

Alphanate^{MC} – Maladie de von Willebrand

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

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

Alphanate^{MC} – Maladie de von Willebrand

Rédigé par

Carole Champion

Richard Bisaillon

Léon Nshimyumukiza

Avec la collaboration de

Sara Beha

Simon Bélanger

Coordination scientifique

Yannick Auclair

Sous la direction de

Michèle de Guise

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 25 juillet 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Carole Campion, Ph. D
Richard Bisaillon, Ph. D
Léon Nshimyumukiza, Ph. D

Collaborateurs internes

Sara Beha, M. Sc.
Simon Bélanger, M. Sc, M.B.A.

Coordonnateur scientifique

Yannick Auclair, Ph. D

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Carole Saint-Père, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85077-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Alphanate^{MC} – Maladie de von Willebrand. Rapport rédigé par Carole Campion, Richard Bisaillon et Léon Nshimyumukiza. Québec, Qc : INESSS; 2019. 31 p.

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

Groupe d'experts sur les produits du système du sang

M^{me} Suzanne Deschênes-Dion

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

D^{re} Marianne Lavoie

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

D^{re} Anne-Sophie Lemay

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

M^{me} Marie-Pier Rioux

Chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec-Université Laval –
Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Benjamin Rioux-Massé

Hématologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame

D^r Georges-Étienne Rivard

Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

Autres experts consultés

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

D^r Jean St-Louis, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital
Maisonnette-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine,
Université de Montréal

D^{re} Cloutier a également participé aux travaux du Groupe d'experts sur les produits du
système du sang, à titre d'invitée.

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Membre citoyen

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

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

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

D^r George-Étienne Rivard s'est impliqué comme chercheur principal dans un essai clinique portant sur le produit Alphanate^{MC} dont les résultats ont été publiés en 2008.

D^r Jean St-Louis :

- a reçu des fonds de recherche (projet approuvé par le comité d'éthique de la recherche des institutions concernées) de la part des compagnies Sanofi et Shire (Takeda). Il s'agissait de fonds d'opération et non de rémunération personnelle.
- a siégé au sein de comités consultatifs et agi en tant que consultants pour les compagnies suivantes : NovoNordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda).
- a été conférencier invité pour les compagnies suivantes : NovoNordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda).

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
GLOSSAIRE.....	VIII
1. Mandat.....	1
2. Méthodologie.....	2
2.1. Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2. Données issues du processus de consultation.....	2
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3. Besoin de santé.....	3
3.1. La maladie de von Willebrand.....	3
3.1.1. Portrait de la maladie.....	3
3.1.2. Diagnostic et types de la maladie de vW.....	3
3.2. Prise en charge de la maladie de vW.....	4
3.2.1. Options thérapeutiques courantes.....	4
3.2.2. Contexte québécois.....	6
3.3. Besoin non comblé.....	8
4. Description du produit alphanate ^{MC}	9
4.1. Mode d'action.....	9
4.2. Avis des agences réglementaires.....	10
5. Volet thérapeutique – Alphanate ^{MC}	12
5.1. Résultats de la recherche documentaire – Alphanate ^{MC}	12
5.2. Étude ATC 93-01.....	12
5.2.1. Description de l'étude ATC 93-01.....	12
5.2.2. Résultats de l'étude ATC 93-01.....	13
5.3. Étude IG-405.....	16
5.3.1. Description de l'étude IG-405.....	16
5.3.2. Résultats de l'étude IG-405.....	17
5.4. Innocuité d'Alphanate ^{MC}	18
5.5. Produits comparateurs : Humate- ^{PMC} , Wilate ