ayant une hypovolémie causée par une blessure ou une chirurgie, des brûlures ou une hypoalbuminémie. Trente études randomisées et contrôlées menées auprès de 1 419 patients ont été considérées dans la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,46 (intervalle de confiance à 95 % [IC95%] : 0,97 à 2,22) pour les patients avec hypovolémie, de 2,40 (IC95 % : 1,11 à 5,19) pour les patients avec brûlures et de 1,69 (IC95 % : 1,07 à 2,67) pour les patients avec hypoalbuminémie. Le risque global était de 1,68 (IC95 % : 1,26 à 2,23). Les auteurs ont conclu que ces résultats devaient être interprétés avec précaution en raison des petites tailles d'échantillons et du faible nombre de décès survenus dans les études retenues. Ils ont tout de même souligné que l'utilisation d'albumine humaine ne devrait pas être faite à l'extérieur du contexte d'études randomisées et contrôlées [Cochrane Injuries Group, 1998].

Différents résultats ont été obtenus par Wilkes et Navickis [2001] qui ont également réalisé une méta-analyse du risque relatif de décès associé à l'administration d'albumine humaine chez une plus grande population de patients. En fait, la sélection des études n'a pas été restreinte selon l'indication clinique de l'albumine. Cinquante-cinq études randomisées et contrôlées menées auprès de 3 504 nouveau-nés à haut risque et patients ayant notamment subi une chirurgie, un traumatisme, des brûlures, une hypoalbuminémie, une ascite ou autres ont été retenues dans cette méta-analyse. Le risque relatif global de mortalité était de 1,11 (IC95 % : 0,95 à 1,28). Les auteurs ont conclu que leurs résultats allaient modérer les préoccupations d'innocuité de l'albumine. Néanmoins, ils ont précisé que des études randomisées, contrôlées, à double insu et de puissance adéquate seraient nécessaires pour éclaircir les doutes concernant l'efficacité de l'albumine dans certaines situations cliniques et populations de patients [Wilkes et Navickis, 2001].

Afin de résoudre cette incohérence, une première grande étude randomisée, contrôlée, multicentrique et à double-insu a été réalisée pour comparer l'effet de la réanimation liquidienne avec une solution d'albumine 4 % comparativement à une solution saline 0,9 %. L'étude SAFE⁴⁸ a été réalisée dans 16 hôpitaux académiques tertiaires en Australie et en Nouvelle-Zélande. Les patients admis aux soins intensifs de l'un de ces hôpitaux étaient admissibles s'ils étaient âgés de 18 ans et plus et nécessitaient l'administration de fluide pour maintenir ou augmenter leur volume intravasculaire. Toutefois, les patients admis aux soins intensifs après une chirurgie cardiaque, après une transplantation hépatique ou pour le traitement de brûlures étaient exclus. Parmi les 6 997 patients randomisés, 3 497 patients ont été assignés à recevoir une solution d'albumine 4 % (Albumex^{MD}, CSL Behring) et 3 500 patients ont été assignés à recevoir une solution normale saline. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité (toutes causes confondues) dans les 28 jours suivant la randomisation. Le risque relatif de mortalité chez les patients ayant reçu la solution d'albumine comparativement à ceux ayant reçu la solution saline était de 0,99 (IC95 % : 0,91 à 1,09; p = 0,87). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour la proportion de patients avec un syndrome de défaillance multiviscérale, la durée moyenne du séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital ainsi que le nombre de jours de ventilation mécanique et de thérapie de remplacement rénal [Finfer *et al.*, 2004]. La concentration d'albumine sérique de référence (≤ 25 g/l ou > 25 g/l) n'a pas influencé ces paramètres [Finfer *et al.*, 2006]. Les auteurs ont conclu que l'albumine humaine 4 % et la solution saline 0,9 % sont des traitements équivalents pour la réanimation liquidienne chez une population hétérogène de patients admis aux unités de soins intensifs [Finfer *et al.*, 2004].

Or, des analyses de sous-groupes de l'étude SAFE ont d'une part révélé que le risque relatif de mortalité chez les patients atteints d'un traumatisme était plus élevé s'ils avaient reçu une solution d'albumine comparativement à une solution saline (1,36 contre 0,96; p = 0,04). D'autre part, la comparaison du risque relatif de mortalité des patients atteints de septicémie sévère avec celui des patients sans septicémie sévère a démontré une tendance favorisant le groupe albumine. Selon les auteurs, ces résultats doivent être interprétés avec précautions puisque ces analyses de sous-groupes n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence [Finfer *et al.*, 2004]. Néanmoins, la signification potentielle des résultats obtenus chez les patients atteints d'un traumatisme a mené les investigateurs à réaliser une étude de suivi *post hoc*, dans le but de comparer la mortalité et les fonctions neurologiques 24 mois après la randomisation des patients avec une lésion cérébrale traumatique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était plus élevé comparativement aux patients ayant reçu une solution saline (1,63, IC95 % : 1,17 à 2,26; p = 0,003). Cette différence était principalement causée par une mortalité accrue chez les patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère du groupe albumine. Les auteurs ont donc conclu qu'une solution saline est préférable à une solution d'albumine pour la réanimation liquidienne de patients atteints d'une lésion cérébrale traumatique sévère [Myburgh *et al.*, 2007].

La revue systématique Cochrane initialement publiée en 1998 sur les effets de l'administration d'albumine humaine chez des patients gravement malades avec une hypovolémie, des brûlures ou une hypoalbuminémie a été mise à jour à trois reprises depuis la publication de l'étude SAFE. Trente-huit études randomisées et contrôlées menées auprès

⁴⁸ The Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) study.

de 10 842 patients ont été considérées lors de la méta-analyse de la mortalité, toutes causes confondues, dans la dernière version de cette revue systématique publiée en 2011. Précisons que les études menées auprès de patients recevant de l'albumine préopératoire, pour une hémodilution ou pendant une paracentèse ont été exclues. Le risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine était de 1,02 (IC95% : 0,92 à 1,13) pour les patients avec hypovolémie, de 2,93 (IC95 % : 1,28 à 6,72) pour les patients avec brûlures, de 1,26 (IC95 % : 0,84 à 1,88) pour les patients avec hypoalbuminémie, tandis qu'il était de 1,05 (IC95 % : 0,95 à 1,16) pour l'ensemble de ces patients. Notons que les résultats de l'étude SAFE comptaient pour plus de 75 % dans le calcul du risque relatif de mortalité après l'administration de solution d'albumine chez des patients hypovolémiques. Les auteurs ont conclu qu'aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduit la mortalité chez les patients gravement malades avec une hypovolémie comparativement aux alternatives moins dispendieuses, telles une solution saline. De plus, aucune évidence n'a démontré que l'albumine réduise la mortalité chez les patients gravement malades avec des brûlures ou une hypoalbuminémie; la mortalité pourrait plutôt être augmentée. La possibilité que l'albumine soit indiquée chez une population sélectionnée de patients gravement malades demeure incertaine. Les auteurs ont donc réitéré leur suggestion que l'albumine humaine soit seulement utilisée dans le contexte d'études randomisées et contrôlées à double insu et de puissance adéquate [Roberts *et al.*, 2011].

L'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne

Une seconde revue systématique Cochrane, initialement publiée en 1997 et mise à jour en 2013, a comparé l'effet des colloïdes comparativement aux cristalloïdes pour la réanimation liquidienne de patients gravement malades. Les études menées auprès de femmes enceintes et de nouveau-nés étaient notamment exclues. Parmi les 78 études randomisées et contrôlées retenues, 24 études menées auprès de 9 920 patients présentaient des données de mortalité chez des patients ayant reçu de l'albumine ou une solution de protéines plasmatiques. Le risque relatif de mortalité de ces patients était de 1,01 (IC95% : 0,93 à 1,10) comparativement aux patients ayant reçu des cristalloïdes. Notons que les résultats de l'étude SAFE ont principalement contribué au calcul de ce risque. Les auteurs ont conclu que les études randomisées et contrôlées n'ont pas démontré que les colloïdes réduisent le risque de mortalité comparativement aux cristalloïdes chez les patients avec traumatisme, brûlures ou après une chirurgie [Perel *et al.*, 2013].

8.2.2 L'administration de solution d'albumine chez les patients atteints de septicémie sévère

La population adulte

Afin d'éclaircir si l'administration de solution d'albumine pouvait être bénéfique pour les patients atteints de septicémie sévère, une étude randomisée à double insu, contrôlée, multicentrique et ouverte (l'étude ALBIOS⁴⁹) a été réalisée auprès de patients admis dans 100 unités de soins intensifs. Les patients ont été randomisés pour recevoir une solution d'albumine 20 % et de cristalloïde (groupe albumine, n = 910) ou seulement une solution de cristalloïde (groupe cristalloïde, n = 908). Les patients du groupe albumine ont reçu 300 ml d'albumine 20 % après la randomisation, puis une dose quotidienne pour maintenir un niveau sérique d'albumine égal ou supérieur à 30 g/l du jour 1 au jour 28 ou au congé de l'unité de soins intensifs s'il précédait le jour 28. Le paramètre d'efficacité primaire était la mortalité, toutes causes confondues, 28 jours après la randomisation. Le risque relatif de décès dans le groupe albumine au jour 28 était de 1,00 (IC95% : 0,87 à 1,14; p = 0,94).

⁴⁹ ALBIOS : Albumin Italian Outcome Sepsis

Aucune différence significative n'a été observée pour la mortalité à 90 jours, le nombre de patients avec défaillance multiviscérale et leur niveau d'atteinte ainsi que les durées de séjour à l'unité de soins intensifs et à l'hôpital. Soulignons tout de même qu'au cours des sept premiers jours, les patients du groupe albumine avaient un pouls cardiaque plus faible ($p = 0,002$), une pression moyenne artérielle plus élevée ($p = 0,03$) ainsi qu'un équilibre net liquidien quotidien plus faible ($p < 0,001$) comparativement aux patients du groupe cristalloïde. Les auteurs ont conclu que l'ajout d'une solution d'albumine à un cristalloïde pour corriger l'hypoalbuminémie chez des patients atteints de septicémie sévère au cours d'un séjour aux soins intensifs ne procure pas de bénéfice de survie à 28 jours ou à 90 jours comparativement à un traitement de cristalloïde seul, et ce, malgré l'amélioration de certains paramètres hémodynamiques [Caironi *et al.*, 2014].

Après la publication de l'étude ALBIOS, Patel et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une revue systématique avec méta-analyse pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des solutions d'albumine pour l'expansion et la réanimation liquidienne chez les adultes gravement malades atteints de septicémie (avec ou sans amélioration de l'hypoalbuminémie de référence). Les données de mortalité toutes causes confondues étaient disponibles pour 16 études randomisées menées auprès de 4 190 patients atteints de septicémie, de septicémie sévère ou de choc septique. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu une solution d'albumine était similaire à celui des patients ayant reçu un contrôle (autres colloïdes ou cristalloïdes) (0,94, IC95% : 0,87 à 1,01; $p = 0,11$). Même si les solutions d'albumines semblent sécuritaires, elles ne réduisent pas la mortalité, toutes causes confondues. Les auteurs ont donc conclu que leur analyse n'appuie pas une recommandation de leur utilisation chez les patients atteints de septicémie [Patel *et al.*, 2014].

La population pédiatrique

Une étude contrôlée, randomisée et multicentrique (l'étude FEAST⁵⁰) visait à évaluer la pratique de réanimation liquidienne avec une solution saline ou une solution d'albumine comparativement à aucun bolus liquidien chez des enfants africains atteints de maladies fébriles sévères. Le comité de surveillance des données et de la sécurité de cette étude a recommandé d'arrêter le recrutement de patients après que 3 141 patients aient été recrutés en raison d'une mortalité accrue dans les groupes de patients recevant des bolus liquidien : la mortalité à 48 heures était de 10,6 % pour le groupe albumine, 10,5 % pour le groupe salin et de 7,3 % pour le groupe sans bolus liquidien. Le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus d'albumine était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,44, IC95% : 1,09 à 1,90; $p = 0,01$), tandis qu'aucune différence de mortalité n'a été observée pour les patients ayant reçu un bolus d'albumine comparativement à ceux ayant reçu un bolus de salin (1,01, IC95% : 0,78 à 1,29; $p = 0,96$). De plus, le risque relatif de mortalité des patients ayant reçu un bolus (c.à.d. un bolus d'albumine ou un autre bolus) était supérieur à celui des patients n'ayant pas reçu de bolus (1,45, IC95% : 1,13 à 1,86; $p = 0,003$) [Maitland *et al.*, 2011]. Cette mortalité accrue dans les groupes ayant reçu un bolus a été observée pour tous les sous-groupes d'enfants et serait attribuable au collapsus cardiovasculaire plutôt qu'à une surcharge volémique. Les auteurs ont suggéré que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre la pathophysiologie du choc et son traitement, ainsi que les mécanismes par lesquels la réanimation liquidienne est associée à une mortalité accrue chez les enfants africains [Maitland *et al.*, 2013].

⁵⁰ FEAST : Fluid Expansion as Supportive Therapy

8.2.3 L'administration de solution d'albumine pour traiter l'hypotension chez des patients sous hémodialyse

Fortin et ses collaborateurs ont réalisé une revue systématique Cochrane [2010] pour comparer l'effet de l'expansion plasmatique avec une solution d'albumine seule ou en association avec un cristalloïde ou un colloïde non protéique dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse. Une seule étude contrôlée, randomisée et à double insu comparant une solution d'albumine 5 % à une solution saline a été identifiée dans cette revue. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation primaire, le pourcentage de la cible d'ultrafiltration atteinte, ni pour 11 des 12 paramètres secondaires d'évaluation. Seule l'administration de solution saline supplémentaire était inférieure dans le groupe albumine comparativement au groupe salin (16 % contre 65 %; $p = 0,04$). Les auteurs de cette revue systématique ont conclu que les données des études randomisées ou contrôlées sont insuffisantes pour appuyer l'hypothèse que l'administration d'albumine procure un avantage thérapeutique comparativement aux cristalloïdes et les colloïdes non protéiques dans le traitement de l'hypotension des patients sous hémodialyse. Par ailleurs, étant donné le coût et la rareté relative de l'albumine comparativement à une solution saline, les auteurs considèrent que cette dernière devrait être considérée comme traitement de première intention dans le traitement de l'hypotension intradialytique chez des patients sous hémodialyse [Fortin *et al.*, 2010].

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

Trois solutions d'albumine humaine 25 % figurent actuellement sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, soit Alburex^{MD} 25 (CSL Behring), Albutein^{MD} 25 % (Grifols Canada) et Plasbumin^{MD}-25 (Grifols Canada), tandis que la solution d'albumine Octalbin 25 % (Octapharma Canada) est en cours d'évaluation pour être ajoutée à cette liste.

Les principales caractéristiques de ces solutions d'albumine humaine sont présentées dans le tableau 2. Les monographies de produit d'Albutein^{MD} 25 % et de Plasbumin^{MD}-25 présentent des précisions sur les indications et l'utilisation clinique. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'efficacité et l'innocuité de ces produits dans le contexte de la majorité de ces indications et utilisations cliniques n'a été repérée lors de la recherche documentaire de l'INESSS. Par ailleurs, Octalbin 25 % est le seul produit qui se conserve jusqu'à une température de 25°C, tandis que les trois autres produits se conservent jusqu'à une température de 30°C.

Tableau 2 Caractéristiques des trois solutions d'albumine humaine 25 % présentement inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et d'Octalbin 25 %

CARACTÉRISTIQUES	ALBUREX ^{MD} 25	ALBUTEIN ^{MD} 25 %	PLASBUMIN ^{MD} -25	OCTALBIN 25
Fabricants	[CSL Behring Canada]	[Grifols Canada]	[Grifols Canada]	[Octapharma Canada]
Indications	Restauration et maintien du volume sanguin, état de choc, brûlures, hypoprotéinémie	Hypovolémie, circulation extracorporelle, syndrome néphrotique aigu, hypoalbuminémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, prévention de l'hypovolémie centrale après une paracentèse réalisée pour traiter une ascite d'origine cirrhotique	Restauration et entretien du volume sanguin, choc hypovolémique, brûlures, hypoprotéinémie, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, circulation extracorporelle, insuffisance hépatique aigüe, maladie hémolytique du nouveau-né et autres	Restauration et entretien du volume sanguin
Albumine humaine	≥ 96 %	■*	≥ 96 %	≥ 96 %
Stabilisants	N-acétyltryptophanate de sodium, caprylate de sodium	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g de protéine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g de protéine)	Caprylate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine), acétyltryptophanate de sodium (0,08 mmol/g d'albumine)	N-acétyl-DL-tryptophane (maximum de 21 mmol/l), Acide caprylique (maximum de 21 mmol/l)
Substances tampons	Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium	s.o.	s.o.	■**
Teneur en sodium	140 mmol/l	130 à 160 mEq/l	130 à 160 mEq/l	142,5 à 157,5 mmol/l
Teneur en aluminium	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l	< 200 µg/l
Teneur en potassium	< 2 mmol/l	s.o.	s.o.	< 2,0 mmol/l
pH	6,4 à 7,4	6,3 à 7,3	6,4 à 7,4	■ à ■**
Méthodes d'inactivation des pathogènes	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation	1. Fractionnement à l'éthanol 2. Pasteurisation
Taille des flacons	50 ml, 100 ml	50 ml, 100 ml	100 ml	50 ml, 100 ml
Température et durée de conservation	2°C à 30°C, 3 ans	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	maximum 30°C (ne doit pas être congelé), n.d.	2°C à 25°C, n.d.

Sources : Monographie des produits [CSL Behring Canada, 2016; Grifols Canada, 2015; Grifols Canada, 2013; Octapharma Canada, 2012]

Abréviation : n.d. : non disponible; s.o. : sans objet; *

**

10 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Plasbumin^{MD}-25

La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

RÉFÉRENCES

- ACMTS. Albumin versus Synthetic Plasma Volume Expanders: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines for Use. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Health Technology Inquiry Service.; 2010. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/l0178_plasma_protein_products_htis-2.pdf.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology 1996;23(1):164-76.
- BCPBCO. Guidelines for Albumin Use in Adults in British Columbia BC Provincial Blood Coordinating Office; 2007. Disponible à : http://pbco.ca/images/Blood_Products/Albumin/Guidelines_for_Albumin_use_in_BC_2007.pdf.
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370(15):1412-21.
- Cochrane Injuries Group. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Bmj 1998;317(7153):235-40.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit: Alburex^{MD} 5 et Alburex^{MD} 25. Albumine (humaine) USP. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2016. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Alburex/FR/Alburex-Monographie-de-produit.pdf>.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
- EASL. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol 2010;53(3):397-417.
- EMA. Guideline on core SmPC for human albumin solution. EMA/CHMP/BPWP/494462/2011 rev.3. London, UK : European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. Disponible à : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129278.pdf.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350(22):2247-56.
- Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, Neal B, Norton R. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. Bmj 2006;333(7577):1044.
- Ford N, Hargreaves S, Shanks L. Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(8):e43953.

- Fortin PM, Bassett K, Musini VM. Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 2010;
- GMA. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin - Revised. Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. *Transfus Med Hemother* 2016;43(3):223-32.
- Goldwasser P et Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):693-703.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Plabumin^{MD}-25. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2015.
- Grifols Canada. Monographie de produit: Albutein^{MD} 25 %. Albumine humaine à 25 %, USP. Mississauga, ON : Grifols Canada Ltée; 2013.
- Maitland K, George EC, Evans JA, Kiguli S, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med* 2013;11:68.
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364(26):2483-95.
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33(8):1681-7.
- Moore KP et Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
- Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007;357(9):874-84.
- NICE. IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital. National Clinical Guideline Centre. 2016/01/08 éd. London, UK : National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines; 2015. Dec Hospital. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26741016>.
- NICE. Intravenous Fluid Therapy: Intravenous Fluid Therapy in Adults in Hospital: National Clinical Guideline Center (UK). 2014/10/24 éd. London, UK : National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. Dec. Disponible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340240>.
- NPPEAG. Clinical Guidelines for Human Albumin Use. Developed for Scotland by the National Plasma Product Expert Advisory Group Scottish National Blood Transfusion Service, National Services Scotland; 2010. Disponible à : <http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/ClinGuidelinesHumanAlbuminJune2012.pdf>.
- Octapharma Canada. Monographie de produit: Octalbin 25 %. Albumine (humain), 250 mg/ml. Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2012.
- Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Bmj* 2014;349:g4561.

- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD000567.
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211-9.
- Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD001208.
- RROCS. Recommandations en matière d'administration d'albumine en Ontario. Réseau régional ontarien de coordination du sang; 2012. Disponible à : <http://www.transfusionontario.org/media/AlbuminGuidelines201200821FrFeb0813.pdf>.
- Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: Update 2012. Practice Guideline. American Association for the Study of Liver Diseases; 2012. Disponible à : http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/adultascitesenhanced.pdf.
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-34.
- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care* 2014;18(4):231.
- Wilkes MM et Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(3):149-64.

ADVATE^{MD} – FACTEUR VIII DE COAGULATION RECOMBINANT SANS PROTÉINE PLASMATIQUE AJOUTÉE

Avis d'évaluation publié le : 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Advate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant sans protéine plasmatique ajoutée) est indiqué pour :

- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);
- la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;
- la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.

Efficacité

- Le traitement prophylactique a permis de réduire les épisodes hémorragiques.
- L'administration d'une ou deux perfusions d'Advate^{MC} a permis de contrôler 88 % à 93 % des épisodes hémorragiques. Son efficacité de traitement a été jugée excellente à bonne dans 79 % à 98 % de ces épisodes.
- L'efficacité périopératoire a été jugée excellente ou bonne pour la totalité des chirurgies.

Innocuité

Les effets indésirables graves reliés à Advate^{MC} dans les études cliniques étaient des maux de tête et de la fièvre. Une revue avec méta-analyse des études de surveillance de l'innocuité post-autorisation a révélé cinq effets indésirables graves reliés à Advate^{MC} :

- deux réactions d'hypersensibilité;
- une hémorragie cérébrale;
- une anémie accompagnée d'une fonction hépatique anormale;
- de l'anxiété.

Deux études cliniques ont relevé chacune un faible titre d'inhibiteurs. Une étude a révélé le développement d'inhibiteurs chez 27,8 % des patients non préalablement traités et 29,7 % des patients minimalement traités. La revue des études PASS a rapporté qu'un seul patient sur 799 préalablement traité durant plus de 150 jours a développé des inhibiteurs.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Advate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Canada (Baxalta Canada Corporation)

Dénomination commune; forme et teneur : Octocog Alfa; poudre pour solution injectable (250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/flacon)

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 31 juillet 2006

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 21 avril 2015

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 2365944; 500 UI : 2365952; 1 000 UI : 2284154; 1 500 UI : 2284162; 2 000 UI : 2313111; 3 000 UI : 2337193

Date de commercialisation du produit au Canada :

- 250 UI 16 janvier 2012
- 500 UI 5 mars 2012
- 1 000 UI 6 octobre 2006
- 1 500 UI 6 octobre 2006
- 2 000 UI 4 septembre 2008
- 3 000 UI 5 janvier 2010

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Advate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant [FAHr] sans protéine plasmatique ajoutée⁵¹) se présente sous forme de poudre lyophilisée, apyrogène et stérile à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique contenant nominaleme nt 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 unités internationales (UI). Les formats de 250 et 500 UI sont accompagnés de 2 ml d'eau stérile pour la reconstitution et les formats de 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI et 3 000 UI sont accompagnés de 5 ml d'eau stérile pour la reconstitution. Le tableau 1 présente les différents formats d'Advate^{MC} ainsi que la concentration finale du produit une fois reconstitué [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 1 Concentration en facteur VIII recombinant obtenu après la reconstitution d'Advate^{MC}

FORMATS, UI	VOLUME D'EAU STÉRILE POUR LA RECONSTITUTION, ml	CONCENTRATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ, UI/ml
250	2	125
500	2	250
1 000	5	200
1 500	5	300
2 000	5	400
3 000	5	600

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : ml : millilitres; UI : unités internationales.

Lorsqu'il est reconstitué avec le volume approprié de diluant, il contient les stabilisants, ingrédients non médicinaux ou excipients selon les quantités indiquées au tableau 2.

⁵¹ Advate^{MC} est qualifié de facteur antihémophilique recombinant non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA) dans la monographie de produit [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 2 Concentration finale des autres composants d'Advate^{MC}

COMPOSANTS	CONCENTRATION SELON LE VOLUME DE DILUANT	
	5 ml	2 ml
Mannitol (% [p/v])	3,2	8
α , α -tréhalose (% [p/v])	0,8	2
Chlorure de sodium (mM)	90	225
Histidine (mM)	10	25
Tris-(hydroxyméthyl) aminométhane (mM)	10	25
Chlorure de calcium (mM)	1,7	4,2
Polysorbate 80 (% [p/v])	0,01	0,025
Glutathion réduit (mg/ml)	0,08	0,2

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : mg/ml : milligrammes par millilitre; mM : millimolaire; p/v : proportion en poids/volume.

Le facteur de von Willebrand (FVW) recombinant est associé au FAHr et aide à le stabiliser en culture. Le produit final ne contient pas plus de 2 ng de FVW par unité internationale de FAHr [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} pour reconstitution avec le dispositif Baxject II est offert dans une boîte contenant de l'eau stérile pour injection USP, un dispositif Baxject II, une seringue stérile de 10 ml, un tampon d'alcool stérile et un pansement. Advate^{MC}, dans un dispositif BAXJECT III, est offert dans une boîte contenant une seringue stérile de 10 ml, un tampon d'alcool stérile et un pansement. De plus, tant pour l'emballage avec un dispositif Baxject II que Baxject III, la boîte d'Advate^{MC} à 5 ml contient un ensemble de perfusion et la boîte d'Advate^{MC} à 2 ml contient un ensemble de perfusion de microdiamètre [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} et ses composants n'ont pas été en contact avec du caoutchouc naturel et ne contiennent aucun latex⁵².

2.2 Origine du produit

Advate^{MC} est une glycoprotéine dimérique synthétisée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire d'ovaires de hamster de Chine (CHO, de l'anglais *chinese hamster ovary*). En culture, cette lignée cellulaire co-exprime le FAHr et le FvW dans le milieu de culture. Les modifications post-traductionnelles d'Advate^{MC} sont similaires au facteur VIII dérivé du plasma [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} est produit en Suisse et le processus de fabrication n'utilise aucune matière première humaine ou animale [Baxalta Canada Corporation., 2015].

⁵² Information transmise par le fabricant le 14 février 2017.

3 INDICATION

3.1 Indication

Advate^{MC} est indiqué « pour :

- la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);
- la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;
- la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A. » [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} peut être utile pour traiter les patients chez lesquels des inhibiteurs du facteur VIII ont été détectés à une concentration n'excédant pas 10 unités Bethesda (BU, de l'anglais *Bethesda Unit*) par ml. Cependant, pour les patients chez qui un inhibiteur du facteur VIII a été détecté ou est soupçonné, il faut surveiller fréquemment le taux plasmatique du facteur VIII et ajuster la dose d'Advate^{MC} en conséquence [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Advate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Baxalta Canada Corporation., 2015].

3.1.1 Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité d'Advate^{MC} chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On n'a pas effectué d'études de reproduction animale avec Advate^{MC}. On ne sait pas si Advate^{MC} entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et les bienfaits éventuels pour chaque patiente avant de prescrire Advate^{MC}. Advate^{MC} ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas d'indication formelle [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Allaitement

Il n'existe aucune donnée relative à l'excrétion du médicament dans le lait humain. Comme pour bon nombre de médicament, l'administration d'Advate^{MC} devrait se faire avec précaution [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'Advate^{MC} chez les enfants âgés de moins de 16 ans sont similaires à celles chez les adultes. Chez les enfants, l'administration de doses plus fortes ou à des intervalles plus courts doit être considérée afin de tenir compte de la différence observée entre les adultes et les enfants quant à la récupération progressive et la demi-vie terminale. Des schémas posologiques distincts ont été établis pour les enfants âgés de moins de 6 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Gériatrie

On ne dispose pas suffisamment de données pour les adultes âgés de plus de 65 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Advate^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, au produit ou à l'un de ses composants, notamment aux protéines de souris ou de hamster [Baxalta Canada Corporation., 2015].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il se trouve entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas). L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays⁵³.

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 16, section 9). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B⁵⁴, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

En ce qui a trait à l'homologation d'Advate^{MC}, les positions des agences réglementaires sont présentées au tableau 3.

⁵³ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

⁵⁴ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ⁵⁵ (6 octobre 2006)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ prévention et maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ prise en charge périopératoire.
FDA ⁵⁶ (25 juillet 2003)	Chez les adultes et les enfants (0 à 16 ans) atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ contrôle et prévention des épisodes de saignements; ▪ prise en charge périopératoire; ▪ prophylaxie de routine afin de prévenir ou réduire la fréquence des épisodes de saignements.
EMA ⁵⁷ (3 février 2004)	Traitement en prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A. Advate ^{MC} est indiqué pour tous les groupes d'âge.

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

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

Par ailleurs, aucune recommandation claire n'a été émise par ce groupe de travail à savoir si tous les patients devraient demeurer sous prophylaxie lorsqu'ils atteignent l'âge adulte [Srivastava *et al.*, 2013].

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

⁵⁵ Santé Canada. Recherche sur les avis de conformité [site Web], accessible à : <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/index-fra.jsp> (consulté le 28 février 2017).

⁵⁶ Food and Drugs Administration (FDA). Advate [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Accessible à, <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm089071.htm> (consulté le 28 février 2017).

⁵⁷ European Medicines Agency (EMA). Advate [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2015, accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000520/human_med_000630.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 28 février 2017).

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les procédés de culture cellulaire et de purification employés pour la fabrication d'Advate^{MC} n'utilisent aucun additif d'origine humaine ou animale. Le processus de fabrication inclut une étape spéciale d'inactivation virale par solvant-détergent entre les étapes de chromatographie sur colonne cationique et sur colonne anionique [Baxalta Canada Corporation., 2015]. Les données de réduction de charge virale sont présentées au tableau 4⁵⁸.

Tableau 4 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Advate^{MC}

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■

[REDACTED]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Advate^{MC} doit être conservé sous forme de poudre au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C. Advate^{MC} peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant un maximum de 6 mois ou jusqu'à la date de péremption, selon la première occurrence [Baxalta Canada Corporation., 2015].

La photostabilité de la solution reconstituée d'Advate^{MC} est acceptable dans les conditions d'exposition à la lumière visible et aux rayonnements ultraviolets normalement présentes dans les milieux cliniques [Baxalta Canada Corporation., 2015].

5.2 Enjeu d'entreposage

Advate^{MC} ne contient aucun agent de conservation. Après son entreposage à la température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur [Baxalta Canada Corporation., 2015].

⁵⁸ Communication écrite du fabricant (6 mars 2017)

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Advate^{MC} doit être administré par voie intraveineuse. La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité du saignement ainsi que de l'état clinique du patient. Le nombre et la fréquence des perfusions doivent être ajustés en fonction de la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation., 2015].

L'augmentation maximale prévue du taux de facteur VIII *in vivo*, exprimée en UI/dl de plasma ou en pourcentage de la normale, peut être estimée en multipliant par 2 la dose administrée par kilogramme de poids corporel (UI/kg) [Baxalta Canada Corporation., 2015].

$$\begin{array}{l} \text{UI/dl} \\ \text{(ou \% de la normale)} \end{array} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg}$$

Prophylaxie

Une dose de facteur VIII variant entre 20 UI et 40 UI par kg de poids corporel peut être utilisée à tous les deux jours, soit de trois à quatre fois par semaine. Autrement, on peut administrer Advate^{MC} tous les trois jours pour maintenir le niveau minimal de facteur VIII supérieur ou égal à 1 %. La dose exacte doit être ajustée en fonction de la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Chez les patients âgés de moins de 6 ans, il est recommandé d'avoir recours à des doses de facteur VIII variant entre 25 UI et 50 UI par kg de poids corporel trois à quatre fois par semaine. La dose exacte doit être déterminée en fonction de l'état clinique du patient et du taux de récupération *in vivo* du facteur VIII et de la demi-vie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Les tableaux 5 et 6 présentent le schéma posologique d'Advate^{MC} pour le traitement et la maîtrise des saignements et pour la prise en charge périopératoire. Une surveillance étroite du traitement est particulièrement importante lors d'une chirurgie majeure ou d'une hémorragie menaçant le pronostic vital [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 5 Posologie pour le traitement et la maîtrise des épisodes de saignements

GRAVITÉ DU SAIGNEMENT	TAUX MAXIMAL DE FACTEUR VIII REQUIS APRÈS LA PERFUSION (% OU UI/dl)	INTERVALLE POSOLOGIQUE SELON L'ÂGE* (HEURES)	DURÉE DE TRAITEMENT
Début d'hémarthrose ou d'hémorragie musculaire ou buccale	20 à 40	≥ 6 ans : 12 à 24 < 6 ans : 8 à 24	1 à 3 jours, jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à la cicatrisation
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus importants	30 à 60	≥ 6 ans : 12 à 24 < 6 ans : 8 à 24	3 jours ou plus, jusqu'au soulagement de la douleur et à la disparition de l'incapacité
Hémorragie menaçant le pronostic vital (traumatisme crânien, hémorragie pharyngée, douleur abdominale grave)	60 à 100	≥ 6 ans : 8 à 24 < 6 ans : 6 à 12	Jusqu'à ce que l'hémorragie soit réprimée

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : UI/dl : unités internationales par décilitre

* Chez les enfants, la fréquence de perfusion a été ajustée afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants

Tableau 6 Posologie pour la prise en charge périopératoire

TYPE D'INTERVENTION	TAUX MAXIMAL DE FACTEUR VIII REQUIS APRÈS LA PERFUSION (% OU UI/dl)	FRÉQUENCE DE LA PERFUSION*
Intervention chirurgicale mineure, y compris l'extraction d'une dent	60 à 100	Une seule perfusion en bolus, suivie de la prise d'un antifibrinolytique oral pendant 5 à 7 jours (extraction d'une dent), administrée dans l'heure suivant l'intervention, est suffisante dans la plupart des cas.
Chirurgie majeure	80 à 120 (pré- et postopératoire)	Pour le traitement de substitution par bolus, répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures (6 à 24 heures chez les patients âgés de moins de 6 ans), selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie. Pour le traitement de substitution par perfusion continue, amorcer la perfusion à la dose de 4 à 5 UI/kg/h après l'administration de la dose de charge; surveiller les taux de facteur VIII au moins 1 fois par jour et modifier la vitesse de perfusion selon le taux requis de facteur VIII et le degré de cicatrisation de la plaie

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : UI/dl : unités internationales par décilitre

* Chez les enfants, la fréquence de perfusion a été ajustée afin de compenser pour la récupération corrigée et la demi-vie généralement accrues observées chez les adolescents et les adultes, comparativement aux nourrissons et aux enfants

Perfusion en bolus

Une dose d'Advate^{MC} doit être administrée sur une période d'au plus 5 minutes et à une vitesse de perfusion maximale de 10 ml/minute [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Perfusion continue

Les préparations d'Advate^{MC} ayant un contenu nominal de 3 000 UI, 2 000 UI, 1 500 UI, 1 000 UI et 500 UI par flacon conviennent à l'administration par perfusion continue [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Après l'administration d'une dose de charge pour augmenter le taux de facteur VIII entre 80 et 120 UI/dl, amorcer la perfusion d'Advate^{MC} à une vitesse de 4 UI/kg/h chez les patients âgés de plus de 12 ans et à une vitesse de 5 UI/kg/h chez les enfants âgés de 5 à 12 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

On doit utiliser un pousse-seringue libérant Advate^{MC} à une vitesse d'au moins 0,4 ml/heure ou une pompe de type CADD-1 (distributeur de médicament électronique) réglée à une vitesse d'au moins 1,5 ml/heure [Baxalta Canada Corporation., 2015].

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Advate^{MC} doit être reconstitué avec l'eau stérile pour injection fournie avec le produit. Après reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et dépourvue de particules étrangères. Lorsqu'il est reconstitué par l'ajout de l'eau stérile pour injection, on ne doit pas le diluer davantage. Il ne doit pas être réfrigéré une fois reconstitué. Il doit être administré à la température ambiante dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Il faut employer des seringues en plastique pour administrer Advate^{MC} parce que le facteur VIII a tendance à adhérer à la surface des seringues en verre.

Pour une perfusion continue, il est recommandé de remplacer la solution au moins toutes les 12 heures par une nouvelle solution fraîchement reconstituée afin de préserver la stérilité. On peut utiliser une tubulure à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyéthylène et ajouter 2 à 5 UI d'héparine par millilitre de produit reconstitué pour prévenir la thrombophlébite au point de perfusion.

L'administration d'Advate^{MC} par perfusion continue n'a pas été évaluée chez les enfants âgés de moins de 5 ans [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le rythme cardiaque doit être mesuré avant et pendant l'administration. Si le rythme cardiaque augmente de manière significative, la réduction de la vitesse de perfusion ou l'interruption momentanée de la perfusion permet habituellement de faire disparaître rapidement ce symptôme.

Bien que la posologie puisse être établie à partir de méthodes de calcul, il est fortement recommandé d'effectuer, dans la mesure du possible, les épreuves de laboratoire appropriées à intervalles réguliers afin de s'assurer que le taux cible de facteur VIII est atteint et maintenu.

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas la valeur cible ou si le saignement ne cesse pas après l'administration d'une dose adéquate, il y a alors lieu de soupçonner la présence d'un inhibiteur. Au moyen des méthodes de dosage appropriées, la présence d'un inhibiteur peut être confirmée et quantifiée en BU/ml (soit la quantité de facteur VIII

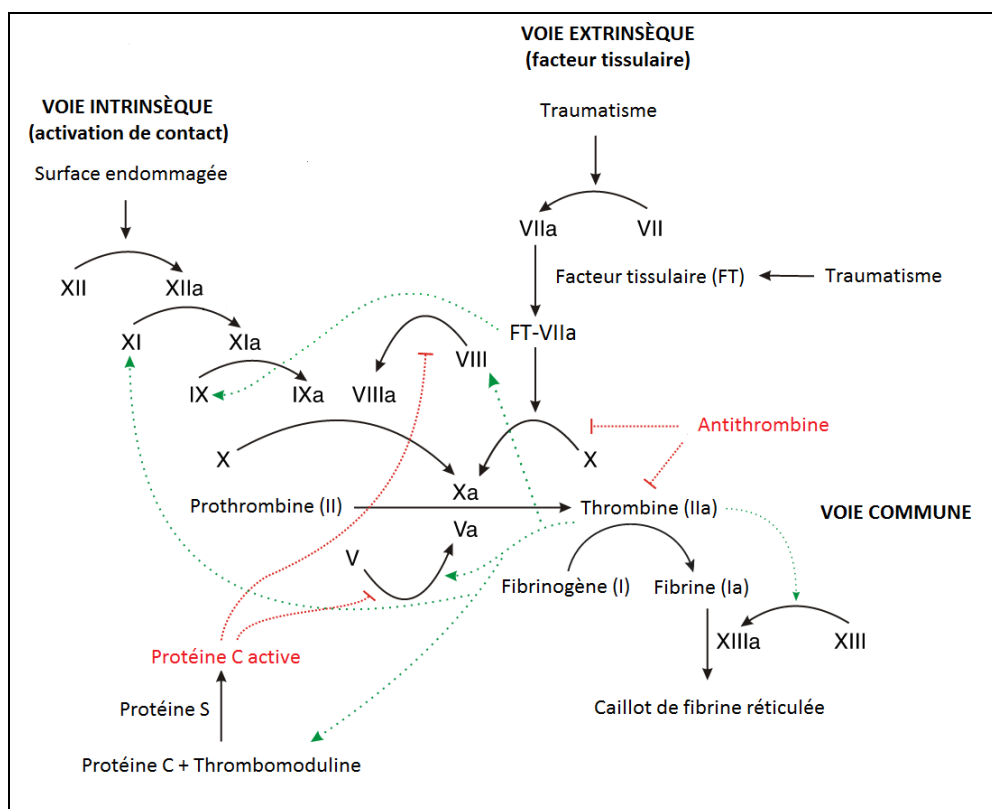
neutralisée par 1 ml de plasma du patient). Si le titre de l'inhibiteur est inférieur à 10 BU/ml, l'administration d'une quantité supplémentaire d'Advate^{MC} peut neutraliser l'inhibiteur. Par la suite, l'administration d'unités supplémentaires de facteur VIII devrait permettre d'obtenir la réponse prévue. Dans ces circonstances, il est nécessaire de surveiller étroitement le taux plasmatique de facteur VIII à l'aide des méthodes de dosage appropriées.

Si les titres d'inhibiteur sont supérieurs à 10 BU/ml, il peut être difficile ou impossible d'assurer l'hémostase avec Advate^{MC} en raison de la très forte dose requise. De plus, l'administration d'Advate^{MC} dans ces conditions risque d'entraîner une élévation du titre d'inhibiteurs à la suite d'une réponse anamnestic au facteur VIII. Chez ces patients, le traitement ou la prévention des hémorragies doit se faire à l'aide d'autres stratégies thérapeutiques et d'autres médicaments [Baxalta Canada Corporation., 2015].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁵⁹.



⁵⁹ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

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

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consultée le 11 mai 2016).

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

7.2 Pharmacocinétique

Les données de pharmacocinétiques issues de la monographie d'Advate^{MC} portant sur 260 patients atteints d'hémophilie A modérée à grave sont présentées au tableau 7 [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Tableau 7 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques d'Advate^{MC} par groupe d'âge

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES*	NOURRISSONS (1 M À < 2 ANS) (N = 7)	ENFANTS (2 À < 12 ANS) (N = 56)	ADOLESCENTS (12 À < 16 ANS) (N = 35)	ADULTES (≥ 16 ANS) (N = 162)
ASC _{totale} (UI x h/dl)	1240 ± 330	1263,4 ± 470,9	1300 ± 469	1554,9 ± 507,9
RP (UI/dl par UI/kg)	2,07 ± 0,54	1,91 ± 0,50	2,05 ± 0,49	2,23 ± 0,61
Demi-vie (h)	8,67 ± 1,43	10,22 ± 2,72	12,00 ± 2,92	12,96 ± 4,02
C _{max} (UI/dl)	104 ± 27	97,16 ± 27,13	103 ± 25	112,35 ± 30,27
TRM (h)	10,42 ± 2,54	12,87 ± 3,70	14,89 ± 4,61	16,37 ± 5,80
V _{eq} (dl/kg)	0,43 ± 0,10	0,55 ± 0,15	0,60 ± 0,14	0,55 ± 0,17
CL (ml/kg/h)	4,26 ± 1,00	4,53 ± 1,51	4,21 ± 1,16	3,56 ± 1,21

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; M : mois; RP : récupération progressive; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

*Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés en moyenne ± écart-type.

L'étude pivot de phase II/III de Tarantino et ses collaborateurs [2004]

Cette étude visait à évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} chez 111 patients atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits concentrés de facteur VIII. Les patients admissibles devaient avoir un niveau de facteur VIII ne dépassant pas 2 % de la normale, être âgés d'au moins 10 ans et avoir un poids minimal de 35 kg. Ceux-ci devaient préalablement avoir cumulé au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII.

L'étude a été réalisée en trois volets. Le premier volet consistait en une comparaison pharmacocinétique croisée à assignation aléatoire et à double insu des patients à Advate^{MC} Orth (produit à petite échelle à Orth en Autriche) et à Recombinate^{MC,60}. La première dose administrée était de 50 UI/kg ± 5 UI/kg. Après une période d'élimination d'au moins 72 heures, les patients recevaient une dose identique du second médicament. Des échantillons sanguins ont été prélevés avant et jusqu'à 48 heures après la perfusion. L'activité du facteur VIII a été mesurée par un essai de temps de thromboplastine partielle activée en une étape (de l'anglais *one-stage activated partial thromboplastin time*, aPTT)

⁶⁰ Recombinate^{MC} est un produit de facteur VIII recombinant qui était déjà commercialisé par Baxalta au moment de l'étude. Recombinate^{MC} n'est plus commercialisé au Canada. Le procédé de fabrication d'Advate^{MC} a été adapté de celui de Recombinate^{MC} [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Le deuxième volet consistait en une étude ouverte sans groupe témoin de l'efficacité et de l'innocuité d'Advate^{MC} Orth administré en prophylaxie à une dose de 25 à 40 UI/kg trois fois par semaine ou tous les deux jours pendant au moins 75 jours d'exposition (décrit plus en détail à la section 8.1). Le troisième volet a été réalisé dans les mêmes conditions que le premier volet mais en comparant Advate^{MC} Orth et Advate^{MC} Neuchâtel (produit à grande échelle à Neuchâtel en Suisse).

Lors de la répartition des patients, 56 ont été assignés au 1^{er} et 2^e volets et 55 ont été assignés au 2^e et 3^e volets. Les données pharmacocinétiques ont pu être analysées pour 30 patients du 1^{er} volet et 37 patients du 3^e volet de l'étude. La demi-vie moyenne d'Advate^{MC} Orth obtenue dans les deux volets de l'étude était respectivement de 12,0 ± 4,3 heures et 11,7 ± 1,9 heures alors que celle obtenue pour Advate^{MC} Neuchâtel a été de 11,6 ± 2,1 heures (tableau 8).

Tableau 8 Pharmacocinétique d'Advate^{MC} produit à Orth et à Neuchâtel suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg à des patients atteints d'hémophilie A âgés de 10 ans et plus

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES*	1 ^{er} VOLET (n = 30)	3 ^e VOLET (n = 37)	
	ADVATE ^{MC} ORTH	ADVATE ^{MC} ORTH	ADVATE ^{MC} NEUCHÂTEL
RP (UI/dl par UI/kg)	2,4 ± 0,5	2,5 ± 0,6	2,4 ± 0,5
C _{max} (UI/dl)	120 ± 26	ND	ND
ASC _{0-48h} (UI x h/dl)	1534 ± 436	1511 ± 416	1466 ± 409
Demi-vie (h)	12,0 ± 4,3	11,7 ± 1,9	11,6 ± 2,1
TRM (h)	15,69 ± 6,21	ND	ND
CL (dl/kg/h)	0,03 ± 0,01	ND	ND
V _{eq} (dl/kg)	0,47 ± 0,10	ND	ND

Source : [Tarantino *et al.*, 2004]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; RP : récupération progressive; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés en moyenne ± écart-type.

La bioéquivalence basée sur l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ainsi que de la récupération progressive, a été démontrée entre Advate^{MC} et Recombinate^{MC} [Tarantino *et al.*, 2004].

Les données de cette étude ont été validées par la prolongation de l'étude et la reprise des données pharmacocinétiques suivant 75 jours d'exposition chez 22 de ces patients

L'étude de phase II/III réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008]

Cette étude prospective multicentrique à devis ouvert a été réalisée dans le but d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} chez une cohorte de 53 patients âgés de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits de facteur VIII. Les patients admissibles devaient avoir un niveau de facteur VIII ne dépassant pas 2% de la normale et devaient avoir cumulé au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII.

Une dose de 50 UI/kg d'Advate^{MC} était administrée à 52 patients suivant une période

d'élimination d'au moins 72 heures. L'activité du facteur VIII a été mesurée avec un essai de coagulation aPTT. La dose moyenne administrée fut de $50,4 \pm 2,26$ UI/kg. Suivant l'administration de la dose, Advate^{MC} a présenté une décroissance biphasique typique avec une demi-vie terminale moyenne de 9,88 heures \pm 1,89 heures (6,8 à 15,4 heures) et un niveau résiduel moyen à 48 heures de 3,5 %. Les données pharmacocinétiques des patients en intention de traiter étaient similaires à celles des patients qui ont respecté le protocole (tableau 9).

Tableau 9 Pharmacocinétique d'Advate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez des patients atteints d'hémophilie A âgés de moins de 6 ans

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (47 PATIENTS)	ADVATE ^{MC} MOYENNE \pm ÉCART-TYPE
RP (UI/dl par UI/kg)	1,90 \pm 0,43
C _{max} (UI/dl)	95,6 \pm 23,3
ASC _{0-48h} (UI x h/dl)	1236 \pm 401
ASC _{totale} (UI x h/dl)	1291 \pm 440
Demi-vie (h)	9,88 \pm 1,89
TRM (h)	12,5 \pm 3,1
CL (ml/kg/h)	4,33 \pm 1,42
V _{éq} (ml/kg)	51,4 \pm 12,9

Source : [Blanchette *et al.*, 2008]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité du facteur VIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; h : heure; RP : récupération progressive; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Le facteur VIII a présenté une demi-vie plus courte et une récupération progressive plus faible chez les enfants âgés de moins de six ans que chez des patients plus âgés [Blanchette *et al.*, 2008].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'Advate^{MC} repose principalement sur sept études. Quatre d'entre elles traitent de l'efficacité d'Advate^{MC} administré en prophylaxie; une étude chez des patients âgés d'au moins 10 ans [Tarantino *et al.*, 2004], une étude chez des patients âgés de plus de sept ans [Valentino *et al.*, 2012] et deux études chez des patients âgés de moins de six ans [Auerswald *et al.*, 2012; Blanchette *et al.*, 2008]. Trois études évaluent l'efficacité d'Advate^{MC} pour la prise en charge périopératoire [Auerswald *et al.*, 2012; Blanchette *et al.*, 2008; Negrier *et al.*, 2008]. Advate^{MC} a également fait l'objet de plusieurs études postautorisation de surveillance de l'innocuité et les données de cinq d'entre elles sont traitées dans une méta-analyse [Iorio *et al.*, 2014]. En plus des données d'innocuité des études déjà mentionnées, s'ajoutent celles de la prolongation de l'étude réalisée par Tarantino et ses collaborateurs [Gruppo *et al.*, 2006]. Les forces et les limites de ces études sont présentées à l'annexe A.

8.1 Efficacité de la prophylaxie

L'étude de Tarantino et ses collaborateurs [2004] (décrite à la section 7.2) a évalué l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC} Orth. Ces paramètres ont été évalués lors de l'administration en prophylaxie de 25 à 40 UI/kg d'Advate^{MC} trois fois par semaine ou tous les deux jours pendant au moins 75 jours à des patients de 10 ans et plus atteints d'hémophilie A.

Parmi les 111 patients recrutés, 108 ont reçu au moins une dose d'Advate^{MC} Orth. Au cours de l'étude, 510 nouveaux épisodes de saignements ont été traités avec Advate^{MC} Orth. De ceux-ci, 32 % (162) étaient des saignements spontanés, 45 % (228) étaient reliés à des traumatismes et la nature des autres saignements n'a pas été précisée. Parmi les 510 saignements traités, 274 sont survenus chez 75 patients (70 %) des 107 patients traités pendant la période de prophylaxie de 75 jours. Au cours de cette même période, aucun saignement n'est survenu chez 32 patients (30 %). Une incidence moyenne de 6,3 épisodes de saignements par patient par année a été observée pour l'ensemble des 107 patients. Cette incidence était plus élevée chez les patients âgés de 10 à 18 ans (7,3 épisodes par patient) que chez les patients âgés de plus de 18 ans (5,3 épisodes par patient) et ce principalement à cause d'une fréquence plus élevée de saignements reliés à des traumatismes chez les patients âgés de 10 à 18 ans (tableau 10).

Notons également que les patients qui ont été assidus au traitement prophylactique prescrit ont présenté un taux de saignements plus faible (4,4 épisodes par année) comparativement à ceux qui ne l'ont pas été (9,9 épisodes par année; $p < 0,03$).

Tableau 10 Incidence annuelle de saignements de patients âgés de 10 ans et plus atteints d'hémophilie A traités en prophylaxie avec Advate^{MC}

CAUSE DES SAIGNEMENTS	ÂGE (ANNÉES)	ASSIDUITÉ AU TRAITEMENT*		NON ASSIDUITÉ AU TRAITEMENT	
		NOMBRE DE PATIENTS	MOYENNE (PLAGE)	NOMBRE DE PATIENTS	MOYENNE (PLAGE)
Spontané	> 18	18	2,7 (0,0 - 14,3)	6	8,3 (1,1 - 23,5)
	10-18	9	4,7 (1,6 - 26,1)	13	3,7 (0,0 - 16,6)
	tous	27	3,3 (0,0 - 26,1)	19	5,2 (0,0 - 23,5)
Traumatisme	> 18	20	1,8 (0,0 - 8,20)	6	7,2 (1,6 - 13,2)
	10-18	17	4,7 (1,6 - 25,4)	13	7,9 (0,0 - 23,3)
	tous	37	3,1 (0,0 - 25,4)	19	7,7 (0,0 - 23,3)
Tous	> 18	39	3,4 (0,0 - 22,5)	16	10,0 (1,8 - 35,3)
	10-18	31	5,6 (1,7 - 27,3)	21	9,7 (0,0 - 46,6)
	tous	70	4,4 (0,0 - 27,3)	37	9,9 (0,0 - 46,6)

Source : [Tarantino *et al.*, 2004]

* Doses de 25 à 40 UI/kg lors d'au moins 80 % des perfusions et administration de 3 à 4 doses par semaine pour au moins 80 % des semaines du 2^e volet de l'étude.

L'efficacité des traitements a été déterminée par le nombre de perfusions requises et selon le jugement des patients (lors du traitement à domicile) ou de l'investigateur (lors du traitement en clinique)⁶¹.

⁶¹ Efficacité des traitements : Excellente : résorption rapide de la douleur ou amélioration sans équivoque des signes de saignements en-dedans d'environ 8 heures après une perfusion; Bonne : résorption définitive de la douleur ou amélioration des signes de saignements environ 8 heures après une perfusion mais possiblement plus d'une perfusion; Adéquate : effet bénéfique probable ou léger en-dedans de 8 heures suivant la première perfusion (requérant généralement plus d'une perfusion); Inefficace : aucune amélioration ou aggravation des symptômes.

La majorité des épisodes de saignements, soit 411 (81 %), a été maîtrisée avec une perfusion d'Advate^{MC}. Deux perfusions ont été nécessaires pour 62 épisodes (12 %), trois pour 15 épisodes (3%) et quatre ou plus pour 22 épisodes (4 %). L'efficacité du traitement a été jugée excellente ou bonne pour 439 épisodes de saignements (86 %), adéquate pour 61 épisodes (12 %), était inconnue pour 9 épisodes (2 %) et inefficace pour un patient [Tarantino *et al.*, 2004].

Selon les auteurs, ces données démontrent qu'Advate^{MC} est bioéquivalent à Recombinate^{MC} et suggèrent qu'Advate^{MC} soit efficace pour le traitement de l'hémophilie A [Tarantino *et al.*, 2004].

L'étude clinique multicentrique de phase IV ouverte de Valentino et ses collaborateurs [2012] visait d'une part à effectuer une comparaison randomisée de l'efficacité de deux schémas de traitements prophylactiques et d'autre part, une comparaison croisée non randomisée des traitements prophylactiques et du traitement sur demande. L'étude a été réalisée chez des patients dont le niveau de facteur VIII était inférieur ou égal à 2 % de la normale, âgés de plus de sept ans à moins de 65 ans et préalablement exposés à des produits de facteur VIII pendant au moins 150 jours.

Le paramètre d'évaluation primaire était d'évaluer les différences entre les taux annualisés de saignements (TAS) entre les deux traitements prophylactiques. Les paramètres d'évaluation secondaires incluaient les différences entre les taux annualisés de saignements des patients d'abord traités sur demande puis en prophylaxie; la maîtrise des saignements; la qualité de vie; l'évaluation de l'innocuité et de la toxicité (décrit à la section 8.3).

Suite à une période d'élimination de 72 heures, 73 patients ont reçu au moins une dose en bolus de 50 ± 5 UI/kg d'Advate^{MC} afin de faire une évaluation pharmacocinétique. Par la suite, 66 patients ont été traités sur demande pendant 6 mois à une dose déterminée en fonction de la sévérité et du type de saignement. Par la suite, ceux-ci ont été répartis aléatoirement pour recevoir Advate^{MC} pendant 12 mois selon une prophylaxie standard (32 patients) ou une prophylaxie sur mesure (34 patients, de l'anglais *PK-tailored prophylaxis*). La prophylaxie standard consistait en une dose en bolus de 20 à 40 UI/kg d'Advate^{MC}, administrée à toutes les 48 heures (± 6 heures) et la prophylaxie sur mesure consistait en une dose en bolus de 20 à 80 UI/kg administrée à toutes les 72 heures (± 6 heures) déterminée lors de l'évaluation pharmacocinétique. La période de prophylaxie a été complétée par 30 patients recevant une prophylaxie standard et par 23 patients recevant une prophylaxie sur mesure.

Un total de 1 640 épisodes de saignements sont survenus chez les 66 patients (100 %) au cours de la période de traitement sur demande alors que 104 épisodes et 141 épisodes sont respectivement survenus chez 19 des 32 patients (59 %) recevant la prophylaxie standard (groupe 1) et chez 25 des 34 patients (74 %) recevant la prophylaxie sur mesure (groupe 2).

Il n'y avait pas de différence entre les taux annualisés de saignements moyens des patients du groupe 1 et du groupe 2 ($p = 0,2588$). Il n'y avait pas plus de différence entre les taux annualisés de saignements médians (écart interquartile) des patients du groupe 1 et du groupe 2 ($p = 0,1497$).

Par ailleurs, une différence significative du taux annualisé de saignements médian a été observée entre les traitements prophylactiques (standard ou sur mesure) et le traitement sur demande, soit 1,1 (IQR 4,9) et 43,9 (IQR 21,9) respectivement. La réduction relative du taux annualisé de saignements médian était de 97,4 % pour la prophylaxie

comparativement au traitement sur demande ($p < 0,0001$). Le taux annualisé de saignements médian en fonction de l'étiologie du saignement est présenté au tableau 11.

Tableau 11 Taux annualisé de saignements médian de patients traités sur demande et en prophylaxie avec Advate^{MC}

TYPES DE SAIGNEMENT	ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER			ANALYSE SELON LE PROTOCOLE*		
	SD [†] (N = 66)	PRO [†] (N = 66)	RÉDUCTION (%) (IQR)	SD [†] (N = 66)	PRO [†] (N = 53)	RÉDUCTION (%) (IQR)
Toutes étiologies :						
Tous	43,9 (21,9)	1,1 (4,9) [‡]	97,4 (13,4) [‡]	44,0 (20,8)	1,0 (4,1) [‡]	98,1 (6,3) [‡]
Articulaire	38,3 (24,8)	1,0 (4,1) [‡]	97,5 (14,6) [‡]	38,7 (24,8)	1,0 (2,1) [‡]	97,9 (6,0) [‡]
Non articulaire	3,9 (9,7)	0 (0) [‡]	100 (2,7) [‡]	4,0 (11,9)	0 (0) [‡]	100 (0) [‡]
Spontanés :						
Tous	32,2 (23,6)	0 (2,1) [‡]	100 (7,8) [‡]	32,0 (26,8)	0 (1,9) [‡]	100 (5,4) [‡]
Articulaire	29,8 (24,1)	0 (2,0) [‡]	100 (7,6) [‡]	29,8 (23,2)	0 (1,0) [‡]	100 (3,9) [‡]
Non articulaire	2,0 (6,1)	0 (0) [‡]	ND	2,0 (6,1)	0 (0) [‡]	ND
Étiologie traumatique						
Tous	11,5 (17,2)	0 (2,0) [‡]	98,7 (17,8) [‡]	11,5 (17,2)	0 (1,0) [‡]	100 (12,1) [‡]
Articulaire	7,9 (15,5)	0 (1,0) [‡]	100 (16,4) [‡]	8,1 (15,6)	0 (1,0) [‡]	100 (12,1) [‡]
Non articulaire	0 (2,1)	0 (0) [‡]	ND	0 (2,1)	0 (0) [‡]	ND

Source : [Valentino et al., 2012]

Abréviations : IQR : écart interquartile (de l'anglais *interquartile range*); ND : non déterminé; PRO : prophylaxie; SD : sur demande.

* L'analyse selon le protocole inclut les patients qui ont reçu plus de 90 % du nombre de perfusions prévu et qui n'ont pas présenté de dérogation majeure au protocole.

[†] Les taux de saignements sont présentés sous forme de médiane (écart interquartile).

[‡] $p < 0,0001$ entre les groupes de traitement sur demande et en prophylaxie.

L'efficacité de traitement des épisodes de saignements a été déterminée par le nombre de perfusions requis pour traiter les différents épisodes et évaluée subjectivement par les patients (tableau 12). La majorité des épisodes de saignements ont été traités avec une dose d'Advate^{MC} et l'efficacité de la majorité des traitements a été jugée excellente ou bonne.

Tableau 12 Efficacité de traitement des saignements avec Advate^{MC}

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ	TYPES DE TRAITEMENTS	
	SUR DEMANDE* (%)	PROPHYLAXIE* (%)
Nombre requis de perfusions :		
1	72,0	68,1
2	17,1	21,1
3	7,9	3,9
≥ 4	3,1	6,9
Efficacité rapportée par les patients :		
Excellente	32,7	31,0
Bonne	56,4	48,7
Adéquate	10,0	11,6
Inefficace	0,2	8,6
Indéterminée	0,8	0

Source : [Valentino et al., 2012]

* Données obtenues par l'analyse des patients en intention de traiter

Les patients de 14 ans et plus (57 patients) ont complété un formulaire de qualité de vie (SF-36v1) lors du recrutement et après chaque période de traitement. Il n'y avait pas de différence significative du score médian entre les deux groupes de prophylaxie. Une amélioration statistiquement significative de la douleur physique (4,1; $p = 0,0007$) et du score de composantes physiques (3,6; $p = 0,0002$) a toutefois été constatée à la fin de la période de prophylaxie comparativement à la fin de la période de traitement sur demande. Selon les auteurs, ces différences sont supérieures aux différences minimales établies pour ces domaines du questionnaire et peuvent ainsi être considérées cliniquement significatives [Valentino *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, cette étude démontre une efficacité comparable pour les deux schémas de traitement prophylactique et que la prophylaxie réduit significativement les épisodes de saignements comparativement au traitement sur demande [Valentino *et al.*, 2012].

Une étude de phase II/III (décrite à la section 7.2) a été réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008] chez des patients âgés de moins de 6 ans atteints d'hémophilie A préalablement traités avec des produits de facteur VIII. Les 53 patients ont été répartis en trois groupes de traitement, soit : groupe 1 : prophylaxie standard (25 à 50 UI/kg, 3 à 4 fois par semaine) à long terme⁶²; groupe 2 : prophylaxie modifiée⁶³ à long terme; et groupe 3 : traitement sur demande. Les patients pouvaient changer de groupe en cours d'étude et pouvaient ainsi être traités selon plus d'un schéma thérapeutique. L'efficacité périopératoire a également été évaluée chez les patients qui ont dû recevoir une chirurgie pendant la durée de l'étude (décrit à la section 8.2).

L'efficacité de traitement des saignements a été évaluée par le nombre requis de perfusions et par une évaluation effectuée par le personnel soignant au moyen d'une échelle basée sur la résorption ou l'aggravation des symptômes⁶⁴.

Parmi les 53 patients, 44 ont subi 430 épisodes de saignements, desquels 409 pouvaient être analysés selon le protocole. Huit patients traités en prophylaxie et un patient traité sur demande n'ont subi aucun épisode de saignements au cours de l'étude.

Parmi les épisodes de saignements, 198 (48,4 %) sont survenus à la suite d'un traumatisme, 73 (17,8 %) de façon spontanée, 2 (0,5 %) étaient d'étiologie postopératoire et 136 d'étiologie indéterminée (33,3 %). De 112 saignements articulaires, 37 (33 %) étaient secondaires à un traumatisme, 20 (17,9 %) étaient spontanés et 55 (49,1 %) étaient d'étiologie incertaine.

Les taux annuels de saignements médians ont respectivement été de 4,0 (0,0 à 27,1), 4,4 (0,0 à 37,7) et 24,4 (8,9 à 53,2) pour les patients des groupes 1, 2 et 3. Les taux médian de saignements annuels articulaires ont été de 0 pour les deux régimes prophylactiques (de 0 à 6,1) comparativement à 14,2 (de 0,0 à 34,5) pour les patients traités sur demande. Des saignements articulaires sont survenus chez 7 des 21 patients (33,3 %) du groupe 1, 12 des 37 patients (32,4 %) du groupe 2 et 4 des 5 patients (80 %) du groupe 3. Les saignements articulaires subis par les patients recevant des traitements sur demande étaient principalement survenus de façon spontanée (13,0 [0,0-24,4]).

⁶² Une prophylaxie à long terme était définie comme un traitement qu'un patient recevait au moins 46 semaines par an.

⁶³ Une prophylaxie modifiée était définie comme différente en dose ou en fréquence de celle définie pour la prophylaxie standard.

⁶⁴ Efficacité de traitement : Excellente : résolution rapide de la douleur ou amélioration sans équivoque des signes de saignements après 8 heures avec une seule; Bonne : résolution définitive de la douleur ou amélioration des signes de saignements après 8 heures avec une ou plusieurs doses; Adéquate : effet bénéfique probable ou léger après 8 heures suivant la première dose (requérant généralement plus d'une dose); Inefficace : aucune amélioration ou aggravation des symptômes.

De 409 saignements, 354 ont été traités avec Advate^{MC}. Les saignements ont été contrôlés avec une seule dose d'Advate^{MC} dans 277 cas (78,2 %), deux doses dans 42 cas (11,9 %), trois doses dans 19 cas (5,4 %) et quatre doses ou plus dans 16 cas (4,5 %).

L'efficacité du traitement selon l'échelle subjective a été jugée excellente ou bonne pour 332 épisodes de saignements (93,8 %), adéquate pour 17 (4,8 %), et est demeurée indéterminée pour 5 épisodes (1,4 %) [Blanchette *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était cliniquement efficace chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A préalablement traités [2008].

Une étude de phase III multicentrique ouverte a été réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012] chez des patients atteints d'hémophilie A qui n'avaient pas été préalablement traités (PUP – de l'anglais *previously untreated patients*) ou seulement minimalement traités (MTP – de l'anglais *minimally treated patients*). L'étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Advate^{MC}. Les patients admissibles devaient être âgés de moins de six ans et avoir un niveau de facteur VIII d'au plus 2 % de la normale. Les patients MTP étaient admissibles s'ils avaient reçu au maximum trois perfusions d'Advate^{MC} lors des 28 jours précédant le recrutement et trois perfusions entre le recrutement et la première perfusion de l'étude.

De 66 patients recrutés, 18 patients PUP et 37 patients MTP ont reçu au moins une perfusion d'Advate^{MC} au cours de l'étude. L'âge médian des patients recrutés était de sept mois (14 jours à 16 mois). Parmi les 55 patients qui ont reçu au moins une perfusion, 11 n'ont pas complété l'étude. Les patients ont été classés selon trois groupes de traitement : groupe 1 : prophylaxie standard d'Advate^{MC} (25 à 50 UI/kg, trois à quatre fois par semaine); groupe 2 : prophylaxie modifiée d'Advate^{MC} (dose et fréquence à la discrétion de l'investigateur); et groupe 3 : traitement sur demande des épisodes de saignements.

La majorité des patients ont débuté l'étude en traitement sur demande (47 patients – 85 %) et au cours de l'étude, 29 patients ont été traités selon différents schémas thérapeutiques (56 %).

Les paramètres d'efficacité primaires étaient le nombre requis de perfusions pour atteindre une hémostase adéquate pour tous les épisodes de saignements, l'évaluation de l'efficacité hémostatique globale, le taux annualisé de saignements, l'efficacité hémostatique intra- et postopératoire et la perte sanguine observée comparativement à celle attendue lors des chirurgies.

Parmi les 55 patients ayant reçu au moins une perfusion d'Advate^{MC}, 50 ont subi 633 épisodes de saignements desquels 517, subis par 44 patients, ont été traités. Parmi les 517 épisodes de saignements qui ont requis un traitement, 96 étaient des saignements articulaires. Le taux annuel de saignements médian des 55 patients était de 4,83 (0,00 à 33,71).

Aucune conclusion n'a pu être tirée de la comparaison des patients PUP et des patients MTP puisque le devis de l'étude ne prévoyait pas celle-ci. De plus, la comparaison entre les différents schémas thérapeutiques n'a pas été possible étant donné le faible nombre de patients qui ont reçu majoritairement (plus de 80 % de la durée de l'étude) la prophylaxie standard et la prophylaxie modifiée au cours de l'étude (trois patients chacun) comparativement au traitement sur demande (15 patients).

Les saignements ont été maîtrisés avec une dose d'Advate^{MC} lors de 356 épisodes de saignements (68,9 %), avec deux doses lors de 107 épisodes (20,7 %), avec trois doses lors de 35 épisodes (6,8 %) et avec quatre doses ou plus lors de 19 épisodes (3,7 %).

Une appréciation de l'efficacité de traitement a été fournie pour 466 épisodes de saignements. Celle-ci a été jugée excellente lors de 258 traitements (55,4 %), bonne lors de 177 traitements (38,0 %), adéquate lors de 30 traitements (6,4 %) et inefficace lors d'un traitement (0,2 %) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était efficace pour la prise en charge de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

8.2 Efficacité hémostatique périopératoire

Négrier et ses collaborateurs [2008] ont réalisé une étude de phase II/III prospective multicentrique ouverte et sans groupe témoin portant sur la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A devant subir une intervention chirurgicale ou dentaire. L'étude a été réalisée chez des patients âgés de cinq ans et plus dont le taux de facteur VIII était au plus de 2 % de la normale et qui ont préalablement été traités avec un facteur VIII de remplacement pour au moins 150 jours.

L'efficacité postopératoire a été déterminée par le personnel opératoire lorsque le drain a été retiré ou par l'hématologue lors du congé.

Parmi les 59 patients recrutés, 58 ont subi un total de 65 interventions chirurgicales. Il s'agissait de 22 interventions majeures (dont 21 orthopédiques), de 35 interventions mineures (dont 19 orthopédiques) et 8 interventions dentaires.

Tous les patients ont reçu une dose préopératoire d'Advate^{MC} visant à augmenter leur niveau de facteur VIII en circulation entre 60 et 100% pour les interventions dentaires et entre 80 et 120 % pour les autres interventions. Pour 47 interventions, Advate^{MC} a été administré uniquement en bolus. Une dose d'attaque a suffi pour assurer l'hémostase pendant 40 interventions alors que les sept autres ont requis une ou deux perfusions en bolus intraopératoires. Des perfusions postopératoires en bolus ont été administrées lors de 33 des 47 interventions.

L'efficacité hémostatique a été qualifiée d'excellente ou bonne pour 100 % des interventions lors de la période intraopératoire (61 interventions) et lors de la période postopératoire (62 interventions). L'efficacité a été qualifiée d'excellente ou bonne au moment de retirer le drain pour 20 des 22 interventions requérant un drain (91 %).

La perte de sang lors des interventions fut inférieure aux prédictions pour 27 interventions, similaire aux prédictions pour 28 interventions et supérieure aux prédictions pour trois interventions. L'efficacité du traitement a été qualifiée d'excellente pour une intervention, et de bonne pour les deux autres.

Des épisodes de saignements postopératoires sont survenus chez deux patients qui avaient subi des interventions chirurgicales complexes. Pendant la période postopératoire (deux semaines), 14 nouveaux épisodes de saignements sont survenus à des sites autres que celui de la chirurgie. Les deux saignements postopératoires ainsi que 10 des 14 nouveaux épisodes ont été traités avec Advate^{MC}. L'efficacité du traitement a été qualifiée d'excellente ou bonne pour neuf de ces épisodes (75 %) et d'adéquate pour deux (16,7 %). Un épisode a

été qualifié comme ne répondant pas au traitement, toutefois l'investigateur a rapporté que le patient souffrait d'arthrite chronique et associait fréquemment l'augmentation de la douleur à des épisodes de saignements [Negrier *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} administré par perfusions continues ou en bolus s'est avéré efficace pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A préalablement traités [Negrier *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008], des procédures chirurgicales ont été réalisées chez sept patients dont cinq étaient évaluables. La proportion de saignements survenus n'était pas différente de celle attendue. L'efficacité hémostatique intraopératoire et périopératoire a été jugée excellente à bonne chez les trois patients évalués [Blanchette *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012], 27 patients ont reçu des procédures chirurgicales. L'efficacité hémostatique intraopératoire, telle qu'appréciée par le chirurgien pour 22 patients, fut d'excellente pour 18 patients (82 %) et de bonne pour quatre patients (18 %). L'efficacité hémostatique postopératoire telle que jugée par l'investigateur pour 25 patients, fut d'excellente pour 23 patients (92 %) et de bonne pour deux patients (8 %).

La perte de sang lors des procédures chirurgicales en pourcentage de celle attendue était égale ou inférieure à 100 % pour toutes les procédures (médiane : 20 %; de 0,01 à 100 %) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} s'est avéré efficace pour la prise en charge périopératoire de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

8.3 Innocuité

Une revue avec méta-analyse réalisée par Iorio et ses collaborateurs [2014] avait pour objectif de synthétiser les résultats de cinq études de surveillance de l'innocuité post-autorisation (études PASS – de l'anglais *Post-Authorization Safety Surveillance*) d'Advate^{MC}. Les études PASS sélectionnées étaient multicentriques, prospectives et observationnelles. Les études sélectionnées comprenaient 1 188 patients qui avaient un niveau de facteur VIII inférieur à 5 % de la normale.

L'objectif primaire était de synthétiser les résultats d'immunogénicité d'Advate^{MC} chez les patients atteints d'hémophilie A modérée à grave préalablement traités pendant plus de 150 jours d'exposition. L'objectif secondaire consistait à analyser les données d'innocuité et d'efficacité dans les différents groupes de patients.

Le paramètre d'évaluation primaire était le développement d'inhibiteurs *de novo*. L'analyse a été réalisée d'après les valeurs seuils des protocoles PASS originaux. Un niveau d'inhibiteurs atteignant un titre supérieur à 5,0 BU était considéré élevé. Les paramètres d'évaluation secondaires étaient de décrire les autres effets indésirables et les taux annualisés de saignements comme mesure d'efficacité.

Selon leur schéma thérapeutique (sur demande ou en prophylaxie), les patients ont été classés en deux groupes :

- régime de traitement de départ ou;
- prophylaxie en continue.

Dans les études PASS, les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 384 jours (Q1 364 jours, Q3 504 jours). La majorité des patients étaient préalablement traités (91,6 %) et pour la majorité pendant plus de 150 jours.

Un seul patient atteint d'hémophilie A grave a développé des inhibiteurs. Il s'agit d'un patient qui avait été préalablement traité pendant plus de 150 jours, avec historique d'inhibiteur négatif et qui avait un titre négatif à l'inclusion (Tableau 13). Des 91 patients préalablement traités pendant moins de 50 jours, cinq ont développé des inhibiteurs *de novo* (5,4 % [IC95 % : 1,4 % à 21,8 %]), dont trois avaient un titre élevé. Dans l'ensemble de la population à l'étude (1 188 patients), 21 patients avaient des inhibiteurs (2 %; IC95 % : 0,8 % à 4,7 %), dont huit avaient un titre élevé. Les résultats des analyses n'ont pas significativement changé après l'exclusion des patients dont l'information au sujet de l'historique d'inhibiteurs était inconnue ou dont le titre en inhibiteurs n'était pas connu à l'inclusion (analyse de sensibilité).

Tableau 13 Développement des inhibiteurs dans les études PASS chez les patients préalablement traités

PARAMÈTRES ET POPULATION	NOMBRE DE PATIENTS AVEC INHIBITEURS (NOMBRE DONT LE TITRE > 5 BU/ml)	NOMBRE DE PATIENTS / 1 000 AVEC INHIBITEURS (IC95 %)	
		ANALYSE PRINCIPALE [†]	ANALYSE DE SENSIBILITÉ [†]
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave PTP > 150 jours	1 (0)	1,5 (0,2-10,6) n = 669	1,6 (0,2-11,7) N = 608
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave PTP > 50 jours	1 (0)	1,4 (0,2-9,9) N = 717	1,5 (0,2-10,9) N = 655
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA grave et modérée PTP > 150 jours	1* (0)	1,3 (0,2-8,9) N = 799	1,4 (0,2-9,8) N = 730
Développement d'inhibiteur <i>de novo</i> / HA PTP < 50 jours	5 (3)	54 (14-218) [‡] N = 91	-
Tous les inhibiteurs / HA grave PTP > 150 jours	11 (4)	10,0 (2,8-35,4) N = 774	-
Tous les inhibiteurs chez tous les patients HA	21 (8)	20 (8-47) [‡] N = 1 188	-

Source : [lorio *et al.*, 2014]

Abréviations : HA : hémophilie A; PTP : patients préalablement traités (de l'anglais *previously treated patients*).

* Il s'agit du même cas qui est déjà mentionné chez les patients atteints d'hémophilie A grave préalablement exposés plus de 150 jours.

[†] L'analyse primaire était établie sur l'ensemble des patients qui avaient un historique d'inhibiteur négatif ou un titre négatif lors du recrutement. L'analyse de sensibilité a été réalisée uniquement à partir des patients dont l'historique et le titre lors du recrutement étaient négatifs.

[‡] Valeur calculée à partir de valeurs en pourcentage (5,4 % [IC95 % : 1,4-21,8]).

Un total de 83 effets indésirables graves a été rapporté chez 59 patients. La plupart étant des saignements à différents sites, des infections associées à des cathéters et des cancers (foie, poumon). Cinq effets indésirables graves ont été considérés reliés à Advate^{MC}; deux

réactions d'hypersensibilité (œdème et exanthème), une hémorragie cérébrale, une anémie accompagnée d'une fonction hépatique anormale et un cas d'anxiété. Deux autres effets indésirables reliés à Advate^{MC} ont été jugés significatifs mais bénins. Les effets indésirables sont présentés au tableau 14.

Tableau 14 Effets indésirables rapportés lors des études d'innocuité postautorisation

TYPES D'EFFETS INDÉSIRABLES (NOMBRE DE PATIENTS)	NOMBRE D'EFFETS INDÉSIRABLES (NOMBRE DE PATIENTS AVEC AU MOINS UN EFFET INDÉSIRABLE)	PROPORTION DE PATIENTS AVEC DES EFFETS INDÉSIRABLES % (IC95 %)
Tous (1 188)	722 (249)	24,0 (10,5-37,5)
Graves (1 188)	83 (59)	4,8 (1,3-8,3)
Reliés à Advate (1 188)	35 (21)	2 (1-4)
Graves reliés à Advate (1 188)	5 (5)	0,3 (0-0,7)

Source : [lorio *et al.*, 2014]

Abréviation : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Les patients de l'étude réalisée par Tarantino et ses collaborateurs [2004] ont reçu un total de 12 597 doses d'Advate^{MC}. Un total de 877 effets indésirables a été rapporté par 101 patients. Dix effets indésirables graves (1 %) sont survenus chez six patients mais aucun n'était relié à la prise d'Advate^{MC} et aucun n'a causé de décès ou de séquelle sérieuse. Des 867 effets indésirables moins graves, 19 rapportés par 7 patients ont été considérés reliés à la prise d'Advate^{MC} (12 possiblement reliés et 7 probablement reliés).

Lors d'une exposition médiane à Advate^{MC} de 117 jours, aucun patient n'a développé de haut titre d'inhibiteur. Un patient a développé un faible titre d'inhibiteur (2,0 BU) après 26 jours d'exposition résultant en un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 3,41 % pour le risque de développer un inhibiteur.

Selon les auteurs, les paramètres évalués dans cette étude portent à croire qu'Advate^{MC} n'est pas associé à une immunogénicité supérieure, est bien toléré et n'est pas associé à une immunogénicité accrue lors du traitement de l'hémophilie A [Tarantino *et al.*, 2004].

Lors de l'étude de prolongation réalisée par Gruppo et ses collaborateurs [2006], l'exposition médiane à Advate^{MC} des 82 patients a été de 246 jours (de 1 jour à 446 jours). Aucun inhibiteur n'a été détecté. Soixante-dix-neuf des 82 patients ont rapporté 506 effets indésirables et 7 ont rapporté 11 effets indésirables graves mais aucun n'a été considéré relié à Advate^{MC}. Parmi les effets indésirables rapportés, 4 (0,02 %) ont été considérés possiblement ou probablement associés à Advate^{MC}. Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable. Aucune réaction allergique ou d'hypersensibilité n'a été rapportée au cours de l'étude.

Selon les auteurs, l'étude de prolongation démontre qu'Advate^{MC} est bien toléré pour la prise en charge à long terme des patients atteints d'hémophilie A modérée à grave [Gruppo *et al.*, 2006].

Dans l'étude réalisée par Valentino et ses collaborateurs [2012], l'innocuité a été évaluée chez les 73 patients qui ont reçu au moins une dose d'Advate^{MC}. Un total de 200 effets indésirables a été rapporté par 44 patients; 186 étaient bénins (41 patients), desquels 19 ont été considérés reliés au traitement, et 14 étaient graves (11 patients) dont un (0,5 %)

considéré relié à Advate^{MC}. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur confirmé à Advate^{MC}. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude et aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'effets indésirables [Valentino *et al.*, 2012].

Au cours de l'étude réalisée par Blanchette et ses collaborateurs [2008], 52 patients ont rapporté 537 effets indésirables non graves et 15 effets indésirables graves. De ceux-ci, six effets indésirables non graves survenus chez deux patients ont été considérés reliés à l'administration d'Advate^{MC}.

Aucun patient n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable. La détermination des anticorps anti-CHO, anti-IgG murins et des anti-FvW au cours de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence une réponse allergique ou d'hypersensibilité. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur de facteur VIII détectable au cours de l'étude [Blanchette *et al.*, 2008].

Selon les auteurs, Advate^{MC} était bien toléré, sans signe d'immunogénicité accrue chez les jeunes enfants atteints d'hémophilie A préalablement traités [Blanchette *et al.*, 2008].

Au cours de l'étude réalisée par Auerswald et ses collaborateurs [2012], le paramètre d'innocuité primaire était le pourcentage de patients qui développaient des inhibiteurs. Les paramètres d'innocuité secondaires étaient le pourcentage de patients qui avaient des effets indésirables probablement ou possiblement reliés au traitement, et le pourcentage de patients qui développaient des anticorps anti CHO, anti-IgG murins ou anti-FvW. La durée médiane d'exposition des patients fut de 76 jours (1 à 414 jours).

Au cours de l'étude, 55 patients ont subi 931 effets indésirables dont 885 n'étaient pas graves. De ceux-ci, 14 ont été considérés reliés à l'administration d'Advate^{MC} mais aucun n'a été jugé grave. Des effets indésirables graves sont survenus à 46 reprises chez 28 patients. Les 16 effets indésirables graves reliés à l'administration d'Advate^{MC} étaient reliés au développement d'inhibiteurs (29,1 %; IC95 % : 17,1-41,1 %).

L'incidence de développement d'inhibiteurs fut de 11/37 pour les patients MTP (29,7 %; IC95 % : 15,0-44,5 %) et de 5/18 pour les patients PUP (27,8 %; IC95 % : 7,1-48,5 %). Au moment du diagnostic, sept patients avaient un titre élevé d'inhibiteurs (supérieur à 5 BU/ml). Parmi les 16 patients qui avaient des inhibiteurs, huit ont eu un titre élevé d'inhibiteurs à au moins une occasion lors de l'étude et sept d'entre eux ont reçu un traitement d'induction de la tolérance immunitaire (ITI) pendant l'étude. L'ITI a été un succès chez quatre patients et un s'est retiré de l'étude. L'ITI a également été un succès chez quatre patients avec un titre d'inhibiteurs faible. Des quatre patients qui n'avaient pas reçu d'ITI, un avait développé des inhibiteurs de façon transitoire et a poursuivi son traitement sur demande alors que les trois autres sont passés à un traitement prophylactique de 50 à 100 UI/kg, une à trois fois par semaine. À la fin de l'étude, aucun de ces trois patients ne présentait d'inhibiteur détectable. Le temps médian avant l'apparition d'inhibiteurs a été de 13 jours d'exposition (6 à 26 jours) [Auerswald *et al.*, 2012].

Selon les auteurs, Advate^{MC} s'est avéré bien toléré pour la prise en charge de patients non préalablement traités et minimalement traités atteints d'hémophilie A modérée à grave [Auerswald *et al.*, 2012].

Au cours de l'étude réalisée par Négrier et ses collaborateurs [2008], 65 interventions chirurgicales ont été effectuées et 156 effets indésirables ont été rapportés par 35 patients. De ces effets indésirables, sept ont été considérés graves et 149 ont été considéré bénins.

Aucun des effets indésirables graves n'a été considéré relié à Advate^{MC} par l'investigateur. Parmi les effets indésirables bénins, huit ont été considérés possiblement ou probablement reliés à Advate^{MC}. Aucun inhibiteur du facteur VIII n'a été détecté.

Selon les auteurs, Advate^{MC} administré par perfusion continue ou en bolus était bien toléré pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A préalablement traités [Negrier *et al.*, 2008].

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

La plupart des réactions défavorables observées au cours des essais cliniques semblaient liées à un traumatisme, à une affection respiratoire ou gastro-intestinale concomitante sans gravité ou à des complications connues de l'hémophilie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

L'analyse sur l'innocuité comprenait 418 patients ayant été exposés au moins une fois à Advate^{MC} dans 12 études cliniques. Au total, 93 effets indésirables ont été signalés chez 45 des 418 patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'inhibition du facteur VIII, la pyrexie et les céphalées. Parmi ces derniers, 17 cas d'inhibition du facteur VIII ont été considérés comme étant graves. L'inhibition du facteur VIII était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé chez 4,1 % des patients traités (17 patients). Le sommaire des effets indésirables observés dans le cadre du programme d'essais cliniques d'Advate^{MC} est présenté au tableau 15.

Tableau 15 Effets indésirables reliés aux traitements observés dans le cadre du programme d'essais cliniques d'Advate^{MC}

TERMES PRIVILÉGIÉS SELON LA CLASSIFICATION MedDRA*	EFFETS INDÉSIRABLES RELIÉS À ADVATE ^{MC}		
	NOMBRE DE PATIENTS	TAUX (% DES PATIENTS) [†]	CATÉGORIE DE FRÉQUENCE [‡]
Inhibition du facteur VIII [‡]	17	4,07	Fréquent
Lymphangite	1	0,24	Peu fréquent
Palpitations	1	0,24	Peu fréquent
Inflammation oculaire	1	0,24	Peu fréquent
Douleur abdominale au-dessus de l'ombilic	2	0,48	Peu fréquent
Diarrhée	2	0,48	Peu fréquent
Nausées	1	0,24	Peu fréquent
Vomissements	1	0,24	Peu fréquent
Pyrexie	6	1,44	Fréquent
Inconfort thoracique	1	0,24	Peu fréquent
Douleur thoracique	1	0,24	Peu fréquent
Frissons	1	0,24	Peu fréquent
Sensation de malaise	1	0,24	Peu fréquent
Œdème périphérique	1	0,24	Peu fréquent
Hématome au point de ponction du vaisseau	1	0,24	Peu fréquent
Grippe	1	0,24	Peu fréquent
Laryngite	1	0,24	Peu fréquent
Complication suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquent
Hémorragie suivant l'intervention	1	0,24	Peu fréquent

Réaction au point de l'intervention	1	0,24	Peu fréquent
Réduction du taux de facteur VIII	1	0,24	Peu fréquent
Réduction de l'hématocrite	1	0,24	Peu fréquent
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire	1	0,24	Peu fréquent
Augmentation du nombre de monocytes	1	0,24	Peu fréquent
Céphalées	7	1,67	Fréquent
Étourdissements	4	0,96	Peu fréquent
Dysgueusie	1	0,24	Peu fréquent
Trouble de la mémoire	1	0,24	Peu fréquent
Migraine	1	0,24	Peu fréquent
Syncope	1	0,24	Peu fréquent
Tremblements	1	0,24	Peu fréquent
Dyspnée	2	0,48	Peu fréquent
Hyperhidrose	2	0,48	Peu fréquent
Prurit	2	0,48	Peu fréquent
Éruptions cutanées	4	0,96	Peu fréquente
Urticaire	1	0,24	Peu fréquent
Hématome	1	0,24	Peu fréquent
Bouffées de chaleur	2	0,48	Peu fréquent
Pâleur	1	0,24	Peu fréquent

Source : [Baxalta Canada Corporation., 2015]

Abréviation : MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

* MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) : terminologie médicale standardisée utilisée lors de l'enregistrement et de la documentation de la surveillance des produits médicaux. Les produits couverts par le domaine d'application de MedDRA sont les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits associant un dispositif et un médicament (<http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french> ; consulté le 7 mars 2017).

† Le pourcentage est basé sur le nombre total de patients qui ont reçu Advate^{MC} : 418.

La fréquence a été établie en fonction de l'échelle suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$).

‡ Dans l'étude 060103 (patients non préalablement traités), la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'effets indésirables chez 16 patients. Dans l'étude 060201, la formation d'inhibiteurs a été signalée à titre d'effets indésirables chez un patient. Ce cas n'a pas été confirmé. Dans l'étude 069901, un patient a présenté des inhibiteurs, mais cela n'a pas été signalé comme un effet indésirable. En tout, 17 cas de formation d'inhibiteurs ont été signalés chez 17 patients.

8.4 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, ont été signalées lors de l'administration d'Advate^{MC} et se sont manifestées sous forme d'étourdissement, de paresthésie, d'éruption cutanée, de bouffée de chaleur, de gonflement du visage, d'urticaire et de prurit. Il importe d'avertir les patients de la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité et de leur en décrire les premiers signes : urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. Il faut prévenir les patients de cesser l'utilisation du produit et de communiquer avec leur médecin si ces symptômes surviennent [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Formation d'anticorps anti-protéines de souris ou de hamster

Advate^{MC} contient des traces d'immunoglobuline G (IgG) murine (au plus, 0,1 ng/UI)

d'Advate^{MC}) et de protéines provenant de cellules CHO (au plus, 1,5 ng/UI d'Advate^{MC}). À ce titre, il existe une faible possibilité que les patients traités par ce produit manifestent une hypersensibilité à ces protéines mammaliennes non humaines [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Observations hématologiques et valeurs biochimiques anormales

Les observations hématologiques et les valeurs biochimiques anormales suivantes ont été observées chez un seul patient : diminution du taux de facteur VIII, diminution de l'hématocrite et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. L'examen des variations relatives aux paramètres d'analyse de laboratoire n'indiquait aucun signe de toxicité avec Advate^{MC} [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse entre Advate^{MC} et d'autres produits pharmaceutiques n'est connue ou n'a été établie [Baxalta Canada Corporation., 2015].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

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

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Advate^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Cinq autres facteurs VIII recombinants, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS⁶⁵, Zonovate^{MC}, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. De plus, Adynovate^{MC} (Shire Canada) fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste*.

Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Eloctate^{MC} est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Il est constitué du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada, 2016]. Adynovate^{MC}, comme Eloctate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Adynovate^{MC} est dérivé de la protéine Advate^{MC} par la technologie de pégylation. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 16.

⁶⁵ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 16 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	12 ans à < 18 ans : 13,43 [*] ≥ 18 ans : 14,69 [*]	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures ^{**}
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et prévention des saignements; Prophylaxie périopératoire. 	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	1 mois à < 2 ans : 8,67 [‡] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [‡] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [‡] ≥ 16 ans : 12,96 [‡]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Traitement et prévention des hémorragies; Prophylaxie régulière ou périopératoire. 	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie et traitement des hémorragies. 	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

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

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

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

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

§ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Zonovate^{MC}.

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

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

** Température non spécifiée

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec⁶⁶, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

11 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Au moment de sa mise en marché, Advate^{MC} était le premier facteur VIII recombinant fabriqué sans ajout de composants dérivés de sang humain ou animal⁶⁷.

Advate^{MC} est le seul facteur VIII recombinant de troisième génération dérivé d'une lignée cellulaire qui exprime conjointement le FvW et le facteur VIII, exploitant ainsi les fonctions du FvW pour stabiliser et protéger le facteur VIII dans la cellule et le milieu de culture⁶⁸.

⁶⁶ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/sang.nsf/05c106b5deec3b34852566de004c8580/153efa88bd1ca31a85256eb3005ed271?OpenDocument> (consulté le 25 avril 2017).

⁶⁷ Information transmise aux cliniciens par Baxter Corporation le 2 août 2006, disponible à l'adresse internet suivante : https://blood.ca/sites/default/files/BAX-2006-26_en.pdf.

⁶⁸ Information transmise par Shire dans le formulaire d'ajout d'un produit sanguin stable pour l'inscription à la *Liste de produits du sang du Québec* d'Adynovate^{MC} le 10 novembre 2016.

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Advate^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant

La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Grande expérience clinique avec ce produit;
- ✓ Centre québécois pour le traitement des patients avec inhibiteurs permettant la gestion clinique des patients développant des inhibiteurs.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Advate^{MC}

FORCES	LIMITES
Tarantino et ses collaborateurs [2004]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude pharmacocinétique à devis croisé (1^{er} et 3^e volets); ▪ Étude prospective avec groupe témoin à répartition aléatoire et à double-insu (1^{er} et 3^e volets); ▪ Analyse en intention de traiter et selon le respect du protocole. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude d'efficacité et d'innocuité ouverte sans groupe témoin (2^e volet); ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A; ▪ Analyse <i>post hoc</i> selon l'adhérence au traitement; ▪ Efficacité du traitement auto-rapportée.
Gruppo et ses collaborateurs [2006]	
Sans objet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A.
Valentino et ses collaborateurs [2012]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de phase IV multicentrique, prospective avec groupe témoin; ▪ Analyse de l'efficacité en intention de traiter et selon le respect du protocole. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A; ▪ 32,3 % des patients recevant une prophylaxie déterminée par la pharmacocinétique ont été exclus ou n'ont pas complété l'étude.
Blanchette et ses collaborateurs [2008]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique prospective; ▪ Analyses pharmacocinétiques en intention de traiter et selon le respect du protocole. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs

	de toute la population atteinte d'hémophilie A.
Auerswald et ses collaborateurs [2012]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique; ▪ Patient non préalablement traités ou minimalement traités avec des produits de remplacement du facteur VIII. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ 20 % des patients ont été retirés de l'étude (11/55); ▪ La majorité des patients a changé de groupe de traitement au cours de l'étude; ▪ Le faible nombre de patients qui a principalement reçu la prophylaxie standard (3) et la prophylaxie déterminée par la pharmacocinétique (3) ne permettait pas de comparaison avec une puissance statistique suffisante.
Négrier et ses collaborateurs [2008]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective internationale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte sans groupe témoin; ▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Iorio et ses collaborateurs [2014] 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Méta-analyse des données de cinq études prospectives internationales; ▪ Nombre de patients (1 188); ▪ Étude indépendante; ▪ Évaluation de l'efficacité d'Advate^{MC} dans un contexte réel. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analyse rétrospective des études PASS; ▪ Manque d'homogénéité entre les protocoles et les données des différentes études PASS.

RÉFÉRENCES

- Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzman-Becerra N, et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012;107(6):1072-82.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada. Monographie de produit: Eloctate^{MC}. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga (Ontario) : Biogen Canada Inc; 2016. 8 juillet 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016_07_08-ELOCTATE-PM_F.pdf.
- Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008;6(8):1319-26.
- 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.
- Gruppo R, Collins P, Shapiro A, Hay C, Tarantino M, Retzios A, et al. Long-term Clinical Evaluation of Safety, Efficacy and Immunogenicity of rFVIII Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM) in Previously Treated Hemophilia A Patients - Final Report. Vancouver, BC, CANADA : Hemophilia 2006 World Congress 2006.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Iorio A, Marcucci M, Cheng J, Oldenburg J, Schoenig-Diesing C, Matovinovic E, et al. Patient data meta-analysis of Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) studies of haemophilia A patients treated with rAHF-PFM. *Haemophilia* 2014;20(6):777-83.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.

- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, Pabinger I, Tarantino M, Retzios A, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb Haemost* 2008;100(2):217-23.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;128(16):2007-16.
- 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.
- Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10(5):428-37.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.
- 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.

ADYNOVATE^{MC} – FACTEUR VIII DE COAGULATION RECOMBINANT, ANTIHÉMOPHILIQUE PÉGYLÉ

Avis d'évaluation publié : 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Adynovate^{MC} (facteur VIII de coagulation recombinant, pégylé) est un facteur antihémophilique indiqué « chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) :

- en prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;
- en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;
- lors de la prise en charge périopératoire. »

Efficacité

- Le traitement prophylactique a permis de réduire de 90 % le taux annualisé moyen d'hémorragies et de prolonger l'intervalle entre les épisodes hémorragiques comparativement au traitement sur demande.
- La fréquence des doses de perfusion prophylactiques a été réduite de 30 % et plus chez 70,4 % des patients, soit une perfusion de moins par semaine.
- L'administration d'une ou de deux perfusions d'Adynovate^{MC} a permis de contrôler 96 % des épisodes hémorragiques.
- L'efficacité hémostatique péri- et intraopératoire a été démontrée par une perte sanguine inférieure ou égale à celle prévue pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile.

Innocuité

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs dirigés contre Adynovate^{MC} et aucun effet indésirable grave lié au traitement, incluant l'hypersensibilité et les événements thrombotiques, n'a été rapporté.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

Impact budgétaire

L'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques pourrait générer des coûts supplémentaires de plus de 17 M\$ pour le total des trois premières années.

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Adynovate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Shire Canada (Baxalta Canada Corporation)

Dénomination commune; forme et teneur : Facteur antihémophile recombinant pégylé; poudre lyophilisée pour solution injectable (250, 500, 1 000 et 2 000 UI/flacon)

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 17 novembre 2016

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 17 novembre 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02459035; 500 UI : 02459043; 1 000 UI : 02459051; 2 000 UI : 02459078

Date de commercialisation du produit au Canada : prévue au 2^e trimestre de 2017

Mise en garde

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

Lecture externe et accompagnement scientifique

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

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

- D^{re} Stéphanie Cloutier, hématologue, Centre hospitalier universitaire de Québec

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Adynovate^{MC} est une forme pleine longueur d'Advate^{MC} (facteur VIII antihémophilique recombinant non dérivé du plasma ni de l'albumine) conjuguée de manière covalente à un réactif de polyéthylène glycol (PEG). L'activité thérapeutique d'Adynovate^{MC} est dérivée de celle d'Advate^{MC}, qui est produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire issue du génie génétique.

Adynovate^{MC} se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile, apyrogène, exempte d'agents de conservation, à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique contenant nominalement 250, 500, 1 000 ou 2 000 unités internationales (UI). Chaque teneur est offerte avec 5 ml d'eau stérile pour injection. La puissance réelle du facteur VIII figure sur l'étiquette de chaque flacon d'Adynovate^{MC}.

L'emballage d'Adynovate^{MC} est composé de deux boîtes :

- la « boîte du produit » contient un flacon d'Adynovate^{MC} en poudre lyophilisée, un flacon de 5 ml d'eau stérile pour préparation injectable (diluant) ainsi qu'un dispositif de reconstitution Baxject II Hi-Flow;
- la « boîte de la trousse d'administration » contient un dispositif de perfusion, une seringue, deux tampons d'alcool stériles et deux pansements [Baxalta Canada Corporation, 2016].

La teneur des excipients selon le format de 2 000 UI du produit est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 Teneur des excipients après reconstitution d'Adynovate^{MC} avec 5 ml d'eau pour préparations injectables

STABILISANTS ET EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (POUR 2 000 UI)
Tris (hydroxyméthyl) aminométhane	1,22 mg/ml
Chlorure de calcium	0,24 mg/ml
Mannitol	32 mg/ml
Chlorure de sodium	5,26 mg/ml
Tréhalose dihydraté	8 mg/ml
Glutathion	0,08 mg/ml
Histidine	1,56 mg/ml
Polysorbate 80	0,10 mg/ml

Source : [\[Food and drug administration, 2015\]](#)

Abréviation : UI : unités internationales.

Adynovate^{MC} et ses composants n'ont pas été en contact avec du caoutchouc naturel et ne contiennent aucun latex⁶⁹.

2.2 Origine du produit

Adynovate^{MC} est une protéine recombinante comprenant 2 332 acides aminés sécrétée par une lignée cellulaire issue de cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO, de l'anglais *chinese hamster ovary*). La culture cellulaire, le procédé de purification, la pégylation et la préparation utilisés pour la fabrication d'Adynovate^{MC} sont exempts d'additifs d'origine humaine ou animale [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

Adynovate^{MC} est indiqué chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hémophilie A (déficience congénitale en facteur VIII) pour :

- la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Les données portant sur l'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants âgés de moins de 12 ans et chez les patients n'ayant pas été traités auparavant ne sont pas disponibles pour le moment. Adynovate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3.1.1 Populations particulières

Pédiatrie

L'innocuité, l'efficacité ou le profil pharmacocinétique d'Adynovate^{MC} n'ont pas été établis chez les patients âgés de moins de 12 ans [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Femmes enceintes

Adynovate^{MC} ne devrait être utilisé durant la grossesse que dans les cas où les bienfaits justifient les risques potentiels. Aucune étude de reproduction animale n'a été effectuée avec Adynovate^{MC}. On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant la grossesse. On ne sait pas non plus si Adynovate^{MC} entraîne des effets néfastes chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ni s'il peut nuire à la fécondité [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Femmes qui allaitent

On ne possède aucune expérience sur l'utilisation de facteur VIII durant l'allaitement. On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné qu'un grand nombre de médicaments le sont, l'administration d'Adynovate^{MC} à des femmes qui allaitent doit se faire avec prudence [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Gériatrie

Les études cliniques menées sur Adynovate^{MC} n'incluaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus [Baxalta Canada Corporation, 2016].

⁶⁹ Information transmise par le fabricant le 14 février 2017.

3.2 Contre-indications et mises en garde

Adynovate^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà eu une réaction d'anaphylaxie à Adynovate^{MC}, à la molécule mère (Advate^{MC}), aux protéines de souris ou de hamster, ou aux autres excipients d'Adynovate^{MC} (tris, chlorure de calcium, mannitol, chlorure de sodium, tréhalose, glutathion, histidine et/ou polysorbate 80) [Baxalta Canada Corporation, 2016].

3.3 Portrait clinique

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations (hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il se trouve entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas). L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays⁷⁰.

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 12, section 9). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B⁷¹, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

Au tableau 2 sont présentées les positions des agences réglementaires en ce qui a trait à l'homologation d'Adynovate^{MC}.

⁷⁰ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

⁷¹ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ⁷² (17 novembre 2016)	Chez les patients âgés de 12 ans ou plus atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement et prévention des épisodes hémorragiques; ▪ Prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.
FDA (13 novembre 2015)*	Chez les enfants âgés de 12 ans ou plus et les adultes atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement sur demande et contrôle des épisodes hémorragiques; ▪ Prophylaxie de routine pour réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.
EMA	Non approuvé

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

* En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans et la prise en charge périopératoire chez les adultes et les enfants⁷³.

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

Par ailleurs, aucune recommandation claire n'a été émise par ce groupe de travail à savoir si tous les patients devraient demeurer sous prophylaxie lorsqu'ils atteignent l'âge adulte [Srivastava *et al.*, 2013].

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

⁷² Santé Canada, base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), accessible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00037160.PDF (consulté le 31 janvier 2017).

⁷³ FDA : Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm471752.htm> (consulté le 31 janvier 2017).

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Advate^{MC} est produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une lignée de cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO). Advate^{MC} est purifié à partir du milieu de culture par chromatographie sur colonnes. Le procédé de purification comprend une étape de chromatographie d'immunoaffinité dans laquelle un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur VIII est utilisé pour isoler de manière sélective le facteur VIII du milieu. Le procédé de fabrication comprend une étape de traitement à l'aide d'un solvant/détergent, réalisée entre des étapes de chromatographie cationique et anionique, pour inactiver les virus. La molécule d'Advate^{MC} est ensuite conjuguée de manière covalente avec le polyéthylène glycol (PEG), qui cible principalement les résidus lysine, surtout dans le domaine B⁷⁴. La culture cellulaire, le procédé de purification, la pégylation et la préparation utilisés pour la fabrication d'Adynovate^{MC} sont exempts d'additifs d'origine humaine ou animale [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Au tableau 3 sont présentés les résultats de réduction de la charge virale obtenus suite au processus d'inactivation virale d'Advate^{MC}. Selon le fabricant, ces résultats sont applicables à Adynovate^{MC} puisque l'étape d'inactivation réalisée pour Advate^{MC} précède la pégylation⁷⁵.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Advate^{MC}

[REDACTED]	[REDACTED]				
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Adynovate^{MC} doit être conservé sous forme de poudre au réfrigérateur, à une température entre 2 °C et 8 °C et ne doit pas être congelé. Adynovate^{MC} peut être conservé à la

⁷⁴ Information transmise par le fabricant dans le formulaire de demande.

⁷⁵ Communication écrite du fabricant (6 mars 2017)

température ambiante ne dépassant pas 30 °C pendant une période maximale de trois mois. Après son entreposage à la température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Suite à la reconstitution, le produit doit être utilisé dans les trois heures [Baxalta Canada Corporation, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons d'Adynovate^{MC} doivent être conservés dans leur emballage d'origine pour les protéger de la lumière [Baxalta Canada Corporation, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Adynovate^{MC} doit être administré par voie intraveineuse. La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient. La dose et la fréquence d'administration d'Adynovate^{MC} doivent également dépendre de la réponse clinique de chaque patient. Une fois reconstitué, le produit doit être administré dans un délai maximal de trois heures, à une vitesse maximale de perfusion de 10 ml/min sur une période inférieure ou égale à cinq minutes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Une surveillance étroite du traitement de substitution est particulièrement importante dans les cas d'épisodes hémorragiques menaçant le pronostic vital. On peut administrer jusqu'à 80 UI par kg pour maintenir des taux résiduels cibles de facteur VIII supérieurs ou égaux à 1 %. La dose et/ou la fréquence d'administration doivent être ajustées selon la réponse clinique du patient [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Prophylaxie

Adynovate^{MC} s'administre moins souvent que le facteur antihémophilique recombinant. La dose administrée est de 40 UI à 50 UI par kg de poids corporel deux fois par semaine [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Calcul de la dose requise

La puissance du facteur VIII en unités internationales (UI) indiquée sur chaque flacon d'Adynovate^{MC} est déterminée par un dosage chronométrique en un temps. Le calcul de la dose se fonde sur un constat empirique, à savoir qu'un UI d'Adynovate^{MC} par kg de poids corporel augmente le taux plasmatique de facteur VIII de 2 % (UI/dl). L'augmentation maximale prévue *in vivo* du taux de facteur VIII exprimé en UI par dl (ou en % de la normale) est estimée à l'aide de la formule suivante [Baxalta Canada Corporation, 2016] :

$$\begin{array}{l} \text{UI/dl} \\ \text{(ou \% de la normale)} \end{array} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg}$$

La dose d'Adynovate^{MC} nécessaire pour obtenir l'augmentation maximale souhaitée *in vivo* du taux de facteur VIII peut être calculée à l'aide de la formule suivante [Baxalta Canada Corporation, 2016] :

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

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques et prise en charge périopératoire

Le tableau 4 et le tableau 5 présentent un guide pour établir le schéma posologique d'Adynovate^{MC} afin de maîtriser et prévenir les épisodes hémorragiques, d'une part, et durant une intervention chirurgicale (prise en charge périopératoire), d'autre part. L'activité plasmatique du facteur VIII doit être maintenue aux taux plasmatiques décrits (en UI par dl ou % de la normale) ou au-dessus de ces taux [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 4 Posologie pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques

SÉVÉRITÉ DE L'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TYPE D'HÉMORRAGIE	TAUX DE FACTEUR VIII (UI/dl ou % de la normale)	DOSE ET FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION
Mineur	Début d'hémarthrose, hémorragie musculaire légère ou épisode hémorragique buccal léger	20 à 40	10 à 20 UI/kg Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique
Modéré	Saignement modéré dans les muscles, saignement dans la cavité buccale, certaines hémarthroses et traumatisme connu	30 à 60	15 à 30 UI/kg Répéter toutes les 12 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique
Majeur	Saignement gastro-intestinal important, saignement intracrânien, intra-abdominal ou intrathoracique, saignement du système nerveux central, saignement dans les espaces rétropharyngés ou rétropéritonéaux ou dans l'enveloppe du muscle psoas-iliaque, fractures, traumatisme crânien	60 à 100	30 à 50 UI/kg Répéter toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la résolution de l'épisode hémorragique

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : UI/dl : unité internationale par décilitre; UI/kg : unité internationale par kilogramme

Tableau 5 Posologie pour la prise en charge périopératoire

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FACTEUR VIII REQUIS (% de la normale ou UI/dl)	DOSES ET FRÉQUENCES D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT (JOURS)
Chirurgie mineure (y compris l'extraction dentaire)	60 à 100	30 à 50 UI/kg Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie. Répéter après 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures suivant l'intervention, ou plus longtemps, selon ce qui est jugé nécessaire pour maîtriser le saignement.	Dose unique ou subséquente, au besoin, pour maîtriser l'hémorragie. En cas de chirurgie dentaire, un traitement adjuvant peut être envisagé
Chirurgie majeure intracrânienne, intra-abdominale ou intrathoracique, arthroplastie	80 à 120 (périodes pré- et postopératoire)	40 à 60 UI/kg Dose unique dans l'heure précédant la chirurgie. Répéter les doses toutes les 8 à 24 heures pour maintenir des taux résiduels de facteur VIII $\geq 80\%$ pour les 72 premières heures suivant l'intervention (jours 1 à 3), puis $\geq 50\%$ les jours 4 à 7, et $\geq 30\%$ jusqu'à l'arrêt du saignement et la guérison.	Selon le taux souhaité de facteur VIII et l'état de guérison de la plaie.

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : UI/dl : unité internationale par décilitre; UI/kg : unité internationale par kilogramme

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Adynovate^{MC} doit être reconstitué en utilisant une technique aseptique au moyen du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et du flacon de diluant fournis dans la trousse. La solution reconstituée doit être exempte de particules, limpide, incolore et ne doit pas être réfrigérée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Surveillance et essais de laboratoire

Il convient de surveiller l'activité plasmatique du facteur VIII en effectuant un test validé (par exemple, le dosage chromométrique en un temps ou le dosage de l'activité d'un substrat chromogène) pour vérifier que les taux adéquats du facteur VIII ont été atteints et qu'ils sont maintenus. Il convient de surveiller la production d'inhibiteurs du facteur VIII.

Effectuer le dosage des inhibiteurs par la méthode de Bethesda⁷⁶ si les taux plasmatiques d'activité du facteur VIII prévus ne sont pas atteints ou, si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue d'Adynovate^{MC}; utiliser les unités Bethesda (UB) pour rapporter les taux d'inhibiteurs [Baxalta Canada Corporation, 2016].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la [thrombine](#), devient le [catalyseur](#) de la réaction d'activation du [facteur X](#) par le [facteur IX](#) activé. Le [facteur X](#) activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la [prothrombine](#) en thrombine. Celle-ci transforme le [fibrinogène](#) en [fibrine](#). Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁷⁷.

⁷⁶ Une unité Bethesda (UB) est définie comme étant la quantité d'inhibiteur (anticorps) qui peut neutraliser 50 % de l'activité pro-coagulante du facteur VIII plasmatique après 120 minutes d'incubation à 37 °C. Practical-haemostasis.com, accessible à : http://www.practical-haemostasis.com/Factor%20Assays/inhibitor_assays.html (consulté le 3 février 2017).

⁷⁷ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

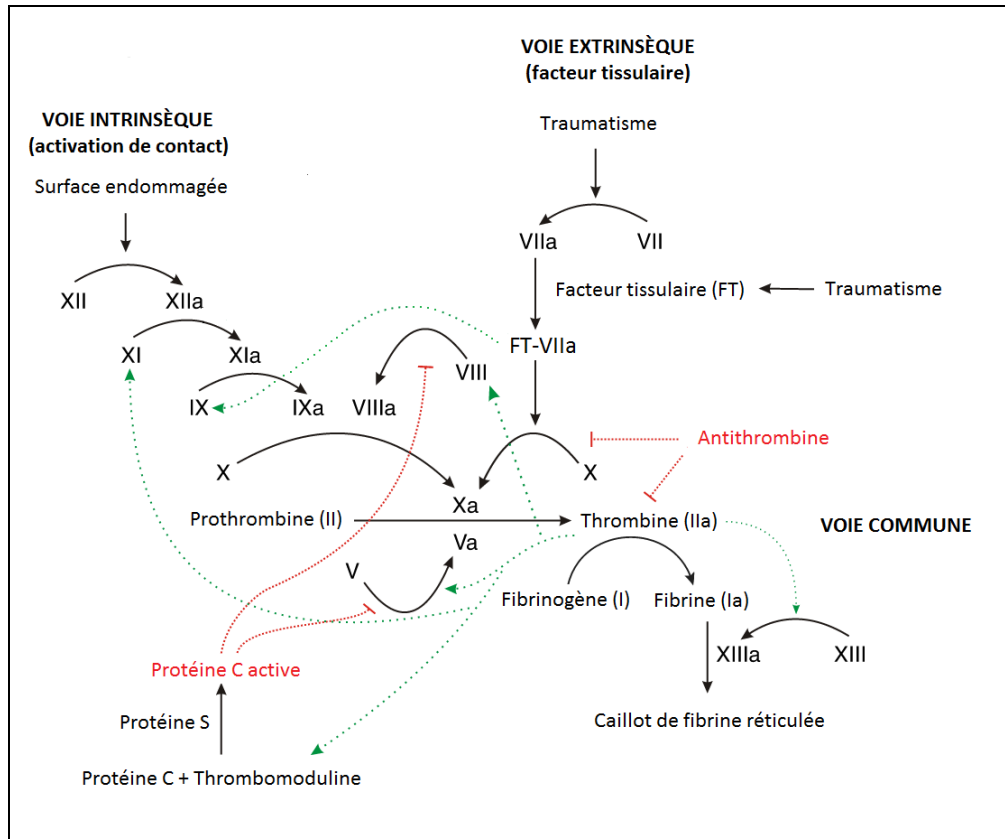


Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 11 mai 2016).

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

Adynovate^{MC} remplace temporairement le facteur VIII de coagulation manquant requis pour une hémostasie efficace chez les patients atteints d'hémophilie A congénitale. Adynovate^{MC} possède une demi-vie terminale prolongée grâce à la pégylation de la molécule mère, Advate^{MC}, qui réduit la liaison au récepteur physiologique de clairance du facteur VIII (LRP-1). Le facteur VIII prolonge le temps de coagulation plasmatique mesuré par le temps de céphaline activée (TCA), ainsi, le traitement par Adynovate^{MC} permet de normaliser le TCA pendant la période posologique efficace [Baxalta Canada Corporation, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Adynovate^{MC} comparativement à Advate^{MC} a été évalué lors d'une étude multicentrique ouverte menée chez 26 sujets avant le début d'un traitement prophylactique par Adynovate^{MC} et chez 22 sujets après six mois de traitement par Adynovate^{MC} [Konkle *et al.*, 2015]. Une seule dose de 45 UI/kg des deux produits a été utilisée. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez l'adulte (tableau 6) et chez l'adolescent (tableau 7) étaient basés sur l'activité plasmatique du facteur VIII mesurée au moyen du dosage chromométrique en un temps [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Les paramètres pharmacocinétiques déterminés après six mois de traitement prophylactique avec Adynovate^{MC} étaient similaires aux paramètres initiaux estimés. Après six mois de traitement prophylactique par Adynovate^{MC}, une demi-vie terminale moyenne de 16,39 heures chez les adultes (tableau 6) et de 15,06 heures chez les adolescents (tableau 7) a été déterminée. Les profils pharmacocinétiques étaient comparables entre les adolescents et les adultes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 45 UI/kg chez l'adulte (18 ans ou plus)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ARITHMÉTIQUE ± É-T)		
	ADVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 18	ADYNOVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 18	ADYNOVATE ^{MC} ≥ 50 JOURS D'EXPOSITION n = 16
Demi-vie terminale (h)	10,83 ± 2,08	14,69 ± 3,79	16,39 ± 5,28
TRM (h)	13,41 ± 3,00	20,27 ± 5,23	21,09 ± 4,73
CL (ml/[kg.h])	3,88 ± 1,24	2,27 ± 0,84	2,37 ± 0,77
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	2,57 ± 0,43	2,66 ± 0,68	2,33 ± 0,55
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	1 286 ± 390	2 264 ± 729	2 062 ± 575
V _{eq} (dl/kg)	0,50 ± 0,11	0,43 ± 0,11	0,49 ± 0,17
C _{max} (UI/dl)	117 ± 20	122 ± 29	105 ± 25

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe; CL : clairance ; C_{max} : concentration maximale; É-T : écart-type; h : heure; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 45 UI/kg chez l'adolescent (12 ans à moins de 18 ans)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ARITHMÉTIQUE ± É-T)		
	ADVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 8	ADYNOVATE ^{MC} DÈS LA DOSE INITIALE n = 8	ADYNOVATE ^{MC} ≥ 50 JOURS D'EXPOSITION n = 6
Demi-vie terminale (h)	9,45 ± 2,45	13,43 ± 4,05	15,06 ± 4,08
TRM (h)	11,63 ± 2,94	17,96 ± 5,49	19,47 ± 5,32
CL (ml/[kg.h])	6,07 ± 3,05	3,87 ± 3,31	2,75 ± 0,96
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	1,94 ± 0,52	2,12 ± 0,60	2,22 ± 0,88
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	902 ± 400	1 642 ± 752	1 868 ± 807
V _{eq} (dl/kg)	0,67 ± 0,31	0,56 ± 0,18	0,51 ± 0,13
C _{max} (UI/dl)	89 ± 29	95 ± 25	100 ± 42

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe; CL : clairance ; C_{max} : concentration maximale; É-T : écart-type; h : heure; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume apparent de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

D'après le dosage chromométrique en un temps, la demi-vie plasmatique terminale et le temps de séjour moyen (TSM) d'Adynovate^{MC} étaient de 1,4 fois et 1,5 fois plus long que ceux d'Advate^{MC}, respectivement. Les taux de récupération étaient comparables entre les deux produits (tableau 8).

Tableau 8 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'Adynovate^{MC} et d'Advate^{MC} avant l'initiation du traitement prophylactique

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	MOYENNE (É-T)		
	ADVATE ^{MC} n = 26	ADYNOVATE ^{MC} INITIAL n = 26	RATIO ADYNOVATE ^{MC} /ADVATE ^{MC}
Demi-vie terminale (h)	10,4 (2,2)	14,3 (3,8)	1,4 (0,25)
TSM (h)	12,9 (3,0)	19,6 (5,3)	1,5 (0,18)
CL (ml/[kg.h])	0,0455 (0,0217)	0,0276 (0,0203)	0,613 (0,28)
Taux de récupération ([UI/dl]/[UI/kg])	2,37 (0,536)	2,49 (0,694)	1,1 (0,36)
ASC _{0-inf} (UI.h/dl)	1168 (425)	2073 (778)	1,9 (0,91)

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

Abréviations : ASC_{0-inf}: aire sous la courbe; CL : clairance ; É-T : écart-type; TSM : temps de séjour moyen; UI : unité internationale

Aucune analyse des effets liés à des facteurs intrinsèques tels que l'âge, le sexe, la race, l'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique sur les résultats pharmacocinétiques n'a été effectuée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques s'appuient principalement sur une étude clinique multicentrique ouverte de phase 2/3 menée auprès de patients (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A grave [Konkle *et al.*, 2015] et sur une étude multicentrique ouverte de phase 3 menée chez des patients atteints d'hémophilie A grave qui devaient subir une chirurgie [Brand *et al.*, 2016].

Des études cliniques sont présentement en cours pour les indications qui ne sont pas actuellement approuvées par Santé Canada, soit chez les patients âgés de moins de 12 ans et chez les patients n'ayant pas été traités auparavant⁷⁸. Par ailleurs, une étude de phase 3 portant sur les enfants de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave a été publiée récemment [Mullins *et al.*, 2016].

Les forces et limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

8.1 Efficacité de la prophylaxie

L'étude multicentrique ouverte de phase 2/3 de Konkle et ses collaborateurs [2015] visait notamment à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez 137 patients atteints d'hémophilie A grave. Les patients admissibles devaient être âgés de 12 ans à 65 ans et avoir déjà été traités avec un concentré de facteur VIII dérivé du plasma ou de facteur VIII recombinant durant 150 jours ou plus. Les patients ne devaient pas avoir d'historique d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII de 0,6 UB/ml⁷⁹ ou plus en tout temps avant le processus de sélection des patients et aucun anticorps inhibiteur du facteur VIII détectable au moment de la sélection.

Les patients ont été assignés au groupe 1 de prophylaxie ou au groupe 2 de traitement sur demande selon leur schéma de traitement antérieur à l'étude. Parmi les 137 patients inclus dans l'étude, 120 ont reçu une prophylaxie d'Adynovate^{MC} (99 précédemment sous prophylaxie et 21 précédemment en traitement sur demande) et 17 patients ont reçu un traitement sur demande (tous précédemment en traitement sur demande). Au cours du traitement prophylactique, 12 patients ont été retirés de l'étude en raison d'une chirurgie (n = 1), d'un échec à la sélection (n = 1), d'un abandon (n = 2), d'un effet indésirable (n = 4) ou d'une déviation au protocole (n = 4).

Le traitement prophylactique consistait en une dose bihebdomadaire de 45 UI/kg ± 5 UI/kg afin de maintenir chez la majorité des patients un niveau de facteur VIII au-dessus de 1 % en tout temps. Cette dose d'Adynovate^{MC} a été administrée pour 50 jours ou plus ou six mois ± deux semaines. Le traitement sur demande a été administré lors des saignements à une dose de 10 à 60 UI/kg ± 5 UI/kg pour une période de six mois ± deux semaines.

Le paramètre d'efficacité primaire portait sur la comparaison du taux annualisé d'hémorragies entre le groupe 1 et le groupe 2. Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, entre autres, l'évaluation de l'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques et le nombre de perfusions requis pour traiter un épisode hémorragique (résultats présentés à la section 8.2), l'intervalle entre les épisodes hémorragiques et

⁷⁸ Information transmise lors d'une rencontre avec des représentants de la compagnie Baxalta Canada le 12 janvier 2017.

⁷⁹ Une unité Bethesda (UB) est définie comme étant la quantité d'inhibiteurs (anticorps) qui peut neutraliser 50 % de l'activité pro-coagulante du facteur VIII plasmatique après 120 minutes d'incubation à 37 °C. Practical-haemostasis.com, accessible à : http://www.practical-haemostasis.com/Factor%20Assays/inhibitor_assays.html (consulté le 3 février 2017).

l'évaluation de la qualité de vie. Les paramètres d'évaluation de l'innocuité étaient la tolérance et l'immunogénicité contre Adynovate^{MC} en termes de développement d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII et au PEG, et de la survenue d'effets indésirables (résultats présentés à la section 8.4).

L'efficacité du traitement prophylactique a été démontrée par le taux annualisé d'hémorragies (TAH). Le TAH moyen a été réduit de 90 % chez les sujets traités conformément au protocole dans le groupe de traitement prophylactique (n = 101) comparativement au groupe de traitement sur demande (n = 17) (p < 0,0001). Le TAH articulaire médian et le TAH spontané médian ont été de zéro pendant la prophylaxie, comparativement à 38,1 et 21,6 pour le traitement sur demande respectivement (tableau 9).

Tableau 9 Taux annualisé d'hémorragie médian selon le traitement

TYPES D'ÉPISODE HÉMORRAGIQUE	TRAITEMENT SUR DEMANDE TAH (Q1 : Q3)*	TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE TAH (Q1 : Q3)*
Tous	41,5 (31,7 – 51,1)	1,9 (0,0 – 5,8)
Articulaire	38,1 (24,5 – 44,6)	0,0 (0,0 – 2,0)
Spontané	21,6 (11,2 – 33,2)	0,0 (0,0 – 2,2)

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

Abréviations : TAH : taux annualisé d'hémorragie

* Q1 : Q3 représente l'intervalle interquartile entre le 75^e percentile (troisième quartile) et le 25^e percentile (premier quartile).

L'intervalle entre les épisodes hémorragiques était plus long pour les patients du groupe 1 comparativement aux patients du groupe 2. Chez environ 60 % des patients du groupe 1, cinq mois ou plus se sont écoulés entre les hémorragies, et 39,6 % n'ont subi aucun épisode hémorragique au cours de la période de traitement. Concernant les saignements articulaires, six mois ou plus se sont écoulés entre les épisodes chez environ 80 % des patients et 57,4 % n'ont subi aucun épisode hémorragique au cours de la période de traitement [Konkle *et al.*, 2015].

La fréquence d'administration a été réduite chez la majorité des patients du groupe 1 comparativement à leur schéma de traitement prophylactique avant leur inclusion dans l'étude. Les patients ont reçu une dose médiane d'Adynovate^{MC} de 44,6 UI/kg (Q1 42,6; Q3 46,8). Une réduction médiane de 26,7 % ± 27,9 % de la fréquence d'administration a été observée avec une réduction de la dose de 33,7 % (Q1 2,5; Q3 36,7). Une réduction de la fréquence des doses de 30 % et plus a été observée chez 70,4 % des patients, ce qui équivaut à environ une perfusion prophylactique de moins par semaine. Le nombre médian de perfusion hebdomadaire était de 1,96 indiquant qu'Adynovate^{MC} a été administré en prophylaxie deux fois par semaine [Konkle *et al.*, 2015].

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'aide de deux questionnaires validés, soit le SF-36 et le Haemo-SYM [Rentz *et al.*, 2009]. Ce dernier est un outil validé permettant aux adultes atteints d'hémophilie de rapporter leurs symptômes. Aucune différence significative pour la qualité de vie et les symptômes identifiés n'a été observée entre les deux groupes. Cependant, le changement du score de certaines composantes physiques et du score de fonctionnement social du questionnaire SF-36 chez les patients du groupe 1 comparativement à ceux du groupe 2 ont été supérieurs aux différences minimalement

importantes établies pour ce questionnaire. Selon les auteurs, ces changements pouvaient ainsi être considérés cliniquement significatifs.

Les résultats démontrent que le traitement prophylactique est supérieur au traitement sur demande. Par ailleurs, les auteurs de cette étude ont conclu qu'Adynovate^{MC} était efficace pour le traitement des épisodes hémorragiques et en prophylaxie bihebdomadaire chez les patients atteints d'hémophilie A grave.

8.2 Efficacité pour la maîtrise des épisodes hémorragiques

Lors de l'étude pivot de Konkle et ses collaborateurs [Konkle *et al.*, 2015], les paramètres d'efficacité secondaires ont également été atteints : 96,1 % de tous les épisodes hémorragiques ont été traités avec succès (traitement noté comme étant excellent ou bon), ce qui est significativement supérieur au seuil de succès cliniquement acceptable prédéterminé de 70 % ($p < 0,0001$). Parmi les 518 épisodes hémorragiques signalés pendant l'étude pivot, 95,9 % ont été traités par une ou deux perfusions (tableau 10).

Tableau 10 Efficacité d'Adynovate^{MC} pour la maîtrise des épisodes hémorragiques

PARAMÈTRES D'EFFICACITÉ		ÉPISODES HÉMORRAGIQUES TRAITÉS (n)		
		TOUTES ORIGINES (518)	ARTICULAIRES (394)	NON ARTICULAIRES (124)
Nombre de perfusions requis	une	85,5 %	85,8 %	84,7 %
	deux	10,4 %	10,7 %	9,7 %
	total	95,9 %	96,4 %	94,4 %
Taux de réussite du traitement (excellent* ou bon)		96,1 %	97,0 %	93,5 %

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

* « Excellent » était défini par un soulagement complet de la douleur et l'arrêt des signes objectifs d'hémorragie (enflure, sensibilité, réduction de l'étendue de la mobilité dans les cas d'hémorragie musculosquelettique) après une perfusion. Aucune perfusion supplémentaire n'était requise pour contrôler l'hémorragie.
« Bon » était défini par un soulagement certain de la douleur et/ou une amélioration des signes d'hémorragie après une perfusion. Plus d'une perfusion possiblement requise pour un contrôle complet de l'hémorragie.

8.3 Efficacité hémostatique périopératoire

L'étude multicentrique ouverte de phase 3 de Brand et ses collaborateurs [2016] visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités devant subir une chirurgie mineure ou majeure. Les patients admissibles devaient être âgés de 2 ans à 75 ans et devoir subir une chirurgie élective mineure ou majeure, une chirurgie mineure urgente, une procédure dentaire ou toute autre procédure invasive.

En période préopératoire, la dose d'Adynovate^{MC} était ajustée de manière à augmenter le taux plasmatique de facteur VIII entre 80 et 100 % de la normale pour les chirurgies majeures et entre 30 et 60 % de la normale pour les chirurgies mineures. En période péri- et postopératoire, pour les chirurgies majeures, les taux pré-perfusion postopératoires de facteur VIII devaient être d'au moins 80 % de la normale pendant les 72 premières heures suivant l'intervention, et d'au moins 50 % de la normale les jours 4 à 7 après l'intervention. Du jour 8 jusqu'au congé, les taux de facteur VIII devaient demeurer au-dessus de 30 %. Pour les chirurgies mineures, le taux pré-perfusion postopératoire de facteur VIII devait être

maintenu entre 30 et 60 % de la normale pendant les 24 premières heures, ou plus longtemps, selon ce qui était jugé nécessaire par l'investigateur.

Le paramètre d'efficacité primaire était l'efficacité hémostatique au jour 14 ou au moment du congé (selon la première éventualité). Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient, entre autres, la perte sanguine intra- et postopératoire comparativement à celle prévue, la survenue d'épisodes hémorragiques spontanés et le besoin d'une chirurgie supplémentaire. Les paramètres d'évaluation de l'innocuité étaient la survenue d'effets indésirables, le développement d'inhibiteurs du facteur VIII et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII, au PEG et aux protéines ovariennes de hamster de Chine (résultats présentés à la section 8.4)

Un total de 15 patients âgés de 19 ans à 52 ans (médiane de 34 ans) a subi 11 chirurgies majeures et 4 chirurgies mineures. Parmi ces 15 patients, 5 avaient été traités lors d'une étude de surveillance après la commercialisation d'Advate^{MC} [Oldenburg *et al.*, 2010] et 12 ont été nouvellement recrutés.

Lors des 15 interventions, l'efficacité hémostatique péri- et intraopératoire a été considérée « excellente » (perte sanguine inférieure ou égale à celle prévue pour le même type d'intervention effectuée chez un patient non hémophile). L'efficacité hémostatique postopératoire d'Adynovate^{MC} (jour 1) a été considérée « excellente » pour 13 chirurgies (86,7 %). Des transfusions sanguines ont été requises pour trois patients après avoir subi une chirurgie majeure.

Pour les 11 chirurgies majeures, la perte sanguine intraopératoire médiane observée a été inférieure à la perte sanguine médiane prévue, soit 10,0 ml (0 - 180 ml) comparativement à 50,0 ml (0 - 200 ml) respectivement. Pour les chirurgies mineures, la perte sanguine intraopératoire médiane observée a été égale à celle prévue soit 2,5 ml (0 - 50 ml). En période postopératoire, une perte sanguine a été rapportée pour cinq chirurgies majeures. Aucun épisode hémorragique spontané n'a été rapporté et aucune chirurgie supplémentaire n'a été nécessaire.

Selon les auteurs, les résultats de cette étude ont démontré qu'Adynovate^{MC} était efficace pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave.

8.4 Innocuité

Parmi les 137 patients précédemment traités qui ont pris part à l'étude de phase 2/3 de Konkle et ses collaborateurs [2015], 171 effets indésirables ont été rapportés chez 73 patients (53,3 %) suite à l'administration d'Adynovate^{MC} pour environ 6 mois. De ces effets indésirables, 5 considérés graves mais non liés au traitement ont été rapportés chez cinq patients (3,6 %). Chez 6 patients, 7 effets indésirables ont été considérés comme probablement liés au traitement d'Adynovate^{MC}. Aucun patient n'a produit d'anticorps inhibiteur du facteur VIII à 0,6 BU/ml ou plus, d'anticorps dirigé contre les protéines ovariennes de hamster de Chine ou d'anticorps se liant de manière persistante au facteur VIII, à Adynovate^{MC} ou au polyéthylène glycol (PEG).

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Brand et ses collaborateurs [2016] réalisée chez des patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités et devant subir une chirurgie. Aucun patient n'a subi d'effet indésirable grave, de réaction allergique ou d'événement thrombotique. De plus, aucun patient n'a développé d'anticorps inhibiteur

du facteur VIII, et d'anticorps se liant au facteur VIII, au PEG-FVIII, au PEG ou aux protéines ovariennes de hamster de Chine.

Les auteurs de ces études ont conclu qu'Adynovate^{MC} était sécuritaire pour le traitement des épisodes hémorragiques, pour un traitement prophylactique bihebdomadaire et pour la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

L'innocuité d'Adynovate^{MC} a été évaluée auprès de 169 patients précédemment traités en raison d'une hémophilie A grave (facteur VIII à moins de 1 % de la normale), qui ont reçu au moins une dose d'Adynovate^{MC} dans le cadre de deux essais cliniques ouverts, prospectifs et multicentriques menés à terme et de trois essais cliniques en cours. La durée médiane de participation des sujets était de 333 jours (1 à 593 jours) et le nombre médian de jours d'exposition à Adynovate^{MC} des sujets était de 96 jours (1 à 170 jours). Le tableau 11 montre les effets indésirables signalés durant ces essais cliniques [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Tableau 11 Effets indésirables signalés avec l'emploi d'Adynovate^{MC}

EFFETS INDÉSIRABLES (MedDRA, V. 17.0)*	NOMBRE DE SUJETS n (%)	CATÉGORIE DE FRÉQUENCE †
Diarrhée	1 (0,6)	Peu fréquent
Nausée	2 (1,2)	Fréquent
Céphalée	5 (3,0)	Fréquent
Bouffée vasomotrice	1 (0,6)	Peu fréquent

Source : [Baxalta Canada Corporation, 2016]

*MedDRA V. 17.0 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 17.0): terminologie médicale standardisée utilisée lors de l'enregistrement et de la documentation de la surveillance des produits médicaux. Les produits couverts par le domaine d'application de MedDRA sont les produits pharmaceutiques, les produits biologiques, les vaccins et les produits associant un dispositif et un médicament (MedDRA, accessible à : <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french> ; consulté le 7 mars 2017).

†La fréquence des effets indésirables signalés a été établie selon l'échelle de catégories suivante : effet très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

8.5 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, sont des complications rares du traitement par le facteur antihémophilique recombinant, y compris la molécule mère de ce produit, Advate^{MC}. En cas de réaction d'hypersensibilité, interrompre immédiatement l'administration et instaurer un traitement approprié. Lors des essais cliniques, aucun sujet n'a rapporté de réaction d'hypersensibilité pendant le traitement par Adynovate^{MC} [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Anticorps neutralisants

La présence d'inhibiteurs du facteur VIII (anticorps neutralisants) doit être surveillée régulièrement en soumettant les patients aux observations cliniques et aux épreuves de laboratoire appropriées. Il convient d'effectuer un dosage de la concentration d'inhibiteurs du facteur VIII si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu, ou si le saignement n'est pas maîtrisé avec la dose prévue [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse connue n'a été rapportée avec Adynovate^{MC}. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Aucune tendance évidente au fil du temps n'a été observée pour ce qui était des paramètres biochimiques cliniques, hématologiques ou lipidiques. Chez la majorité des sujets (50 % ou plus), tous ces paramètres étaient normaux au début de l'étude et lors des visites subséquentes [Baxalta Canada Corporation, 2016].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

L'Institut national de santé publique du Québec publie des rapports sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. Pour l'année 2011, 1 seul accident transfusionnel a été associé à un facteur VIII recombinant alors que 2 accidents ont été signalés pour les années 2012 et 2013 [INSPQ, 2016a; INSPQ, 2016b; INSPQ, 2014]. Notons qu'aucun détail relatif au type d'accident transfusionnel et au produit en cause n'est disponible dans ces documents.

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité d'Adynovate^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Six facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS⁸⁰, Zonovate^{MC}, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Eloctate^{MC}, comme Adynovate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada inc., 2016]. Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 12.

⁸⁰ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 12 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : ▪ Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	12 ans à < 18 ans : 13,43 [†] ≥ 18 ans : 14,69 [*]	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures **
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Traitement et prévention des saignements; ▪ Prophylaxie périopératoire.	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	▪ Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; ▪ Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	1 mois à < 2 ans : 8,67 [†] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [†] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [†] ≥ 16 ans : 12,96 [†]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	▪ Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; ▪ Prise en charge périopératoire.	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	▪ Traitement et prévention des hémorragies; ▪ Prophylaxie régulière ou périopératoire.	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	▪ Prophylaxie et traitement des hémorragies.	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

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

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

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

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

§ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Zonovate^{MC}.

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

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

** Température non spécifiée

10 IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Adynovate^{MC} à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques, la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A grave. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 3 ans selon la perspective du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'analyse repose sur des données épidémiologiques, ainsi que sur des hypothèses appuyées par des études cliniques et l'opinion d'experts. Les principales hypothèses et considérations émises pour les fins de l'analyse sont les suivantes :

- Selon la base de données du Registre canadien de l'hémophilie de l'Université McMaster, il est anticipé que ■■■, ■■■ et ■■■ patients⁸¹ seraient atteints d'hémophilie A grave au Québec au cours des trois prochaines années, respectivement. De ce nombre, ■■■ % seraient des adultes alors que ■■■ % seraient des enfants.
- Les principaux comparateurs retenus sont Xyntha^{MC}, Xyntha Solofuse^{MC} et Advate^{MC}. Ceux-ci sont actuellement inscrits à la *Liste des produits du système de sang du Québec* et ils sont distribués par Héma-Québec.
- Les coûts de traitement sont calculés en considérant les régimes posologiques des monographies de produits de Santé Canada et ils sont basés sur un poids de 40 kg et de 70 kg pour les enfants et pour les adultes, respectivement.
- Le prix d'Adynovate^{MC} est de ■■■ \$ par UI, alors que celui de Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} est de ■■■ \$ par UI. Le prix d'Advate^{MC} est de ■■■ \$ par UI.⁸²
- Il est estimé qu'environ ■■■ épisodes hémorragiques surviennent en moyenne annuellement malgré un traitement prophylactique (avis d'experts) chez une proportion de ■■■ % d'entre eux [Konkle *et al.*, 2015]. La résolution de ces épisodes par l'administration d'une ou de deux perfusions a été considérée pour la plupart des saignements.
- Compte tenu que peu de patients subissent des chirurgies annuellement, les coûts associés à la prise en charge périopératoire n'ont pas été considérés.

Le scénario de base présenté au tableau 13 réfère aux coûts liés à l'usage actuel de Xyntha^{MC}, Xyntha Solofuse^{MC} et Advate^{MC}. Deux scénarios alternatifs sont présentés. Le premier considère qu'Adynovate^{MC} pourrait s'ajouter aux produits comparateurs. Dans ce scénario, il est estimé que ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché d'Adynovate^{MC} pourraient provenir de ces comparateurs, et ce, au cours de chacune des trois premières années suivant son ajout à la liste. Le second considère qu'Adynovate^{MC} pourrait détenir ■■■ % du marché. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en faisant varier la plupart des paramètres inclus dans le modèle.

⁸¹ Cela tient compte d'une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2015, soit de 0,61 %. Ceci étant basé sur la plus récente mise à jour de l'Institut de la statistique du Québec.

⁸² En fonction du taux de change en date du 16 février 2017.

Tableau 13 Impact budgétaire de l'ajout d'Adynovate^{MC} à la Liste des produits du système de sang du Québec pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario de base				
Coûts	■	■	■	■
Scénario 1 : Prise du marché de façon progressive par Adynovate^{MC}				
Coûts	■	■	■	■
Impact net	4 809 203 \$	5 801 259 \$	6 803 386 \$	17 413 848 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			11 581 839 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			20 368 271 \$
Scénario 2 : Marché détenu exclusivement par Adynovate^{MC}				
Coûts	■	■	■	■
Impact net	9 618 407 \$	9 668 765 \$	9 719 123 \$	29 006 295 \$
Analyse de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			23 153 633 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés			29 083 104 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Adynovate^{MC} à la Liste des produits du système de sang du Québec pour la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques pourrait générer des coûts supplémentaires de plus de 17 M\$ pour le total des trois premières années. Dans l'éventualité où Adynovate^{MC} puisse détenir ■ % du marché des facteurs VIII, des coûts supplémentaires de plus de 29 M\$ sont prévus pour cette même période.

11 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec⁸³, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

⁸³ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

12 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Le fabricant mentionne qu'Adynovate^{MC} est un produit à demi-vie prolongée dérivé de la protéine Advate^{MC} par la technologie de pégylation qui prolonge de 40 % à 50 % la période durant laquelle le facteur VIII demeure dans l'organisme. Ainsi, le nombre d'unités d'Adynovate^{MC} utilisé par patient pourrait diminuer par rapport à celui d'Advate^{MC}.

13 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Adynovate^{MC} – Facteur VIII de coagulation recombinant, antihémophilique pégylé

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

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

Précisions accompagnant la recommandation

Les membres du groupe d'experts sont d'avis que, pour être inscrit à la liste, Adynovate^{MC} devrait faire l'objet d'une réduction de prix en raison des constats suivants :

- ✓ L'efficacité et l'innocuité d'Adynovate^{MC} sont jugées comparables à celles des autres facteurs VIII;
- ✓ Adynovate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 12 ans;
- ✓ Le coût par unité d'Adynovate^{MC} est plus élevé que les autres facteurs VIII;
- ✓ L'impact budgétaire net d'Adynovate^{MC} est estimé à plus de 17 M\$ pour les trois premières années suivant son inscription.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de d'Adynovate^{MC}

FORCES	LIMITES
Konkle et ses collaborateurs [2015]	
<ul style="list-style-type: none">▪ Étude de phase 1 prospective à devis croisé et étude multicentrique ouverte de phase 2/3 (étude pivot)▪ Calcul de la taille d'échantillon (étude pivot)▪ Analyse en intention de traiter pour le paramètre d'évaluation primaire▪ Utilisation d'un questionnaire d'évaluation de la qualité de vie validé	<ul style="list-style-type: none">▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire▪ Les patients inclus ne devaient pas avoir d'anticorps inhibiteurs ou d'antécédents d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII. Ces patients pourraient ne pas être représentatifs de toute la population atteinte d'hémophilie A.▪ Évaluation subjective de l'efficacité du traitement des épisodes hémorragiques au moyen d'une échelle à quatre niveaux
Brand et ses collaborateurs [2016]	
<ul style="list-style-type: none">▪ Étude multicentrique ouverte de phase 3	<ul style="list-style-type: none">▪ Étude ouverte, non-contrôlée et à répartition non-aléatoire▪ Taille d'échantillon non basée sur des considérations statistiques

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada inc. Monographie de produit: Eloctate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2016;22(4):e251-8.
- 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.
- Food and drug administration. Adynovate, antihemophilic factor (recombinant), PEGylated lyophilized powder for solution for intravenous injection. Package insert. 2015.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015;126(9):1078-85.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- Mullins ES, Stasyshyn O, Alvarez-Roman MT, Osman D, Liesner R, Engl W, et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016;

- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010;16(6):866-77.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;
- Rentz A, Flood E, Butler R, Christie B, Giangrande P, McCusker P, et al. Psychometric evaluation of a patient-reported symptom assessment tool for adults with haemophilia (the HAEMOSYM). *Haemophilia* 2009;15(5):1039-47.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.

ELOCTATE^{MC} – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE (RECOMBINANT ET DÉPOURVU DU DOMAINE B), PROTÉINE DE FUSION Fc

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Eloctate^{MC} (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;
- la prophylaxie périopératoire.

L'innocuité et l'efficacité d'Eloctate^{MC} chez des sujets précédemment traités ont été évaluées dans deux études cliniques (A-LONG et Kids A-LONG) et dans une étude de prolongation (ASPIRE), et elles n'ont pas été établies chez des patients non traités précédemment.

Effacité

- Le taux annualisé médian de saignements était de 1,6 pour les patients âgés de 12 ans et plus recevant la prophylaxie individualisée, alors qu'il était de 3,6 chez ceux ayant reçu un traitement hebdomadaire et de 33,6 chez ceux ayant reçu un traitement sur demande.
- Le taux annualisé médian de saignements était de 0,0 chez les enfants de moins de 6 ans et de 2,01 chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans recevant le traitement prophylactique individualisé.
- Chez la majorité des sujets utilisant Eloctate^{MC}, la fréquence de perfusion de facteur VIII a été réduite comparativement à celle au cours de la période précédant l'étude mais la dose hebdomadaire est demeurée similaire.
- Lors des études A-LONG et Kids A-LONG, 97,8 % et 93,0 % des épisodes hémorragiques ont été résolus par l'administration de deux perfusions ou moins d'Eloctate^{MC}.

Innocuité

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-facteur VIII neutralisant et aucun effet indésirable grave lié au traitement, incluant l'hypersensibilité et les événements thrombotiques, n'a été rapporté. Cependant, la formation d'inhibiteurs de facteur VIII a été observée chez certains patients après la commercialisation du produit.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Eloctate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Biogen Canada inc.

Dénomination commune; forme et teneur : Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc (efmoroctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/flacon).

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 22 août 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 8 juillet 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02430290, 500 UI : 02430304, 750 UI : 02430312, 1 000 UI : 02430320, 1 500 UI : 02430339, 2 000 UI : 02430347, 3 000 UI : 02430355.

Date de commercialisation du produit au Canada : 15 janvier 2016

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Eloctate^{MC} se présente sous forme de poudre apyrogène stérile et exempte d'agent de conservation. Ce produit se présente dans des flacons à usage unique dont le contenu nominal est de 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI et 3 000 UI (unités internationales). Chaque boîte contient :

- un flacon d'Eloctate^{MC} munie d'un bouchon et d'une capsule amovible,
- 3 ml de diluant (eau stérile pour préparations injectables) dans une seringue préremplie dotée d'une butée de piston et d'un capuchon détachable et un adaptateur stérile pour faciliter la reconstitution,
- une boîte contenant une tubulure de perfusion, deux tampons imbibés d'alcool, un tampon de gaze et deux pansements [Biogen Canada, 2016].

Le matériel contenu dans la boîte n'est pas certifié sans latex⁸⁴.

Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient le facteur VIII recombinant et cinq excipients. La teneur des excipients du produit est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 Teneur des excipients après reconstitution d'Eloctate^{MC} avec 3 ml d'eau pour préparations injectables

STABILISANTS ET EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION*
L-histidine	■
Saccharose	■
Polysorbate 20	■
Chlorure de calcium dihydraté	■
Chlorure de sodium	■

Source : Communication interne par Biogen Canada (30 mars 2017).

Abréviations : p/v : poids/volume; UI : unités internationales.

* Les données présentées ne tiennent pas compte du format du produit.

2.2 Origine du produit

Eloctate^{MC} est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant à une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Il en résulte l'expression du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc (rFVIII-Fc) dans un milieu de culture cellulaire particulier ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine. Par la suite, Eloctate^{MC} est purifié en recourant à une série de techniques chromatographiques n'exigeant pas l'emploi d'un anticorps monoclonal. Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de purification et de formulation [Biogen Canada, 2016].

⁸⁴ Communication interne par Biogen Canada (23 mars 2017).

3 INDICATION

3.1 Indication

Eloctate^{MC} est indiqué « chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;
- la prophylaxie périopératoire.

Eloctate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand car il ne contient pas le facteur von Willebrand.

L'innocuité et l'efficacité d'Eloctate^{MC} chez des patients non traités auparavant n'ont pas été établies [Biogen Canada, 2016]. »

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

Eloctate^{MC} est indiqué chez les enfants atteints d'hémophilie A. Aucun ajustement de dose n'a été requis lors d'une étude clinique regroupant 13 adolescents (12 ans à 17 ans) traités auparavant. Une clairance plus élevée d'Eloctate^{MC} et une demi-vie plus courte ont été observées chez les sujets de moins de 12 ans (n = 71). Ainsi, ces derniers pourraient avoir besoin de doses plus fréquentes ou plus élevées [Biogen Canada, 2016].

Femmes enceintes

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant la grossesse. Eloctate^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère en justifient les risques possibles pour le fœtus [Biogen Canada, 2016].

Femmes qui allaitent

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant l'allaitement. Eloctate^{MC} ne doit être administré aux femmes qui allaitent que s'il est cliniquement indiqué [Biogen Canada, 2016].

Gériatrie

Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'une comparaison de leur réponse au traitement soit faite avec les patients plus jeunes. La posologie doit être individualisée [Biogen Canada, 2016].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Eloctate^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, notamment une anaphylaxie, lors de l'exposition au produit ou à l'un de ses composants [Biogen Canada, 2016].

3.3 Portrait clinique

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

(hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il se trouve entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas). L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays⁸⁵.

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 16, section 9). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B⁸⁶, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

Au tableau 2 sont présentées les positions des différentes agences réglementaires en ce qui a trait à l'homologation d'Eloctate^{MC}.

⁸⁵ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

⁸⁶ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (22 août 2014) [*]	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; ▪ Traitement et prévention des saignements; ▪ Prophylaxie périopératoire.
FDA (6 juin 2014) [†]	Chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie de routine, afin de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; ▪ Traitement et prévention des saignements; ▪ Prophylaxie périopératoire.
EMA [‡] (19 novembre 2015)	Adultes et enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement et prévention des saignements.

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

^{*} En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans et la prise en charge périopératoire chez les adultes et les enfants⁸⁷.

[†] En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans⁸⁸.

[‡] En Europe, le rFVIII Fc est commercialisé sous le nom d'Elocta^{MC89}.

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

Par ailleurs, aucune recommandation claire n'a été émise par ce groupe de travail à savoir si tous les patients devraient demeurer sous prophylaxie lorsqu'ils atteignent l'âge adulte [Srivastava *et al.*, 2013].

⁸⁷ Santé Canada, Médicaments et produits de santé, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_eloctate_163447-fra.php#smd (consulté le 24 janvier 2017).

⁸⁸ FDA, Vaccines, Blood & Biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasma/products/ucm399909.htm> (consulté le 24 janvier 2017).

⁸⁹ EMA, Human medicines, accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human_med_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (24 janvier 2017).

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le processus de purification d'Eloctate^{MC} comprend une étape d'inactivation du virus par l'ajout d'un détergent et plusieurs étapes de clairance virale, notamment une étape comportant une chromatographie d'affinité et une étape de nanofiltration (15 nm). Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de purification et de formulation [Biogen Canada, 2016]. Une étude de validation a démontré que la charge virale de trois des quatre virus évalués était réduite sous le niveau de détection et qu'elle était supérieure à 8,3 log₁₀ pour le virus minute de la souris (tableau 3) [McCue *et al.*, 2015].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Eloctate^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)			
	VIRUS ENVELOPPÉS		VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	X-MLV	SuHV-1	REO-3	MMV
Détergent	≥ 4,4*	≥ 4,4*	s.o.	s.o.
Chromatographie par affinité	2,4	3,1	2,8	> 4,6*
Chromatographie par échange d'anion	2,7	n.d.	n.d.	1,6
Filtration virale (15 nm)	≥ 5,6*	≥ 4,0*	≥ 5,5*	≥ 5,7*
Réduction totale [†]	≥ 15,1	≥ 11,5	≥ 8,3	≥ 11,9

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

Abréviations : n.d. : non disponible; REO-3 : réovirus de type 3; s.o. : sans objet; SuHV-1 : herpèsvirus porcin de type 1 (de l'anglais *suid herpesvirus-1*); MMV : virus minute de la souris (tiré de l'anglais *mouse minute virus*); X-MLV : virus de la leucémie murine xénotrope (de l'anglais *Xenotropic murine leukemia virus*).

* Le symbole > indique que le niveau des virus était sous la limite de détection.

† La réduction totale représente la somme des étapes évaluées pour la réduction de la charge virale.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Les flacons d'Eloctate^{MC} non entamés doivent être conservés à une température entre 2°C et 8°C jusqu'à la date de péremption ou pour une seule période de six mois à la température ambiante (15°C à 30°C) [Biogen Canada, 2016].

Le produit reconstitué peut être conservé à la température ambiante (15°C à 30°C) pendant 6 heures. La solution doit être incolore et claire ou légèrement opalescente [Biogen Canada, 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons non entamés et le produit reconstitué doivent être protégés de la lumière. La seringue préremplie ne doit pas être congelée [Biogen Canada, 2016].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Eloctate^{MC} doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables [Biogen Canada, 2016].

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Si la dose recommandée ne suffit pas à réprimer l'hémorragie, la concentration plasmatique de facteur VIII nécessaire à l'obtention d'une réponse clinique satisfaisante doit être déterminée puis administrée. Il est particulièrement important de gérer de près l'administration d'un facteur de remplacement lors d'une opération importante ou d'un épisode hémorragique mettant la vie en danger [Biogen Canada, 2016].

Calcul de la dose initiale

Le calcul de la dose d'Eloctate^{MC} se fonde sur un constat empirique qu'une UI d'Eloctate^{MC} par kg de poids corporel devrait faire augmenter l'activité circulante du facteur VIII de 2 % (UI/dl). Les formules suivantes peuvent être utilisées pour calculer la dose nécessaire ou l'augmentation maximale prévue du taux d'activité du facteur VIII *in vivo* exprimée en UI/dl (ou % de la normale) :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \frac{\text{Augmentation de FVIII désirée}}{\text{(UI/dl ou \% de la normale)}} \times 0,5 \text{ UI/kg par UI/dl}$$

$$\text{ou} \quad \frac{\text{UI/dl}}{\text{(ou \% de la normale)}} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Une modification de la dose pourrait être nécessaire chez les patients âgés de moins de 12 ans mais n'est habituellement pas requise pour les patients âgés de 12 ans et plus [Biogen Canada, 2016].

Prophylaxie

La posologie recommandée est de 50 UI/kg tous les trois à cinq jours pour une prophylaxie individualisée. La dose peut être modifiée selon la réponse du patient tout en restant dans l'intervalle de 25 UI/kg à 65 UI/kg. Des doses plus fréquentes ou plus élevées, atteignant 80 UI/kg, peuvent être nécessaires chez les patients âgés de moins de 12 ans [Biogen Canada, 2016].

Pour une prophylaxie hebdomadaire, la dose recommandée est de 65 UI/kg [Biogen Canada, 2016].

Traitement et prévention des saignements

Un guide posologique pour le traitement et la prévention des saignements est proposé dans la monographie (tableau 4). Les doses subséquentes et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, du degré de déficit en facteur VIII ainsi que du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie [Biogen Canada, 2016].

Tableau 4 Guide posologique pour le traitement des épisodes hémorragiques avec Eloctate^{MC}

GRAVITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TAUX MAXIMAL DE FVIII DÉSIÉ (UI/dl [*])	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE DES DOSES	
			ÂGE	RÉPÉTITION DE LA DOSE JUSQU'À L'ARRÊT DU SAIGNEMENT
Mineure ou modérée [†]	40 à 60	20 à 30	≥ 12 ans	Toutes les 24 h à 48 h
			< 12 ans	Toutes les 12 h à 24 h
Majeure [‡]	80 à 100	40 à 50	≥ 12 ans	Toutes les 12 h à 24 h
			< 12 ans	Toutes les 8 h à 24 h

Source : Monographie de produit : Eloctate^{MC} [Biogen Canada, 2016].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; h : heure; UI : unité internationale.

* Ou % de la normale.

[†] Exemples : saignement dans une articulation, à la surface d'un muscle sans atteinte neurovasculaire (à l'exception de l'iliopectinaux) ou suite à une lacération profonde et saignement rénal, à la surface des tissus mous ou au niveau des muqueuses.

[‡] Exemples : saignements de l'iliopectinaux et hémorragie profonde d'un muscle avec atteinte neurovasculaire, ou pertes sanguines importantes; épanchement de sang dans la cavité rétro-péritonéale ou dans le système nerveux central, saignement de la gorge et du cou ou gastro-intestinal.

Prophylaxie périopératoire

Un guide posologique pour la prophylaxie périopératoire est proposé dans la monographie (tableau 5). Une étroite surveillance de la dose et de la durée du traitement est particulièrement importante dans le cas d'interventions chirurgicales majeures. L'atteinte de l'activité coagulante cible doit être vérifiée avant la chirurgie [Biogen Canada, 2016].

Tableau 5 Guide posologique pour la prophylaxie périopératoire avec Eloctate^{MC}

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FVIII CIBLE (UI/dl [*])	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE DES DOSES	
			ÂGE	RÉPÉTITION DE LA DOSE
Mineure [†]	50 à 80	25 à 40	≥ 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire. Toutes les 24 h au besoin pour maîtriser le saignement
			< 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire. Toutes les 12 h à 24 h au besoin pour maîtriser le saignement
Majeure [‡]	80 à 120	40 à 50 [§]	≥ 12 ans	Une dose après 8 h à 24 h. Doses subséquentes toutes les 24 h pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles.
			< 12 ans	Une dose après 6 h à 24 h. Doses subséquentes toutes les 24 h pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles. [¶]

Source : Monographie de produit : Eloctate^{MC} [Biogen Canada, 2016].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; h : heure; UI : unité internationale.

* Ou % de la normale.

[†] Interventions mineures, y compris les extractions dentaires non compliquées.

[‡] Interventions majeures, y compris les chirurgies intra-abdominales et l'arthroplastie.

[§] La dose préopératoire est de 40 UI/kg à 60 UI/kg.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Les patients doivent suivre la méthode de reconstitution et le mode d'emploi recommandés par leur médecin. Les conditions d'asepsie doivent être respectées pendant la reconstitution du produit [Biogen Canada, 2016].

L'administration d'Eloctate^{MC} doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue de diluant préremplie qui accompagnent le produit [Biogen Canada, 2016].

Surveillance et essais de laboratoire

Il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur VIII pour calculer la dose à administrer [Biogen Canada, 2016]

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la [thrombine](#), devient le [catalyseur](#) de la réaction d'activation du [facteur X](#) par le [facteur IX](#) activé. Le [facteur X](#) activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la [prothrombine](#) en thrombine. Celle-ci transforme le [fibrinogène](#) en [fibrine](#). Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁹⁰.

⁹⁰ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

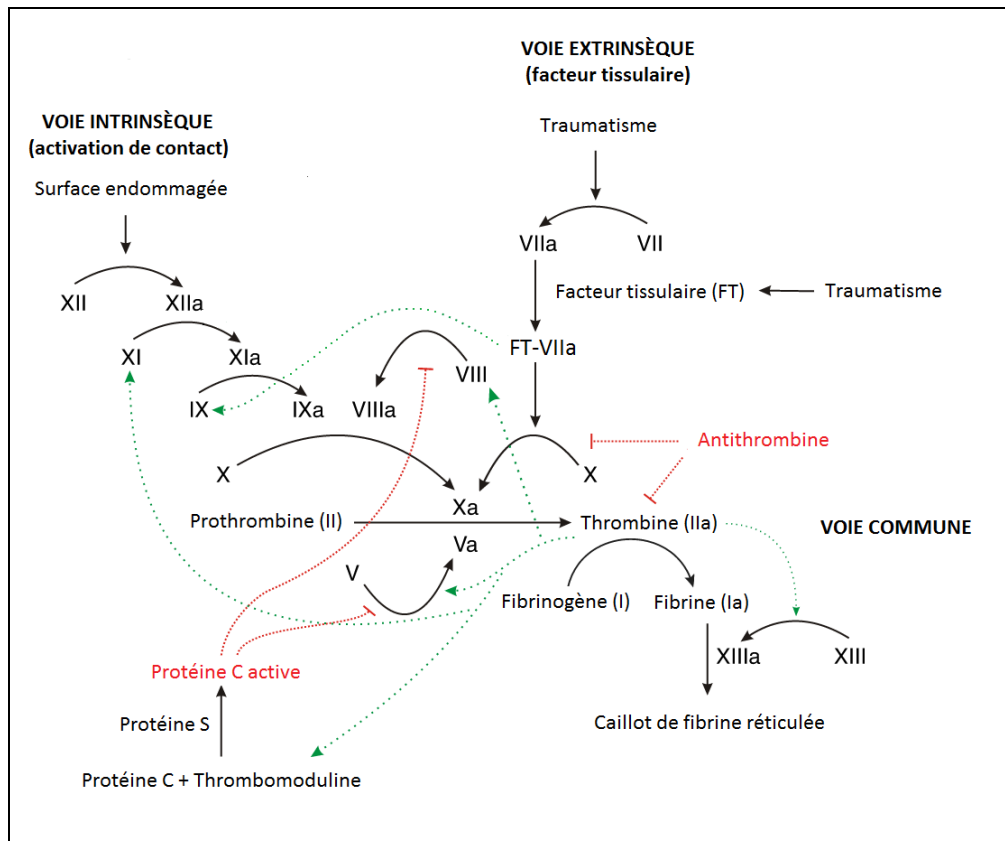


Figure 1 Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 11 mai 2016).

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

Eloctate^{MC} est utilisé comme traitement substitutif pour accroître les taux plasmatiques de facteur VIII, permettant ainsi de corriger temporairement le manque de ce facteur de coagulation et la prédisposition aux saignements [Biogen Canada, 2016].

Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII de coagulation humain lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). La portion facteur VIII comporte une séquence primaire d'acides aminés et des modifications post-traductionnelles semblables à la forme dépourvue du domaine B du facteur de coagulation endogène et la portion Fc comprend la région charnière de l'IgG1 qui peut se lier au récepteur néonatal Fc (RnFc). Ce récepteur est exprimé la vie durant et fait partie d'une voie naturelle qui protège les immunoglobulines de la dégradation lysosomale en les remettant en circulation, donnant lieu à la longue demi-vie plasmatique des immunoglobulines. Cette voie naturelle confère au produit Eloctate^{MC} une demi-vie plasmatique plus longue que celle du facteur VIII endogène [Biogen Canada, 2016].

7.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Eloctate^{MC} a été évalué lors de trois études cliniques chez des sujets de différents groupes d'âge [Young *et al.*, 2015; Mahlangu *et al.*, 2014; Powell *et al.*, 2012]⁹¹.

Profil pharmacocinétique chez les adultes

Les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} ont été analysés au cours d'une étude de phase I/IIa chez 15 hommes adultes atteints d'hémophilie A grave⁹² traités précédemment pendant au moins 100 jours. Ces derniers étaient âgés de 23 ans à 61 ans et étaient répartis en deux groupes selon la dose de facteur VIII à recevoir, soit 25 UI/kg (n = 6) et 65 UI/kg (n = 9). Une dose d'un facteur VIII recombinant comparateur (rFVIII) a été administrée suivie d'une dose équivalente d'Eloctate^{MC} trois à quatre jours plus tard [Powell *et al.*, 2012].

L'activité du facteur VIII a été mesurée par dosage chromométrique en un temps⁹³ à différents moments suite à l'injection d'Eloctate^{MC} et les résultats ont servi à estimer les paramètres pharmacocinétiques (tableau 6). Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$), le temps de résidence moyen (TRM), la clairance pondérée en fonction du poids corporel (CL) et le volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel ($V_{\text{éq}}$) étaient tous indépendants de la dose d'Eloctate^{MC} administrée. À dose équivalente, le $t_{1/2}$ d'Eloctate^{MC} était 1,54 à 1,70 fois plus long que celui du comparateur ($p < 0,001$). De plus, alors que la CL était plus courte pour Eloctate^{MC} ($p = 0,002$ pour 25 UI/kg et $p < 0,001$ pour 65 UI/kg), l'exposition systémique totale ($p = 0,002$ pour 25 UI/kg et $p < 0,001$ pour 65 UI/kg) et le temps de retour à une activité de facteur VIII égale à 1 % étaient plus longs ($p < 0,001$) [Powell *et al.*, 2012].

⁹¹ Les données pharmacocinétiques ont aussi servi à faire des études de pharmacocinétiques populationnelles simulées pour démontrer la supériorité d'Eloctate^{MC} relativement à d'autres facteurs VIII recombinants [Berntorp *et al.*, 2016; Nestorov *et al.*, 2015]. Ces publications ne sont toutefois pas traitées dans le présent document compte tenu de leur nature théorique.

⁹² Activité du facteur VIII inférieure à 1 %.

⁹³ Le profil pharmacocinétique d'Eloctate^{MC} était similaire lorsqu'un essai chromogène était utilisé. Cependant, la concentration maximale et l'aire sous la courbe étaient un peu plus élevées.

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 25 UI/kg ou de 65 UI/kg chez les sujets atteints d'hémophilie A grave* âgés de 18 ans et plus

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	25 UI/Kg [†] (n = 6)		65 UI/Kg [‡] (n = 9)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	2,44	2,12 à 2,81	1,83	1,59 à 2,10
C _{max} (UI/dl)	60,5	53,1 à 69,0	119	103 à 136
ASC _{0-inf} (h x UI/dl)	1480	1160 à 1880	2800	1980 à 3970
t _{1/2} (h)	18,8	14,8 à 23,8	18,8	14,3 à 24,5
TRM (h)	27,0	21,3 à 34,2	27,0	20,6 à 35,3
CL (ml/h/kg)	1,68	1,31 à 2,15	2,32	1,64 à 3,29
V _{éq} (ml/kg)	45,4	39,3 à 52,5	62,8	55,2 à 71,5

Source : [Powell *et al.*, 2012]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; RP : récupération progressive; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 %.

[†] L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate^{MC}, puis 10 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h et 168 h (7 jours) après l'injection.

[‡] L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate^{MC}, puis 10 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 168 h, 192 h, 216 h et 240 h (10 jours) après l'injection.

Profil pharmacocinétique chez les adolescents et les adultes (étude A-LONG)

Un des objectifs de l'étude de phase III de Mahlangu et ses collaborateurs [Mahlangu *et al.*, 2014] était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} chez des adolescents et des hommes adultes (12 ans et plus) atteints d'hémophilie A grave⁹⁴ précédemment traités pendant au moins 50 jours. Les 28 sujets ont reçu une dose de 50 UI/kg de facteur VIII recombinant comparateur suivie d'une dose équivalente d'Eloctate^{MC} au moins quatre jours plus tard. Ces paramètres ont été évalués à l'aide du dosage chronométrique en un temps⁹⁵ (tableau 7). Le t_{1/2} d'Eloctate^{MC} était plus long que celui du comparateur (19,0 h comparativement à 12,4 h; p < 0,001) tout comme le temps de retour à une activité de facteur VIII inférieure à 1 % (4,9 jours et 3,3 jours respectivement; p < 0,001). Cependant, la récupération progressive a été similaire pour les deux facteurs VIII (2,2 UI/dl comparativement à 2,4 UI/dl; p = 0,025) [Biogen Canada, 2016; Mahlangu *et al.*, 2014].

⁹⁴ Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

⁹⁵ Les résultats ont été confirmés par le dosage chronométrique en deux temps.

Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez les patients atteints d'hémophilie A grave* âgés de 15 ans et plus

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES [†]	COHORTE ENTIÈRE (15 ANS À 65 ANS) (n = 28)		SOUS-COHORTE (15 ANS À MOINS DE 18 ANS) (n = 11)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	2,2	2,1 à 2,4	1,81	1,56 à 2,09
C _{max} (UI/dl)	108,0	101,0 à 115,0	n.d.	n.d.
ASC _{0-inf} (UI x h/dl par UI/kg)	51,2	45,0 à 58,4	38,2	34,0 à 42,9
t _{1/2} (h)	19,0	17,0 à 21,1	16,0	13,9 à 18,5
TRM (h)	25,2	22,7 à 27,9	22,7	19,7 à 26,1
CL (ml/h/kg)	2,0	1,7 à 2,2	2,62	2,33 à 2,95
V _{éq} (ml/kg)	49,1	46,6 à 51,7	59,4	52,7 à 67,0

Sources : Monographie de produit : Eloctate^{MC} [Biogen Canada, 2016] et [Mahlangu *et al.*, 2014]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible; RP : récupération progressive; n : nombre; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou un génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

† L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate^{MC}, puis à sept moments précis au cours des 120 h suivant la dose. Une évaluation a aussi été effectuée après 14 semaines chez 27 sujets.

Profil pharmacocinétique chez les enfants (étude Kids A-LONG)

Les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} ont été évalués dans une étude de phase III chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave⁹⁶ précédemment traités pendant au moins 50 jours. Les 54 sujets ont reçu une dose de 50 UI/kg de facteur VIII recombinant comparateur (différents produits) suivie d'une dose équivalente d'Eloctate^{MC} au moins trois jours plus tard. Ces paramètres ont été évalués à l'aide du dosage chronométrique en un temps⁹⁷ (tableau 8). La CL était plus grande chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez ceux âgés de 6 ans à moins de 12 ans, mais la récupération progressive était similaire [Young *et al.*, 2015].

Selon la monographie, le t_{1/2} d'Eloctate^{MC} était 1,5 fois plus long que celui du comparateur chez 15 sujets évaluable. De plus, la CL d'Eloctate^{MC} était plus élevée et sa demi-vie plus courte chez les sujets âgés de moins de 12 ans (tableau 8) comparativement aux adolescents et aux adultes (tableau 7). Ces résultats suggèrent la possibilité que des modifications posologiques soient nécessaires chez les enfants [Biogen Canada, 2016].

⁹⁶ Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

⁹⁷ Les résultats ont été confirmés par le dosage chronométrique en deux temps.

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate^{MC} suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez les patients atteints d'hémophilie A grave* âgés de moins de 12 ans

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	MOINS DE 6 ANS (n = 23)		6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 31)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	1,90	1,79 à 2,02	2,30	2,04 à 2,59
ASC _{0-inf} (UI x h/dl par UI/kg)	28,9	25,6 à 32,7	38,4	33,2 à 44,4
t _{1/2} (h)	12,3	11,0 à 13,7	13,5	11,4 à 15,8
TRM (h)	16,8	15,1 à 18,6	19,0	16,2 à 22,3
CL (ml/h/kg)	3,46	3,06 à 3,91	2,61	2,26 à 3,01
V _{éq} (ml/kg)	57,9	54,1 à 62,0	49,5	44,1 à 55,6

Sources : Monographie de produit : Eloctate^{MC} [Biogen Canada, 2016]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; RP : récupération progressive; t_{1/2} : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou un génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

† L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate^{MC}, puis à des moments précis au cours des 72 h suivant la dose.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Douze études cliniques concernant Eloctate^{MC} sont enregistrées sur le site de ClinicalTrials.gov⁹⁸. Parmi celles-ci⁹⁹, quatre ont servi à démontrer l'efficacité et l'innocuité de ce produit chez les patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités (tableau 9). Notons qu'une étude en cours de recrutement a comme objectif d'évaluer Eloctate^{MC} chez les sujets atteints d'hémophilie A grave non traités (PUPS A-LONG; NCT02234323).

Tableau 9 Études cliniques ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate^{MC} chez les patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités

ÉTUDE* (NOM)	STATUT (PHASE)	OBJECTIFS	RÉFÉRENCE
NCT01027377 (s.o.)	Complétée (I/IIa)	Innocuité et paramètres de PK chez les sujets âgés de 18 ans et plus	Powell <i>et al.</i> 2012
NCT01181128 (A-LONG)	Complétée (III)	Innocuité et efficacité chez les sujets âgés de 12 ans et plus	Mahlangu <i>et al.</i> 2014 [†] Mahlangu <i>et al.</i> 2016
NCT01458106 (Kids A-LONG)	Complétée (III)	Innocuité et efficacité chez les sujets âgés de moins de 12 ans	Young <i>et al.</i> 2015 [‡] Mahlangu <i>et al.</i> 2016
NCT01454739 (ASPIRE)	Continue (III)	Innocuité et efficacité à long terme (prolongation d'A-LONG et Kids A-LONG)	Nolan <i>et al.</i> 2016 [§] Mahlangu <i>et al.</i> 2016 [§]

Abréviations : PK : pharmacocinétique; s.o. : sans objet.

* Clinical Trial, accessible à : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 9 février 2017).

[†] Trois analyses *post hoc* ont aussi été publiées [Quon *et al.*, 2016; Wyrwich *et al.*, 2016; Shapiro *et al.*, 2014].

[‡] Deux analyses *post hoc* ont aussi été publiées [Quon *et al.*, 2016; Wyrwich *et al.*, 2016].

[§] Données intermédiaires (coupure le 6 janvier 2014).

Les forces et limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

8.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

Étude A-LONG (adolescents et adultes)

L'étude internationale A-LONG à devis ouvert et partiellement randomisée visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate^{MC} pour la prophylaxie et le traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A grave¹⁰⁰. Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, être âgés d'au moins 12 ans et avoir été exposés à un autre traitement à base de facteur VIII pendant 50 jours ou plus. Les 165 patients ont été assignés aux trois groupes suivants¹⁰¹ (temps maximal de suivi de 54 semaines) :

⁹⁸ Clinical Trial, accessible à : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 9 février 2017).

⁹⁹ Les autres études cliniques concernent des changements liés à la production (deux études) et des études observationnelles d'efficacité et de changement de consommation de facteur VIII (trois études). Une étude a été abandonnée suite à la difficulté de recruter des participants et une étude portant sur la prévention de la formation d'inhibiteurs du facteur VIII chez les enfants n'est pas encore débutée.

¹⁰⁰ Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

¹⁰¹ Les sujets qui recevaient un traitement prophylactique avant l'admission à l'étude ont été assignés au groupe de prophylaxie individualisée alors que ceux qui recevaient un traitement sur demande étaient soit inscrits au groupe de prophylaxie individualisée ou randomisés au groupe de traitement prophylactique hebdomadaire ou au groupe de traitement sur demande.

- groupe 1 : traitement prophylactique individualisé selon les paramètres pharmacocinétiques (25 UI/kg au jour 1 et 50 UI/kg au jour 4 puis 25 UI/kg à 65 UI/kg à tous les 3 à 5 jours; n = 117);
- groupe 2 : traitement prophylactique hebdomadaire (65 UI/kg une fois par semaine; n = 24)
- groupe 3 : traitement sur demande (10 UI/kg à 50 UI/kg selon la sévérité des saignements; n = 23) [Mahlangu *et al.*, 2014].

Les paramètres d'efficacité primaires étaient le taux annualisé de saignements par patient chez les sujets recevant le traitement prophylactique individualisé comparativement à ceux recevant le traitement sur demande (groupe 1 c. groupe 3) et l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques (voir la section 7.2). Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient le taux annualisé de saignements par patient chez les sujets recevant le traitement hebdomadaire comparativement à ceux recevant le traitement sur demande (groupe 2 c. groupe 3), le nombre d'injections et la dose par injection d'Eloctate^{MC} requis pour résoudre un épisode de saignement [Mahlangu *et al.*, 2014].

Le taux annualisé de saignements des sujets recevant la prophylaxie individuelle (2,9; IC95 % de 2,3 à 3,7) et celui du groupe recevant la prophylaxie hebdomadaire (8,9; IC95 % de 5,5 à 14,5) étaient significativement inférieurs à celui du groupe de traitement sur demande (37,3; IC95 % de 24,0 à 57,7) ($p < 0,001$ pour les deux groupes) (tableau 10). De plus, 53 sujets (45,3 %) du groupe recevant la prophylaxie individuelle et 4 sujets (17,4 %) du groupe recevant la prophylaxie hebdomadaire n'ont eu aucun épisode de saignement [Mahlangu *et al.*, 2014].

Tableau 10 Taux médian de saignements annualisé des patients âgés de 12 ans et plus participant à l'étude A-LONG

TYPES DE SAIGNEMENTS	PROPHYLAXIE		TRAITEMENT SUR DEMANDE (n = 23) MÉDIANE (EIQ)
	INDIVIDUALISÉE (n = 117) MÉDIANE (EIQ)	HEBDOMADAIRE (n = 23) MÉDIANE (EIQ)	
Articulaire			
Spontané	0,0 (0,0 à 1,7)	0,0 (0,0 à 3,8)	18,6 (7,6 à 29,6)
Traumatique	0,0 (0,0 à 1,2)	0,0 (0,0 à 2,0)	3,9 (0,0 à 8,6)
Musculaire			
Spontané	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 0,0)	5,1 (1,8 à 6,8)
Traumatique	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 2,0)
Global	1,6 (0,0 à 4,7)	3,6 (1,9 à 8,4)	33,6 (21,1 à 48,7)
Spontané	0,0 (0,0 à 2,0)	1,9 (0,0 à 4,8)	20,2 (12,2 à 36,8)
Traumatique	0,0 (0,0 à 1,8)	1,7 (0,0 à 3,3)	9,3 (1,7 à 11,9)

Source : [Mahlangu *et al.*, 2014]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre.

Les patients recevant une prophylaxie individualisée depuis au moins six mois ont eu un intervalle de dose médian de 3,5 jours (2,9 jours à 5,7 jours). De plus, près de 30 % de ces patients ont atteint un intervalle de traitement d'au moins cinq jours dans les trois derniers mois de l'étude [Mahlangu *et al.*, 2014].

Des 757 épisodes de saignements traités pendant la période d'évaluation de l'efficacité, 87,3 % ont été résolus à l'aide d'une injection d'Eloctate^{MC} et 10,5 % ont nécessité deux injections [Mahlangu *et al.*, 2014].

Les auteurs ont conclu que le traitement prophylactique avec Eloctate^{MC} résulte en un taux annualisé de saignements bas, lorsqu'il est administré une à deux fois par semaine chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave. De plus, ils ont souligné que l'utilisation d'Eloctate^{MC} permet de réduire la fréquence des injections jusqu'à 50 % comparativement à d'autres produits de facteur VIII [Mahlangu *et al.*, 2014].

Comparaison des doses d'Eloctate^{MC} administrées pendant l'étude A-LONG à celles du produit de facteur VIII utilisé avant l'admission des participants dans l'étude

L'analyse *post hoc* par Shapiro et ses collaborateurs [Shapiro *et al.*, 2014] visait à comparer les doses d'Eloctate^{MC} administrées pendant l'étude A-LONG à celles du produit de facteur VIII utilisé avant l'admission des participants dans l'étude. Les produits précédents incluaient des facteurs VIII recombinants de différentes marques et du facteur VIII dérivé de plasma. Au total, 96 sujets ont été inclus dans l'analyse; 80 sujets recevant la prophylaxie individualisée et 16 sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire.

Tous les sujets sauf un (79/80; 98,8 %) du groupe recevant la prophylaxie individualisée ont diminué la fréquence de perfusions de facteur VIII hebdomadaire par rapport à la période d'avant l'étude. La majorité des sujets traités trois fois par semaine avant l'étude avaient réduit la fréquence de leurs perfusions aux trois jours (24/65; 36,9 %), deux fois par semaine (22/65; 33,8 %) ou à tous les cinq jours (15/65; 23,1 %) à la fin de l'étude. Toutefois, la dose hebdomadaire de facteur VIII était similaire avant et à la fin de l'étude A-LONG pour les sujets recevant la prophylaxie individualisée alors qu'elle était inférieure pour les sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire (tableau 11). Par ailleurs, le taux annualisé de saignements était significativement plus bas pour les patients recevant la prophylaxie individualisée ($p < 0,001$) et ceux recevant la prophylaxie hebdomadaire ($p = 0,003$) comparativement au taux noté avant le début de l'étude. Les auteurs ont conclu que l'utilisation d'Eloctate^{MC} peut réduire la fréquence des perfusions tout en maintenant un faible taux annualisé de saignements [Shapiro *et al.*, 2014].

Tableau 11 Consommation hebdomadaire de facteur VIII avant et à la fin de l'étude A-LONG

GROUPES DE SUJETS	DOSE HEBDOMADAIRE DE FACTEUR VIII MÉDIANE (EIQ) UI/kg	
	AVANT A-LONG*	FIN DE A-LONG†
Prophylaxie individualisée	78,01 (60,0 à 102,5)	79,2 (72,1 à 111,5)
Prophylaxie hebdomadaire	n.d.	65,9 (63,6 à 67,8)

Source : [Shapiro *et al.*, 2014]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre; n.d. : non disponible; UI : unité internationale.

* Médiante des valeurs d'une année.

† Médiante des valeurs des trois derniers mois de l'étude.

Étude Kids A-LONG

L'étude internationale Kids A-LONG à devis ouvert visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate^{MC} pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A grave¹⁰². Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, être âgés de moins de 12 ans et avoir été exposés à un autre traitement à base de facteur VIII pendant 50 jours ou plus. Des 71 garçons ayant participé à l'étude, 69 l'ont complétée ; 36 étaient âgés de moins de 6 ans et 35 étaient âgés de 6 ans à moins de 12 ans (âge médian de 5 ans [1 an à 11 ans]). Le traitement prophylactique consistait en deux perfusions hebdomadaires d'Eloctate^{MC} (25 UI/kg au jour 1 et 50 UI/kg au jour 4)¹⁰³ et le temps médian de l'étude était de 26,3 semaines [Young *et al.*, 2015].

Les paramètres d'efficacité étaient les données pharmacocinétiques (voir la section 7.2), le taux annualisé de saignements par patient et la dose d'Eloctate^{MC} par injection requise pour résoudre les épisodes de saignements [Young *et al.*, 2015].

La médiane du taux annualisé de saignements était de 1,96 (écart interquartile [EIQ] de 0,00 à 3,96) pendant les trois derniers mois de l'étude; ce taux était de 0,00 (EIQ de 0,00 à 3,96) pour les enfants âgés de moins de 6 ans et de 2,01 (EIQ de 0,00 à 4,04) pour les enfants âgés entre 6 ans et moins de 12 ans. Près de la moitié des sujets (46,4 %) n'ont eu aucun épisode de saignement. De plus, le taux annualisé de saignements articulaires a diminué après l'utilisation d'Eloctate^{MC} (tableau 12). La médiane de l'intervalle de dose moyenne était de 3,5 jours. En comparaison avec la prophylaxie utilisée avant l'étude, 46 (74,2%) des 62 sujets pour qui l'information était disponible ont réduit leur fréquence d'administration. La dose hebdomadaire moyenne était de 88,11 UI/kg (EIQ de 80,29 UI/kg à 103,08 UI/kg) [Young *et al.*, 2015].

Tableau 12 Taux annualisé de saignements médian des patients âgés de moins de 12 ans participant à l'étude Kids A-LONG

GROUPES DE SUJETS	TAUX DE SAIGNEMENTS, MÉDIANE (EIQ)	
	AVANT L'ÉTUDE	PENDANT L'ÉTUDE
Au moins un saignement articulaire cible (n = 13)	8,00 (4,00 à 11,00)	0,00 (0,00 à 5,83)
Aucun saignement articulaire cible (n = 56)	2,00 (1,00 à 4,00)	1,97 (0,00 à 3,87)

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

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre.

Au total, 86 épisodes de saignements ont eu lieu chez 37 sujets. Une perfusion d'Eloctate^{MC} a été suffisante pour interrompre le saignement chez 81,4 % des sujets alors que 11,6 % des sujets ont eu besoin de deux perfusions. Parmi les perfusions dont la réponse a été évaluée par les sujets, la réponse hémostatique¹⁰⁴ a été jugée bonne ou excellente pour 89,4 %. La dose médiane d'Eloctate^{MC} par perfusion était de 49,7 UI/kg [Young *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate^{MC} administré deux fois par semaine résulte en un taux de saignements bas chez les enfants atteints d'hémophilie A grave [Young *et al.*, 2015].

¹⁰² Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

¹⁰³ Un ajustement de dose (jusqu'à un maximum de 80 UI/kg) et d'intervalle (minimum à tous les deux jours) basé sur les données pharmacocinétiques et le profil de saignements était possible. La majorité des sujets (69,6 %) ont suivi la dose et l'intervalle prescrits.

¹⁰⁴ Les critères pour définir une réponse hémostatique bonne et une réponse excellente ne sont pas précisés dans l'article.

Étude ASPIRE (étude à long terme)

L'étude ASPIRE est la prolongation des études A-LONG et Kids A-LONG. Cette étude n'est pas complétée mais les résultats intermédiaires (coupure le 6 janvier 2014) ont été publiés [Nolan *et al.*, 2016]

Au total, 150 sujets âgés de 12 ans et plus et 61 sujets de moins de 12 ans ont participé à cette étude. Les sujets adolescents et adultes avaient le choix de quatre groupes de traitement : la prophylaxie individualisée (25 UI/kg à 65 UI/kg d'Eloctate^{MC} à tous les trois à cinq jours ou deux fois par semaine), la prophylaxie hebdomadaire (65 UI/kg d'Eloctate^{MC} à tous les sept jours), la prophylaxie modifiée (pour les sujets chez qui un traitement optimal ne pouvait pas être atteint par la prophylaxie individualisée ou hebdomadaire) et le traitement sur demande. Les patients ayant moins de 12 ans pouvaient participer au groupe recevant la prophylaxie individualisée ou à celui recevant la prophylaxie modifiée. Au moment du rapport intermédiaire, le temps médian d'exposition à Eloctate^{MC} était de 111,7 semaines chez les adolescents et les adultes (A-LONG et ASPIRE) et de 51,1 semaines chez les enfants (Kids A-LONG et ASPIRE).

Le paramètre d'évaluation primaire était le développement d'inhibiteurs¹⁰⁵. Les paramètres d'évaluation secondaire incluaient le taux annualisé de saignements par sujet, l'incidence des effets indésirables, le nombre de perfusions d'Eloctate^{MC} et la dose requise pour contrôler un saignement [Nolan *et al.*, 2016].

La dose prophylactique hebdomadaire est restée généralement constante pendant la phase de prolongation. Chez les 128 sujets ayant reçu un traitement prophylactique pendant l'étude A-LONG, 64 % ont maintenu la même posologie d'Eloctate^{MC}, alors que 20,3 % ont réduit leur posologie hebdomadaire et 15,6 % l'ont augmentée. Chez les enfants, 78,7 % ont maintenu la même posologie, 11,5 % l'ont réduite et 9,8 % l'ont augmentée [Nolan *et al.*, 2016].

Chez les adolescents et adultes, aucun saignement n'a été observé chez 38,9 % des sujets du groupe de prophylaxie individualisée, 22,2 % des sujets du groupe de prophylaxie hebdomadaire et 23,5 % des sujets du groupe de prophylaxie modifiée. De plus, pour l'ensemble des sujets âgés de 12 ans et plus recevant un traitement prophylactique pendant ASPIRE, le taux annualisé de saignements était inférieur à celui des sujets recevant le traitement sur demande (tableau 13). Par ailleurs, 59,3 % des sujets âgés de moins de 12 ans du groupe de prophylaxie individualisée et 50 % du groupe de prophylaxie modifiée n'ont eu aucun saignement [Nolan *et al.*, 2016].

¹⁰⁵ Un test positif d'inhibiteurs était défini comme une valeur égale ou supérieure à 0,6 UB/ml (méthode Nijmegen-Bethesda) et confirmé suite à un autre test deux à quatre semaines plus tard.

Tableau 13 Taux annualisé de saignements médian pendant l'étude de prolongation ASPIRE

TRAITEMENTS ET COHORTES	TYPES DE SAIGNEMENTS, MÉDIANE (EIQ)			
	SPONTANÉ	SPONTANÉ AUX ARTICULATIONS	TRAUMATIQUE	GLOBAL
Prophylaxie individualisée				
12 ans et plus (n = 108)	0,00 (0,00 à 1,23)	0,00 (0,00 à 0,64)	0,00 (0,00 à 1,28)	0,66 (0,00 à 2,63)
6 ans à moins de 12 ans (n = 30)	0,00 (0,00 à 1,75)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 1,82)	1,54 (0,00 à 3,41)
Moins de 6 ans (n = 29)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 2,00)
Prophylaxie hebdomadaire				
12 ans et plus (n = 27)	0,76 (0,00 à 2,66)	0,00 (0,00 à 2,66)	0,66 (0,00 à 1,94)	2,03 (0,60 à 4,39)
Prophylaxie modifiée				
12 ans et plus (n = 17)*	0,96 (0,00 à 5,51)	0,00 (0,00 à 3,84)	0,65 (0,00 à 2,51)	1,97 (0,96 à 7,03)
6 ans à moins de 12 ans (n = 1)†	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)
Moins de 6 ans (n = 1)	6,55 (s.o.)	6,55 (s.o.)	0,00 (s.o.)	6,55 (s.o.)
Traitement sur demande				
12 ans et plus (n = 14)	13,27 (1,39 à 16,60)	11,15 (1,39 à 15,11)	2,36 (0,00 à 9,05)	18,36 (10,45 à 30,46)

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

* Deux sujets étaient dans le groupe de traitement sur demande pendant l'étude A-LONG et n'avaient pas de routine définie de traitement prophylactique pendant ASPIRE.

† Le sujet était inclus dans l'étude pour 0,31 an et a subi deux saignements spontanés aux articulations pendant ce temps.

Au total, 566 épisodes de saignements ont été rapportés chez les adolescents et adultes recevant un traitement prophylactique pendant ASPIRE et 262 ont été rapportés chez les sujets recevant le traitement sur demande. En tout, 90,8 % des saignements ont été contrôlés par l'administration d'une perfusion d'Eloctate^{MC} et 6,1 % par celle de deux perfusions. Parmi les premières perfusions dont la réponse a été évaluée¹⁰⁶, 83,8% ont été jugées bonnes ou excellentes. Chez les enfants de moins de 6 ans, 23 épisodes de saignements ont été observés dont 82,6% ont été contrôlés par l'administration d'une perfusion d'Eloctate^{MC} et 13,1 % par celle de deux perfusions. De plus, chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, 28 épisodes de saignements ont été observés dont 82,1% ont nécessité l'administration d'une perfusion et 7,2 % de deux perfusions. Parmi les premières perfusions dont la réponse a été évaluée²³, 91,3 % (moins de 6 ans) et 92,6 % (6 ans à moins de 12 ans) ont été jugées bonnes ou excellentes [Nolan *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que leur étude confirme l'efficacité à long terme d'Eloctate^{MC} pour le traitement et la prévention des saignements chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave traités auparavant [Nolan *et al.*, 2016].

8.2 Efficacité hémostatique périopératoire

L'objectif de Mahlangu et ses collaborateurs [Mahlangu *et al.*, 2016] était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate^{MC} lors des chirurgies chez les sujets atteints d'hémophilie A grave. Les sujets inclus dans l'étude étaient ceux des études A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE¹⁰⁷. La posologie d'Eloctate^{MC} utilisée était basée sur le type de chirurgie, le statut clinique et le profil pharmacocinétique des sujets. En tout, 21 sujets ont subi 22 chirurgies majeures¹⁰⁸ évaluables (aucun sujet âgé de moins de 12 ans) et 38 sujets ont subi 49 chirurgies mineures¹⁰⁹ évaluables (10 enfants âgés de moins de 12 ans).

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité incluaient la dose d'Eloctate^{MC} par perfusion et le nombre de perfusions nécessaire pour maintenir l'hémostase périopératoire, la perte de sang estimée pendant la chirurgie, le nombre de transfusions requises et l'incidence de saignements après l'opération. L'innocuité d'Eloctate^{MC} a aussi été évaluée chez les patients ayant subi une chirurgie majeure¹¹⁰ [Mahlangu *et al.*, 2016]

Le type le plus commun de chirurgie majeure était les chirurgies orthopédiques (n = 16). Chaque sujet a reçu une dose d'Eloctate^{MC} avant le début de la chirurgie. Pendant la chirurgie, une seule perfusion d'Eloctate^{MC} a suffi à maintenir l'hémostase pour 22 chirurgies et deux ont été requises pour l'autre chirurgie. La dose médiane d'Eloctate^{MC} nécessaire par perfusion pour maintenir l'hémostase pendant la chirurgie était de 58,3 UI/kg (45 UI/kg à 102 UI/kg) et la dose médiane totale incluant les doses préopératoire et intraopératoire était de 58,8 UI/kg (50 UI/kg à 102 UI/kg). Le tableau 14 résume la consommation d'Eloctate^{MC} pour les patients ayant subi les chirurgies majeures les plus communes. La réponse hémostatique¹¹¹ a été jugée excellente (n = 19) ou bonne (n =3) par l'investigateur et le chirurgien. Pour 20 chirurgies évaluables, la perte sanguine estimée

¹⁰⁶ Les critères pour définir une réponse hémostatique bonne et une réponse excellente ne sont pas précisés dans l'article.

¹⁰⁷ Date de coupure le 6 janvier 2014.

¹⁰⁸ Une chirurgie majeure était définie comme une procédure chirurgicale impliquant, mais pas toujours, une anesthésie générale et/ou une assistance respiratoire ou pour laquelle une atteinte des fonctions physiques et physiologiques était considérable.

¹⁰⁹ Les chirurgies mineures étaient celles qui ne rencontraient pas les critères d'une chirurgie mineure.

¹¹⁰ L'innocuité d'Eloctate^{MC} chez les patients ayant subi une chirurgie mineure est incluse dans les données d'innocuité des études A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE [Nolan *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2015; Mahlangu *et al.*, 2014].

¹¹¹ La réponse hémostatique a été évaluée selon les critères de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].

variait de 0 ml à 1 200 ml¹¹² pendant la chirurgie et de 0 ml à 1 100 ml¹¹³ après la chirurgie. Une transfusion a été nécessaire pour trois des 23 chirurgies et un sujet a rapporté un épisode de saignement pendant la période postopératoire [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les types les plus communs de chirurgie mineure étaient les procédures dentaires (n = 30), l'endoscopie (n = 7) et la pose ou le retrait d'un cathéter (n = 5). Une à trois perfusions d'Eloctate^{MC} ont été nécessaires le jour de la chirurgie (médiane : une perfusion). Pour les 39 chirurgies mineures chez les sujets âgés de 12 ans et plus, la dose médiane totale d'Eloctate^{MC} pour maintenir l'hémostase le jour de la chirurgie était de 52,08 UI/kg (23,28 UI/kg à 100,62 UI/kg), alors qu'elle était de 86,87 UI/kg (60,98 UI/kg à 188,68 UI/kg) pour les dix chirurgies mineures chez les sujets âgés de moins de 12 ans. Des 32 chirurgies évaluées pour la réponse hémostatique¹¹⁴ par l'investigateur, 25 ont été jugées excellentes et 7 bonnes. La chirurgie pour laquelle l'évaluation était moins bonne a eu lieu chez un enfant. Aucune transfusion n'a été requise suite aux chirurgies mineures et aucun épisode de saignement postopératoire n'a été rapporté [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate^{MC} est efficace pour maintenir l'hémostase périopératoire et pour la prophylaxie chirurgicale de divers types de chirurgies chez les patients atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2016].

¹¹² La perte sanguine de 1 200 ml est survenue lors d'une arthroplastie du genou gauche qui s'est terminée en amputation au-dessus du genou.

¹¹³ La perte sanguine de 1 100 ml est survenue lors d'une arthroplastie bilatérale du genou sous anesthésie générale.

¹¹⁴ La réponse hémostatique a été évaluée selon les critères de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].

Tableau 14 Résumé de la consommation d'Eloctate^{MC} pendant la période périopératoire pour les patients ayant subi une arthroplastie unilatérale du genou ou une arthrodèse de la cheville

TYPES DE CHIRURGIE	DOSE PRÉOPÉRATOIRE MÉDIANE (ÉTENDUE) (UI/kg)	PERFUSION LE JOUR DE LA CHIRURGIE n (ÉTENDUE)	CONSOMMATION D'ELOCTATE ^{MC} MOYENNE (ÉTENDUE) (UI/kg/JOUR)		
			CHIRURGIE *	JOUR 1 À 3	JOUR 4 À 14
Arthroplastie unilatérale du genou (n = 7)	56,37 (49,57 à 76,92)	2 (2 à 2)	80,55 (73,28 à 115,4)	44,83 (22,99 à 79,10)	32,67 (15,37 à 66,26)
Arthrodèse de la cheville (n = 3)	74,54 (53,33 à 101,3)	2 (2 à 2)	103,2 (76,07 à 126,6)	50,63 (36,88 à 54,47)	29,19 (21,87 à 37,97)

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

Abréviations : n : nombre; UI : unité internationale.

* Inclut la dose préopératoire, même lorsqu'elle a été administrée le jour précédant la chirurgie.

8.3 Innocuité

Étude A-LONG (adolescents et adultes)

Les paramètres d'innocuité primaires pour l'étude A-LONG étaient le développement d'inhibiteurs¹¹⁵ confirmé par la méthode Bethesda-Nijmegen¹¹⁶ et les effets indésirables. Aucun inhibiteur n'a été détecté chez l'ensemble des sujets, incluant 110 sujets traités avec Eloctate^{MC} pendant au moins 50 jours (incidence d'inhibiteur globale de 0 % [IC95 % : 0 % à 2,2 %]). Notons que cinq sujets présentaient des anticorps non neutralisants¹¹⁷ au début de l'étude et que deux d'entre eux n'en avaient plus à leur dernière visite. De plus, six sujets ont développé des anticorps non neutralisants pendant l'étude, mais seulement deux d'entre eux en avaient encore lors de la visite finale. La présence d'anticorps non neutralisants a eu un effet transitoire sur les paramètres pharmacocinétiques d'un patient sans toutefois avoir d'impact sur le traitement [Mahlangu *et al.*, 2014].

Des 164 sujets exposés à Eloctate^{MC}, 108 (65,9 %) ont rapporté au moins un effet indésirable. En tout, dix sujets (6,1 %) ont ressenti un effet indésirable dû à Eloctate^{MC}; de ceux-ci, l'arthralgie et le malaise ont été chacun rapportés chez deux sujets. Aucun effet indésirable grave n'a été jugé en lien avec Eloctate^{MC} et il n'y a eu aucun incident vasculaire thrombotique grave et aucune réaction d'hypersensibilité grave ou d'anaphylaxie. Les auteurs ont conclu qu'Eloctate^{MC} est bien toléré chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2014].

Une analyse *post hoc* de l'étude A-LONG visait à évaluer les changements de qualité de vie reliés à la santé, tels que mesurés à l'aide du formulaire Haem-A-QoL (de l'anglais, *Haemophilia-specific Adult Quality of Life*)^{118,119}, rempli au début de l'étude et après 28 semaines de traitement avec Eloctate^{MC}. L'analyse a inclus 67 sujets de l'étude A-LONG, 57 sujets recevant la prophylaxie individualisée, 3 sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire et 7 sujets recevant le traitement sur demande [Wyrwich *et al.*, 2016]. Les domaines relatifs à la santé physique et aux sports et loisirs avaient préalablement été identifiés par les auteurs comme des domaines clés affectant la qualité de vie des patients hémophiles [Wyrwich *et al.*, 2015]¹²⁰.

Après 28 semaines de prophylaxie, une réduction significative de la valeur moyenne du domaine santé physique ($-7,0 \pm 22,2$; $p 0,0200$) et du pointage total ($-3,2 \pm 9,9$; $p = 0,0336$) a été observée chez l'ensemble des sujets recevant la prophylaxie individualisée, mais aucune réduction significative n'a été observée chez les patients recevant les deux autres types de traitement. Précisons qu'une diminution du score représente une amélioration de la qualité de vie. De plus, aucune réduction significative n'a été observée pour le domaine des sports et loisirs pour tous les patients. Au total, 23,9 % des patients recevant la prophylaxie

¹¹⁵ Les sujets ayant un historique d'anticorps neutralisants étaient exclus de l'étude.

¹¹⁶ Variante du test Bethesda. Titre d'inhibiteurs d'au moins 0,6 unités Bethesda (UB)/ml.

¹¹⁷ Anticorps de faible titre dirigés contre la portion du facteur VIII de la protéine recombinante.

¹¹⁸ Informations supplémentaires sur le site Web de Haemo-QoL (Institute and Clinic for Medical Psychology, University Hospital Hamburg-Eppendorf), disponible à : <http://haemoqol.de/>.

¹¹⁹ Le formulaire Haem-A-QoL est un outil d'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'hémophilie réservé aux patients de 17 ans et plus. Le formulaire consiste en 46 questions permettant d'évaluer 10 domaines de la qualité de vie reliés à la santé. Le formulaire rend une note de 0 à 100 pour chaque domaine (la note finale représente la moyenne des 10 domaines). Une valeur plus élevée représentant une plus grande atteinte de la qualité de vie, par conséquent, une variation négative par rapport au départ représente une amélioration au cours de l'étude [Von Mackensen, 2007].

¹²⁰ Des valeurs de base fixées à une baisse minimale de 10 points pour les domaines de la santé physique et des sports et loisirs et à une baisse minimale de 7 points sur le pointage total représentent une amélioration significative de la qualité de vie [Wyrwich *et al.*, 2015].

individualisée ont démontré une amélioration de leur pointage total¹²¹, 47,4 % une amélioration du domaine de santé physique¹²² et 35,9 % une amélioration du domaine des sports et loisirs³⁹. Les données correspondantes n'ont pas été rapportées pour les deux autres groupes de traitement suite au nombre limité de sujets. Les auteurs ont conclu que le traitement prophylactique avec Eloctate^{MC} améliore la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie A grave de façon significative [Wyrwich *et al.*, 2016].

Étude Kids A-LONG

Lors de l'étude Kids A-LONG, le développement d'inhibiteurs¹²³ mesuré par la méthode Bethesda-Nijmegen¹²⁴ et confirmé par deux échantillons prélevés entre deux et quatre semaines d'intervalle était le paramètre d'évaluation primaire. L'innocuité clinique a aussi été évaluée [Young *et al.*, 2015].

Aucun sujet n'a développé d'inhibiteur pendant l'étude, dont 61 sujets (88,4%) ont été exposés à ce produit pour une période d'au moins 50 jours (incidence d'inhibiteur globale de 0,00 % [IC95 % : 0,00 % à 5,06 %]). Des anticorps contre Eloctate^{MC} étaient présents avant le début de l'étude chez sept sujets, dont trois avaient toujours des anticorps détectés à la fin de l'étude. Cependant, la présence de ces anticorps n'a pas eu d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques, les effets indésirables ou le taux de saignements [Young *et al.*, 2015].

Des 69 sujets traités avec Eloctate^{MC}, 59 (85,5 %) ont eu au moins un effet indésirable. Deux des 213 effets indésirables rapportés étaient reliés à Eloctate^{MC} (une myalgie et une éruption érythémateuse). Des sept effets indésirables graves¹²⁵ survenus pendant l'étude, aucun n'a été jugé en lien avec le produit et aucun incident vasculaire thrombotique ni de réaction anaphylactique n'a été rapporté [Young *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate^{MC}, administré deux fois par semaine, est bien toléré chez les enfants atteints d'hémophilie A grave [Young *et al.*, 2015].

Étude ASPIRE (étude à long terme)

Le paramètre d'évaluation primaire de l'étude ASPIRE était le développement d'inhibiteurs¹²⁶ et les paramètres d'évaluation secondaires incluaient l'incidence des effets indésirables [Nolan *et al.*, 2016].

Aucun sujet n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII pendant l'étude ASPIRE. En tout, 138 sujets (65,4 %) ont eu au moins un effet indésirable, dont trois adultes (1,4 %) qui ont subi un effet indésirable relié au traitement par Eloctate^{MC}. Un sujet a eu une chromaturie à trois reprises et un sujet a eu une céphalée avec bouffées de chaleur qui se sont tous résolus spontanément. Un sujet a eu un taux de créatinine sanguin élevé 12 jours¹²⁷ après avoir reçu sa plus récente dose d'Eloctate^{MC} et a été retiré de l'étude. Le sujet avait plusieurs facteurs ayant pu contribuer à cet effet indésirable. Des 29 effets indésirables

¹²¹ Suite à l'application d'une correction de -7 points selon le critère de réponse défini par Wyrwich et ses collaborateurs [Wyrwich *et al.*, 2015].

¹²² Suite à l'application d'une correction de -10 points selon le critère de réponse défini par Wyrwich et ses collaborateurs [Wyrwich *et al.*, 2015].

¹²³ Les sujets avec un historique d'anticorps neutralisant ou une quantité détectable (titre d'au moins 0,6 UB/ml déterminé par la méthode Bethesda-Nijmegen) étaient exclus de l'étude.

¹²⁴ Variante du test Bethesda. Titre d'inhibiteur d'au moins 0,6 unités Bethesda (UB)/ml.

¹²⁵ Blessure à la tête (deux enfants), chute, infection par Bacillus, infection par Escherichia, croup infectieux et infection au metapneumovirus.

¹²⁶ Un test positif d'inhibiteur était défini comme une valeur égale ou supérieure à 0,6 UB/ml (méthode Nijmegen-Bethesda) et confirmé suite à un autre test deux à quatre semaines plus tard.

¹²⁷ Traitement sur demande.

graves rapportés, aucun n'était relié à Eloctate^{MC}. De plus, aucune réaction allergique ou anaphylactique ni incident vasculaire thrombotique n'a été rapporté [Nolan *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que leur étude confirme l'efficacité et l'innocuité à long terme d'Eloctate^{MC} pour le traitement et la prévention des saignements chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave traités auparavant [Nolan *et al.*, 2016].

Prophylaxie périopératoire

L'innocuité d'Eloctate^{MC} a été évaluée pour 22 chirurgies majeures. Aucun des sujets n'a développé d'inhibiteurs et aucun n'a eu de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave ni aucun incident vasculaire thrombotique grave. Au total, 18 effets indésirables ont été rapportés pendant la période périopératoire et aucun n'a été jugé en lien avec Eloctate^{MC} [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate^{MC} présente un bon profil d'innocuité pour la prophylaxie chirurgicale de divers types de chirurgies chez les patients atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2016].

Résumé des effets indésirables observés dans les études cliniques

La monographie résume les effets indésirables du produit Eloctate^{MC} rapportés pendant les études cliniques (tableau 15). Des effets indésirables ont été signalés chez 11 des 233 sujets (4,7 %) ayant reçu la prophylaxie de routine ou le traitement sur demande. Les effets indésirables n'étaient pas différents chez les enfants, les adolescents et les adultes. Ils ont tous été peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$) et la plupart ont été d'intensité légère ou modérée. Un patient a été retiré de l'une des études en raison d'une éruption cutanée. Aucun cas de formation d'inhibiteurs n'a été repéré et aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé [Biogen Canada, 2016].

Tableau 15 Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'Éloctate^{MC} pendant les études cliniques

CLASSIFICATION MedDRA* PAR SYSTÈME ORGANIQUE	TERME MedDRA PRIVILÉGIÉ	SUJETS (n = 233 [†]) n (%)
Troubles du système nerveux	Céphalée	2 (0,9)
	Étourdissements	1 (0,4)
	Dysgueusie	1 (0,4)
Troubles cardiaques	Bradycardie	1 (0,4)
Troubles vasculaires	Hypertension	1 (0,4)
	Bouffée de chaleur	1 (0,4)
	Angiopathie [‡]	1 (0,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale basse	1 (0,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption	2 (0,9)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	2 (0,9)
	Myalgie	2 (0,9)
	Dorsalgie	1 (0,4)
	Gonflement articulaire	1 (0,4)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Malaise	2 (0,9)
	Douleur thoracique	1 (0,4)
	Sensation de froid	1 (0,4)
	Sensation de chaleur	1 (0,4)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Hypotension liée à l'intervention	1 (0,4)

Source : [Biogen Canada, 2016]

* Version 15,0 de MedDRA

[†] Le programme d'essais cliniques d'Eloctate^{MC} a regroupé 233 patients ayant été traités précédemment, auxquels une prophylaxie de routine ou le traitement sur demande a été administré dans le cadre de deux études terminées (A-LONG et Kids A-LONG) et d'une étude qui était encore en cours en janvier 2014 (ASPIRE).

[‡] Terme utilisé par le chercheur : douleur vasculaire après l'injection du médicament étudié.

Effets indésirables d'Eloctate^{MC} rapportés suite à sa commercialisation

La formation d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII a été observée chez certains patients suite à la commercialisation d'Eloctate^{MC}.

8.4 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, sont possibles lors de l'administration de toute thérapie par facteurs de remplacement. L'utilisation d'Eloctate^{MC} devrait être arrêtée si des symptômes d'hypersensibilité surviennent [Biogen Canada, 2016].

Anticorps neutralisants

La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant un facteur de coagulation de remplacement pour traiter l'hémophilie A dont Eloctate^{MC}. Les patients

traités par Eloctate^{MC} doivent faire l'objet d'une surveillance fondée sur l'observation clinique et les analyses de laboratoire appropriées afin de déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Eloctate^{MC}, la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) doit être soupçonnée et les analyses de laboratoire appropriées effectuées [Biogen Canada, 2016].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction n'a été signalée entre Eloctate^{MC} et d'autres médicaments. Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses possibles n'a été effectuée [Biogen Canada, 2016].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

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

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Eloctate^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Cinq autres facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹²⁸, Zonovate^{MC}, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. De plus, Adynovate^{MC} fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste*.

Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Adynovate^{MC}, comme Eloctate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Adynovate^{MC} est dérivé de la protéine Advate^{MC} par la technologie de pégylation. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 16.

¹²⁸ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 16 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	12 ans à < 18 ans : 13,43* ≥ 18 ans : 14,69*	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures **
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada, 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et prévention des saignements; Prophylaxie périopératoire. 	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	1 mois à < 2 ans : 8,67 [‡] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [‡] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [‡] ≥ 16 ans : 12,96 [‡]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Traitement et prévention des hémorragies; Prophylaxie régulière ou périopératoire. 	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie et traitement des hémorragies. 	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

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

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

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

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

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

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

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

** Température non spécifiée.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹²⁹, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

11 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

La demi-vie prolongée d'Eloctate^{MC} permet de réduire la fréquence des injections, et ainsi d'améliorer la qualité de la vie des patients atteints d'hémophilie A [Biogen Canada, 2016].

Contrairement à d'autres facteurs VIII recombinants, Eloctate^{MC} ne contient pas de glycane non humain susceptible de susciter une réponse immunitaire (galactose- α 1,3-galactose et acide N-glycolylneuraminic) [McCue *et al.*, 2015].

Des données préliminaires provenant d'études de cas suggèrent que le produit Eloctate^{MC} peut être utilisé dans les protocoles d'induction de la tolérance immunitaire [Groomes *et al.*, 2016; Malec *et al.*, 2016; Ragni *et al.*, 2016]. Ceci serait rendu possible par la portion Fc d'Eloctate^{MC} qui, en plus d'augmenter la demi-vie du facteur VIII, supporte la tolérance des protéines auxquelles il est fusionné en induisant les cellules T régulatrices [Ragni *et al.*, 2016; De Groot *et al.*, 2008].

¹²⁹ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site Internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Eloctate^{MC}- Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Coût par unité plus élevé;
- ✓ Ce produit offre certains avantages de stabilité et de conservation;
- ✓ Plus grande gamme de teneurs offertes comparativement à d'autres facteurs VIII.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Eloctate^{MC}

FORCES	LIMITES
Mahlangu et ses collaborateurs [2014] (étude A-LONG)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique et internationale ▪ Étude de phase III ▪ Étude partiellement randomisée ▪ 164 sujets âgés de 12 ans et plus ▪ Comparaison des données de pharmacocinétique d'Eloctate^{MC} avec celles d'un autre Facteur VIII recombinant ▪ Puissance statistique nécessaire à la comparaison d'un traitement prophylactique individualisé à celle d'un traitement sur demande 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte ▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs ▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII ▪ Les sujets qui recevaient un traitement sur demande avant leur admission dans l'étude pouvaient choisir d'être inclus dans le groupe 1 de l'étude ou d'être randomisé dans les groupes 2 et 3 ▪ Puissance statistique insuffisante pour comparer le traitement prophylactique individualisé au traitement prophylactique hebdomadaire
Mahlangu et ses collaborateurs [2016]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude <i>post hoc</i> regroupant les sujets ayant participé à A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE et ayant subi une chirurgie ▪ 23 chirurgies majeures et 49 chirurgies majeures évaluables ▪ 10 chirurgies faites chez les enfants ▪ L'âge des sujets impliqués se situait entre 3 ans et 62 ans ▪ La prise en charge périopératoire des chirurgies reflète la pratique clinique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les posologies d'Eloctate^{MC} utilisées et la fréquence d'administration étaient variables d'une chirurgie à l'autre ▪ Pas de chirurgie majeure faite chez les enfants
FORCES	LIMITES
Nolan et ses collaborateurs [2016] (étude ASPIRE)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de prolongation des études A-LONG et Kids A-LONG ▪ 150 sujets âgés de 12 ans et plus ▪ 61 sujets âgés de moins de 12 ans ▪ Étude la plus longue menée utilisant un 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La comparaison directe entre les groupes est difficile car les sujets pouvaient changer de groupe pendant l'étude ▪ Peu de sujets dans le groupe de traitement prophylactique hebdomadaire

<p>facteur VIII à demi-vie prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le protocole reflète la réalité du milieu clinique en permettant une grande flexibilité de posologie et en incluant différents groupes de traitement ▪ 137 adolescents et adultes ont reçu Eloctate^{MC} pendant au moins deux ans ▪ 23 enfants ont reçu Eloctate^{MC} pendant au moins un an 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plusieurs enfants ont participé à l'étude durant moins de 6 mois ▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs ▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII
<p>Powell et ses collaborateurs [2012]</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique ▪ Étude à dose croissante ▪ Évaluation des effets indésirables sur une période de 28 jours suivant l'administration ▪ Comparaison des données de pharmacocinétique d'Eloctate^{MC} avec celles d'un autre FVIII recombinant ▪ Tous les sujets ont reçu une dose d'Eloctate^{MC} et du comparateur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de phase I/IIa ▪ Étude ouverte ▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs
<p>Shapiro et ses collaborateurs [2014]</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 96 sujets âgés de 12 ans ou plus ▪ Une analyse statistique des données a été effectuée ▪ Analyse <i>post hoc</i> de l'étude A-LONG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Petit nombre de patients inclus dans chacun des groupes ▪ Étude basée sur les données rapportées par des sujets ▪ Le taux de saignements avant l'admission dans l'étude suggère que certains patients recevaient une posologie de facteur VIII sous-optimale ▪ Cette étude n'évalue pas le degré d'observance des patients à la posologie prophylactique avec de longs intervalles entre les doses

FORCES	LIMITES
Young et ses collaborateurs [2015] (étude Kids A-LONG)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique et internationale ▪ Étude de phase III ▪ 69 sujets âgés de moins de 12 ans ▪ Le protocole permettait une flexibilité des doses (meilleure représentation de la population) ▪ Sujets répartis en deux cohortes selon leur âge 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte ▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs ▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII ▪ Plusieurs produits comparateurs différents ont été inclus pour l'analyse de pharmacocinétique ▪ La fréquence de prélèvements sanguins pour l'évaluation des paramètres cinétiques était restreinte afin de minimiser le volume de sang prélevé ▪ Aucun comparateur pour l'efficacité et l'innocuité

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia* 2016;22(3):389-96.
- Biogen Canada. Monographie de produit: Eloctate^{MC}. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga (Ontario) : Biogen Canada Inc; 2016. 8 juillet 2016. Disponible à : https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016_07_08-ELOCTATE-PM_F.pdf.
- De Groot AS, Moise L, McMurry JA, Wambre E, Van Overtvelt L, Moingeon P, et al. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide "Tregitopes". *Blood* 2008;112(8):3303-11.
- 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.
- Groomes CL, Gianferante DM, Crouch GD, Parekh DS, Scott DW, Lieuw K. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(5):922-4.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.

- Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123(3):317-25.
- Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2016;116(1):1-8.
- Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* 2016;22(6):e552-e4.
- McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, Lu Q, Zhang M, Mei B, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015;43(4):213-9.
- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015;4(3):163-74.
- Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016;22(1):72-80.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;
- Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031-7.
- Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G, et al. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia* 2016;

- Ragni MV, Alabek M, Malec LM. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia* 2016;22(5):e462-4.
- Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014;12(11):1788-800.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.
- Von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 2:38-43.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22(6):866-72.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21(5):578-84.
- Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):967-77.

NUWIQ^{MC} – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT DÉPOURVU DU DOMAINE B

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Nuwiq^{MC} (facteur antihémostatique recombinant dépourvu du domaine B) est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

L'innocuité et l'efficacité de Nuwiq^{MC} ont été évaluées chez des enfants, des adolescents et des adultes au cours de six études complétées (GENA-01, GENA-03, GENA-13, GENA-08, GENA-21 et GENA-05).

Efficacité

- Chez les adolescents et les adultes, le taux moyen de saignements annualisé était de $2,28 \pm 3,73$ pour tous les types de saignements (médiane de 0,9).
- Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, le taux médian annualisé de saignements était de 1,9 (étendue de 0 à 20,7) pour tous les types de saignements.
- Les épisodes hémorragiques ont été résolus avec une ou deux perfusions de Nuwiq^{MC} pour plus de 81 % des épisodes hémorragiques.
- Les données sur la prophylaxie personnalisée montrent qu'il est possible d'optimiser le traitement des patients atteints d'hémophilie A grave avec Nuwiq^{MC}.
- L'efficacité hémostatique périopératoire a été jugée bonne à excellente par les chirurgiens et les hématologues pour 100 % des chirurgies réalisées (n = 25).

Innocuité

Aucun effet indésirable grave n'a été observé lors des essais cliniques. Aucun patient ayant préalablement été traité avec d'autres concentrés de facteur VIII n'a développé d'inhibiteurs neutralisants dirigés contre Nuwiq^{MC} lors des essais cliniques. Lors de l'administration de Nuwiq^{MC} chez [REDACTED] dont les [REDACTED] de facteur VIII, [REDACTED] d'entre eux ont présenté un titre d'inhibiteurs supérieur ou égal à [REDACTED] UB. Les inhibiteurs étaient transitoires chez [REDACTED] de ces patients.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Nuwiq^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Octapharma Canada inc.

Dénomination commune; forme et teneur : facteur antihémophilique recombinant et dépourvu du domaine B (simoctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250 UI/flacon, 500 UI/flacon, 1 000 UI/flacon et 2 000 UI/flacon).

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 23 octobre 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 28 décembre 2016

Identification numérique de drogue (DIN) : 250 UI : 02432951; 500 UI : 02432978; 1 000 UI : 02432986; 2 000 UI : 02432994

Date de commercialisation du produit au Canada : 22 décembre 2015

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Nuwiq^{MC} (facteur VIII de coagulation humain recombinant de quatrième génération¹³⁰, dépourvu du domaine B) est une préparation lyophilisée, stérile de simoctocog alfa. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche et d'un solvant (2,5 ml d'eau stérile), fourni dans une seringue préremplie, pour solution injectable par voie intraveineuse. Nuwiq^{MC} est conditionné et lyophilisé dans des flacons en verre transparent de type 1. Chaque boîte contient un flacon de Nuwiq^{MC} fermé avec un bouchon en bromobutyle enrobé, recouvert d'une capsule amovible en aluminium qui n'entre pas en contact direct avec le produit, une seringue préremplie de 2,5 ml d'eau stérile, un adaptateur pour flacon et une aiguille à ailettes [Octapharma Canada inc., 2016a].

Le contenu nominal de chaque flacon est de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI et 2 000 UI du produit Nuwiq^{MC}. L'activité spécifique de Nuwiq^{MC}, déterminée selon le dosage chromométrique en un temps, est de 8 124 UI/mg de protéines [Octapharma Canada inc., 2016a]. La teneur des excipients est présentée au tableau 1¹³¹.

Tableau 1 Liste des excipients après reconstitution de Nuwiq^{MC} avec 2,5 ml d'eau

EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION* (mg/ml)
Chlorure de sodium	18
Sucrose	5,4
L-arginine (chlorydrate)	5,4
Chlorure de calcium dihydraté	0,3
Poloxamère 188	1,2
Citrate de sodium dihydraté	1,2

Source : Octapharma Canada inc., communication personnelle

* Les concentrations des excipients sont les mêmes pour tous les formats de Nuwiq^{MC}

2.2 Origine du produit

Nuwiq^{MC} est produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules HEK 293F¹³² génétiquement modifiées. Aucune matière d'origine humaine ou animale n'est ajoutée durant le processus de fabrication ni au médicament final, de sorte qu'il est intrinsèquement exempt de pathogènes à diffusion hématogène [Octapharma Canada inc., 2016a].

¹³⁰ Facteur VIII recombinant produit à partir d'une lignée cellulaire humaine, avec un milieu de culture sans protéines d'origine animale ou humaine et dont la formulation est exempte d'albumine humaine (utilisée comme stabilisant) ou de toute autre protéine humaine ou d'origine animale. Tiré de Food and Drug Administration (FDA), accessible à : <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM464175.pdf> (consulté le 28 mars 2017)

¹³¹ Information fournie par Octapharma Canada inc. par courriel le 4 avril 2017

¹³² Lignée de cellules embryonnaires rénales humaines

3 INDICATION

3.1 Indication

Nuwiq^{MC} est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) [Octapharma Canada inc., 2016a].

Populations particulières

Pédiatrie (< 12 ans)

Le profil pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Nuwiq^{MC} ont été étudiés chez 59 enfants âgés de 2 ans à 12 ans. Chez ces enfants, le temps de demi-vie de Nuwiq^{MC} et la récupération progressive sont plus faibles. De plus, la clairance est légèrement plus élevée [Octapharma Canada inc., 2016a]. Ces données doivent être prises en compte lors de l'administration du produit.

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq^{MC} sont comparables chez les enfants et chez les adultes. Cependant, aucun renseignement n'est disponible pour l'instant pour les enfants de moins de 2 ans. Une étude menée auprès de patients n'ayant pas été traités auparavant est actuellement en cours [Octapharma Canada inc., 2016a].

Femmes enceintes ou allaitantes

Il n'existe pas d'études sur les effets de Nuwiq^{MC} sur la reproduction animale et le produit n'a pas été administré aux femmes. Nuwiq^{MC} ne devrait être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement que s'il est clairement indiqué [Octapharma Canada inc., 2016a].

Gériatrie (> 65 ans)

Aucun renseignement n'est disponible [Octapharma Canada inc., 2016a].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Nuwiq^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant une hypersensibilité à sa substance active, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un des composants du récipient [Octapharma Canada inc., 2016a].

Mises en garde

Il est essentiel de confirmer la déficience en FVIII avant de commencer un traitement avec Nuwiq^{MC} [Octapharma Canada inc., 2016a].

Aucune étude animale n'a été réalisée sur le produit Nuwiq^{MC} pour évaluer son pouvoir carcinogène et ses effets sur la génotoxicité. Par ailleurs, aucune étude à long terme sur la reproduction n'a été menée en raison de la nature hétérologue de la protéine humaine chez les animaux [Octapharma Canada inc., 2016a].

3.3 Portrait clinique

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

(hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il est entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas).

L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays¹³³.

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (voir le tableau 13). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains facteurs VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B¹³⁴, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

Nuwiq^{MC} est homologué au Canada¹³⁵ depuis le 23 octobre 2014, aux États-Unis¹³⁶ depuis le 4 septembre 2014 et en Europe¹³⁷ depuis le 22 juillet 2014. Les indications approuvées par les agences réglementaires de ces pays sont présentées au tableau 2.

¹³³ Orphanet accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

¹³⁴ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Turecek *et al.*, 2012].

¹³⁵ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-fra.php#apa (consulté le 13 décembre 2016).

¹³⁶ Food and Drug Administration (FDA), Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm460847.htm> (consulté le 14 décembre 2016).

¹³⁷ European Medicines Agency (EMA), accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002813/human_med_001781.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 14 décembre 2016).

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'HOMOLOGATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (23 octobre 2014)	Pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tous âges atteints d'une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII de coagulation).
FDA (4 septembre 2014)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement sur demande et maîtrise des saignements, ▪ Prophylaxie périopératoire, ▪ Prophylaxie de routine afin de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.
EMA (22 juillet 2014)	Pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII de coagulation). Nuwiq ^{MC} peut être utilisé pour tous les groupes d'âges.

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

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

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

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Nuwiq^{MC} est produit dans une lignée cellulaire humaine (HEK 293F) exempte de virus endogènes, cultivée en l'absence de substances d'origine humaine ou animale [Octapharma Canada inc., 2016a]. Bien que réduit, le risque de transmission d'agents pathogènes n'est pas totalement nul. Un processus d'inactivation des virus et autres pathogènes est donc nécessaire.

L'inactivation des pathogènes est effectuée par traitement chimique avec un solvant, le tri(n-butyle) et un détergent, le Triton X-100, suivi d'une nanofiltration (pores de 20 nm). Aucune protéine animale n'est utilisée lors du processus de purification [Winge *et al.*, 2015; Casademunt *et al.*, 2012]. Les résultats du processus d'inactivation des pathogènes sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Nuwiq[®]

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE EN PATHOGÈNES (LOG ₁₀)					
	VIRUS ENVELOPPÉS			VIRUS NON ENVELOPPÉS		PRION
	HIV-1	PRV	BVDV	PPV	VAH	PrP ^{Sc}
Traitement chimique	≥ 4,97	5,99	≥ 4,24	S.O.	S.O.	S.O.
Nanofiltration (pores de 20nm)	≥ 4,00	≥ 6,66	≥ 4,06	≥ 7,01	≥ 5,08	≥ 2,99
Réduction totale	≥ 8,97	≥ 12,65	≥ 8,30	≥ 7,01	≥ 5,08	≥ 2,99

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

Abréviations : BVDV : virus de la diarrhée virale bovine (en anglais, *bovine viral diarrhea virus*) représentant le virus de l'hépatite C ; PPV : parvovirus porcine (en anglais, *porcine parvovirus*) représentant le parvovirus humain B19; PrP^{Sc} : protéine prion PrP^{Sc};

PRV : Virus de pseudorabies (en anglais, *pseudorabies virus*) représentant le virus de l'hépatite B; S.O. : sans objet; VAH : virus de l'hépatite A; VIH-1 : virus de l'immunodéficience humaine de type 1;

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Nuwiq^{MC} et le solvant doivent être conservés au réfrigérateur (à une température entre 2°C et 8°C). Le produit peut se conserver à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une période maximale d'un mois. Une fois que le produit a été retiré du réfrigérateur, il ne doit plus y être replacé [Octapharma Canada inc., 2016a].

Stabilité après reconstitution

La poudre doit être reconstituée immédiatement avant l'injection. La solution reconstituée doit être utilisée en une seule fois, sur-le-champ ou dans les trois heures suivant la reconstitution. La solution reconstituée doit être conservée à température ambiante. Ne pas réfrigérer après reconstitution. Toute solution restante doit être jetée [Octapharma Canada inc., 2016a].

5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons de Nuwiq^{MC} doivent être protégés de la lumière et ne doivent pas être congelés. La seringue préremplie ne doit pas être congelée [Octapharma Canada inc., 2016a].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Une fois reconstitué, Nuwiq^{MC} doit être administré par voie intraveineuse à raison de 4 ml/min, selon le confort du patient [Octapharma Canada inc., 2016a]

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. La quantité administrée et la fréquence d'administration devraient toujours être ajustées en fonction de l'efficacité clinique du produit chez le patient [Octapharma Canada inc., 2016a].

Prophylaxie

Les produits de facteur VIII peuvent également être administrés selon un horaire régulier pour la prophylaxie des hémorragies. Pour une prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A grave, la dose recommandée est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Chez les enfants, la dose recommandée pour une prophylaxie régulière est de 30 à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée selon l'état clinique du patient et sa réponse au traitement [Octapharma Canada inc., 2016a].

Calcul de la dose requise

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

$$\begin{aligned} \text{Dose (UI)} &= \frac{\text{Poids corporel (kg)}}{\text{kg}} \times \text{Augmentation de FVIII désirée (UI/dl ou \% de la normale)} \times \frac{0,5}{\text{UI/kg par UI/dl}} \\ \text{UI/dl (ou \% de la normale)} &= \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg} \end{aligned}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Aucune contrainte posologique particulière n'a été mise en évidence chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Cependant, des doses et une fréquence d'administration plus élevées pourraient être nécessaires chez ces patients [Octapharma Canada inc., 2016a]. Les posologies recommandées pour le traitement des épisodes hémorragiques et lors des interventions chirurgicales sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 Posologies recommandées selon les situations cliniques

SITUATIONS CLINIQUES / TYPES DE PATIENT	TAUX DE FVIII REQUIS (%)	FRÉQUENCE DES DOSES	DURÉE DU TRAITEMENT
HÉMORRAGIE			
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale précoce	20 à 40	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures	Au moins un jour jusqu'à résorption de l'épisode hémorragique (soulagement de la douleur) ou jusqu'à guérison.
Hémarthrose, hémorragie musculaire ou hématome plus important	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures	Pendant trois à quatre jours ou plus, jusqu'à ce que la douleur se résorbe et que l'incapacité disparaisse.
Hémorragies pouvant mettre la vie en danger	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à ce que la menace soit écartée.
PROPHYLAXIE PÉRIOPÉRATOIRE			
Mineure*	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 24 heures	Au moins un jour, jusqu'à la guérison.
Majeure†	80 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à la guérison adéquate de la blessure, puis pendant au moins sept jours de plus afin de maintenir une activité du FVIII de 30 à 60 % (UI/dl).

Source : [Octapharma Canada inc., 2016a]

Abréviations : dl : décilitre; FVIII : facteur VIII; S.O. : sans objet; UI : unité internationale.

* Y compris l'extraction dentaire.

† Non définie. Les taux de facteur VIII indiqués sont requis en phases pré- et postopératoires.

‡ Posologie exacte à déterminer selon l'état du patient et sa réponse au traitement.

Pour une prophylaxie à long terme des hémorragies chez les patients présentant une hémophilie A sévère, la dose recommandée est de 30 UI à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel un jour sur deux. Chez les enfants, la dose recommandée pour une prophylaxie régulière est de 30 UI à 40 UI de FVIII/kg de poids corporel tous les deux jours ou trois fois par semaine. La posologie exacte doit être déterminée selon l'état clinique du patient et sa réponse au traitement.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

La solution doit être reconstituée immédiatement avant l'injection et être utilisée en une seule fois. Avant l'administration, il est important d'examiner l'aspect de la solution afin d'y déceler la présence de particules ou une éventuelle décoloration. La solution doit être limpide et incolore. Dans le cas contraire, elle ne doit pas être administrée [Octapharma Canada inc., 2016a].

Aucune étude de compatibilité n'ayant été effectuée, il est recommandé de ne pas mélanger Nuwiq^{MC} à d'autres produits médicamenteux [Octapharma Canada inc., 2016a].

Surveillance et examens de laboratoire

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de repérer la formation d'anticorps dirigés contre le facteur VIII (inhibiteurs du facteur VIII). Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas les taux prévus ou si l'administration d'une dose adéquate de

Nuwiq^{MC} ne réprime pas l'hémorragie, il est nécessaire de réaliser un dosage pour détecter la présence d'inhibiteurs du facteur VIII (test Bethesda) [Octapharma Canada inc., 2016a].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la **thrombine**, devient le **catalyseur** de la réaction d'activation du **facteur X** par le **facteur IX** activé. Le **facteur X** activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la **prothrombine** en thrombine. Celle-ci dégrade le **fibrinogène** en **fibrine**. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement¹³⁸.

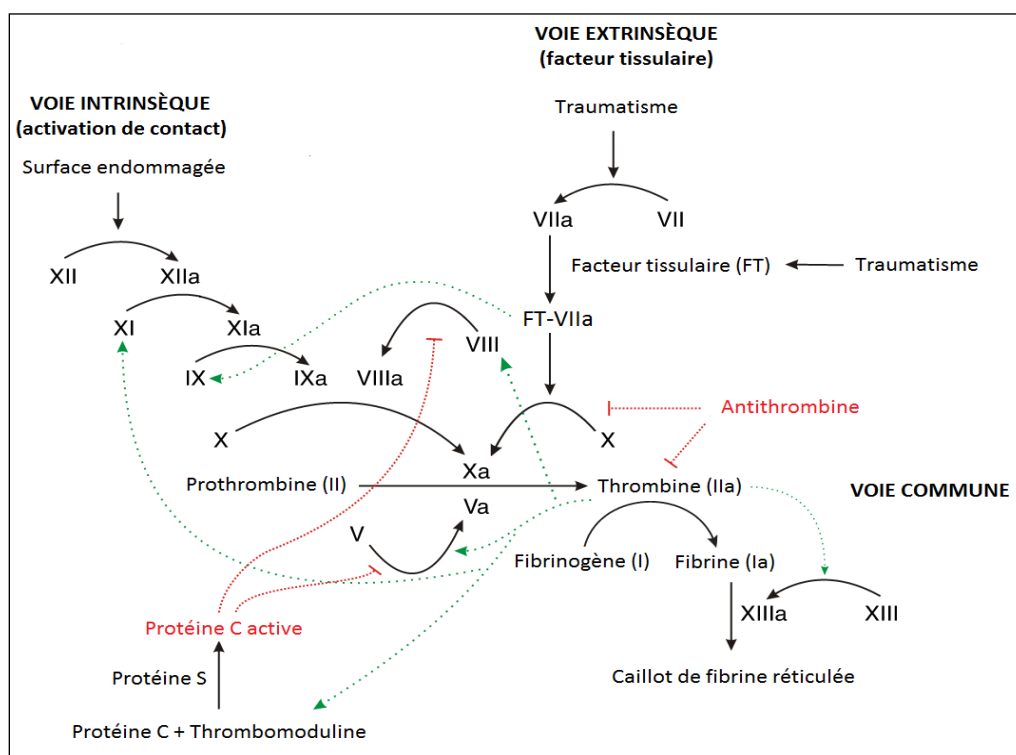


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration tirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia. Site officiel consulté le 15 décembre 2016, à l'adresse suivante : 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.

Nuwiq^{MC} est une glycoprotéine de 170kDa ayant une structure comparable à celle du facteur VIII humain activé (dépourvu du domaine B) et portant des modifications post-traductionnelles similaires. Il agit selon le même mécanisme que la molécule endogène. Lorsqu'il est perfusé, Nuwiq^{MC} forme un complexe avec le facteur IX activé (IXa), ce qui mène à l'activation du facteur X et entraîne ultérieurement la création d'un caillot de fibrine qui favorise la coagulation.

¹³⁸ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

7.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC} proviennent principalement de deux études cliniques, GENA-01 [Octapharma Canada inc., 2016a] et GENA-03 [Klukowska *et al.*, 2016], menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (UI ≤ 1 UI/dl) préalablement traités.

Étude GENA-01

GENA-01 est une étude de phase II qui a été menée auprès de 22 patients, âgés de 12 ans à 65 ans (moyenne d'âge de 39,6 ± 14,06), atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) et ayant préalablement cumulé au moins 150 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII. Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC} ont été déterminés suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg. Des échantillons de plasma ont été prélevés avant la perfusion et à des intervalles de temps préétablis allant jusqu'à 48 heures suivant la perfusion [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014;].

Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au tableau 5. Une analyse pharmacocinétique effectuée après six mois de traitement prophylactique a généré des résultats comparables (voir le tableau 5) [Octapharma Canada inc., 2016a].

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq® (50 UI/kg) chez des patients âgés de 2 ans à 65 ans et plus atteints d'hémophilie A grave

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	NUWIQ® (MOYENNE ± É-T)		
	ÉVALUATION INITIALE (n = 22; 12 ANS À 65 ANS)	ÉVALUATION APRÈS 6 MOIS (n = 21; 12 ANS À 65 ANS)	ÉVALUATION INITIALE (n = 26; 2 ANS À 65 ANS)
RIV (% par UI/kg)	2,14 ± 0,27	2,05 ± 0,31	1,61 ± 0,29
C _{max} (UI/ml par UI/kg)	0,022 ± 0,003	0,021 ± 0,003	0,017 ± 0,003
ASC (h x UI/mL)	17,95 ± 5,57	16,86 ± 6,12	10,92 ± 3,80
t _{1/2} (heures)	17,05 ± 11,23	14,05 ± 4,70	12,50 ± 4,17
TRM (heures)	22,47 ± 14,19	18,82 ± 6,83	15,82 ± 5,51
CL (mL/h/kg)	2,96 ± 0,97	3,39 ± 1,42	4,73 ± 1,87
V _{eq} (mL/kg)	59,75 ± 19,76	56,90 ± 9,07	67,18 ± 13,27

Sources : [Octapharma Canada inc., 2016; Klukowska *et al.*, 2016]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C_{max} : concentration maximale; RIV : récupération progressive *in vivo*; t_{1/2} : temps de demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre.

Étude GENA-03

GENA-03 est une étude de phase III qui a été menée auprès d'enfants âgés de 2 ans à 12 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) et ayant préalablement cumulé au moins 50 jours d'exposition à d'autres produits de substitution du facteur VIII. Les paramètres pharmacocinétiques de Nuwiq^{MC}, déterminés chez cette population suite à l'administration d'une dose de 50 UI/kg, sont présentés au tableau 5 [Klukowska *et al.*, 2016].

La récupération progressive *in vivo* et la demi-vie de Nuwiq^{MC} sont plus faibles chez les enfants âgés de moins de 12 ans comparativement aux adultes. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que le volume plasmatique par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez les enfants [Octapharma Canada inc., 2016a].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

L'efficacité et l'innocuité de Nuwiq^{MC} ont été évaluées au cours de six études principales menées chez 135 patients âgés de 2 ans à 75 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1% ou FVIII:C ≤ 1%) et préalablement traités par un autre facteur VIII. Il s'agit des études GENA-01, GENA-08, GENA-03, de l'étude de prolongation GENA-13, GENA-05 et l'étude de prolongation GENA-15 [Valentino *et al.*, 2014 ; [Lissitchkov *et al.*, 2016]; [Klukowska *et al.*, 2016a]; [Klukowska *et al.*, 2016b]; [REDACTED] sous presse]. Le sommaire de ces études est présenté au tableau 6.

Deux essais réalisés en Russie (GENA-09 et l'étude de prolongation GENA-04) apportent des données issues de patients mal suivis et présentant de graves séquelles cliniques. Ces données ne seront pas prises en compte dans le présent avis, car elles ne sont pas représentatives de la pratique médicale canadienne¹³⁹.

Deux autres études en cours de réalisation, GENA-21 et GENA-21b, apportent des données préliminaires sur l'efficacité de traitements prophylactiques personnalisés chez des patients âgés de plus de 18 ans préalablement traités [Klamroth *et al.*, 2015]; [Kessler *et al.*, 2016]. Finalement, deux études de phase IV, GENA-99 et GENA-100 sont en cours de réalisation afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de Nuwiq^{MC}.

Les forces et les faiblesses des études retenues sont présentées dans l'annexe A.

Tableau 6 Études cliniques réalisées avec Nuwiq^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave

	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	TYPES / DURÉE DE TRAITEMENT	PHASES / TYPES D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS (ÂGES)	STATUT DE L'ÉTUDE
GENA-01	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	À la demande / ≥ 6 mois et ≥ 50 JE	Phase II / ECR croisé, ouvert	22 PPT (12 ans à 65 ans)	Complétée
GENA-08	Efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie / ≥ 6 mois et ≥ 50 JE	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	32 PPT (18 ans à 75 ans)	Complétée
GENA-21 (NuPreviq)	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie personnalisée / ~ 8 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	66 PPT (≥ 18 ans)	Complétée *
GENA-21b (NuPreviq I)	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	Prophylaxie personnalisée / 7 à 9 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	55 PPT (≥ 18 ans)	En cours *
GENA-03	PK, efficacité, innocuité, immunogénicité	À la demande et prophylaxie / ≥ 6 mois	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	59 PPT (2 ans à 12 ans)	Complétée

¹³⁹ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2015_nuwiq_169551-fra.php.

	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	TYPES / DURÉE DE TRAITEMENT	PHASES / TYPES D'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS (ÂGES)	STATUT DE L'ÉTUDE
GENA-13 (prolongation de GENA-03)	Immunogénicité, tolérabilité, innocuité	À la demande et prophylaxie / ≥ 6 mois	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	49 PPT (2 ans à 17 ans)	Complétée
GENA-05 (NuProtect)	Immunogénicité, innocuité, efficacité	À la demande et prophylaxie / ■■■	Phase IIIb / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	■■■■■ ■■■■■■■■■■	En cours [†]
GENA-15 (prolongation de GENA-05)	Immunogénicité, efficacité, innocuité	Prophylaxie / ■■■	Phase III / Étude prospective, non contrôlée, ouverte	■■■■■ ■■■■■■■■■■	En cours [*]

Abréviations : ECR : essai contrôlé randomisé; É-U : États-Unis; JE : jours d'exposition; PK : pharmacocinétique; PNPT : patients non préalablement traités; PPT : patients préalablement traités.

* Résultats préliminaires présentés en congrès.

† Analyse intérimaire réalisée en 2016

* Pas de données disponibles

8.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

Étude GENA-01 (adolescents et adultes)

Cette étude clinique de phase II (décrite à la section 7.2) multicentrique et internationale avait pour objectifs secondaires d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de Nuwiq® lors du traitement d'épisodes hémorragiques et lors de la prise en charge périopératoire.

Les 22 patients de l'étude ont reçu un traitement sur demande sur une période de six mois et plus comptabilisant au moins 50 jours d'exposition. L'étude a été complétée par 21 patients (95%). Parmi eux, deux patients ont subi une chirurgie au cours de l'étude.

Au total, 986 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les 22 patients au cours de l'étude (15 à 93 épisodes hémorragiques par patient) : 65 % des saignements étaient spontanés, 35 % d'origine traumatique. Les sites les plus communément touchés étaient le genou (23,3 %), l'épaule (22,8 %) et la cheville (15,7 %). Sur les 986 épisodes hémorragiques, 96,7 % ont été traités avec succès, avec une ou deux injections de Nuwiq^{MC}. La réponse hémostatique, évaluée par les patients selon une échelle subjective à 4 niveaux (réponse excellente, bonne, modérée, aucune)¹⁴⁰, a été jugée excellente à bonne pour 94,4 % des épisodes hémorragiques. La dose médiane utilisée par injection était de 30 UI/kg (étendue de 7 UI/kg à 61 UI/kg) et celle par épisode de saignements était de 30,9 UI/kg (étendue de 8 UI/kg à 657 UI/kg). La consommation mensuelle de facteur VIII était de 156,9 UI/kg/mois [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014].

Ces données préliminaires démontrent l'efficacité de traitements sur demande d'épisodes hémorragiques avec Nuwiq^{MC}.

¹⁴⁰ Excellente : Soulagement soudain de la douleur et/ou amélioration évidente des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 heures suivant l'injection d'une seule dose de facteur VIII; Bonne : Soulagement manifeste de la douleur et/ou amélioration des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 à 12 heures suivant l'injection d'une à deux doses de facteur VIII; Modérée : Probable ou léger effet bénéfique dans les 12 heures suivant l'injection de plus de deux doses de facteur VIII; Aucune : Pas d'amélioration dans les 12 heures ou aggravation des symptômes nécessitant plus de deux doses pour une résolution complète.

Étude GENA-08 (adolescents et adultes)

GENA-08 est une étude multicentrique, internationale de phase III, non contrôlée et ouverte réalisée chez 32 patients âgés de 18 ans à 75 ans, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1%) et ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un produit de substitution de facteur VIII. L'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité de Nuwiq^{MC} administré en traitement prophylactique, en traitement sur demande ou lors d'une prise en charge périopératoire. L'un des objectifs secondaires concernait l'évaluation de l'innocuité du produit [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Les patients ont été exposés aux traitements suivants sur une période de six mois et plus, comptabilisant au moins 50 jours d'exposition :

- Prophylaxie standard à une dose de 30 UI/kg à 40 UI/kg administrée tous les deux jours;
- Prophylaxie avec ajustement de la dose au besoin à raison de 5 UI/kg;
- Traitement sur demande administré selon les besoins.

L'étude a été complétée par 30 patients (94 %).

Au total, 44 épisodes hémorragiques ont eu lieu au cours du traitement prophylactique chez 16 des 32 patients; trente épisodes hémorragiques (68,2 %) ont été traités et 88,9 % d'entre eux se sont résolus avec une à deux perfusions de Nuwiq^{MC}. Aucun épisode hémorragique grave n'a été observé. L'efficacité de Nuwiq^{MC} a été jugée excellente ou bonne par 97 % des patients pour les 28 épisodes hémorragiques évalués. De plus, 997 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les 22 patients qui ont reçu un traitement sur demande. Parmi eux, 986 (98,9 %) ont été traités et 97,2 % d'entre eux se sont résolus avec une à deux perfusions de Nuwiq^{MC} [Lissitchkov *et al.*, 2016].

L'efficacité de la prophylaxie, mesurée par le taux mensuel de saignements, a été qualifiée d'excellente ou bonne¹⁴¹ par 97 % des patients, quel que soit le type d'épisode hémorragique considéré, et par 100 % des patients qui ont eu des saignements spontanés. Au total, 2 722 infusions ont été administrées sur une période moyenne de 85,1 ± 15,4 jours d'exposition. La dose moyenne administrée par perfusion était de 32,8 ± 2,8 UI/kg [Lissitchkov *et al.*, 2016]. Le taux moyen de saignements annualisé était de 2,28 ± 3,73 pour tous les types de saignements (médiane de 0,9), de 1,16 ± 2,57 pour les saignements spontanés (médiane de 0) et de 1,00 ± 1,79 pour les saignements traumatiques (médiane de 0) [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Selon les auteurs, les données permettent de conclure que la prévention et le traitement d'épisodes hémorragiques avec Nuwiq^{MC} sont efficaces chez des patients adultes atteints d'hémophilie A grave préalablement traités avec un concentré de facteur VIII [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Cette étude de phase III (décrite à la section 7.2) avait pour objectif primaire d'évaluer l'efficacité clinique de Nuwiq^{MC}. Le traitement prophylactique consistait en une administration du concentré de facteur VIII tous les deux jours ou trois fois par semaine. La

¹⁴¹ Excellente : en moyenne, < 0,75 épisode hémorragique (ÉH) par mois; Bonne : en moyenne, 0,75-1,0 épisode hémorragique par mois; Modérée : en moyenne, > 1-1,5 épisode hémorragique par mois; Faible : en moyenne > 1,5 épisode hémorragique par mois.

durée du traitement était d'au moins six mois (≥ 50 jours d'exposition). La posologie et la durée du traitement des épisodes hémorragiques dépendaient du lieu et de l'ampleur du saignement ainsi que de la condition clinique du patient. Sur les 59 patients de l'étude, 57 (96,6 %) l'ont complétée [Klukowska *et al.*, 2016a].

Au total, 5 316 perfusions ont été administrées aux 59 patients sur une période moyenne de $89,8 \pm 22,3$ jours d'exposition. La dose moyenne administrée par perfusion était de $38,9 \pm 7,2$ UI/kg. Durant la prophylaxie, 129 épisodes hémorragiques sont survenus chez 39 patients : 74 (57,4 %) étaient traumatiques, 45 (34,9 %) spontanés et 10 (7,7 %) d'origine autre. Sur les 129 épisodes hémorragiques, 108 (83,7 %) ont été traités avec Nuwiq^{MC} et un (0,8 %) avec un autre concentré de facteur VIII. Aucun saignement n'est survenu chez 20 patients (34 %) et 14 patients (24 %) n'ont expérimenté qu'un seul épisode hémorragique au cours de l'étude. Au total, 81,3 % des épisodes hémorragiques se sont résolus suite à une ou deux perfusions de Nuwiq^{MC}. Le taux médian annualisé de saignements était de 1,9 (étendue de 0 à 20,7) pour tous les types de saignements, de 0 (étendue de 0 à 13,8) pour les saignements spontanés et de 1,57 (étendue de 0 à 18,6) pour les saignements traumatiques. Les résultats sont présentés par groupe d'âge au tableau 7 [Klukowska *et al.*, 2016a].

Tableau 7 Taux moyen annualisé de saignements chez des patients recevant un traitement prophylactique avec Nuwiq^{MC}

TYPES DE SAIGNEMENTS	GROUPE D'ÂGE	ÉPISODES DE SAIGNEMENTS / MOIS (MOYENNE \pm É-T)	TAUX ANNUALISÉ DE SAIGNEMENTS (MOYENNE \pm É-T)
Spontané	Tous (n = 59)	0,12 \pm 0,27	1,50 \pm 3,32
	2 ans à 5 ans (n = 29)	0,09 \pm 0,22	N.D.
	6 ans à 12 ans (n = 30)	0,16 \pm 0,32	N.D.
Traumatique	Tous (n= 59)	0,19 \pm 0,29	2,34 \pm 3,54
	2 ans à 5 ans (n = 29)	0,11 \pm 0,17	N.D.
	6 ans à 12 ans (n = 30)	0,27 \pm 0,36	N.D.
Global	Tous (n = 59)	0,34 \pm 0,43	4,12 \pm 5,22
	2 ans à 5 ans (n = 29)	0,21 \pm 0,29	2,60 \pm 3,57
	6 ans à 12 ans (n = 30)	0,46 \pm 0,50	5,59 \pm 6,13

Source : [Klukowska *et al.*, 2016a]

Abréviations : É-T : écart-type; N.D. : non disponible.

Les auteurs ont conclu que les données indiquent que Nuwiq^{MC} est efficace pour la prévention et le traitement d'épisodes hémorragiques chez des patients âgés de moins de 12 ans, atteints d'hémophilie A grave [Klukowska *et al.*, 2016a]. Ces données ont été confirmées par des résultats préliminaires obtenus lors de l'étude de prolongation GENA-13 [Klukowska *et al.*, 2016b].

Étude GENA-05 ([REDACTED])

NuProtect (GENA-05) est une étude multicentrique, internationale, non contrôlée et ouverte réalisée chez [REDACTED] patients naïfs, âgés de [REDACTED], atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%). Tout patient ayant déjà été exposé à un concentré de facteur VIII recombinant ou d'origine plasmatisque a été exclu de l'étude. L'objectif primaire était d'évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MC} chez des patients naïfs¹⁴². L'objectif secondaire était d'évaluer l'efficacité de la prophylaxie avec Nuwiq^{MC} ([REDACTED] sous presse).

L'étude de [REDACTED] présente des données intérimaires. Au moment du point de coupure (mai 2016), [REDACTED] patients avaient été exposés à Nuwiq^{MC} pendant au moins [REDACTED]. Les patients pouvaient recevoir une prophylaxie de routine, un traitement sur demande ou une prophylaxie périopératoire (voir le tableau 8). Selon le protocole de l'étude, le traitement prophylactique devait être d'une durée maximale de [REDACTED], comptabilisant au moins [REDACTED] d'exposition ([REDACTED] sous presse).

Tableau 8 Types de traitements reçus par les patients inclus dans l'évaluation de l'efficacité de Nuwiq^{MC}

TYPES DE TRAITEMENT	DOSE, UI/kg	FRÉQUENCE DES DOSES	NOMBRE DE PATIENTS, n (%)
Prophylaxie	[REDACTED]	Tous les [REDACTED] ou [REDACTED] par semaine ou [REDACTED]	[REDACTED]
Prophylaxie et sur demande	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Traitement exclusivement sur demande	p.r.n.	S.O.	[REDACTED]
Prophylaxie chirurgicale [†]	p.r.n.	S.O.	[REDACTED]

Source : [REDACTED] sous presse]

Abréviations : p.r.n. : selon les besoins; S.O. : sans objet; UI : unité internationale.

* Également, selon les besoins.

Au total, [REDACTED] perfusions ont été administrées aux [REDACTED] patients sur une période cumulative de [REDACTED] jours d'exposition. La dose moyenne administrée était de [REDACTED] par jour d'exposition (étendue de [REDACTED]) et la durée moyenne d'exposition de [REDACTED] jours d'exposition (étendue de [REDACTED]). Durant la période prophylactique sans développement d'inhibiteurs, [REDACTED] épisodes hémorragiques sont survenus chez [REDACTED] patients : [REDACTED] étaient traumatiques, [REDACTED] spontanés et [REDACTED] d'origine indéterminée. Sur les [REDACTED] épisodes hémorragiques, [REDACTED] étaient mineurs et [REDACTED] considérés modérés à majeurs. Aucun saignement n'est survenu chez [REDACTED] patients. Les patients ont expérimenté en moyenne [REDACTED] saignements par patient (étendue allant de [REDACTED]) tout épisode hémorragique confondu et [REDACTED] saignements par patient (étendue de [REDACTED]) pour les épisodes hémorragiques spontanés ([REDACTED] sous presse).

Durant la période prophylactique sans inhibiteur, le taux moyen annualisé de saignements était de [REDACTED] pour tous les types d'épisodes hémorragiques, de [REDACTED] pour les épisodes hémorragiques spontanés et de [REDACTED] pour les épisodes hémorragiques traumatiques. L'efficacité du traitement prophylactique a

¹⁴² Ces données sont présentées dans la section 8.3.

été jugée excellente à bonne (telle que définie à la section 8.1) par 88,9 % des patients, tout type de saignement confondu [██████████ sous presse].

Lors des traitements sur demande, ██████ épisodes hémorragiques sont survenus durant la période sans inhibiteur et ont nécessité ██████ perfusions de concentrés de facteur VIII. Dans ██████ des cas, une à deux perfusions de Nuwiq^{MC} ont été nécessaires pour arrêter le saignement. La réponse hémostatique a été jugée excellente à bonne par les patients (telle que définie à la section 8.1) pour ██████ des épisodes hémorragiques. La dose moyenne utilisée par épisode hémorragique était de ██████████ [██████████ sous presse].

Selon les auteurs, ces résultats intérimaires démontrent l'efficacité de Nuwiq^{MC} pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez de très jeunes enfants atteints d'hémophilie A grave [██████████ sous presse].

Études GENA-21 et GENA-21b (adultes)

L'étude NuPreviq (GENA-21) est une étude multicentrique, internationale, non contrôlée et ouverte réalisée chez 66 patients âgés de 18 ans et plus, atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C < 1%) afin d'optimiser le traitement prophylactique avec Nuwiq^{MC} selon les données pharmacocinétiques de chacun (prophylaxie personnalisée) [Klamroth *et al.*, 2015].

Selon les auteurs, la prophylaxie personnalisée avec Nuwiq^{MC} est efficace chez des patients adultes qui ont ainsi pu maintenir un bon contrôle hémostatique avec un traitement moins contraignant (deux injections par semaine ou moins) [Klamroth *et al.*, 2015].

Une seconde étude, NuPreviq I (GENA-21b), confirme les résultats de NuPreviq portant sur la fréquence des perfusions et la consommation de Nuwiq^{MC}. En effet, pour 52,6 % des patients, la fréquence des traitements était de une à deux perfusions par semaine. De plus, la consommation hebdomadaire de Nuwiq^{MC} a été réduite de 17 % par rapport aux doses consommées lors de l'étude NuPreviq. Selon les auteurs, la prophylaxie personnalisée avec Nuwiq^{MC} peut optimiser le traitement de patients atteints d'hémophilie A grave [Kessler *et al.*, 2016].

8.2 Efficacité hémostatique périopératoire ¹⁴³

Étude GENA-01

Deux patients de l'étude GENA-01 ont subi une chirurgie et les données ne sont disponibles que pour un seul d'entre eux. L'efficacité globale du traitement a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue [Octapharma Canada inc., 2016a].

Étude GENA-08

Dans cette étude, une prophylaxie périopératoire a été réalisée chez cinq patients devant subir une chirurgie (quatre chirurgies orthopédiques jugées majeures et une extraction dentaire jugée mineure). L'efficacité prophylactique postopératoire a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue pour quatre procédures chirurgicales, selon une échelle

¹⁴³ Les résultats des quatre études présentées feront l'objet d'une publication future consacrée à la prophylaxie périopératoire avec Nuwiq^{MC} [Klukowska *et al.*, 2016a].

subjective à quatre niveaux¹⁴⁴. En revanche, elle a été qualifiée de modérée pour une chirurgie majeure (arthroscopie articulaire) [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03

Dans cette étude, l'efficacité de la prophylaxie chirurgicale a été évaluée chez cinq patients (8,7 %) ayant subi une intervention qualifiée de majeure par les auteurs (mise en place de quatre cathéters à chambre implantable et une circoncision). L'efficacité prophylactique a été jugée excellente par le chirurgien et l'hématologue pour les cinq procédures chirurgicales [Klukowska *et al.*, 2016a].

Étude GENA-05

Une prophylaxie périopératoire a été réalisée chez ■■■ patients lors de ■■■ interventions chirurgicales (■■■ procédures majeures et ■■■ mineures). Sur les ■■■ interventions évaluées par le chirurgien et l'hématologue, l'efficacité prophylactique globale a été jugée ■■■ pour ■■■ d'entre elles (■■■) et modérée pour ■■■ (■■■). Pour ■■■ chirurgie (■■■) réalisée durant ■■■ [■■■ sous presse].

8.3 Innocuité

Étude GENA-01 (adolescents et adultes)

Au cours de l'étude GENA-01, sept effets secondaires graves non reliés au traitement avec Nuwiq^{MC} ont été rapportés chez trois patients (13,6 %). Aucun effet indésirable relié à Nuwiq^{MC} n'a été rapporté dans le cadre de l'étude GENA-01. Aucune réaction allergique ni aucun événement thromboembolique n'ont été observés (NCT00989196) [Tiede *et al.*, 2016]. Aucun cas de développement d'inhibiteurs du facteur VIII n'a été observé chez les 22 patients [Octapharma Canada inc., 2016a].

Selon les auteurs, ces données préliminaires démontrent l'innocuité du traitement sur demande avec Nuwiq^{MC} chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave [Tiede *et al.*, 2016; Valentino *et al.*, 2014].

Étude GENA-08 (adolescents et adultes)

L'un des objectifs secondaires de l'étude GENA-08 concernait l'évaluation de l'innocuité de Nuwiq^{MC}. Les niveaux antigéniques de Nuwiq^{MC} et le titre des inhibiteurs ont été mesurés par la méthode immunoenzymatique ELISA (de l'anglais, *enzyme-linked immunosorbent assay*), à l'aide d'un anticorps anti-facteur VIII. L'activité inhibitrice a été mesurée au moyen du test Bethesda-Nijmegen à huit temps définis¹⁴⁵ [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII et aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de l'étude. Parmi les 65 effets indésirables observés chez 21 patients (65,6 %), cinq d'entre eux étaient possiblement reliés au traitement avec Nuwiq^{MC}. Ces cinq effets indésirables ont été jugés légers (douleur au site d'injection, vertige, sécheresse buccale, paresthésie, inflammation au site d'injection.) Ils sont survenus

¹⁴⁴ Échelle d'évaluation de l'efficacité de la prophylaxie chirurgicale selon 4 niveaux non spécifiquement définis par les auteurs : "excellente"; "bonne"; "modérée"; "aucune".

¹⁴⁵ Après un jour d'exposition, deux jours d'exposition, 10 à 15 jours d'exposition et plus de 50 jours d'exposition.

chez deux patients (6,2 %) et se sont résolus sans laisser de séquelles. Aucun cas de thromboembolie ou de réaction d'hypersensibilité à Nuwiq^{MC} n'a été observé.

Selon les auteurs, ces données permettent de conclure que le profil d'innocuité de Nuwiq^{MC} semble être satisfaisant [Lissitchkov *et al.*, 2016].

Étude GENA-03 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Lors de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs neutralisants du facteur VIII et aucun effet indésirable grave n'a été observé. Des anticorps non neutralisants ont été détectés chez deux patients (3,4 %). Au total, 124 effets indésirables légers (79,8 %) et modérés (20,2 %) sont survenus chez 38 patients. Deux effets indésirables (1,6 %) ont été considérés comme étant possiblement reliés au traitement (céphalée et douleur au dos). Ils se sont résolus sans laisser de séquelles. Aucun cas de thromboembolie ou de réaction d'hypersensibilité à Nuwiq^{MC} n'a été observé [Klukowska *et al.*, 2016a].

Les auteurs ont conclu que Nuwiq^{MC} présente un profil d'innocuité très satisfaisant chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A sévère. Ces résultats ont été confirmés par des données préliminaires obtenues lors de l'étude de prolongation GENA-13 [Klukowska *et al.*, 2016b].

Étude GENA-05 ([REDACTED])

L'objectif primaire de l'étude NuProtect (GENA-05) était d'évaluer l'immunogénicité de Nuwiq^{MC} chez des patients naïfs selon la méthode ELISA. La présence d'inhibiteurs du facteur VIII s'était manifestée à partir de la valeur seuil de 0,6 unités Bethesda (UB). Le titre d'inhibiteurs était considéré faible pour une valeur comprise entre [REDACTED] UB et [REDACTED] UB; il était considéré élevé pour toute valeur supérieure ou égale à [REDACTED] UB [REDACTED] sous presse].

Des [REDACTED] patients de l'étude, au moins [REDACTED] [REDACTED] présentaient un facteur de risque génétique associé à un risque accru de développer des inhibiteurs de facteur VIII (données manquantes pour [REDACTED] patients ([REDACTED] %). Un titre d'inhibiteurs supérieur ou égal à [REDACTED] UB a été rapporté chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %): [REDACTED] patients ont présenté un titre élevé et [REDACTED] un titre faible qui s'est avéré transitoire pour [REDACTED] d'entre eux. La médiane des titres était de [REDACTED] UB (étendue de [REDACTED]) pour les titres élevés et de [REDACTED] UB (étendue allant de [REDACTED]) pour les titres faibles (voir le tableau 9). Le développement des inhibiteurs a eu lieu avant l'âge de [REDACTED] chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %) [REDACTED] sous presse].

L'incidence cumulative d'inhibiteurs est de [REDACTED] % tout titre confondu et de [REDACTED] % et [REDACTED] % pour les titres élevés et faibles, respectivement. Des [REDACTED] [REDACTED] ont été retrouvées chez [REDACTED] patients ([REDACTED] %) [REDACTED] [REDACTED] sous presse].

Tableau 9 Données d'immunogénicité chez des patients naïfs traités avec Nuwiq^{MC}

PARAMÈTRES	TITRE ÉLEVÉ	TITRE FAIBLE	TOTAL
Âge au premier traitement			
< 12 ans	■	■	■
> 12 ans	■	■	■
Génotype du gène F8, n (%)			
■	■	■	■
■	■	■	■
Exposition au facteur VIII			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Source : [redacted] sous presse]

Abréviations : n : nombre de patients; UB : unité Bethesda; UI : unité internationale.

* Durée d'exposition jusqu'à la détection d'inhibiteurs ou jusqu'à la dernière mesure réalisée si aucun inhibiteur n'a été détecté.

† Selon les valeurs obtenues par le laboratoire central.

La majorité des [redacted] patients ont expérimenté des [redacted] (autres que le développement d'inhibiteurs):

- [redacted] : Le patient a reçu [redacted]
- [redacted];
- [redacted]

Par ailleurs, [redacted] n'ont été observés. Les auteurs ont conclu que Nuwiq^{MC}, administré chez des patients [redacted] d'hémophilie A grave génère [redacted]. Ces résultats intérimaires démontrent [redacted]. Ces conclusions devront être confirmées à la clôture de l'étude, lors de l'analyse finale des données [redacted] sous presse].

8.4 Autres considérations d'innocuité

Résumé des effets indésirables observés dans les études cliniques

La monographie résume les effets indésirables du produit Nuwiq^{MC} rapportés dans cinq études cliniques (GENA-01, GENA-03, GENA-04, GENA-08, GENA-09) (voir le tableau 10). Des effets indésirables ont été observés chez huit (5,9 %) des 135 patients suivis dont deux enfants. Pour cinq des effets indésirables survenus à une faible fréquence ($\geq 1/1\ 000$ à $1/100$), un lien avec le traitement n'a pu être entièrement exclu [Octapharma Canada inc., 2016a].

Tableau 10 Effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Nuwiq^{MC} lors des études cliniques GENA-01, GENA-03, GENA-04, GENA-08 et GENA-09

CLASSIFICATION MedDRA* PAR SYSTÈME ORGANIQUE	TERME MedDRA PRIVILÉGIÉ	FRÉQUENCE[†]
Affections du système nerveux	Paresthésie Céphalée [‡]	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au point d'injection Douleur au site d'injection	Peu fréquent
Investigations	Présence d'anticorps non neutralisants	Peu fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Dorsalgie [‡]	Peu fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Peu fréquent

Source : [Octapharma Canada inc., 2016a]

* Version 15,0 de MedDRA (de l'anglais, Medical Dictionary for Regulatory Activities).

[†] Fréquence variant de 1/1 000 à 1/100.

[‡] Effet indésirable observé chez un enfant.

Effets indésirables de Nuwiq[®] déterminés suite à sa commercialisation

Aucune information n'est mentionnée dans la monographie [Octapharma Canada inc., 2016a]. Aucune donnée publiée n'a été recensée dans la littérature.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec toute préparation protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter l'apparition de tout symptôme évocateur durant la perfusion [Octapharma Canada inc., 2016a].

Anticorps neutralisants

Dans le cadre des études cliniques (n = 135) réalisées avec Nuwiq^{MC}, on n'a détecté la présence d'aucun inhibiteur chez les adultes ou les enfants traités antérieurement contre l'hémophilie A grave [Octapharma Canada inc., 2016a].

Interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec d'autres produits médicamenteux n'est connue [Octapharma Canada inc., 2016a].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

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

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Nuwiq^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

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

Cinq facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹⁴⁶, Zonovate^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Eloctate^{MC}, comme Adynovate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada inc., 2016]. Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Turecek *et al.*, 2012]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 11.

¹⁴⁶ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 11 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	12 ans à < 18 ans : 13,43* ≥ 18 ans : 14,69*	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures**
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et prévention des saignements; Prophylaxie périopératoire. 	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	1 mois à < 2 ans : 8,67 [‡] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [‡] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [‡] ≥ 16 ans : 12,96 [‡]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Traitement et prévention des hémorragies; Prophylaxie régulière ou périopératoire. 	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie et traitement des hémorragies. 	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

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

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

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

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

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

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

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

** Température non spécifiée

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹⁴⁷, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

11 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Le recours aux cellules humaines lors du processus de production de Nuwiq^{MC} assure l'absence d'épitopes non humains susceptibles de générer des réactions d'hypersensibilité [Valentino *et al.*, 2014], ce qui peut potentiellement réduire le risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII. De plus, Nuwiq^{MC} présente des modifications post-traductionnelles comparables à celles du facteur VIII dérivé du plasma humain et est dépourvu des antigènes Neu5Gc¹⁴⁸ et α -1,3-Gal¹⁴⁹ [Kannicht *et al.*, 2013].

Le processus de production de Nuwiq^{MC} étant entièrement exempt de protéines d'origine animale, le risque de réactions d'hypersensibilité est minimisé [Sandberg *et al.*, 2012].

Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

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

¹⁴⁸ Acide N-Glycolylneuraminique

¹⁴⁹ Galactose-alpha-1,3-galactose

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Nuwiq^{MC}-Facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B

La recommandation de l'INESSS – Dans le cas d'un produit comparateur déjà sur la Liste

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Désavantage marqué pour la stabilité et la conservation pouvant entraîner des pertes de produit.

Annexe A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Nuwiq®

FORCES	LIMITES
Étude GENA-01 de Valentino et coll. [2014]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Essai clinique randomisé international; ▪ 95% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter (données d'efficacité); ▪ 95% des patients ont cumulé 6 mois ou plus d'exposition. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude GENA-08 de Lissitchkov et coll. [2016]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective internationale; ▪ 94% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Déviation du protocole chez 19% des patients; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Biais de rappel apparent pour les effets indésirables rapportés (pas d'utilisation de carnet de bord par les patients).
Étude GENA-03 de Klukowska et coll. [2016a]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective internationale; ▪ 95% des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter; ▪ Étude pédiatrique. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Efficacité de la prophylaxie chirurgicale évaluée pour des chirurgies mineures avec un faible risque de perte sanguine importante; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Biais de rappel apparent pour les effets indésirables rapportés; ▪ Doses de perfusion parfois supérieures aux doses prophylactiques recommandées.
Étude GENA-05 de [REDACTED]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ Étude [REDACTED]; ▪ Patients [REDACTED]; ▪ [REDACTED] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Analyse intérimaire; ▪ Historique de prise en charge des patients avant le début de l'étude non rapporté; or [REDACTED]; ▪ Étude non comparative qui ne permet pas de comparer les taux d'inhibiteurs observés avec Nuwiq® avec ceux d'autres concentrés de facteur VIII.

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada inc. Monographie de produit: Elocate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- Casademunt E, Martinelle K, Jernberg M, Winge S, Tiemeyer M, Biesert L, et al. The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. *Eur J Haematol* 2012;89(2):165-76.
- 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.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Kannicht C, Ramstrom M, Kohla G, Tiemeyer M, Casademunt E, Walter O, Sandberg H. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thromb Res* 2013;131(1):78-88.
- Kessler C, Rajan S, Boggio L, Bichler J, Pezeshki G, H Y. Individualized prophylaxis with Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in previously treated adults with severe haemophilia A who had received regular routine prophylaxis in the past. Orlando, USA : World federation of hemophilia 2016.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Klamroth R, Lissitchkov T, Rusen L, Walter O, Bichler J, Pasi J, et al. Personalized prophylaxis with human-cl recombinant FVIII in HA patients. Orlando, USA : American society of hematology 2015.

Klukowska A, Szczepanski T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq(R)) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2016a;22:232-9.

Klukowska A, Vdovin V, Szczepanski T, Bichler J, Dzhunova I, group LRftG-s. Long-term immunogenicity, safety and efficacy of Nuwiq® (Human-cl rhFVIII) in previously treated children with severe haemophilia A. Orlando, USA : World federation of hemophilia (WFH) 2016b.

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] sous presse.

Lissitchkov T, Hampton K, von Depka M, Hay C, Rangarajan S, Tuddenham E, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq(R)) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. *Haemophilia* 2016;

NHF. MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.

Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.

Novo Nordisk Canada inc. Monographie de produit : Zonovate®, Facteur antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué). Mississauga ON, : Novo Nordisk Canada inc.; 2014.

Octapharma Canada inc. Monographie de produit : Nuwiq, Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto ON : Octapharma Canada inc; 2016a. 21 avril 2016.

Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016b.

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

Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.

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

Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, Walter O. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thromb Res* 2012;130(5):808-17.

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

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

- Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie* 2012;32 Suppl 1:S29-38.
- Valentino LA, Negrier C, Kohla G, Tiede A, Liesner R, Hart D, Knaub S. The first recombinant FVIII produced in human cells--an update on its clinical development programme. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 1:1-9.
- Winge S, Yderland L, Kannicht C, Hermans P, Adema S, Schmidt T, et al. Development, upscaling and validation of the purification process for human-cl rhFVIII (Nuwiq(R)), a new generation recombinant factor VIII produced in a human cell-line. *Protein Expr Purif* 2015;115:165-75.

XYNTHA^{MC} ET XYNTHA SOLOFUSE^{MC} - FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT (BDDrFVIII) POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} sont des facteurs antihémophiliques recombinants, à composition identique avec des dispositifs de reconstitution différents. Ces deux produits, également identifiés moroctocog alfa (AF-CC), consistent en un facteur VIII sans albumine et dépourvu du domaine B, issu de la technologie d'ADN recombinant et produit par une lignée de cellules ovariennes de hamster de Chine.

Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} sont indiqués pour le traitement et la prévention des hémorragies et pour la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Efficacité

- Chez les patients naïfs au traitement, 65 % des épisodes hémorragiques ont été résolus par l'administration d'une perfusion.
- Chez les patients préalablement traités, 74,3 % des épisodes hémorragiques ont été résolus par l'administration d'une perfusion.
- Les intensités de saignements chez les patients ayant subi une chirurgie étaient comparables à celles observées chez les patients non atteints d'hémophilie A et soumis aux mêmes types d'interventions chirurgicales.

Innocuité

Des études récentes menées avec Xyntha^{MC} ont montré le développement d'un nombre d'inhibiteurs comparable à celui des autres produits de facteur VIII.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Pfizer Canada inc.

Dénomination commune ; forme et teneur : Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) ; poudre pour solution injectable (Xyntha^{MC} : 250, 500, 1 000 et 2 000 UI/flacon ; Xyntha Solofuse^{MC} : 250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000 UI/seringue)

Autres appellations de Xyntha^{MC} : la molécule de moroctocog alfa (AF-CC)¹⁵⁰ est commercialisée dans certains pays (y compris le Canada) sous le nom de marque Xyntha^{MC} et dans d'autres pays sous le nom de marque ReFacto AF^{MC}. L'activité de ReFacto AF^{MC} a été déterminée à l'aide du dosage chromogène et celle de Xyntha^{MC} au moyen d'un dosage chronométrique en un temps. ReFacto^{MC} est quant à lui le nom du produit selon l'ancien procédé de fabrication.

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : Xyntha^{MC} : 23 janvier 2009 ; Xyntha Solofuse^{MC} : 20 septembre 2011

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : Xyntha^{MC} ; Xyntha Solofuse^{MC} : 6 avril 2017

Identification numérique de drogue (DIN) : Xyntha^{MC} (250 UI : 02309483 ; 500 UI : 02309491 ; 1000 UI : 02309505 ; 2 000 UI : 02309513) ; Xyntha Solofuse^{MC} (250 UI : 02374056 ; 500 UI : 02374064 ; 1 000 UI : 02374072 ; 2 000 UI : 02374080 ; 3 000UI : 02374099)

Date de commercialisation du produit au Canada : 23 janvier 2009

Mise en garde

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

¹⁵⁰ Moroctocog alfa (AF-CC) indique que le moroctocog alfa est fabriqué à partir de culture cellulaire sans albumine : De l'anglais *albumin free cell culture*

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Le facteur antihémophilique recombinant Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} se présentent sous forme de lyophilisat à composition identique, fourni en trousses.

La trousse de Xyntha^{MC} contient un flacon à usage unique dont la teneur nominale est de 250, 500, 1 000 ou 2 000 UI. L'activité réelle en facteur VIII est indiquée en UI sur l'étiquette de chaque flacon. Toutefois, uniquement les teneurs 250 UI et 500 UI figurent dans la liste de produits sanguins stables distribués par Héma-Québec [HÉMA-QUÉBEC, 2017].

Le produit Xyntha Solofuse^{MC} est disponible en cinq teneurs nominales : 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2000 UI et 3000 UI. Toutefois, uniquement les teneurs 1 000 UI, 2000 UI et 3000 UI figurent dans la liste de produits sanguins stables distribués par Héma-Québec [HÉMA-QUÉBEC, 2017].

Chaque trousse de Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} contient également :

- Une seringue préremplie de diluant (4 ml de chlorure de sodium à 0,9 %) ;
- Un piston pour la seringue ;
- Un adaptateur pour le flacon ;
- Un nécessaire à perfusion stérile : deux tampons imbibés d'alcool, un pansement adhésif, une compresse de gaze ;
- Tubulure à perfusion ;
- Un capuchon stérile avec trous de ventilation (uniquement dans la trousse de Xyntha Solofuse^{MC}).

La teneur des excipients du produit est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 Teneur des excipients après reconstitution de Xyntha^{MC}

EXCIPIENTS	QUANTITÉ PAR FLACON OU SERINGUE
Polysorbate 80*	0,4 mg
Saccharose	12 mg
L-histidine	6 mg
Chlorure de calcium dihydraté	1 mg
Chlorure de sodium	72 mg

Source : Tableau adapté de la monographie canadienne de Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} [Pfizer Canada inc., 2016]

* : Le polysorbate 80 a pour effet d'augmenter la vitesse d'extraction du DEHP à partir du polychlorure de vinyle (PVC).

Les appellations Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} désignent deux formats interchangeables et bioéquivalents, présentant des paramètres pharmacocinétiques comparables (voir section 7.2) [Shafer *et al.*, 2015]. Seul le dispositif fourni pour la reconstitution du produit diffère d'une trousse à l'autre (figure 1). L'objectif du développement de Xyntha Solofuse^{MC} étant de faciliter la reconstitution du produit avant son administration, ce format a favorisé

l'observance des patients atteints d'hémophilie A à un traitement prolongé [Cimino *et al.*, 2014]. Les deux trousse de produit contiennent une tubulure à perfusion ne renfermant pas de phtalate de bis (2-éthylhexyle) (DEHP) [Pfizer Canada inc., 2016].

Selon le fabricant, le produit et son emballage ne contiennent pas de latex¹⁵¹.

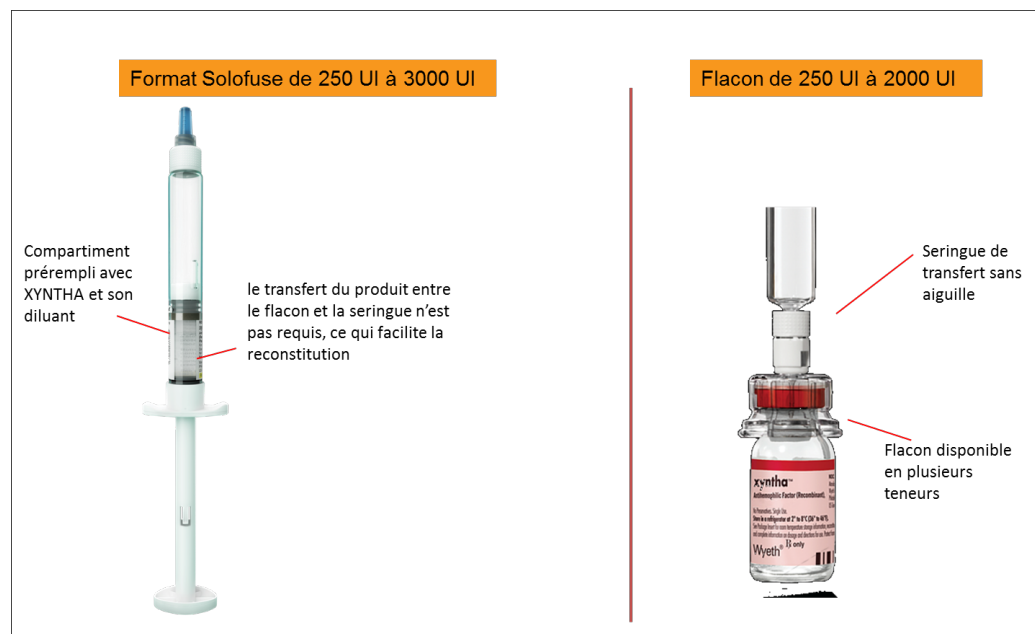


Figure 1 Description des deux formats Xyntha^{MC*} et Xyntha Solofuse^{MC†}

Source : Figure adaptée de la présentation du D^r Chan, lors de la rencontre avec le fabricant le 10 janvier 2017

* : Xyntha^{MC} est également identifié comme ReFacto AF^{MC†} ; Xyntha Solofuse^{MC} est également identifié comme ReFacto AF^{MC} FuseNGo^{MC}.

Pour la suite de ce document, le nom Xyntha^{MC} sera utilisé en référence à ces deux formats.

2.2 Origine du produit

Xyntha^{MC} est produit par la technologie de l'ADN recombinant produit par des cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO = *Chinese Hamster Ovary*) [Pfizer Canada inc., 2016].

3 INDICATION

3.1 Indication

Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} sont indiqués pour le traitement et la prévention des hémorragies et pour la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Xyntha^{MC} ne contient pas de facteur de von Willebrand et n'est donc pas indiqué dans la maladie de von Willebrand.

Populations particulières

Pédiatrie

Xyntha^{MC} convient au traitement des enfants de tous âges, y compris les nouveau-nés. Les études d'innocuité et d'efficacité ont porté sur des enfants et des adolescents

¹⁵¹ Communication personnelle du fabricant le 6 février 2017.

préalablement traités (âgés de 7 à 18 ans) de même que des nouveau-nés, des nourrissons et des enfants non préalablement traités (âgés de 0 à 52 mois) [Pfizer Canada inc., 2016].

Femmes enceintes ou qui allaitent

Xyntha^{MC} n'a pas fait l'objet d'études animales sur la reproduction et l'allaitement. Étant donné que l'hémophilie A touche rarement les femmes, on n'a aucune expérience sur l'administration du facteur VIII durant la grossesse. Xyntha^{MC} ne devrait être administré à une femme enceinte ou qui allaite que si les avantages l'emportent sur les risques [Pfizer Canada inc., 2016].

Personnes âgées (65 ans et plus)

Les essais cliniques de Xyntha^{MC} n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus pour déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. Les autres études cliniques avec les produits de facteur VIII ne mentionnent pas de différences dans la réponse des patients âgés et plus jeunes. La dose d'un patient âgé, comme de tout patient recevant Xyntha^{MC}, doit être individualisée [Pfizer Canada inc., 2016].

Patients atteints du VIH (Virus de l'immunodéficience humaine)

Une étude réalisée auprès des patients séropositifs pour le VIH, présentant des saignements modérés ou graves et recevant ReFacto AF^{MC}, a montré que le volume de distribution chez ces derniers était de 36 % plus élevé que celui des patients ne portant pas ce virus [Karafoulidou *et al.*, 2009].

3.2 Contre-indications et mises en garde

- Xyntha^{MC} est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité connue à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation.
- Xyntha^{MC} n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux protéines de hamster et pourrait être contre-indiqué chez ces patients.
- Comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, l'anaphylaxie et des réactions d'hypersensibilité intenses sont possibles. En présence de telles réactions, arrêter la perfusion et administrer un traitement approprié.
- L'apparition d'anticorps neutralisants a été détectée chez des patients recevant des facteurs VIII. Si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas la valeur prévue ou si l'hémorragie n'est pas enrayée par une dose adéquate, il faut doser les inhibiteurs du facteur VIII [Pfizer Canada inc., 2016].

3.3 Portrait clinique

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

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

de sexe masculin selon les pays¹⁵².

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 11). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B¹⁵³, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

Dans le tableau 2 sont présentées les positions des agences réglementaires en ce qui a trait à l'homologation de Xyntha et Xyntha Solofuse^{MC}.

¹⁵² Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

¹⁵³ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada ¹⁵⁴ (23 avril 2008)*	Chez les patients atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement et prévention des hémorragies ▪ Prophylaxie régulière ou périopératoire
FDA ¹⁵⁵ (21 février 2008)†	Chez les patients atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contrôle et prévention des épisodes hémorragiques ▪ Prise en charge périopératoire
EMA ¹⁵⁶ (13 avril 1999)‡	Chez les patients atteints d'hémophilie A : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement et prophylaxie des hémorragies

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

* En 2016, une mise à jour de l'approbation de Xyntha^{MC} a été effectuée

† En 2014, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de tous âges

‡ En 2016, une mise à jour de l'homologation a été effectuée pour l'utilisation de ReFacto AF^{MC} chez les 65 ans et plus, et pour les fréquences d'administration

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

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

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

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

¹⁵⁴ Santé Canada, base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), accessible à <https://produits-sante.canada.ca/noc-ac/search-recherche.do?lang=fr> (consulté le 2 mars 2017)

¹⁵⁵ FDA : Vaccines, blood and biologics, accessible à <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm059006.htm> (consulté le 2 mars 2017)

¹⁵⁶ EMA, Assessment history http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000232/human_med_001019.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 2 mars 2017)

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

La fabrication de Xyntha^{MC}/ReFacto AF^{MC} inclut une procédure validée pour l'élimination d'une série de virus modèles, ciblant une réduction considérable de tous les virus testés (tableau 3).

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes lors de la purification de Xyntha^{MC}/ReFacto AF

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀)				
	VIRUS ENVELOPPÉS				VIRUS NON-ENVELOPPÉS
	VMS	VLMu	VPR	PI-3	Réo-3
SP Sepharose (chromatographie)	1,46	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Inactivation Solvant/Détergent	n.d.	> 3,24	> 4,90	> 4,93	n.d.
TN8.2 Sepharose (chromatographie)	2,52	> 2,99	3,13	1,51	4,40
Q Sepharose (chromatographie)	0,52*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Planova 35N Nanofiltration	0,63*	> 5,18	> 6,00	> 4,95	> 5,93
Butyl Sepharose (chromatographie)	1,23	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Réduction totale	5,2	> 11,4	> 14,0	> 11,4	> 14,0

Source : Tableau adapté de [Kelley *et al.*, 2010].

Abréviations : n.d : non définie ; SP : sp-sepharose; TN8.2 Sepharose : Sepharose contenant des peptides TN8.2; Q Sepharose; Planova 35N Nanofiltration; VMS : Virus minute de souris; VLMu : Virus de la leucémie murine ; VPR : Virus de la pseudorange; PI-3 : Virus Parainfluenza type 3; Réo-3 : Réovirus type 3.

*Les réductions log₁₀ inférieures à 1 ne sont pas incluses dans le calcul de la réduction totale.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} doivent être conservés au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Ces deux produits peuvent également être conservés à une température ambiante n'excédant pas 25 °C pendant un maximum de 3 mois. Le patient doit inscrire la date à laquelle le produit est mis à température ambiante, dans l'espace prévu sur son emballage. Après avoir été conservé à la température ambiante, le produit Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} peuvent être remis au réfrigérateur jusqu'à la date d'expiration.

La seringue de diluant fournie avec Xyntha^{MC} (flacon) doit être conservée entre 2 °C et 25 °C et ne doit pas être utilisée après la date d'expiration du produit [Pfizer Canada inc., 2016].

5.2 Enjeu d'entreposage

Le gel doit être évité pour que la seringue de diluant ne soit pas endommagée. Pendant l'entreposage, éviter une exposition prolongée des flacons de Xyntha^{MC} à la lumière. Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} ne doivent pas être conservés à la température ambiante et ensuite transférés au réfrigérateur plusieurs fois [Pfizer Canada inc., 2016].

Xyntha^{MC} en flacon reconstitué peut être conservé à la température ambiante avant d'être administré. Puisque le produit ne contient aucun agent de conservation, il doit être utilisé en moins de 3 heures. Le produit Xyntha Solofuse^{MC} reconstitué doit être administré dans

les 3 heures suivant sa reconstitution ou suivant le retrait du bouchon de caoutchouc gris de la seringue Solofuse. La solution reconstituée peut être conservée à la température ambiante avant son administration.

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en facteur VIII, de l'état clinique du patient, du site et de l'ampleur de l'hémorragie (tableau 4). Xyntha^{MC} est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution du lyophilisat à l'aide du diluant (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) fourni dans une seringue préremplie.

Xyntha Solofuse^{MC} est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution du lyophilisat à l'aide du diluant (sodium de chlorure de sodium à 0,9 %). Le lyophilisat et le diluant sont tous deux fournis dans une seringue à double compartiment. Une tubulure à perfusion est également incluse dans les deux trousse.

Une surveillance étroite du traitement de substitution par la détermination de l'activité plasmatique du facteur VIII devrait être envisagée, en particulier pour une intervention chirurgicale. La réponse des patients au facteur VIII peut varier, à cause des taux différents de récupération *in vivo* et des demi-vies. Les doses administrées doivent être adaptées à la réponse clinique du patient. En présence d'anticorps neutralisants (inhibiteurs), des doses plus élevées ou un autre traitement approprié peuvent être nécessaires. L'adaptation de la posologie au degré d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été étudiée lors des essais cliniques [Pfizer Canada inc., 2016].

Prophylaxie

Dans le cadre d'un essai clinique pivot, Xyntha^{MC} a été administré à des fins préventives, à des adolescents et à des adultes préalablement traités, à raison de 30 ± 5 UI/kg trois fois par semaine [Pfizer Canada inc., 2016].

Calcul de la dose requise

L'activité réelle de Xyntha^{MC}, qui est indiquée sur l'étiquette, est déterminée à l'aide du dosage chromogène de la pharmacopée européenne et de l'étalon interne de Pfizer pour l'activité du facteur VIII recombinant, qui a été étalonné au moyen d'un dosage chronométrique en un temps. Cette manière de déterminer l'activité a pour but d'harmoniser Xyntha^{MC} avec la surveillance clinique au moyen d'un dosage chronométrique en un temps.

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique admettant qu'en moyenne un UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl [Pfizer Canada inc., 2016].

La formule suivante permet de calculer la dose nécessaire de facteur VIII :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \text{élévation souhaitée du taux de FVIII (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5 \text{ UI/kg par UI/dl}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Posologie en cas d'hémorragies ou d'interventions chirurgicales

En présence d'une hémorragie, on devrait envisager de maintenir l'activité du facteur VIII à une valeur égale ou supérieure au taux plasmatique indiqué dans le tableau 4 (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période indiquée.

Tableau 4 Maintien de l'activité du facteur VIII pour divers types d'hémorragies

TYPES D'HÉMORRAGIES	TAUX DE FACTEUR VIII À ATTEINDRE (% ou UI/dl)	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION DES DOSES (h)	DURÉE DU TRAITEMENT (j)
Hémorragies mineures *	20 à 40	Répéter la perfusion toutes les 12 h à 24 h, au besoin jusqu'à arrêt du saignement	Pendant au moins 1 j en fonction de la gravité de l'hémorragie
Hémorragies modérées †	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 h à 24 h	Pendant 3 j à 4 j où jusqu'à hémostase adéquate [§]
Hémorragies majeures ‡	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 h à 24 h jusqu'à ce que le danger soit écarté	Poursuivre le traitement pendant au moins 7 j après l'hémostase locale adéquate

Source : Tableau adapté selon la monographie canadienne de Xyntha^{MC} [Pfizer Canada inc., 2016]

Abréviations : dl : décilitre ; h : heure ; j : jour ; UI : unité internationale

* Hémarthroses débutantes, saignements superficiels des muscles ou des tissus mous, et saignements buccaux

† Hémorragies intramusculaires, traumatisme crânien bénin, opérations mineures, y compris extractions dentaires ; hémorragies de la cavité buccale ;

‡ Hémorragies gastro-intestinales, hémorragies intracrâniennes, intra-abdominales ou intrathoraciques ; fractures ; opérations majeures ;

§ Pour une extraction dentaire, une seule perfusion accompagnée dans l'heure qui suit d'un traitement antifibrinolytique oral peut suffire.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Xyntha^{MC} doit être reconstitué en utilisant une technique aseptique en s'assurant de la stérilité du produit. Seulement le matériel fourni dans la trousse doit être utilisé pour la reconstitution du produit. Tous les éléments qui servent au mélange et à l'injection de Xyntha^{MC} doivent être utilisés le plus tôt possible après l'ouverture de leur contenant stérile pour réduire toute exposition inutile à l'air ambiant [Pfizer Canada inc., 2016].

Avant d'administrer un produit parentéral, il faut l'examiner visuellement pour s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur, tant que la solution et le contenant le permettent [Pfizer Canada inc., 2016].

Dans le cas où plusieurs flacons (Xyntha^{MC}) ou plusieurs seringues à double compartiment (Xyntha Solofuse^{MC}) sont utilisés par perfusion, ou encore une combinaison de flacon et de

seringues à double compartiment, il est recommandé dans un premier temps de reconstituer le produit dans chacun des contenants en suivant les instructions adaptées au type de contenant. Ensuite, aspirer le contenu de chaque flacon et/ou seringue à double compartiment dans une seringue Luer Lock de 10 cc ou plus¹⁵⁷ [Pfizer Canada inc., 2016].

Surveillance et essais de laboratoire

Les inhibiteurs peuvent apparaître chez les patients atteints d'hémophilie A, quel que soit le facteur VIII de coagulation administré. De ce fait, ils doivent être surveillés en cas de développement d'inhibiteurs ; le cas échéant, le titre d'inhibiteurs en unités Bethesda en employant la méthode Bethesda classique ou la méthode Bethesda-Nijmegen est à mesurer. L'apparition d'inhibiteurs peut se traduire par une réponse clinique insuffisante ou une activité plasmatique du facteur VIII plus basse que prévu. Dans un tel cas, il est recommandé de consulter un centre spécialisé pour l'hémophilie.

¹⁵⁷ La seringue Luer Lock 10 cc est fournie gratuitement lorsqu'une demande est envoyée au programme de soutien aux patients ou à la clinique d'hémophilie : Information fournie par le fabricant dans une communication personnelle du 10 mai 2017.

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 2. Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement¹⁵⁸.

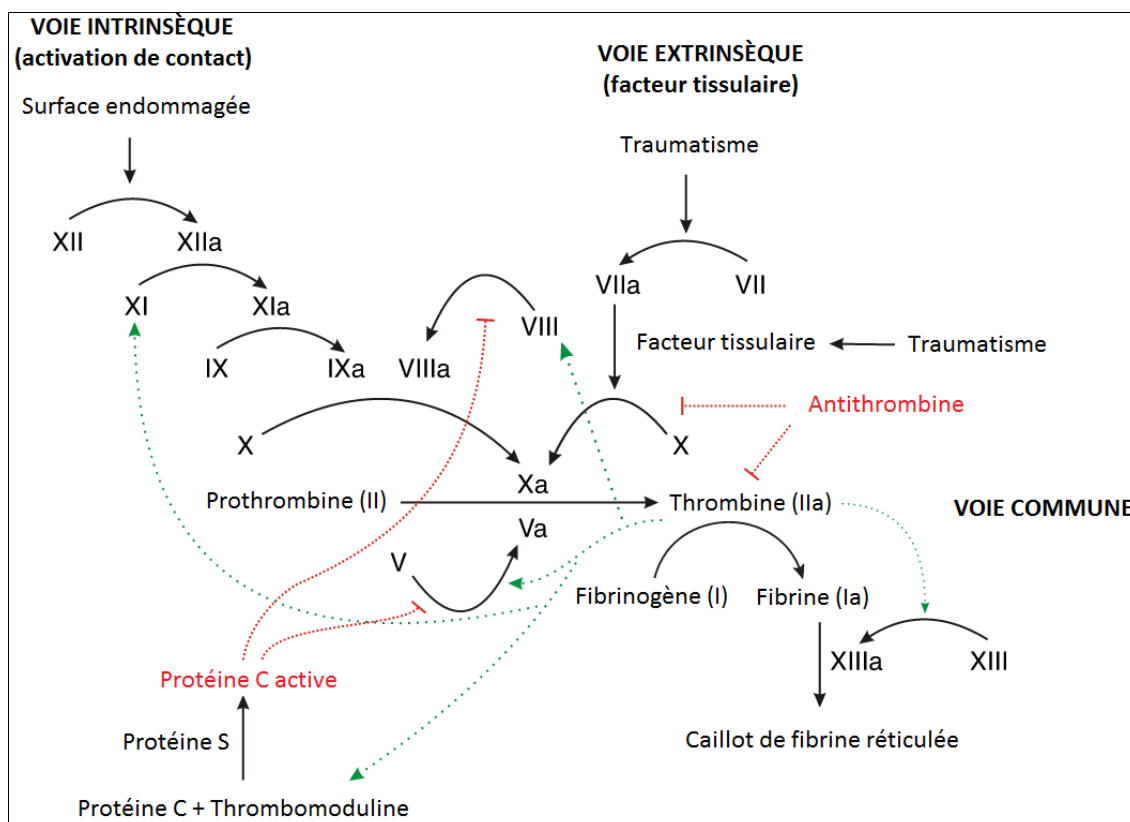


Figure 2 : Illustration des voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source : Évaluation de Tachosil^{MC} effectuée le 22 juin 2016 ; Illustration adaptée du site https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine

Note : Les différents facteurs de coagulation sont représentés par leurs chiffres romains respectifs. La lettre « a » indique la forme active du facteur.

Xyntha^{MC} est un facteur VIII de coagulation recombinant, produit par génie génétique pour le traitement du déficit en facteur VIII. Il ne contient pas de domaine B qui n'exerce aucune fonction connue dans la forme du facteur VIII en circulation [Pfizer Canada inc., 2016].

¹⁵⁸ Information tirée du site internet de l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

7.2 Pharmacocinétique

Bioéquivalence entre Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC} (moroctocog alfa AF-CC)

Le profil pharmacocinétique des deux formes pharmaceutiques de moroctocog alfa AF-CC (voir section 2.1) a été évalué auprès des patients atteints d'hémophilie A [Shafer *et al.*, 2015]. Dans cette étude croisée, randomisée et ouverte, 16 patients préalablement traités (PPT) ont reçu une dose unique de moroctocog alfa AF-CC après une période de sevrage de 72 heures. Le produit contenu dans la seringue à double compartiment (3 000 UI) et celui des flacons (1 000 UI et 2 000 UI) étaient jugés bioéquivalents en fonction des moyennes géométriques de l'aire sous la courbe en fonction du temps (ASC_{inf}) et de la concentration maximale (C_{max}) incluses dans un intervalle (IC 90 % : 80 % à 125 %). Le quotient des moyennes géométriques des deux produits était de 91,4 % (IC 90 % : 85,9 % à 97,2 %) pour leur ASC_{inf} et de 95,4 % (IC 90 % : 88,5 % à 103 %) pour leur C_{max} . De ce fait, les deux formes de produit ont observé les critères de bioéquivalence. Leurs valeurs pharmacocinétiques sont rapportées dans le tableau 5.

Tableau 5 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'activité plasmatique du facteur VIII suite à une perfusion de Xyntha^{MC} (50 UI/kg) ou de Xyntha Solofuse^{MC} (dose) chez 16 PPT

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	VALEURS STATISTIQUES*DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES EN FONCTION DU FORMAT UTILISÉ	
	SERINGUE À DOUBLE COMPARTIMENT (3 000 UI)	FLACONS (1 000 UI + 2 000 UI)
C_{max} (UI/ml)	85,59 ± 13,82	90,99 ± 21,69
ASC_{0-t} (h x UI/ml)	10,5 ± 5,2	11,9 ± 5,6
ASC_{0-inf} (h x UI/ml)	11,5 ± 5,4	12,8 ± 5,7
Demi-vie (h)	9,52 ± 3,02	10,29 ± 2,95
CL (ml/h/kg)	328 ± 156	288 ± 151
V_{eq} (ml/kg)	4 014 ± 656	3 736 ± 712
Taux de récupération (UI/dl/UI/kg)	1,96 ± 0,43	2,02 ± 0,34

Source : Tableau adapté de [Shafer *et al.*, 2015]

* : Les moyennes rapportées dans ce tableau sont arithmétiques suivies d'écart-type

Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini ; ASC_{0-t} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à la dernière concentration mesurable ; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel ; C_{max} : concentration maximale ; É-T : écart-type ; h : heure ; PPT : Patients préalablement traités ; UI : unité internationale ; V_{eq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

Étude clinique

Une étude de phase 1¹⁵⁹ a été récemment effectuée par la compagnie Pfizer inc. afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de Xyntha^{MC} chez des patients mâles d'origine chinoise. Des 13 patients atteints d'hémophilie A et admis à l'étude, 3 étaient âgés de 6 ans à moins de 12 ans, et 10 patients étaient âgés de 12 ans et plus. Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués en fonction du groupe d'âge après une perfusion de 50 UI/kg (tableau 6). Ceux-ci révèlent des moyennes géométriques de l' ASC_{0-inf} , et de C_{max}

¹⁵⁹ Information tirée du rapport d'étude menée le 8 juillet 2016, et fourni par le demandeur.

moins élevées chez les patients plus jeunes que chez ceux âgés de 12 ans et plus (tableau 6).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques du facteur VIII plasmatique suite à une dose de Xyntha^{MC} (50 UI/kg)

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	VALEURS STATISTIQUES* PAR GROUPE D'ÂGE	
	PATIENTS DE MOINS DE 12 ANS ET DE 6 ANS ET PLUS (n = 3)	PATIENTS DE 12 ANS ET PLUS (n = 10)
C _{max} (UI/ml)	0,8952	1,235
ASC _{0-t} (h x UI/ml)	7,702	17,51
ASC _{0-inf} (h x UI/ml)	7,931	18,48
Demi-vie (h)	7,173 ± 1,77	13,76 ± 3,77
TSM (h)	10,09	18,92
CL (ml/h/kg)	6,653	2,669
V _{éq} (ml/kg)	67,18	50,53
Taux de récupération (UI/dl : UI/kg)	1,695	2,498

Source : Tableau adapté du rapport d'étude clinique fourni par la compagnie Pfizer inc. sur Xyntha^{MC}

* : Toutes les moyennes rapportées dans ce tableau sont des moyennes géométriques, à l'exception de la valeur médiane pour Abréviations : ASC_{0-inf} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à l'infini ; ASC_{0-t} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps allant de zéro à la dernière concentration mesurable ; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel ; C_{max} : concentration maximale ; É-T : écart-type; h : heure; PPT : patients préalablement traités, RP : récupération progressive ; TSM : temps de séjour moyen ; UI : unité internationale ; V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel

Au sein de la population à l'étude, les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, avaient une faible exposition au traitement, un taux de récupération plus bas, un volume de distribution et une clairance plus élevés que les enfants âgés de plus de 12 ans ou les adultes.

Par ailleurs, Parra Lopez et ses collaborateurs ont montré, au cours d'une étude prospective de surveillance post-commercialisation du moroctocog alfa (AF-CC), qu'une récupération moyenne variant de 1,92 ± 0,80 pour la sous-population pédiatrique (12 ans à 17 ans) à 2,35 ± 0,66 UI/dl/ UI/kg pour tous les patients a été rapportée [Parra Lopez *et al.*, 2015].

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Les études rapportées pour l'évaluation de l'efficacité de Xyntha^{MC} dans cette section sont réparties en :

- étude effectuée chez des patients atteints d'hémophilie A et non préalablement traités (PNPT) [Courter et Bedrosian, 2001b]
- études effectuées chez des patients préalablement traités (PPT) [Parra Lopez *et al.*, 2015; Recht *et al.*, 2009; Courter et Bedrosian, 2001a]
- études effectuées chez tout type de patients atteints d'hémophilie A [Petrini et Rylander, 2009; Pollmann *et al.*, 2007]
- études effectuées chez des patients atteints d'hémophilie A et dans un contexte de chirurgie [Stieltjes *et al.*, 2004; Lusher *et al.*, 2003].

- évaluation de l'innocuité portant sur des études qui décrivent principalement le développement d'inhibiteurs ainsi que les sections d'innocuité des études déjà décrites [Hay *et al.*, 2015; Collins *et al.*, 2014].

8.1 Efficacité chez les patients non préalablement traités

Une étude prospective de phase III, multinationale et ouverte a été effectuée par Courter et Bedrosian auprès de 101 patients non préalablement traités (PNPT) et atteints d'hémophilie A grave, afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité de ReFacto^{MC} à titre de traitement prophylactique de routine, de traitement sur demande, ou de prophylaxie périopératoire [Courter et Bedrosian, 2001b].

Un total de 1 362 épisodes de saignements a été rapporté chez les patients requérant des perfusions de ReFacto^{MC} sur demande. Suite à l'administration d'une perfusion intraveineuse (dose moyenne : 53 UI/kg), 65 % de ces épisodes de saignements ont été résolus. Toutefois, l'arrêt des saignements a été observé uniquement en l'absence d'inhibiteurs. L'efficacité hémostatique du traitement sur demande a été jugée excellente ou bonne pour 93 % des perfusions évaluées, et s'est révélée similaire dans trois types d'épisodes de saignements ; les hémarthroses (90 %), les muscles et tissus mous (95 %), les autres types de tissus (96 %). L'évaluation globale de l'utilité du traitement (très utile ou utile) se situe à 99 % selon les investigateurs [Courter et Bedrosian, 2001b]

Un total de 4 278 perfusions prophylactiques a été administré à 27 PNPT pendant une durée moyenne de 45 semaines (moyenne de 4 épisodes de saignements par an). Par ailleurs, quatre de ces 27 PNPT (15 %) recevant un traitement prophylactique n'ont eu aucun épisode de saignements. Cependant, lorsque ces 27 PNPT étaient traités sur demande, le nombre d'épisodes de saignements passait à 18 par an [Courter et Bedrosian, 2001b]. L'efficacité d'un traitement prophylactique périopératoire a été évaluée chez les 30 PNPT soumis à 40 interventions chirurgicales et traités avec succès avec ReFacto^{MC} (dose moyenne : 56 UI/kg). Le niveau de perte de sang observé était tel qu'attendu, et une transfusion n'a été nécessaire que dans un cas d'évacuation d'un hématome épidural le jour de l'intervention. L'utilisation de ReFacto^{MC} a été jugée très utile ou utile par les investigateurs au moment d'arrêter l'étude. De plus, selon les auteurs, l'efficacité de ReFacto^{MC} est similaire dans le traitement de différents types de saignements et ne montre aucune atténuation au fil du temps [Courter et Bedrosian, 2001b].

ReFacto^{MC} s'est montré efficace et bien toléré dans la prise en charge des épisodes de saignements chez les PNPT atteints d'hémophilie A et traités sur demande ou en prophylaxie [Courter et Bedrosian, 2001b].

8.2 Efficacité chez les patients préalablement traités

Efficacité du moroctocog alfa (AF-CC) ou de ReFacto AF

Une étude ouverte et prospective de surveillance post-commercialisation, menée par Parra Lopez et ses collaborateurs, avait pour but d'examiner l'efficacité et l'innocuité du moroctocog alfa (AF-CC). Le paramètre d'efficacité primaire était le nombre de patients ayant développé des inhibiteurs au facteur VIII, et les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux annuel de saignements et l'indice d'évaluation (LETE¹⁶⁰). L'évaluation de l'efficacité du traitement a été rapportée sous forme de réponse obtenue dès la première perfusion de moroctocog alfa (AF-

¹⁶⁰ LETE : De l'anglais *Less than Expected Therapeutic Effect*, l'indice « LETE » correspond à un effet thérapeutique inférieur à l'attente ou efficacité insuffisante

CC). Les 208 PPT ayant reçu au moins une dose de moroctocog alfa (AF-CC) et atteints d'hémophilie grave ont été répartis en deux cohortes :

- Cohorte 1 : 146 patients passant d'un traitement avec ReFacto au moroctocog alfa (AF-CC);
- Cohorte 2 : 62 patients passant d'un traitement avec un facteur VIII autre que ReFacto au moroctocog alfa (AF-CC) [Parra Lopez *et al.*, 2015].

Globalement, 156 patients ont rapporté 3 241 épisodes de saignements. Pour 26 d'entre eux, aucune réponse au traitement n'a été rapportée. La majorité (86,5 %) des cas d'épisodes de saignements était résolue après une perfusion de moroctocog alfa (AF-CC). Les réponses au premier traitement étaient qualifiées d'excellentes ou bonnes dans 82,7 % des cas. Au sein de la sous-population pédiatrique (12 ans à 17 ans), 34 PPT ont rapporté 645 épisodes de saignements. Les réponses à une première perfusion étaient classées excellentes et bonnes dans 87,6 % des cas pédiatriques. Parmi les 3 241 épisodes de saignements, 2 cas d'efficacité défailante (LETE) ont été rapportés pour les traitements sur demande avec une incidence de 0,06 % [IC95 % : 0,01 à 0,22] [Parra Lopez *et al.*, 2015].

Un total de 21 cas d'efficacité défailante a été rapporté pour 11 262 perfusions prophylactiques administrées, avec une incidence de 0,19 % [IC95 % : 0,12 à 0,28]. Dans la sous-population pédiatrique, un manque d'efficacité était rapporté dans 1 des 645 cas d'épisodes de saignements (0,16 %; IC95 % : 0,00 à 0,86) et pour 5 des 2 050 perfusions prophylactiques (0,24 %; IC95 % : 0,08 à 0,57). Un épisode hémorragique spontané a été rapporté chez 33 PPT après une injection prophylactique de moroctocog alfa (AF-CC). Un total de 108 patients ayant reçu au moins une perfusion prophylactique ont ensuite vécu un saignement. Cependant, la majorité de ces saignements (63,3 %) apparaissait à plus de 72 heures après administration de la dose prophylactique [Parra Lopez *et al.*, 2015].

Selon les auteurs, cette étude a montré l'efficacité du moroctocog alfa (AF-CC) dans le contrôle et la prévention des épisodes de saignements chez les patients passant d'un traitement avec le moroctocog alfa ou un autre facteur VIII au moroctocog alfa (AF-CC) [Parra Lopez *et al.*, 2015]

Évaluation du dosage chromométrique en un temps (Xyntha^{MC}) comparativement au dosage chromogène

Une étude croisée, comportant deux sous-études, a été menée par Recht et ses collaborateurs pendant six mois. La première sous-étude incluait 94 PPT atteints d'hémophilie A modérée ou grave, avec entre autres objectifs, l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité suite à l'administration de Xyntha^{MC}. La deuxième sous-étude examinait ces mêmes critères auprès de 110 PPT ayant reçu ReFacto AF^{MC}. À l'opposé de Xyntha^{MC}, la puissance de ReFacto AF^{MC} était mesurée à l'aide d'un test de substrat chromogène et non par un dosage chromométrique en un temps. Les paramètres d'efficacité étaient le nombre de saignements annualisé pour le traitement prophylactique et le nombre de doses requises pour traiter une hémorragie pendant le traitement sur demande [Recht *et al.*, 2009].

En tout, 6 775 perfusions ont été administrées dans la sous-étude 1, en guise de traitement prophylactique de routine et plus de la moitié des patients n'ont pas connu d'hémorragies spontanées pendant cette période. En outre, 51 PPT ont rapporté un total de 180 hémorragies durant la période de prophylaxie, à raison de 110 hémorragies avant ou à 48 heures desquelles 58 % étaient causées par blessure, et 70 hémorragies après 48 heures suivant la dernière perfusion prophylactique, dont 60 % étaient spontanées (tableau 7). De toutes les hémorragies, 46 spontanées étaient rapportées pendant 48 heures après la dernière dose prophylactique de

Xyntha^{MC}, desquelles 25 ont été reconnues comme étant d'efficacité défailante (indice LETE)¹⁶¹. L'incidence d'efficacité défailante était de 0,4 % en considérant 25 sur 6 347 évènements hémorragiques. En général, la moyenne du taux annuel d'hémorragies était de 3,9 ± 6,5 [valeur médiane : 1,9 ; (0 à 42,1)] avec une augmentation minimale des doses de traitement chez 6 PPT (6,4 %) [Recht *et al.*, 2009].

Tableau 7 Paramètres d'efficacité pendant le traitement prophylactique des sous-études 1 et 2

PARAMÈTRES DE L'ÉTUDE	SOUS-ÉTUDE 1 (N = 94)	SOUS-ÉTUDE 2 (N = 104)
Facteur VIII évalué	Xyntha ^{MC*}	ReFacto AF ^{MC†}
Nombre total de perfusions administrées	6775	7035
Dose médiane et fréquence	30,2 UI/kg [‡]	31,4 UI/kg [§]
Nombre total de jours d'exposition au traitement	6741	6860
Nombre des patients ayant plus de 50 jours d'exposition au traitement	89	99
Patients sans hémorragie	43	25
Patients sans hémorragie spontanée	57	51
Médiane du taux de saignements annualisé	1,9 [0 à 42,1]	5,2 [0 à 44,7]
Moyenne du taux de saignements annualisé	3,9 ± 6,5	7,7 ± 8,6
Dose médiane du traitement et fréquence	7,173 ± 1,77	13,76 ± 3,77

* : Dosage chronométrique en un temps

† : Dosage chromogène

‡ : Dose administrée trois fois par semaine

§ : Dose administrée deux à trois fois par semaine

Un total de 187 hémorragies chez 53 PPT a été résolu à l'aide de 282 perfusions de Xyntha^{MC}. De ces hémorragies, 92,5 % se sont résorbées après deux perfusions ou moins, et 74,3% ont été résolues à l'aide d'une perfusion, et ce, pour tout site d'hémorragie confondu. La réponse au traitement a été qualifiée par l'investigateur d'excellente à bonne pour 70,6 % des hémorragies, avec une incidence de défailance d'efficacité pour 0,5 % des hémorragies. Selon les auteurs, les résultats découlant de la sous-étude 1 sont comparables à ceux de la sous-étude 2 qui compte 110 PPT et 7 035 perfusions de ReFacto AF^{MC}. De plus, l'efficacité continue des produits Xyntha^{MC} et ReFacto AF^{MC} pendant les traitements sur demande n'était pas affectée par la méthode de détection de leur activité respective. En tout, 88 % des 677 hémorragies rapportées dans les deux études étaient contrôlées par deux perfusions ou moins.

Selon les auteurs, l'utilisation de ReFacto AF^{MC} ou de Xyntha^{MC} est efficace pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A [Recht *et al.*, 2009].

¹⁶¹ LETE : De l'anglais *Less than Expected Therapeutic Effect*, l'indice « LETE » correspond à un effet thérapeutique inférieur à l'attente

Efficacité dans une étude de cohorte

Une étude prospective et multicentrique de phase IV, menée par Gringeri et ses collaborateurs, a évalué l'efficacité et l'innocuité de ReFacto^{MC} auprès de 25 PPT de sexe masculin atteints d'hémophilie A grave et traités sur demande suite à des saignements spontanés ou post-traumatiques. Tous les patients devaient avoir au moins 50 jours d'exposition à un produit de facteur VIII. Les auteurs ont parallèlement effectué une étude rétrospective incluant 94 PPT avec le même objectif. Toutefois, les patients étaient répartis en deux cohortes, l'une incluant les patients avec un maximum de 50 jours d'exposition, et l'autre constituée de patients avec plus de 50 jours d'exposition. Les patients étaient en majorité adultes en dehors de trois qui étaient des enfants âgés d'au plus 14 ans. L'évaluation de l'efficacité consistait en la réponse au traitement telle qu'estimée par les médecins et les patients [Gringeri *et al.*, 2004].

Dans la cohorte prospective, la dose médiane de traitement était de 25,8 UI/kg pour une moyenne de 1,5 perfusion par épisode de saignements. En tout, 362 épisodes de saignements sont survenus au cours des 150 mois chez les patients, correspondant à une valeur médiane de 2,3 saignements par mois [0,2 à 4,8]. Alors que 51 de 362 épisodes de saignements étaient associés à des traumatismes mineurs, 301 de ces épisodes (85,5 %) étaient spontanés. Les hémarthroses comptaient pour 72,7 % des épisodes de saignements, tandis que les hématomes et des saignements localisés dans d'autres sites comptaient respectivement pour 18,2 % et 9,1 % des saignements. Une perfusion s'est avérée suffisante pour contrôler 77 % des saignements (n = 278) et 12 % ont été contrôlés par l'administration de deux perfusions. Le nombre de saignements contrôlés décroissant par nombre de perfusions administrées a atteint 1 % pour plus de quatre perfusions administrées [Gringeri *et al.*, 2004].

Selon les auteurs, les données recueillies des études prospective et rétrospective ont étayé l'efficacité de ReFacto^{MC} dans le contrôle des épisodes de saignements [Gringeri *et al.*, 2004].

Efficacité à long terme

Courter et Bedrosian ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement sur demande ou d'un traitement prophylactique avec ReFacto^{MC} dans une étude de phase III ouverte d'une durée de 12 mois. Un total de 116 patients préalablement traités (PPT) admis à cette étude ont présenté un saignement spontané ou causé par un traumatisme.

Un total de 32 857 perfusions de ReFacto^{MC} (50 UI/kg) ont été administrées à 113 PPT, sachant que 3 PPT ont interrompu l'étude avant le début du traitement. Le nombre total d'épisodes de saignements pendant cinq ans était 7 310, dont la majorité était des hémarthroses (~80 %). De plus, des épisodes de saignements dans les muscles, les tissus mous ou non spécifiés s'élevaient à 17 %, tandis que 4 % de saignements étaient observés dans d'autres tissus caractérisés. Ces derniers ont été résolus à travers 12 268 perfusions sur demande. Tous les saignements ont été résolus par l'utilisation exclusive de ReFacto^{MC}. Le plus grand nombre d'épisodes de saignements (71,2 %) s'est résolu après une perfusion de ReFacto^{MC}. Un total de 87,3 % épisodes de saignements s'est résolu après deux perfusions ou moins (tableau 8).

Par ailleurs, 77 PPT ont reçu des perfusions prophylactiques de ReFacto^{MC} pendant une durée moyenne de 132,6 semaines. Durant cette période, 12 % des patients n'ont pas eu d'épisode de saignements, et 17 % de ces derniers n'ont pas reçu de traitement sur demande.

Tableau 8 Doses et nombre de perfusions de ReFacto^{MC} administrées pour le traitement des épisodes de saignements chez les PPT

NOMBRE DE PERFUSIONS	ÉPISODES DE SAIGNEMENTS (n)	ÉPISODES DE SAIGNEMENTS RÉSOLUS	DOSE MOYENNE DE LA PERFUSION (UI/kg) [INTERVALLE]
1	5 208	71,2 %	29 [6,6 à 79,4]
2	1 174	16,1 %	30 [8,2 à 79,4]
3	461	6,3 %	31 [12,3 à 72,7]
4	165	2,3 %	30 [9,9 à 53,2]
5	97	1,3 %	28 [13,2 à 43,5]
≥ 6	205	2,8 %	31 [11,6 à 54,3]

Source : Tableau adapté du tableau 3 de [Courter et Bedrosian, 2001a]

Un protocole chirurgical a été appliqué aux 27 PPT ayant eu recours à 37 interventions dont la plupart était orthopédique. De plus, 28 PPT ont eu 34 interventions chirurgicales non incluses dans le protocole chirurgical. La perte de sang était telle que prévue dans chacun des cas d'intervention chirurgicale. Toutefois, une transfusion sanguine a été requise chez un patient soumis à un remplacement de genou.

Au total, 70 effets indésirables ont été rapportés chez 31 PPT comme étant possiblement ou probablement associés à ReFacto AF^{MC}. La nausée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. La formation d'anticorps dirigés contre les dérivés des cellules ovariennes de hamster de Chine était notée chez 18 PPT, et ceux dirigés contre les immunoglobulines G murines chez 4 PPT. Ces derniers étaient pour la plupart transitoires.

Selon les auteurs, ReFacto AF^{MC} a été démontré efficace dans la prise en charge des épisodes de saignements chez des PPT atteints d'hémophilie A et traités sur demande ou en prophylaxie [Courter et Bedrosian, 2001a].

8.3 Efficacité indépendamment du statut du traitement des patients

Étude observationnelle postcommercialisation

Une étude ouverte de surveillance, effectuée par Petrini et Rylander, a permis en premier l'évaluation de l'innocuité de ReFacto^{MC} à long terme puis de son efficacité. L'évaluation de ReFacto portait sur l'autoadministration en traitement prophylactique ou sur demande chez les patients atteints d'hémophilie A. L'efficacité du produit a été évaluée auprès de 39 patients tous inclus dans le groupe d'évaluation de l'innocuité de ReFacto^{MC}, pendant 24 mois de traitement (57 patients). Après le retrait de 18 patients, l'efficacité de ReFacto^{MC} était mesurée chez 37 patients. ReFacto^{MC} était le premier facteur VIII administré à 12 des patients (PNPT) qui recevaient un traitement prophylactique. Le paramètre d'innocuité était le nombre d'effets indésirables, incluant le développement d'inhibiteurs, rapporté après chaque perfusion. Le

paramètre d'efficacité dépendait du jugement du patient ou d'un parent, et de celui du médecin lors de chaque visite clinique.

Les épisodes de saignements (n = 393) étaient rapportés chez 31 des 37 patients pendant 24 mois. Pour 6 patients, aucun épisode de saignements n'a été rapporté. Ces derniers (20 % des patients) faisaient partie du groupe de traitement prophylactique (tableau 9). La majorité des saignements rapportés étaient non spontanés et articulaires.

Durant les 24 mois de l'étude, la valeur médiane des épisodes de saignements était moins élevée dans le groupe de traitement prophylactique (médiane : 4) que dans celui du traitement sur demande (tableau 9). De même, la quantité de ReFacto^{MC} utilisée dans ce premier groupe (325 250 UI) était trois fois plus importante que celle du second groupe (valeur médiane : 102 000 UI).

Tableau 9 Nombre d'épisodes de saignements chez les patients admis à l'étude d'efficacité de ReFacto^{MC} pendant 24 mois

ÉPISODES DE SAIGNEMENTS	TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE RÉGULIER (n = 30)	TRAITEMENT SUR DEMANDE (n = 7)
Nombre de patients avec saignements, n (%)	24 (80 %)	7 (100 %)
Nombre total, n	240	153
Épisodes de saignements par patient		
Aucun saignement	6 (20 %)	0 (0 %)
1 ≤ 5	11 (37 %)	2 (29 %)
6 ≤ 10	4 (13 %)	1 (14 %)
> 10	9 (30 %)	4 (57 %)
Valeur médiane des saignements [étendue]	4 [0 à 30]	18 [4 à 53]

Source : Tableau adapté du tableau 2 de [Petrini et Rylander, 2009]

Par ailleurs, 75 % des épisodes de saignements dans le groupe de traitement prophylactique et 63 % dans le groupe de traitement sur demande étaient contrôlés à l'aide d'une perfusion de ReFacto^{MC}.

Le traitement avec ReFacto^{MC} pour arrêter les épisodes de saignements a été jugé de bonne qualité dans 78 % des cas, par les patients en prophylaxie ou leurs parents. Les médecins ont estimé que ce traitement était excellent chez les patients en prophylaxie régulière (76 %) et de bonne qualité pour les patients restants (24 %). L'efficacité du produit ReFacto^{MC} a été jugée excellente à bonne chez tous les patients ayant participé à l'étude d'efficacité.

Selon les auteurs, ReFacto^{MC} s'est révélé efficace pour des traitements prophylactiques ou sur demande des patients présentant des épisodes de saignements sur une période de 24 mois [Petrini et Rylander, 2009].

Étude de surveillance post-commercialisation et multicentrique

Une étude ouverte et multicentrique a été menée par Pollmann et ses collaborateurs pendant 4,8 années auprès de 217 patients (92,6 % de PPT et 7,4 % de PNPT) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ReFacto^{MC}. La majorité des patients (86,6 %) étaient atteints d'hémophilie A modérée ou grave et 50,2 % des patients étaient infectés par le virus de l'hépatite C. Les paramètres d'efficacité de ReFacto^{MC} comportaient le plan de traitement, le nombre de perfusions, le nombre de saignements et leur localisation. Pour évaluer l'innocuité du produit, le nombre d'effets indésirables et de cas d'effet thérapeutique défaillant ont été rapportés. De même, une évaluation subjective en quatre points d'efficacité, soit très bonne, bonne, modérée et faible a été recueillie auprès de tous les patients. Le niveau de satisfaction des médecins qui étaient soit très satisfaits, satisfaits et non satisfaits était également pris en considération [Pollmann *et al.*, 2007].

L'évaluation principale de l'efficacité de ReFacto^{MC} a porté sur 153 patients atteints d'hémophilie A modérée à grave. À partir des livrets des patients, une moyenne de $11,9 \pm 13,2$ épisodes de saignements par année a été rapportée. Les patients qui ont reçu une prophylaxie ont rapporté 2,7 à 3 saignements par année, respectivement dans les tissus mous et les articulations. Cependant, les patients traités sur demande ont présenté plus de saignements au niveau des articulations ($n = 13,9$ par an) et des tissus mous (10 par an) [Pollmann *et al.*, 2007].

L'évaluation subjective faite par les médecins et les patients pour l'efficacité de ReFacto^{MC} était qualifiée très bonne ou bonne, respectivement dans 77,0 % et 77,6 % des cas. Selon les auteurs, cette étude révèle que l'utilisation de ReFacto^{MC} à titre de traitement prophylactique réduit de 72 % le taux d'hémorragies annuel et de 78 % le taux de saignements articulaires en comparaison au traitement sur demande. De plus, l'utilisation annuelle des patients recevant ReFacto^{MC} en prophylaxie était 5,9 fois plus élevée que celle de ceux recevant un traitement sur demande [Pollmann *et al.*, 2007].

Selon les auteurs, cette étude a démontré que ReFacto^{MC} est un produit efficace pour la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A [Pollmann *et al.*, 2007].

Effacité hémostatique périopératoire

Un article présente trois études multicentriques de phase III dont deux avaient déjà été publiées; notamment celles portant sur les PNPT [Courter et Bedrosian, 2001b] et sur les PPT [Courter et Bedrosian, 2001a]. Toutefois, la troisième étude décrite ne portait uniquement que sur les cas de patients qui ont eu une intervention chirurgicale [Lusher *et al.*, 2003].

Dans cette étude menée par Lusher et ses collaborateurs auprès de 31 PPT et 7 PNPT atteints d'hémophilie A grave ou modérée, l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de ReFacto^{MC} pour le traitement périopératoire ont été évaluées. Selon le mode d'évaluation de la puissance du facteur VIII, les doses administrées correspondaient à celles de Xyntha^{MC}, dont 70,4 UI/kg, 72,5 UI/kg et 77,1 UI/kg correspondaient respectivement aux doses préopératoire, périopératoire et postopératoire. La dose moyenne administrée par intervention chirurgicale était de 62 UI/kg pendant la période périopératoire [Lusher *et al.*, 2003].

L'efficacité générale de ReFacto^{MC} a été jugée excellente ou bonne par le chirurgien et le médecin traitant pour 99,6 % des perfusions administrées pendant ou après les 48 interventions chirurgicales. Des transfusions ont été requises chez deux patients (un cas de prothèse totale du genou et un cas d'évacuation d'un hématome épidual). Les pertes de sang,

les transfusions requises ou la réduction du taux d'hémoglobine ou d'hématocrites ne différaient pas des valeurs observées chez des patients non atteints d'hémophilie A et soumis aux interventions semblables [Lusher *et al.*, 2003].

Selon les auteurs, ces données recueillies pendant plus de six années d'observation indiquent l'efficacité de ReFacto^{MC} dans le contrôle et la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A et nécessitant une chirurgie majeure [Lusher *et al.*, 2003].

Étude rétrospective et multicentrique sur l'efficacité périopératoire

Cette étude ouverte et non comparative a été menée par Stieltjes et ses collaborateurs, afin d'évaluer l'administration continue de ReFacto^{MC} chez 16 patients atteints d'hémophilie A. Ceux-ci étaient soumis à 20 interventions chirurgicales en majorité de nature orthopédique, et nécessitant plus de cinq jours consécutifs de traitement [Stieltjes *et al.*, 2004].

La majorité des patients (81 %) étaient atteints d'hémophilie A grave, tandis que les autres patients étaient atteints d'une forme modérée (6 %), légère (6 %) ou faible (6 %). Tous les patients avaient déjà reçu un traitement avec ReFacto (n = 13) ou un autre facteur VIII. D'autres conditions telles que l'hépatite A (56 %), l'hépatite B (81 %), l'hépatite C (81 %) et l'infection par le VIH (44 %) ont été rapportées dans cette cohorte [Stieltjes *et al.*, 2004]. Par ailleurs, des variations considérables ont été rapportées tant pour les doses administrées que pour les durées d'une perfusion continue [233 à 2 249 UI/kg]. De plus, une réduction graduelle de la dose de ReFacto^{MC} a été nécessaire pour 17 interventions chirurgicales [Stieltjes *et al.*, 2004].

L'efficacité hémostatique de ReFacto^{MC} a été jugée excellente pour 11 et bonne pour cinq des 20 interventions chirurgicales. Des quatre interventions pour lesquelles une efficacité hémostatique modérée a été rapportée, les patients ne présentaient pas de concentration insuffisante du facteur VIII. Toutefois, des transfusions de globules rouges ont été nécessaires afin de compenser les saignements excessifs survenus pendant les perfusions continues de ReFacto^{MC}. En outre, les auteurs soulignent que les quantités de saignements restaient comparables à celles observées chez les patients non atteints d'hémophilie A et soumis aux même type d'interventions chirurgicales [Stieltjes *et al.*, 2004].

Selon les auteurs, ReFacto^{MC} s'est avéré efficace dans la prise en charge postopératoire des patients atteints de l'hémophilie A. Toutefois, ils recommandent des études subséquentes pour établir une procédure optimisée pour effectuer une perfusion continue de ReFacto^{MC} [Stieltjes *et al.*, 2004].

8.4 Innocuité

Étude comparant plusieurs produits de facteur VIII

Hay et ses collaborateurs ont réalisé une étude non randomisée afin d'évaluer les risques de développement d'inhibiteurs suite au changement de traitements à base d'un facteur VIII par un autre facteur VIII tel que ReFacto AF^{MC}. Cette analyse incluait au total 1 198 PPT atteints d'hémophilie A grave et qui avaient préalablement reçu des traitements à base de facteurs VIII : Advate^{MC}, Kogenate^{MC} ou Helixate^{MC} ou ReFacto AF^{MC} (n = 516 PPT). Le paramètre primaire d'évaluation de l'innocuité était la formation d'inhibiteurs dans les 12 mois suivant le changement du traitement. Le paramètre secondaire portait sur la différence entre les facteurs VIII utilisés 12 mois avant et après le changement de traitement [Hay *et al.*, 2015].

Le développement de nouveaux inhibiteurs a été rapporté chez quatre des 516 cas traités avec ReFacto AF^{MC}, avec une incidence de 7,8 sur 1 000 traitements par année [IC95 % : 2,9 à 20,8].

Toutefois, la différence d'incidence d'inhibiteurs entre ceux qui changeaient leur traitement pour ReFacto AF^{MC} et ceux qui maintenaient leur traitement n'était pas significative ($p = 0,06$). L'analyse a également révélé que les patients dont le traitement avait changé pour ReFacto AF^{MC} présentaient une incidence d'inhibiteurs 5,3 fois plus élevée que ceux qui avaient maintenu le même traitement [IC95 % : 0,5 à 260,3] [Hay *et al.*, 2015].

Chez un des cinq patients ayant développé des inhibiteurs, un changement de traitement radical a été requis en raison de la présence persistante des inhibiteurs. Chez les quatre autres, les inhibiteurs ont été soit transitoires, soit éradiqués au cours du traitement avec ReFacto AF^{MC} [Hay *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu que l'incidence de nouveaux inhibiteurs était telle qu'anticipée, et soulignent que les données obtenues n'ont montré aucune preuve de corrélation entre le changement d'un facteur VIII pour ReFacto AF^{MC} et le développement d'inhibiteurs. Toutefois ils estiment la puissance de l'étude faible (6 %) pour évaluer un événement dont l'incidence est faible. Les auteurs suggèrent la répétition de cette analyse, avec une inspection plus fréquente sur une période de 6 mois et une collaboration internationale qui permette d'accroître son nombre d'échantillons et sa force statistique [Hay *et al.*, 2015].

Comparaison de ReFacto^{MC} ou ReFacto AF^{MC} à un facteur VIII entier

L'étude RODIN¹⁶², réalisée par Collins et ses collaborateurs, a examiné les causes de développement d'anticorps inhibiteurs comparativement à différents facteurs VIII. L'utilisation de ReFacto AF^{MC} a été associée à une plus grande incidence des inhibiteurs. Des 44 PNPT ayant reçu ReFacto AF^{MC} et des 52 traités avec ReFacto^{MC}, 15 PNPT (34 %) et 12 PNPT (23 %) ont développé des inhibiteurs, respectivement. Comparativement au facteur VIII de référence, il a été démontré que les patients recevant le ReFacto AF^{MC} (sans albumine) présentaient 2,63 fois plus de risque de développer des inhibiteurs que ceux à qui le produit de référence était administré (1,26 à 5,47 ; $p = 0,01$). Le nombre d'inhibiteurs générés par ReFacto^{MC} (avec albumine) était comparable à celui du produit de référence [Collins *et al.*, 2014].

Bien que l'incidence d'inhibiteurs soit plus élevée chez les patients recevant ReFacto AF^{MC}, leur titre n'était pas élevé lorsqu'il était comparé au produit de référence. Selon les auteurs, le petit nombre de patients rendrait cette analyse peu fiable. Toutefois, ils soulignent que la plus grande fréquence de contrôle depuis le remplacement de ReFacto^{MC} par ReFacto AF^{MC} en Grande-Bretagne et la détection d'inhibiteurs transitoires justifieraient les différences obtenues entre ces deux facteurs VIII. Les auteurs recommandent aux médecins de considérer les résultats de cette étude lorsque les facteurs VIII recombinants sont prescrits aux patients non préalablement traités [Collins *et al.*, 2014].

Étude menée chez les patients non préalablement traités

Courter et Bedrosian ont évalué l'innocuité de ReFacto^{MC} chez 101 PNPT. Un total de 69 effets indésirables a été rapporté chez 54 PNPT comme étant possiblement ou probablement associés à ReFacto^{MC}. En éliminant le développement d'inhibiteurs ou la formation d'anticorps, 19 effets indésirables susceptibles d'être reliés à l'utilisation de ReFacto^{MC} ont été rapportés chez 16 PNPT. Toutefois, 32 PNPT (32 %) ont développé des inhibiteurs, et 15 PNPT ont développé des anticorps transitoires dirigés contre les dérivés des cellules ovariennes de hamster de Chine. La présence des anticorps dirigés contre les immunoglobulines était transitoire chez 10 des 12 PNPT concernés. Des 12 PNPT qui ont développé des anticorps

¹⁶² De l'anglais *Research of Determinants of Inhibitor Development*

contre les immunoglobulines G murines, ceux-ci étaient transitoires chez 10 PNPT. Les sept effets indésirables graves possiblement ou probablement reliés à ReFacto^{MC} ont été rapportés dans le tableau 10.

Tableau 10 Effets indésirables survenus chez les patients suite à une perfusion de ReFacto^{MC} (Dose moyenne : 53 UI/kg)

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE (n)
Complication de cathéter d'accès veineux central	2
Fièvre	1
Réaction anaphylactique*	1
Saignement / hématome [†]	1
Saignement du pied*	1
Hématomes sur le front*	1

L'état clinique de 5 PNPT s'est détérioré entre l'entrée à l'étude et la fin de l'étude. Des changements hématologiques principalement causés par les hémorragies ont également été rapportés chez 17 PNPT. Avant le début de l'étude, les 24 PNPT qui étaient séronégatifs pour le virus de l'hépatite A ont changé de statut sérologique pendant l'étude.

Selon les auteurs, l'incidence des inhibiteurs est comparable à celle rapportée lors du traitement des PNPT avec d'autres facteurs VIII. De plus, ReFacto^{MC} s'est avéré bien toléré dans la prise en charge des PNPT atteints d'hémophilie A et traités sur demande ou en prophylaxie [Courter et Bedrosian, 2001b].

Études menées chez les patients préalablement traités

Dans l'étude de Parra Lopez et ses collaborateurs, le paramètre primaire d'innocuité était l'amélioration des saignements débutant 8 heures après l'administration d'une perfusion ou toute détérioration de la condition clinique du patient. Au total, 147 PPT (70,7 %) ont rapporté au moins un effet indésirable léger ou modéré survenu pendant le traitement à base de moroctocog alfa (AF-CC). Aucun des 731 effets indésirables ne mettait en danger la vie du patient. Des 31 effets indésirables rapportés par 20 PPT (9,6 %), 13 effets indésirables graves survenus en cours de traitement ont été rapportés chez 10 PPT. Toutefois, une association au moroctocog alfa (AF-CC) n'a été faite que pour le développement grave d'inhibiteurs chez 2 PPT. Les autres effets indésirables graves n'étaient pas reliés au traitement. [Parra Lopez *et al.*, 2015]. Selon les auteurs, cette étude de surveillance n'a pu établir de preuve remettant en question l'innocuité du moroctocog alfa (AF-CC) comme thérapie de substitution chez les patients atteints d'hémophilie A grave [Parra Lopez *et al.*, 2015].

La première sous-étude de Recht et ses collaborateurs présentait 25 cas d'effet thérapeutique défaillant sur 6 347 perfusions alors qu'une fréquence de 0,09% et 0,2 %, respectivement pour le traitement prophylactique et sur demande, était rapportée dans la deuxième sous-étude. Au total, 14 des 204 PPT (7 %) admis aux deux études présentaient des effets indésirables faiblement ou possiblement liés au traitement avec ReFacto AF^{MC}, en incluant les patients ayant développé des inhibiteurs. Dans la première sous-étude, 2 des 89 PPT avec 50 jours d'exposition au traitement ou plus ont développé des inhibiteurs. De plus, des inhibiteurs transitoires ont été observés chez deux patients, dont l'un après 38 jours d'exposition et l'autre

après 81 jours d'exposition. En général, ces effets indésirables jugés légers ou modérés correspondaient à ceux communément rapportés lors du traitement d'un patient atteint d'hémophilie A [Recht *et al.*, 2009]. Bien que l'utilisation de ReFacto AF^{MC} repose sur un dosage chromogène et celle de Xyntha^{MC} sur le dosage chronométrique en un temps, l'utilisation des deux produits est bien tolérée pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A [Recht *et al.*, 2009].

Un des patients de l'étude prospective de Gringeri et ses collaborateurs a développé des inhibiteurs dont le titre a graduellement diminué jusqu'au niveau de référence en l'espace de quatre mois. Dans l'étude rétrospective, aucun des patients atteints d'hémophilie modérée ou légère n'a développé d'inhibiteurs. Toutefois, un des quatre PPT à haut risque et atteints d'hémophilie grave a développé des inhibiteurs suivi d'un ajustement des doses. Ainsi, les auteurs recommandent une surveillance accrue des épreuves de détection d'inhibiteurs [Gringeri *et al.*, 2004].

L'étude de Courter et Bedrosian menée sur 113 PPT a révélé 84 effets indésirables graves dont cinq chez trois PPT et susceptibles d'être reliés à l'utilisation de ReFacto^{MC} ont été rapportés chez 39 PPT. Après trois années d'étude et 107 jours d'exposition, 1 PPT a développé des inhibiteurs qui ont conduit à son exclusion de l'étude. De plus, 11 PPT qui étaient séronégatifs pour le virus de l'hépatite A sont devenus séropositifs pendant l'étude, au cours de laquelle 8 des 11 PPT ont reçu un vaccin contre l'hépatite A. L'état clinique de trois PPT s'étant détérioré entre l'entrée dans l'étude et la fin de l'étude a été considéré comme possiblement lié à ReFacto^{MC}. Selon les auteurs, l'incidence des inhibiteurs est comparable à celle rapportée en traitant des PPT avec d'autres facteurs VIII. De plus, ReFacto^{MC} est bien toléré dans la prise en charge des PPT atteints d'hémophilie A et traités sur demande ou en prophylaxie [Courter et Bedrosian, 2001a].

Études de surveillance sans distinction du statut de traitement

Dans l'étude post-commercialisation de Petrini et ses collaborateurs, 34 effets indésirables à gravité non-sérieuse (26), légère (23) ou modérée (9) ont été enregistrés chez 15 des 57 patients. Toutefois, ils étaient transitoires et non considérés comme étant associés au traitement à base de ReFacto^{MC}. Des huit effets indésirables graves non associés à ReFacto^{MC} et rapportés chez cinq patients, sept sont survenus chez quatre patients recevant un traitement prophylactique, incluant six hospitalisations chez trois PNPT. Le développement d'inhibiteurs rapporté chez deux patients durant l'étude s'est résolu après 24 mois. L'innocuité globale a été jugée excellente (76 %) ou bonne (24 %) pour les patients recevant un traitement prophylactique ou un traitement sur demande. De plus, aucun jour d'absence de l'école ou du travail n'a été enregistré chez 54 % de la population à l'étude de l'efficacité [Petrini et Rylander, 2009]. Selon les auteurs, ReFacto^{MC} s'est révélé bien toléré pour les traitements prophylactiques ou sur demande des patients présentant des épisodes de saignements sur une période de 24 mois [Petrini et Rylander, 2009].

De même, l'étude de Pollmann et ses collaborateurs révèle que comparativement aux cas sans défaillance d'effet thérapeutique, (n = 3 saignements par an), un taux de saignements plus élevé chez ceux qui la présentaient était observé (n = 4,5 saignements par an). Les cas de défaillance d'effet thérapeutique ont été repérés chez 39 patients du centre A où 46 patients ont complété l'étude [Pollmann *et al.*, 2007]. Chez les 41 patients ayant interrompu l'étude à cause d'effets indésirables graves, ReFacto^{MC} était d'efficacité défaillante pour 38 patients. Des trois décès survenus pendant l'étude, aucun n'était considéré comme associé au traitement. En tout, 137 effets indésirables non graves ont été enregistrés chez 52 des 217 patients (24 %)

sans toutefois conduire à un retrait de l'étude [Pollmann *et al.*, 2007]. La défaillance d'efficacité de ReFacto^{MC} (n = 41) tout comme le développement d'inhibiteurs comptaient parmi les 129 effets indésirables graves enregistrés auprès de 87 patients. Néanmoins, certains étaient considérés possiblement liés au traitement par ReFacto^{MC} (n = 86), tandis que 35 effets indésirables ne pouvaient être évalués. Le développement d'inhibiteurs a été rapporté chez six patients dont trois PPT et trois PNPT. De même, trois PPT ont développé des inhibiteurs *de novo* [Pollmann *et al.*, 2007]. Selon les auteurs, cette étude post-commercialisation menée pendant cinq années a démontré que ReFacto^{MC} est bien toléré pour la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A [Pollmann *et al.*, 2007].

Prise en charge périopératoire

Dans l'étude menée par Lusher et ses collaborateurs, la présence d'inhibiteurs chez un PNPT a conduit à l'augmentation de la dose administrée. Au total, 23 patients ont été affectés par 68 effets indésirables, dont cinq rapportés chez deux patients étaient probablement associés au traitement par ReFacto^{MC}, tandis que les trois autres rapportés chez deux patients y étaient possiblement associés [Lusher *et al.*, 2003]. Selon les auteurs, ces données recueillies pendant plus de six années indiquent que ReFacto^{MC} est bien toléré lorsqu'il est utilisé pour le contrôle et la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A et nécessitant une chirurgie majeure [Lusher *et al.*, 2003].

Un total de 17 effets indésirables non graves (tous modérés à légers) a été enregistré chez huit patients. Bien que le lien de causalité avec le traitement soit évalué possible ou probable pour cinq de ces cas, une association avec le traitement avec ReFacto^{MC} n'a pas été établie pour 12 de ces 17 cas (70 %). Quatre effets indésirables graves évalués comme possiblement liés au traitement avec ReFacto^{MC} ont été rapportés chez deux patients. Toutefois, tous les effets indésirables ont été résolus par le chercheur et une rémission de ces effets a été observée chez l'ensemble des patients [Stieltjes *et al.*, 2004]. Selon les auteurs, l'utilisation de ReFacto^{MC} s'est avéré bien toléré dans la prise en charge postopératoire des patients atteints de l'hémophilie A. Toutefois, ils recommandent des études subséquentes pour établir une procédure optimisée pour effectuer une perfusion continue de ReFacto^{MC} [Stieltjes *et al.*, 2004].

8.5 Autres considérations d'innocuité

Hypersensibilité

Comme tel est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes des réactions d'hypersensibilité, entre autres: éruptions urticariennes (éruptions prurigineuses), urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante et hypotension. En cas de réaction allergique ou anaphylactique, il faut cesser immédiatement l'administration de Xyntha^{MC} et instaurer un traitement médical approprié, par exemple celui de l'état de choc. Il faut avertir les patients d'arrêter de prendre le produit et de communiquer avec leur médecin pour l'hémophilie ou de recourir immédiatement à des soins médicaux d'urgence, selon la nature et la gravité de la réaction, si de tels symptômes se manifestent [Pfizer Canada inc., 2016].

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la monographie canadienne du produit : troubles du système immunitaire, troubles cardiaques, épreuves de laboratoire (augmentation de titres d'anticorps ; ex : anti-CHO. Anti-IgG de souris), troubles du système nerveux, troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie), troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs (arthralgie et myalgie), troubles vasculaires, troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux, troubles gastro-intestinaux, troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, troubles généraux et réactions au point d'administration [Pfizer Canada inc., 2016].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

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

Héma-Québec et Santé Canada

Un avis de sécurité a été émis par Santé Canada concernant l'innocuité du facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII), suite au signalement en pharmacovigilance de 85 cas d'effets thérapeutiques inférieurs aux résultats escomptés [SC, 2003]. Cet avis a conduit à l'ajout de la mention suivante dans la monographie canadienne du produit Xyntha^{MC} :

« Des rapports d'essais cliniques et de pharmacovigilance ont fait état d'un manque d'efficacité, surtout chez les patients traités à des fins prophylactiques. Ce manque d'efficacité ou une faible récupération du facteur VIII ont été constatés chez des patients présentant des inhibiteurs et chez des patients dont les données relatives aux inhibiteurs étaient négatives. Pour obtenir une réponse thérapeutique appropriée, il est important d'individualiser la dose et de surveiller le patient, en particulier au début d'un traitement à base de Xyntha^{MC} / ReFacto^{MC} [Pfizer Canada inc., 2016]. »

Par ailleurs, aucun avis concernant l'innocuité de Xyntha^{MC} n'a été émis par Héma-Québec.

9 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC

Cinq autres facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹⁶³, Zonovate^{MC}, et Nuwiq^{MC} figurent actuellement dans la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Adynovate^{MC} fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction dans la *Liste*. Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} comme Xyntha^{MC} est dépourvu du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation. Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada, 2016]. Eloctate^{MC}, comme Adynovate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée [Baxalta Canada Corporation, 2016; Biogen Canada, 2016]. Certaines caractéristiques de ces produits, soient les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées dans le tableau 11.

¹⁶³ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

Tableau 11 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPLHIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	12 ans à < 18 ans : 13,43 [*] ≥ 18 ans : 14,69 [*]	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures ^{**}
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et prévention des saignements; Prophylaxie périopératoire. 	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	1 mois à < 2 ans : 8,67 [‡] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [‡] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [‡] ≥ 16 ans : 12,96 [‡]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Traitement et prévention des hémorragies; Prophylaxie régulière ou périopératoire. 	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie et traitement des hémorragies. 	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

Abréviations : CHO : lignée de cellules épithéliales ovariennes de hamster de Chine (de l'anglais, *chinese hamster ovary*); HEK : lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (de l'anglais, *human embryonic kidney*);

rFVIII : Facteur VIII recombinant; TA : température ambiante (degré non spécifié).

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

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

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

§ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Zonovate^{MC}.

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

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

** Température non spécifiée

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹⁶⁴, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

11 CARACTÉRISTIQUES UNIQUES

Xyntha^{MC} ou Xyntha Solofuse^{MC} sont des facteurs antihémophiliques qui ne contiennent pas de domaine B. Ils sont également fabriqués à partir de culture cellulaire sans albumine.

¹⁶⁴ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le Centre hospitalier affilié universitaire de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Xyntha^{MC} et Xyntha Solofuse^{MC}(moroctocog alfa) Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII)

La recommandation de l'INESSS – Dans le cas d'un produit comparateur déjà sur la Liste

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précision accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Xyntha^{MC}

FORCES	LIMITES
Recht et ses collaborateurs [2009]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de pharmacocinétique prospective, randomisée et croisée; ▪ Étude sur ReFacto AF^{MC} et Xyntha^{MC} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non contrôlée, ouverte; ▪ Étude de pharmacocinétique distincte de l'efficacité et l'innocuité
Di Paola et ses collaborateurs [2007]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude pharmacocinétique randomisée, multicentrique, croisée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude menée avec ReFacto^{MC} et non Xyntha^{MC}
Lusher et ses collaborateurs [2003]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique chez 218 patients; ▪ 42 patients en chirurgie. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude non contrôlée; ▪ Effets indésirables des cas en chirurgie non rapportés.
Parra Lopez et ses collaborateurs [2015]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective, contrôlée; ▪ Étude de surveillance post-autorisation. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte; ▪ Nombre inégal de patients traités par produit.
Petrini et Rylander [2009]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique, non contrôlée; ▪ Étude post-commercialisation de 24 mois. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude non interventionnelle (point positif sur l'approche du patient); ▪ Étude ouverte; ▪ 39 patients ont terminé l'étude.
Pollmann et ses collaborateurs [2007]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude multicentrique; ▪ 217 patients (PPT et PNPT); ▪ Étude de surveillance. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La majorité des patients issue du même centre; ▪ Étude non contrôlée.
Stieltjes et ses collaborateurs [2004]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude rétrospective 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude non comparative, ouverte; ▪ Petit nombre de patient (n=16) .
Courtner et ses collaborateurs [2001b]	

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude jusqu'à 5 ans; ▪ Évaluation de l'efficacité chirurgicale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude non contrôlée; ▪ Étude menée avec ReFacto^{MC} et non Xyntha^{MC}.
Courtner et ses collaborateurs [2001a]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de phase III, multinationale; incluant 101 PNPT; ▪ Évaluation de l'efficacité chirurgicale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude non contrôlée, ouverte; ▪ Étude menée avec ReFacto^{MC} et non Xyntha^{MC}.
Collins et ses collaborateurs [2014]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude comparative incluant 407 patients 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre inégal de patients par groupe de produit; ▪ Population hétérogène.
Hay et ses collaborateurs [2015]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude contrôlée incluant 516 patients; ▪ Calcul de puissance; ▪ Étude portant sur ReFacto AF^{MC}. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude de puissance 6 % pour démontrer une différence de 75 % dans la substitution d'un facteur VIII par un autre; ▪ Biais de sélection; ▪ Le développement des inhibiteurs n'était pas analysé au même endroit.

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada. Monographie de produit: Eloctate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- Biogen Canada inc. Monographie de produit: Eloctate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: A cross-sectional survey in five european countries. *Patient Preference and Adherence* 2014;8:1713-20.
- Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014;124(23):3389-97.
- Courter SG et Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Hematol* 2001a;38(2 Suppl 4):44-51.
- Courter SG et Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001b;38(2 Suppl 4):52-9.
- Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13(2):124-30.
- 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.
- Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci P. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 2004;126(3):398-404.
- Hay CR, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major switch from full-length to B-domain-deleted factor VIII: a prospective cohort comparison. *Haemophilia* 2015;21(2):219-26.
- HÉMA-QUÉBEC. Liste des produits stables distribués par Héma-Québec: <http://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-stables/index.fr.html>. HÉMA-QUÉBEC mise à jour du 18 janvier 2017 2017;

- Karafoulidou A, Suarez E, Anastasopoulou I, Katsarou O, Kouramba A, Kotsi P, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII:C (ReFacto) in adult HIV-negative and HIV-positive haemophilia patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(11):1121-30.
- Kelley B, Jankowski M, Booth J. An improved manufacturing process for Xyntha/ReFacto AF. *Haemophilia* 2010;16(5):717-25.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003;9(1):38-49.
- NHF. MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Parra Lopez R, Nemes L, Jimenez-Yuste V, Rusen L, Cid AR, Charnigo RJ, et al. Prospective surveillance study of haemophilia A patients switching from moroctocog alfa or other factor VIII products to moroctocog alfa albumin-free cell culture (AF-CC) in usual care settings. *Thromb Haemost* 2015;114(4):676-84.
- Petrini P et Rylander C. Clinical safety surveillance study of the safety and efficacy of long-term home treatment with ReFacto utilizing a computer-aided diary: a Nordic multicentre study. *Haemophilia* 2009;15(1):175-83.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pfizer Canada inc. Monographie Xyntha et Xyntha Solofuse, Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour injection intraveineuse, Facteur VIII de coagulation antihémorragique. Kirkland (Québec) : M.D. de Wyeth LLC; Monographie canadienne, 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;

- Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007;13(2):131-43.
- Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009;15(4):869-80.
- SC. Renseignements importants sur l'innocuité de ReFacto (moroctocog alfa), facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII). Rappels et avis de sécurité: <http://canadiensantegcca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2003/14229a-fraphp> 2003.
- Shafer F, Charnigo RJ, Plotka A, Baumann J, Liang Y, Korth-Bradley J. Assessment of relative bioavailability of two presentations of moroctocog alfa (AF-CC) in subjects with moderately severe or severe hemophilia A. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015;4(3):237-41.
- 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.
- Stieltjes N, Altisent C, Auerswald G, Negrier C, Pouzol P, Reynaud J, et al. Continuous infusion of B-domain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) in patients with haemophilia A undergoing surgery: clinical experience. *Haemophilia* 2004;10(5):452-8.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.

ZONOVATE^{MC} – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT À DOMAINE B TRONQUÉ

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

SOMMAIRE

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

Zonovate^{MC} (facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué) est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

L'innocuité et l'efficacité de Zonovate^{MC} ont été évaluées chez des enfants âgés de 0 à 11 ans, des adolescents et des adultes au cours de deux essais cliniques (guardian^{MC}1, guardian^{MC}3) et d'une étude de prolongation (guardian^{MC}2). Aucune donnée concernant des patients non précédemment traités par un concentré de facteur VIII n'est actuellement disponible.

Efficacité

- Les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu un traitement prophylactique avec Zonovate^{MC} ont eu un taux annualisé médian d'hémorragies de 3,7 saignements et la consommation moyenne de Zonovate^{MC} était de 45,6 UI/kg par épisode.
- Chez les enfants âgés de moins de 12 ans, ce taux était de 3,0 saignements et la consommation moyenne de Zonovate^{MC} était de 54,2 UI/kg par épisode hémorragique.
- Les patients âgés de 6 ans à 11 ans ont eu un taux de saignements plus élevé comparativement aux enfants âgés de moins de 6 ans, aux adolescents âgés de plus de 11 ans et aux adultes.
- Des données intérimaires obtenues sur une période cumulative de 72 320 jours d'exposition à Zonovate^{MC} ont montré que le taux annualisé médian d'hémorragies était de 1,56 saignement.
- Lors des trois études, plus de 89 % des épisodes hémorragiques ont été résolus suite à une ou deux perfusions de Zonovate^{MC}.
- L'efficacité hémostatique périopératoire a été évaluée au cours de 41 chirurgies chez 33 patients âgés de 4 ans à 59 ans; elle a été jugée excellente à bonne pour 100% des chirurgies évaluées. Trois patients ont néanmoins dû subir une transfusion de produit sanguin lors de quatre chirurgies majeures.

Innocuité

Aucun patient n'a développé d'inhibiteurs neutralisants dirigés contre Zonovate^{MC} qui ont affecté la récupération progressive *in vivo* ou qui ont entraîné des manifestations cliniques indésirables lors des essais cliniques.

Recommandations des organisations d'intérêt

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

1 INFORMATION GÉNÉRALE

Nom commercial du produit : Zonovate^{MC}

Nom du demandeur/fabricant : Novo Nordisk Canada inc.

Dénomination commune; forme et teneur : facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (turoctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250 UI/flacon, 500 UI/flacon, 1 000 UI/flacon, 1 500 UI/flacon, 2 000 UI/flacon et 3 000 UI/flacon).

Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada : 8 décembre 2014

Date du dernier avis de conformité de Santé Canada : 8 décembre 2014

Identification numérique de drogue (DIN) : 02435187, 02435195, 02435209, 02435217, 02435225, 02435233

Mise en garde

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

2 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

2.1 Composition du produit

Zonovate^{MC} (facteur VIII de coagulation recombinant de troisième génération, à domaine B tronqué) se présente sous forme de poudre lyophilisée, apyrogène et stérile à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparations injectables. Ce produit est présenté dans des flacons à usage unique de 250 unités internationales (UI), 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI et 3 000 UI. Un diluant liquide (solution de chlorure de sodium à 0,9 %) est fourni pour la reconstitution dans une seringue stérile préremplie. Chaque boîte contient un flacon de Zonovate^{MC} fermé avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, un adaptateur stérile muni d'un filtre de 25 µm, une seringue préremplie de 4 ml de solvant et munie d'une valve anti-retour en polypropylène, un piston en caoutchouc bromobutyle, un capuchon avec bouchon en bromobutyle et une tige de piston [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

La teneur des excipients est présentée au tableau 1.

Tableau 1 Liste des excipients après reconstitution de Zonovate^{MC} avec 4 ml d'eau pour préparations injectables

EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION (mg/ml)
Chlorure de sodium*	18
L-histidine	1,5
Saccharose	3
Polysorbate 80	0,1
L-méthionine	0,055
Chlorure de calcium dihydraté	0,25

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]

* La quantité de chlorure de sodium provient de la poudre et du solvant (solution de sodium à 0,9%) utilisés pour la reconstitution.

2.2 Origine du produit

Zonovate^{MC} est un produit issu de la technologie de l'ADN recombinant. Il est sécrété par une lignée de cellules ovariennes de hamster de Chine (CHO) dans un milieu de culture ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

3 INDICATION

3.1 Indication

Zonovate^{MC} est un facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour [Novo Nordisk Canada inc., 2014a] :

- le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques;
- la prise en charge périopératoire;
- la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Zonovate^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de la maladie de von Willebrand [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique du produit Zonovate^{MC} ont été étudiées dans trois études différentes, chez des patients atteints d'hémophilie A ayant déjà été traités, âgés de 1 an à moins de 18 ans. [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Femmes enceintes ou allaitantes

L'hémophilie touchant rarement les femmes, aucune étude sur l'utilisation de Zonovate^{MC} pendant la grossesse n'a été réalisée. De plus, on ignore si Zonovate^{MC} passe dans le lait humain. Zonovate^{MC} ne doit être utilisé pendant la grossesse ou en période de lactation que s'il est nettement indiqué [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur Zonovate^{MC} ne comprennent pas de patients âgés de plus de 65 ans. La posologie doit être individualisée pour cette population [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

3.2 Contre-indications et mises en garde

Contre-indications

Zonovate^{MC} est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment une réponse anaphylactique, lors de l'exposition à l'un des ingrédients de la préparation (y compris les protéines de hamster) ou à l'un des composants du récipient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Mises en garde et précautions

Avant d'administrer Zonovate^{MC} à un patient, il faut s'assurer que ce dernier soit atteint d'un trouble de la coagulation dû à un déficit en facteur VIII. Zonovate^{MC} ne peut traiter d'autres types de déficit [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Aucune étude animale de longue durée n'a été réalisée sur le produit Zonovate^{MC} pour évaluer son pouvoir carcinogène et ses effets sur la génotoxicité ou sur la fertilité [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

3.3 Portrait clinique

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

5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas).

L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays¹⁶⁵.

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

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

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (voir le tableau 13). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B¹⁶⁶, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

3.4 Avis des agences réglementaires

Zonovate^{MC} est homologué au Canada depuis le 8 décembre 2014¹⁶⁷. Ce produit est homologué sous le nom Novoeight^{MC} aux États-Unis depuis le 15 octobre 2013¹⁶⁸ et en Europe depuis le 13 novembre 2013¹⁶⁹.

Les indications approuvées par ces agences réglementaires sont présentées au tableau 2.

¹⁶⁵ Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

¹⁶⁶ *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Turecek *et al.*, 2012].

¹⁶⁷ Santé Canada, accessible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-sMC/drug-med/sbd_sMC_2015_zonovate_170796_fra.php#sMC (consulté le 13 décembre 2016)

¹⁶⁸ Food and Drug Administration (FDA) : Vaccines, blood and biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm371092.htm> (consulté le 14 décembre 2016)

¹⁶⁹ European Medicines Agency (EMA), accessible à : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002719/human_med_001701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 14 décembre 2016)

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'HOMOLOGATION)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (8 décembre 2014)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A congénitale pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie régulière, ▪ Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques, ▪ Prise en charge périopératoire.
FDA (15 octobre 2013)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie de routine, ▪ Traitement et maîtrise des saignements, ▪ Prophylaxie périopératoire.
EMA (13 novembre 2013)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A congénitale pour : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prophylaxie de routine, ▪ Traitement et maîtrise des saignements.

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

3.5 Orientations d'organisations d'intérêt

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

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

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

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

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

4 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Zonovate^{MC} est produit dans une lignée cellulaire bien caractérisée (CHO), en l'absence de substances d'origine humaine ou animale [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Bien que réduit, le risque de transmission d'agents pathogènes n'est pas totalement nul.

Le processus de purification du facteur VIII comprend une étape de traitement par détergent suivie d'une chromatographie par immunoaffinité permettant d'isoler sélectivement la protéine recombinante. Une chromatographie par échange d'ions est ensuite effectuée suivie d'une double nanofiltration destinée à retenir les virus (pores de 20 nm) et d'une deuxième chromatographie d'exclusion. Les résultats du processus d'inactivation virale sont présentés au tableau 3 [Ellgaard *et al.*, 2017].

Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication de Zonovate^{MC}

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG ₁₀) [*]				
	VIRUS ENVELOPPÉS		VIRUS NON ENVELOPPÉS		
	eMuLV [†]	BHV-1 [‡]	MMV [‡]	REO-3 [‡]	BEV [‡]
Chromatographie Capture Capto MMC	> 7,8 [§]	> 6,3	1,2	2,9	3,3
Chromatographie par immunoaffinité	>4,9	ND	2,0	3,9	4,6
Chromatographie par échange d'anions	ND	ND	> 1,3	ND	ND
Nanofiltration (pores de 20 nm)	5,3	> 6,4	> 6,5	ND	> 7,4
Réduction totale	> 18,0	> 12,7	11,0	> 6,8	> 15,3

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

Abréviations : BEV : entérovirus bovin (*bovine enterovirus*, en anglais); BHV-1 : herpès virus bovin de type 1; eMuLV : virus écotrope de la leucémie murine; MMV : virus minute de la souris; ND : non disponible; REO-3 : virus de type REO-3.

* Valeurs obtenues avec une résine neuve. L'utilisation d'une résine usagée ne change pas les résultats.

† Utilisé comme modèle spécifique pour représenter toutes particules rétrovirales non infectieuses et certains virus enveloppés.

‡ Utilisé comme modèle de virus non spécifique représentant un large éventail de propriétés physico-chimiques.

§ Inactivé après 15 minutes ou après moins de 45 minutes à température ambiante.

|| Résultat obtenu avec une étape de nanofiltration. En production, il y a deux étapes de nanofiltration; la réduction de la charge virale sera donc supérieure.

5 ENTREPOSAGE

5.1 Stabilité et conservation

Zonovate^{MC} se conserve au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8°C. Le produit peut également être conservé à une température ambiante allant jusqu'à 30°C, pendant une seule période maximale de six mois [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Suite à la reconstitution, le produit est stable pendant 24 heures lorsqu'il est conservé entre 2°C et 8°C et pendant 4 heures lorsqu'il est conservé à une température ambiante inférieure ou égale à 30°C [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

5.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons de Zonovate^{MC} doivent être protégés de la lumière et ne doivent pas être congelés. Le produit reconstitué doit être conservé dans son flacon [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

6 ADMINISTRATION

6.1 Posologie et méthode d'administration

Zonovate^{MC} doit être administré par voie intraveineuse en deux à quatre minutes (vitesse de 1 ml/min à 2 ml/min), selon le confort du patient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Calcul de la dose requise

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur l'observation empirique selon laquelle 1 UI de facteur VIII par kilogramme de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La formule suivante permet de calculer la dose nécessaire :

$$\begin{aligned} \text{Dose (UI)} &= \frac{\text{Poids corporel (kg)}}{1} \times \frac{\text{Augmentation de FVIII désirée (UI/dl ou \% de la normale)}}{2} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dl)} \\ \text{UI/dl (ou \% de la normale)} &= \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg} \end{aligned}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Prophylaxie

La posologie recommandée pour la prophylaxie avec Zonovate^{MC} est décrite au tableau 4 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 4 Posologie pour la prophylaxie régulière

	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE (JOURS)
Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus	20 à 50	Trois fois par semaine
	20 à 40	Tous les deux jours
Enfants âgés de moins de 12 ans	25 à 60	Trois fois par semaine
	25 à 50	Tous les deux jours

Abréviation : UI : unité internationale.

Traitement et maîtrise des saignements

Un guide posologique pour le traitement et la prévention des saignements avec Zonovate^{MC} est proposé au tableau 5. L'activité plasmatique du facteur VIII devrait être maintenue à une valeur égale ou supérieure aux taux plasmatiques indiqués au tableau 5 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 5 Posologie pour le traitement et la maîtrise des saignements

GRAVITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TAUX DE FVIII DÉSIRÉ (UI/dl [*])	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Mineure [†]	20 à 40	Toutes les 12 à 24 heures	Pendant au moins un jour, jusqu'à la cicatrisation ou la fin de l'épisode hémorragique d'après la disparition de la douleur.
Modérée [‡]	30 à 60	Toutes les 12 à 24 heures	Pendant trois à quatre jours ou davantage, jusqu'à la disparition de la douleur et de l'incapacité aiguë.
Majeure [§]	60 à 100	Toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à la disparition de la menace.

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

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

* Ou % de la normale.

† Début d'hémarthrose ou de saignement musculaire ou buccal.

‡ Hémarthrose, saignement musculaire ou hématome plus étendus.

§ Hémorragie qui menace la vie.

Prise en charge périopératoire

Un guide posologique pour la prophylaxie périopératoire avec Zonovate^{MC} est proposé au tableau 6. L'activité plasmatique du facteur VIII devrait être maintenue à une valeur égale ou supérieure aux taux plasmatiques indiqués au tableau 6 [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Tableau 6 Posologie pour la prophylaxie périopératoire

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FVIII DÉSIRÉ (UI/dl [*])	FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT
Mineure [†]	30 à 60	Toutes les 24 heures	Pendant au moins un jour, si nécessaire, jusqu'à la cicatrisation.
Majeure [‡]	80 à 100	Toutes les 8 à 24 heures	Jusqu'à une cicatrisation adéquate de la plaie, puis pendant au moins sept jours de plus pour maintenir l'activité du FVIII entre 30% et 60% (UI/dl).

Source : [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

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

* Ou % de la normale.

† Interventions mineures y compris les extractions dentaires.

‡ Non défini dans la monographie.

6.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

La solution Zonovate^{MC} doit être reconstituée suivant une méthode aseptique avec le solvant fourni dans la trousse (seringue préremplie). La solution reconstituée est limpide ou légèrement opalescente [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

L'administration de Zonovate^{MC} doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue préremplie qui accompagnent le produit [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Surveillance et examens de laboratoire

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de repérer l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si l'administration de Zonovate[®] n'enraye pas l'hémorragie ou si l'activité plasmatique du facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, un dosage des inhibiteurs du facteur VIII doit être réalisé [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Étant donné que la pharmacocinétique (demi-vie, récupération *in vivo*) et la réponse clinique au Zonovate^{MC} peuvent varier d'un patient à l'autre, il est indispensable de surveiller le traitement substitutif en mesurant l'activité plasmatique du facteur VIII (par dosage chronométrique en un temps ou par dosage chromogène), et ce, particulièrement lors d'une chirurgie majeure [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

7 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

7.1 Mode d'action

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la [thrombine](#), devient le [catalyseur](#) de la réaction d'activation du [facteur X](#) par le [facteur IX](#) activé. Le [facteur X](#) activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la [prothrombine](#) en thrombine. Celle-ci transforme le [fibrinogène](#) en [fibrine](#). Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement¹⁷⁰.

¹⁷⁰ Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 6 mars 2017)

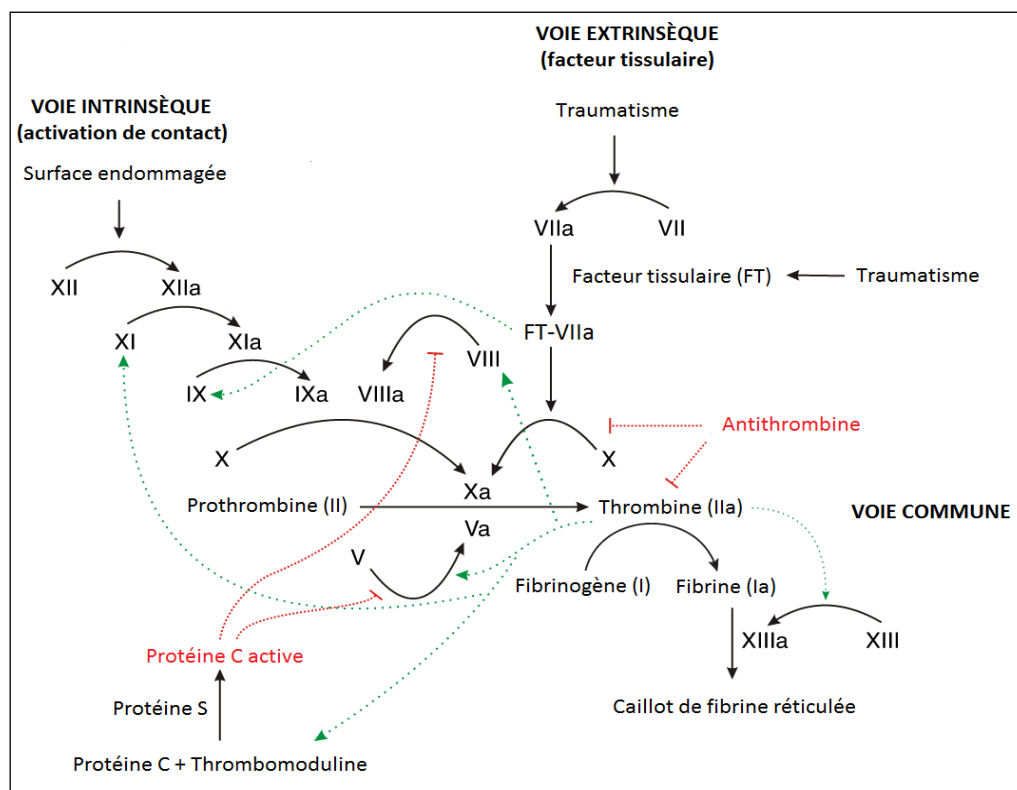


Figure 1 Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source: Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 11 mai 2016).

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

Zonovate^{MC} est une glycoprotéine dépourvue à domaine B ayant une structure comparable à celle du facteur VIII humain activé, portant des modifications post-traductionnelles similaires et agissant selon le même mécanisme que la molécule endogène. Lorsqu'il est perfusé, Zonovate^{MC} forme un complexe avec le facteur de von Willebrand endogène et participe à l'activation du facteur X avec le facteur IX activé (IXa) ce qui entraîne ultérieurement la création d'un caillot de fibrine qui favorise la coagulation.

7.2 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} proviennent principalement de trois études cliniques menées auprès de patients atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII $\leq 1\%$) ayant déjà été traités [Kulkarni *et al.*, 2013; Lentz *et al.*, 2013; Martinowitz *et al.*, 2011].

7.2.1 Profil pharmacocinétique chez les adolescents de plus de 11 ans et les adultes

Le profil pharmacocinétique de Zonovate a été évalué au cours de deux études multicentriques ouvertes (NN7008-3522 et guardian^{MC}1), chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C $\leq 1\%$) et ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII sans avoir développé d'inhibiteurs [Martinowitz

et al., 2011; Lentz *et al.*, 2013]. La mesure de l'activité du facteur VIII a été effectuée avec le dosage chromométrique en un temps et le dosage chromogène sur des échantillons sanguins prélevés à des intervalles de temps préétablis jusqu'à 48 heures après la perfusion de Zonovate^{MC}.

L'activité du facteur VIII mesurée avec le dosage chromométrique était un peu plus élevée dans l'étude guardian^{MC1} que dans l'étude NN7008-3522, à toutes les mesures prises entre 15 minutes et 4 heures après la dose. Ceci est possiblement dû aux valeurs aberrantes d'un patient. Les auteurs précisent toutefois que la différence de récupération incrémentielle entre les deux études n'était pas cliniquement pertinente et que les autres paramètres pharmacocinétiques étaient comparables (voir le tableau 7) [Novo Nordisk Canada inc., 2014b].

Tableau 7 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} (50 UI/kg) chez les patients ayant participé aux études NN7008-3522 et guardian^{MC1}

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSAGE CHRONOMÉTRIQUE* MOYENNE ± É-T (ÉTENDUE)	
	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■
 ■
 ■

7.2.2 Étude guardian^{MC3} [Kulkarni *et al.*, 2013]

Lors de cette étude pédiatrique, 28 patients de sexe masculin, âgés de moins de 12 ans et ayant cumulé plus de 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII, ont été recrutés pour le volet pharmacocinétique. L'activité du facteur VIII a été mesurée par dosage chromométrique en un temps et par dosage chromogène. Les paramètres pharmacocinétiques des enfants âgés de moins de 5 ans et ceux âgés de 6 ans à 11 ans étaient comparables (Tableau 8).

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques de Zonovate^{MC} (50 UI/kg) chez des patients âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	DOSAGE CHROMOGÈNE (MOYENNE ± É-T)	
	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Selon les auteurs, ce profil était comparable à celui obtenu dans l'étude NN7008-3522. Ils ont également souligné la différence entre les paramètres pharmacocinétiques des patients d'âge pédiatrique et ceux des adultes et émis l'hypothèse que la plus grande clairance de Zonovate^{MC} et la demi-vie plus courte observées chez les enfants seraient dues au fait que le volume plasmatique par kilogramme de poids corporel est plus élevé chez ces derniers.

8 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Trois études de phase III ont été réalisées chez des patients atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1%) ayant préalablement été traités avec un concentré de facteur VIII afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Zonovate^{MC} dans le traitement et la prévention d'épisodes hémorragiques : les études guardian^{MC1} [Lentz *et al.*, 2013], guardian^{MC3} [Kulkarni *et al.*, 2013] dont les données pharmacocinétiques ont été présentées précédemment¹⁷¹ et l'étude de prolongation guardian^{MC2} [Lentz *et al.*, 2016].

Les caractéristiques de ces études sont présentées au tableau 9. Les forces et les limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

¹⁷¹ Voir la section 7.2

8.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

Étude guardian^{MC}1 (adolescents et adultes)

Cette étude multicentrique internationale, ouverte et non contrôlée visait à déterminer l'efficacité et l'innocuité de Zonovate^{MC} chez des patients atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %), préalablement traités. Elle comprend 150 patients âgés de 12 ans à 65 ans dont 24 adolescents (moyenne d'âge de 28 ± 11,8 ans) ayant cumulé au moins 150 jours d'exposition à un autre concentré de facteur VIII sans avoir développé d'inhibiteurs. Tous les patients ont reçu une prophylaxie avec Zonovate^{MC} durant environ six mois [Lentz *et al.*, 2013]. Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par patient lors du traitement prophylactique était de 309 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 24,4 UI/kg. Le taux annualisé médian d'hémorragies par patient était de 3,7 (écart interquartile [EIQ] de 8,7) pour une moyenne de 6,50 (IC 95 % : 5,30 à 8,0). De faibles différences ont pu être observées entre les 24 adolescents et les 126 adultes de l'étude [Lentz *et al.*, 2013]:

- médiane de 3,98 (EIQ de 6,82) chez les adolescents et de 3,62 (EIQ de 8,99) chez les adultes;
- moyenne de 5,55 (IC95 % : 3,35 à 9,19) chez les adolescents et de 6,68 (IC95 % : 5,35 à 8,34) chez les adultes.

Au total, 499 épisodes hémorragiques ont été traités chez 105 patients (70 %) dont 67 % étaient spontanés; 67 épisodes hémorragiques sont survenus chez les adolescents et 432 chez les adultes. De plus, 30 % des patients (9 adolescents et 36 adultes) n'ont expérimenté aucun épisode hémorragique au cours de l'étude. Les épisodes les plus fréquents dans les deux groupes d'âge concernaient les articulations. Par ailleurs, 90 % des épisodes hémorragiques étaient légers ou modérés¹⁷² [Lentz *et al.*, 2013].

¹⁷² La gravité des épisodes hémorragiques n'est pas définie par les auteurs.

Tableau 9 Caractéristiques des études portant sur l'efficacité et l'innocuité de Zonovate^{MC}

ÉTUDES / RÉFÉRENCES	STATUT / PHASE	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTS	TRAITEMENTS
Guardian^{MC1} Lentz <i>et al.</i> , 2013 [Santagostino <i>et al.</i> , 2015]	Complétée / Phase III	<u>Primaire</u> : Incidence d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB) <u>Secondaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Consommation totale de Zonovate^{MC} par année et par patient; ▪ Nombre moyen de saignements, réponse hémostatique et paramètres d'innocuité 	150 adolescents ou adultes atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %); Sous-étude : 9 adolescents ou adultes atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %).	<u>Prophylaxie</u> (durée ≥ 75 jours d'exposition) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 à 50 UI/kg trois fois par semaine ou ▪ 20 à 40 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : Selon les besoins afin d'obtenir une activité supérieure à 0,5 UI/ml <u>Prophylaxie chirurgicale</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon les besoins pour avoir une récupération supérieure à 0,5 UI/ml
Guardian^{MC3} Kulkarni <i>et al.</i> , 2013	Complétée / Phase III	<u>Primaire</u> : Incidence d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB) et effets indésirables <u>Secondaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Consommation moyenne de Zonovate^{MC} par mois et par patient; ○ Taux annualisé d'hémorragies, réponse hémostatique et paramètres d'innocuité. 	63 enfants (< 12 ans) atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %)	<u>Prophylaxie</u> (durée ~ 60 jours d'exposition) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 25 à 60 UI/kg trois fois par semaine ou ▪ 20 à 50 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : Selon les besoins afin d'obtenir une activité minimale de 0,5 UI/ml
Guardian^{MC2} [Lentz <i>et al.</i> , 2016] [Santagostino <i>et al.</i> , 2015] [Lejniece <i>et al.</i> , 2017]	Complétée / Phase IIIb	Étude de prolongation des deux précédentes études	55 enfants d'âge pédiatrique, 23 adolescents et 135 adultes atteints d'hémophilie A grave (FVIII:C ≤ 1 %)	<u>Prophylaxie</u> ($\geq 110\ 000$ jours d'exposition) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 à 60 UI/kg trois fois par semaine, ▪ 40 à 60 UI deux fois par semaine ou ▪ 20 à 50 UI/kg tous les deux jours <u>Traitement des saignements aigus</u> : 20 à 200 UI/kg selon les besoins (dose préconisée de 20 à 50 UI/kg) <u>Prophylaxie chirurgicale</u> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon les besoins afin d'avoir une activité minimale de 0,5 UI/ml

Sources : [Novo Nordisk Canada inc., 2014b]

Abréviations : FVIII:C : activité du facteur VIII; kg : kilogramme; ml : millilitre.

La réponse hémostatique, évaluée par les patients selon une échelle subjective à quatre niveaux (réponse excellente, bonne, modérée, aucune)¹⁷³, a été jugée excellente ou bonne pour 81 % des épisodes hémorragiques. Au total, 446 épisodes hémorragiques (89 %) ont été traités avec une ou deux injections de Zonovate^{MC}. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par épisode hémorragique était de 45,6 UI/kg [Lentz *et al.*, 2013].

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est efficace pour le traitement des épisodes hémorragiques et la prophylaxie chez des adolescents et des adultes atteints d'hémophilie A grave [Lentz *et al.*, 2013].

Étude guardian^{MC}3 (enfants âgés de moins de 12 ans)

Cette étude multicentrique internationale, ouverte et non contrôlée visait à déterminer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité de Zonovate^{MC} chez 63 enfants de sexe masculin âgés de 0 à 11 ans (moyenne d'âge de 6,1 ± 2,9 ans), atteints d'hémophilie A grave et préalablement traités (plus de 50 jours d'exposition à un autre concentré de facteur VIII). Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La consommation moyenne de Zonovate^{MC} lors du traitement prophylactique était de 462 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 36,8 UI/kg. La majorité des patients (75 %) avait adopté un régime prophylactique à raison de trois perfusions de Zonovate^{MC} par semaine [Kulkarni *et al.*, 2013].

Le taux médian de saignements annualisé par patient était de 3,0 (EIQ de 8,5) et la moyenne estimée était de 5,3 (IC95 % : 3,9 à 7,3) épisode hémorragique/patient/an. Les taux de saignements annualisés sont présentés par groupe d'âge au tableau 10 [Kulkarni *et al.*, 2013].

Tableau 10 Taux de saignements annualisé des patients âgés de moins de 12 ans participant à l'étude guardian^{MC}3

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN) [*]		
	MOINS DE 6 ANS (n = 31)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 32)	TOTAL (n = 63)
Tout type de saignement			
Médiane (EIQ)	2,95 (6,14)	3,57 (8,68)	3,02 (8,50)
Moyenne estimée (IC95 %)	4,73 (3,06 à 7,30)	5,86 (3,76 à 9,13)	5,33 (3,90 à 7,28)
Par type de saignement			
Spontané			
Médiane (EIQ)	0,00 (0,00)	0,00 (2,94)	0,00 (2,53)
Moyenne estimée (IC95 %)	0,80 (0,43 à 1,49)	2,49 (1,20 à 5,17)	1,69 (0,94 à 3,03)

¹⁷³ Excellente : Soulagement soudain de la douleur et/ou amélioration évidente des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 heures suivant l'injection d'une seule dose de facteur VIII; Bonne : Soulagement manifeste de la douleur et/ou amélioration des signes objectifs d'hémorragie dans les 8 heures suivant l'injection d'une à deux doses de facteur VIII; Modérée : Effet bénéfique probable ou léger dans les 8 heures suivant la première injection de facteur VIII, suivie d'au moins une autre dose; Aucune : Pas d'amélioration ou aggravation des symptômes.

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN)*		
	MOINS DE 6 ANS (n = 31)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 32)	TOTAL (n = 63)
Par type de saignement			
Traumatique			
Médiane (EIQ)	1,90 (6,14)	2,70 (5,67)	2,53 (5,89)
Moyenne estimée (IC95 %)	3,93 (2,29 à 6,72)	3,21 (2,09 à 4,93)	3,55 (2,51 à 5,03)

Source : [Kulkarni et al., 2013]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; IC : intervalle de confiance; n = nombre de patients.

* Les taux annualisés de saignements ont été estimés selon un modèle de Poisson autorisant la surdispersion.

Au total, 126 épisodes hémorragiques ont été traités chez 41 patients (65 %) : 53 épisodes hémorragiques ont eu lieu chez les enfants âgés de 0 à 5 ans et 73 chez les plus âgés. De plus, 22 patients (35 %) (11 patients dans chaque groupe d'âge) n'ont expérimenté aucun épisode hémorragique au cours de l'étude. Soixante-sept pour cent (67 %) des épisodes hémorragiques étaient d'origine traumatique et 91,3 % étaient légers ou modérés. Les saignements les plus fréquents dans les deux groupes d'âge concernaient les articulations (47 %).

La réponse hémostatique a été jugée excellente ou bonne par les patients pour 92 % des épisodes hémorragiques. Par ailleurs, 120 des épisodes hémorragiques (95 %) ont été résolus avec succès suite à une ou deux perfusions de Zonovate^{MC}. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} par épisode hémorragique était de 54,2 UI/kg et n'était pas différente entre les deux groupes d'âge [Kulkarni et al., 2013].

Les auteurs ont mentionné que le taux annuel de saignements observé chez les enfants recevant un traitement prophylactique était similaire à celui rapporté pour d'autres produits de facteur VIII. Ils ont conclu que Zonovate^{MC} est efficace pour la prophylaxie et le traitement des saignements chez les enfants âgés de moins de 12 ans [Kulkarni et al., 2013].

Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités avec Zonovate^{MC} a été évaluée au cours des études guardian^{MC}1 et guardian^{MC}3 [Ozelo et al., 2015; Seremetis et al., 2015]. Selon les auteurs, les données indiquent que les patients atteints d'hémophilie A grave, plus particulièrement les jeunes adultes, ont connu une augmentation de leur qualité de vie lorsqu'ils sont passés d'un traitement sur demande à un traitement prophylactique [Seremetis et al., 2015].

8.2 Efficacité à long terme chez les enfants, les adolescents et les adultes

Les résultats intérimaires portant sur l'efficacité de la prévention et du traitement à long terme des épisodes hémorragiques avec Zonovate^{MC} chez 201 patients de l'étude guardian^{MC}2 ont fait l'objet d'une publication récente sous forme d'une lettre à l'éditeur [Lentz et al., 2016]. Sur les 201 patients inclus, 200 (99,5 %) ont reçu au moins une dose de Zonovate^{MC} et 68 (33,8 %) n'ont pas complété l'étude [Lentz et al., 2016]. Les objectifs primaires et secondaires de l'étude sont présentés au tableau 9.

La période cumulative de traitement avec Zonovate^{MC} comptabilisait 72 320 jours d'exposition, la moyenne étant de 361,6 jours d'exposition par patient. La majorité des patients a reçu un traitement prophylactique : en effet, seuls 2 patients (1 %) ont reçu un traitement exclusivement sur demande et quatre autres (2 %) sont passés d'un traitement sur demande à un traitement prophylactique ou vice versa [Lentz *et al.*, 2016]. La consommation moyenne de Zonovate^{MC} lors du traitement prophylactique était de 410 UI/kg/mois avec une dose moyenne de 32 UI/kg. Le taux annualisé médian de saignements par patient était de 1,56 [EIQ de 3,83] (moyenne de 2,78 saignements/patient/an (IC95 % : 2,36 à 3,29)). Les taux annualisés moyens et médians d'hémorragie étaient plus élevés chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans comparativement aux patients des autres groupes d'âge (voir le tableau 11) [Lentz *et al.*, 2016].

Tableau 11 Taux annualisé d'hémorragies chez des patients atteints d'hémophilie A grave recevant un traitement prophylactique avec Zonovate^{MC}

	TAUX ANNUALISÉ D'HÉMORRAGIES (HÉMORRAGIE/PATIENT/AN)				
	MOINS DE 6 ANS (n = 27)	6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 28)	12 ANS À 17 ANS (n = 23)	PLUS DE 18 ANS (n = 122)	TOTAL (n = 200)
Médiane (EIQ)	1,22 (4,27)	1,88 (4,75)	1,57 (4,00)	1,65 (3,47)	1,56 (3,83)
Moyenne estimée (IC95 %)	2,45 (1,56 à 3,85)	3,14 (2,24 à 4,40)	2,50 (1,59 à 3,93)	2,83 (2,25 à 3,56)	2,78 (2,36 à 3,29)

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

Abréviations : EIQ : écart interquartile; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n = nombre de patients.

Près de 40 % des patients recevant une prophylaxie avec Zonovate^{MC} n'ont jamais expérimenté d'épisodes hémorragiques spontanés. La plupart des épisodes hémorragiques qui ont eu lieu étaient spontanés (58 %), tout-s type de traitement confondu. Les autres épisodes hémorragiques étaient d'origine traumatique (4 2%). La plus grande proportion d'épisodes hémorragiques traumatiques (79 %) a eu lieu chez les enfants âgés de 6 ans à 11 ans, tandis que la proportion la plus faible (28 %) a été observée chez les adultes. La majorité des épisodes hémorragiques (89 %) étaient légers ou modérés. De plus, 76 % d'entre eux ont eu lieu au niveau des articulations et 44 % au niveau de sites articulaires ciblés (saignements à répétition) [Lentz *et al.*, 2016].

Les patients recevant un traitement sur demande ont subi des épisodes hémorragiques légers à modérés; 86 % d'entre eux étaient spontanés et 90 % ont eu lieu au niveau des articulations. Au total, 1 318 épisodes hémorragiques ont été observés chez 159/199 patients (79,9 %). Parmi eux, 1 245 épisodes hémorragiques se sont produits chez 155 des 197 patients recevant un traitement prophylactique et 73 ont eu lieu chez six patients recevant un traitement sur demande [Lentz *et al.*, 2016].

La réponse hémostatique concernant le traitement de l'ensemble des épisodes hémorragiques avec Zonovate^{MC} a été jugée excellente ou bonne dans 89,5 % des cas. De plus, 1 193 des épisodes hémorragiques (90,5 %) ont été traités suite à une ou deux infusions de Zonovate^{MC}. La réponse au traitement des épisodes hémorragiques qui ont eu

lieu chez des patients recevant un traitement sur demande a été jugée excellente (90,4 %) ou bonne (9,6 %) chez 100 % des patients. Les 73 épisodes hémorragiques ont été contrôlés avec une perfusion de Zonovate^{MC} [Lentz *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que les données préliminaires d'efficacité confirment celles obtenues précédemment et montrent que l'utilisation à long terme de Zonovate^{MC} est efficace chez les enfants, les adolescents et les adultes [Lentz *et al.*, 2016].

8.3 Efficacité hémostatique périopératoire

Les données sur l'efficacité de la prophylaxie périopératoire obtenues au cours des études guardian^{MC1}, guardian^{MC3} et guardian^{MC2} ont été publiées par Santagostino et ses collaborateurs [Santagostino *et al.*, 2015]. Au total, 41 chirurgies ont été réalisées chez 33 patients âgés de 4 ans à 59 ans, atteints d'hémophilie A grave et préalablement traités (au moins 50 jours d'exposition à un concentré de facteur VIII pour les enfants et au moins 150 jours d'exposition pour les adolescents et les adultes). La prophylaxie chirurgicale a été effectuée lors de 15 chirurgies majeures faites chez 13 patients et de 26 chirurgies mineures faites chez 21 patients¹⁷⁴.

La prophylaxie périopératoire était administrée soit par injection de bolus de Zonovate^{MC} soit par perfusion continue, à des doses correspondant au protocole clinique de chaque centre, avant et après la chirurgie. Après avoir reçu la dernière dose de Zonovate^{MC} reliée à la prise en charge chirurgicale, les patients reprenaient le traitement prophylactique qui avait été initié avant leur chirurgie (voir le tableau 9).

La réponse hémostatique, évaluée selon une échelle subjective à quatre niveaux¹⁷⁵, a été jugée excellente ou bonne pour 100 % des chirurgies évaluées (données manquantes pour une chirurgie). Il est à noter que trois patients ont néanmoins dû subir une transfusion de produit sanguin (cinq transfusions au total) lors de quatre chirurgies orthopédiques majeures. Pour deux de ces patients qui ont subi une arthroprothèse de la hanche, la perte de sang était de 1 000 ml [Santagostino *et al.*, 2015].

La consommation de Zonovate^{MC} le jour de la chirurgie variait de 27 UI/kg à 153 UI/kg. La consommation totale moyenne de facteur VIII était de 684 UI/kg (étendue : 219 UI/kg à 150 UI/kg) pour les chirurgies majeures et de 49,5 UI/kg (étendue : 22 UI/kg à 746 UI/kg) pour les chirurgies mineures.

Les auteurs ont conclu que la prophylaxie périopératoire avec Zonovate^{MC} est efficace chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Santagostino *et al.*, 2015].

8.4 Innocuité

Étude guardian^{MC1} (adolescents et adultes)

¹⁷⁴ Une chirurgie est considérée majeure lorsqu'au cours d'une procédure invasive, au moins une des situations suivantes se présente : ouverture d'une cavité corporelle; franchissement de la barrière mésenchymateuse; ouverture d'un plan fascial; résection d'un organe; atteinte d'une structure anatomique lors de l'opération. Une chirurgie mineure est une procédure invasive au cours de laquelle seuls la peau, les muqueuses ou les tissus connectifs superficiels sont manipulés.

¹⁷⁵ Excellent : réponse hémostatique au-dessus des attentes; Bonne : réponse conforme aux attentes; Modérée : réponse sous-optimale qui a cependant été maintenue sans apporter de changement au type de traitement; Aucune : saignement dû à une réponse thérapeutique insuffisante malgré l'administration d'une dose adéquate de concentré de facteur VIII et qui a nécessité un changement de type de traitement.

Au cours de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % était de 2,5 % [Lentz *et al.*, 2013].

Au total, 225 effets indésirables ont été observés chez 100 patients (67 %) (86 adultes et 14 adolescents). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient :

- des erreurs dans la dose de Zonovate^{MC} administrée (18 patients; 12 %);
- des céphalées (15 patients; 10 %);
- des nasopharyngites (12 patients; 8 %).

Par ailleurs, neuf effets indésirables graves ont été rapportés par sept patients (5 %) dont quatre survenus chez deux d'entre eux (hypertension, tachycardie sinusale et insomnie chez un patient et élévation du taux des enzymes hépatiques chez un autre patient) étaient possiblement reliés au traitement avec Zonovate^{MC} [Lentz *et al.*, 2013].

Il est à noter qu'une élévation des paramètres hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques chez trois patients et hyperbilirubinémie chez un patient) a été observée chez des patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C. Cette condition préexistante peut expliquer les valeurs anormales de la fonction hépatique. Aucun problème d'innocuité n'a été révélé par les examens physiques ou les tests de laboratoire [Lentz *et al.*, 2013].

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est bien toléré pour les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave [Lentz *et al.*, 2013].

Étude guardian^{MC}3 (enfants de moins de 12 ans)

Au cours de cette étude, aucun patient n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml). La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % pour un taux d'incidence de zéro était de 6,1 % [Kulkarni *et al.*, 2013].

Au total, 86 effets indésirables ont été rapportés chez 32 patients (50,8 %). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient légers ou modérés. Deux effets indésirables survenus chez un patient (1,6 %) (erreur de dose et contusion) étaient possiblement reliés au traitement avec Zonovate^{MC}. Par ailleurs, trois effets indésirables graves non reliés au traitement avec Zonovate^{MC} sont survenus chez trois patients (4,8 %) (une blessure des tissus mous, une gastro-entérite d'origine virale et une infection reliée à un dispositif médical). Aucun problème d'innocuité n'a été révélé par les examens physiques ou les tests de laboratoire.

Les auteurs ont conclu que Zonovate^{MC} est bien toléré pour les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave [Kulkarni *et al.*, 2013].

Étude de prolongation guardian^{MC}2

Les résultats de l'analyse finale des données sur l'innocuité de Zonovate^{MC} ont été présentés en février 2017, au congrès de l'European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) [Lejniece *et al.*, 2017].

Aucun des 213 patients inclus dans l'étude n'a développé d'inhibiteurs ($\geq 0,6$ UB/ml) (durée de suivi de plus de 6 ans) et aucune réaction d'hypersensibilité ou réaction allergique n'a eu lieu [Lejniece *et al.*, 2017].

Au total, 1 279 effets indésirables sont survenus chez 184 patients (86,4 %) à raison de 1,7 effet par année-patient d'exposition au Zonovate^{MC}. Parmi les effets indésirables graves, 49 sont survenus chez 41 patients (19,2 %). Seul un d'entre eux a été jugé possiblement relié au traitement avec Zonovate^{MC}. Il s'agit d'un infarctus du myocarde qui s'est produit chez un patient et qui a engendré des séquelles [Lejniece *et al.*, 2017]. Les auteurs ont conclu que l'utilisation à long terme de Zonovate^{MC} est bien tolérée chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Lejniece *et al.*, 2017].

Prophylaxie périopératoire

Les 33 (100 %) patients ont repris leur traitement prophylactique après leur chirurgie. Aucun effet thrombotique n'est survenu et aucun des patients n'a développé d'inhibiteurs pendant ou après la chirurgie. Au total, cinq effets indésirables légers ou modérés sont survenus chez cinq patients ayant subi une chirurgie majeure, mais aucun n'était relié au traitement avec Zonovate^{MC}, selon les investigateurs [Santagostino *et al.*, 2015].

Par ailleurs, un décès est survenu lors de l'étude guardian^{MC2}, suite à une chirurgie réalisée en urgence pour cause de blessure traumatique. Les auteurs indiquent que le décès a été jugé non relié au traitement avec Zonovate^{MC}. Notons que ce patient a été exclu de l'étude bien qu'il ait reçu la prophylaxie périopératoire, avant et jusqu'à son décès survenu 2 jours après la chirurgie [Santagostino *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu que la prophylaxie chirurgicale avec Zonovate^{MC} est bien tolérée chez des patients atteints d'hémophilie A grave [Santagostino *et al.*, 2015].

8.5 Autres considérations d'innocuité

Réactions d'hypersensibilité

Le produit Zonovate^{MC} contient des traces de protéines de hamster qui peuvent causer des réactions allergiques chez certains patients. Des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent également se produire, comme c'est le cas avec tout produit protéique injectable par voie intraveineuse [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Lors des essais cliniques, les patients qui ont présenté des allergies à Zonovate^{MC} ou à des produits reliés ont été exclus afin de ne pas les exposer (critères d'exclusion) [Novo Nordisk Canada inc., 2014b].

Anticorps neutralisants

La formation d'anticorps inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue du traitement de l'hémophilie A. Ce risque est plus élevé lors des 20 premiers jours d'exposition au facteur VIII et devient minime après 100 jours d'exposition [Novo Nordisk Canada inc., 2014a]. Une surveillance clinique et des dosages plasmatiques sont nécessaires afin de repérer l'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII (voir la [section 6.2](#)).

L'apparition d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII, d'anticorps dirigés contre des protéines ovariennes de hamster de Chine et des protéines murines a été surveillée lors des essais cliniques réalisés avec Zonovate^{MC}. Aucun patient n'a présenté d'inhibiteurs du facteur VIII. Un patient de 22 mois a développé des inhibiteurs transitoires (1,3 UB/ml) après 15 jours d'exposition au Zonovate^{MC}. Cependant, le second dosage réalisé après 20 jours d'exposition s'est révélé négatif. La récupération du facteur VIII *in vivo* était

normale et aucune manifestation clinique indésirable n'a été observée chez ce patient [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Par ailleurs, des anticorps anti-CHO ont été détectés chez 19 patients comme suit :

- avant le début du traitement avec Zonovate^{MC} (six patients);
- seulement après l'initiation du traitement (deux patients);
- tout au long de l'étude (six patients);
- seulement temporairement (deux patients);
- seulement au début et à la fin de l'étude (trois patients).

Aucun effet indésirable relié à la présence d'anticorps anti-CHO n'a été observé et aucun patient n'a présenté de nouveaux anticorps antimurins [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec Zonovate^{MC} [Novo Nordisk Canada inc., 2014a].

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Au cours des essais cliniques, une élévation des paramètres hépatiques possiblement reliée au traitement avec Zonovate^{MC} a été observée chez un patient et a été considérée comme un effet indésirable grave [Lentz *et al.*, 2013]. Par ailleurs, trois autres patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C ont également subi une élévation de leurs paramètres hépatiques jugée non reliée au traitement [Lentz *et al.*, 2013].

Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec

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

Héma-Québec et Santé Canada

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Zonovate^{MC} n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

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

Cinq facteurs VIII recombinants, Advate^{MC}, Eloctate^{MC}, Helixate^{MC} FS¹⁷⁶, Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Eloctate^{MC}, comme Advate^{MC}, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Eloctate^{MC} est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII humain dépourvu du domaine B et lié de façon covalente à la portion Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1) [Biogen Canada inc., 2016]. Zonovate^{MC} est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq^{MC} et Xyntha^{MC} sont dépourvus du domaine B, une portion du

¹⁷⁶ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 13.

Tableau 13 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate ^{MC} rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	12 ans à < 18 ans : 13,43* ≥ 18 ans : 14,69*	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures**
Eloctate ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada inc., 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et prévention des saignements; Prophylaxie périopératoire. 	< 6 ans : 12,3 [†] 6 ans à < 12 ans : 13,5 [†] 12 ans à < 18 ans : 16,0 [†] ≥ 15 ans : 19,0 [†]	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate ^{MC} rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants; Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	1 mois à < 2 ans : 8,67 [‡] 2 ans à < 12 ans : 10,22 [‡] 12 ans à < 16 ans : 12,00 [‡] ≥ 16 ans : 12,96 [‡]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate ^{MC} rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques; Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques; Prise en charge périopératoire. 	0 an à < 6 ans : 7,65 [§] 6 ans à < 12 ans : 8,02 [§] ≥ 12 ans : 10,69 [§]	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> Traitement et prévention des hémorragies; Prophylaxie régulière ou périopératoire. 	≥ 12 ans : 11,8	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq ^{MC} rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie et traitement des hémorragies. 	2 ans à 5 ans : 11,91 [¶] 6 ans à 12 ans : 13,08 [¶] ≥ 12 ans : 17,05 [¶]	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

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

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

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

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

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

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

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

** Température non spécifiée.

10 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

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

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

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

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec¹⁷⁷, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

11 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

Zonovate^{MC} semble être comparable aux autres concentrés de facteur VIII à courte action disponibles sur le marché.

¹⁷⁷ Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le Centre hospitalier affilié universitaire de Québec* et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.
Information tirée du site internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/santpub/sang.nsf/05c106b5deec3b34852566de004c8580/153efa88bd1ca31a85256eb3005ed271?OpenDocument> (consulté le 15 février 2017).

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

12 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Zonovate^{MC} - FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE RECOMBINANT À
DOMAINE B TRONQUÉ

La recommandation de l'INESSS – Dans le cas d'un produit comparateur déjà sur la Liste

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Demi-vie plus courte qui n'aurait cependant pas d'impact significatif sur la fréquence des injections;
- ✓ Certains avantages de stabilité et de conservation.

ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation de Zonovate^{MC}

FORCES	LIMITES
Étude NN7008-3522 de Martinowitz et ses collaborateurs [2011]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective internationale; ▪ Étude avec comparateur (devis croisé). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte et non contrôlée; ▪ Faible nombre de patients; ▪ Les données de trois (13 %) patients ont été exclues (valeurs aberrantes).
Étude guardian^{MC}1 de Lentz et ses collaborateurs [2013]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective, internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ 97 % des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 1,3 % des patients; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective; ▪ Données statistiques non présentées; ▪ Grande variation des taux de saignements; entre les pays; ▪ Patients avec une histoire d'inhibiteurs exclus.
Étude guardian^{MC}3 de Kulkarni et ses collaborateurs [2013]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective, internationale; ▪ 95 % des patients ont complété l'étude; ▪ Analyse en intention de traiter; ▪ Étude pédiatrique incluant des patients âgés de 1 an à 11 ans. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 3,1 % des patients; ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; cependant un patient a développé des inhibiteurs transitoires puis s'est retiré de l'étude; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude guardian^{MC}2 de Lentz et ses collaborateurs [2016]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective, internationale; ▪ Étude de prolongation à long terme des études guardian^{MC}1 et guardian^{MC}3; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur l'hémophilie; ▪ Patients provenant de presque tous les continents (sauf l'Afrique); ▪ Étude incluant des patients âgés de 6 mois et plus. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte, non contrôlée; ▪ Déviation du protocole chez 3 % des patients; ▪ 33,7 % des patients n'ont pas complété l'étude (trois patients pour effets indésirables, deux pour déviation du protocole, 12 correspondant aux critères des retrait et 51 pour d'autres raisons incluant le transfert vers d'autres essais cliniques, traitement avec un autre facteur

FORCES	LIMITES
	<p>VIII ou retrait de consentement);</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Population à faible risque de développer des inhibiteurs du facteur VIII; ▪ Analyse intérimaire des données d'efficacité clinique; ▪ Données d'efficacité rapportées par les patients selon une échelle subjective.
Étude de Santagostino et ses collaborateurs [2015]	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude prospective, internationale; ▪ Grand nombre de patients pour une étude sur la prophylaxie chirurgicale chez des hémophiles; ▪ Étude incluant des patients d'âge pédiatrique; ▪ Patients provenant de presque tous les continents (sauf l'Afrique). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Étude ouverte non contrôlée; ▪ Données d'efficacité rapportées par les chirurgiens et les hématologues selon une échelle subjective; ▪ Retrait de l'analyse des données d'un patient décédé après la chirurgie (décès non relié au traitement avec Zonovate^{MC}).

RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Biogen Canada inc. Monographie de produit: Eloctate, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Biogen Canada Inc.; 2016.
- 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.
- Ellgaard TW, Bindslev L, Kamstrup S. Evaluation of the virus clearance capacity and robustness of the manufacturing process for the recombinant factor VIII protein, turoctocog alfa. *Protein Expr Purif* 2017;129:94-100.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardianTM3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2013;19:698-705.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.
- Lejniece S, Martín-Salces M, Matytsina I, Korsholm L, E. S. Safety of turoctocog alfa for prevention and treatment of bleeds in patients with severe haemophilia A : final

- results from the guardian™2 trial. Paris, France : 10th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) 2017.
- Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M, et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardian() 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2016;22(5):e445-9.
- Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 2013;19(5):691-7.
- Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, Klamroth R, Misgav M, Morfini M, E S. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE) – an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011;17:854-9.
- NHF. MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada inc. Monographie de produit : Zonovate®, Facteur antihémophilique (recombinant à domaine B tronqué). Mississauga ON, : Novo Nordisk Canada inc.; 2014a.
- Novo Nordisk Canada inc. Résumé clinique sur Zonovate® (turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada inc.; 2014b.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Ozelo M, Meunier J, Hoxer CS, Slothuus U. Quality Of Life And Satisfaction Of Adults With Haemophilia A Switched To Prophylactic Treatment With Recombinant Factor VIII Turoctocog Alfa. *Haemophilia* 2015;21:67-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;
- Santagostino E, Lentz SR, Misgav M, Brand B, Chowdary P, Savic A, et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight(R)) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian clinical trials. *Haemophilia* 2015;21(1):34-40.

- Seremetis S, Kulkarni R, Regnault A, Santagostino E. Turoctocog alfa in the treatment of individuals with hemophilia A: review of quality of life data collected in Phase III trials. *Clinical Investigation* 2015;
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.
- Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegl W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie* 2012;32 Suppl 1:S29-38.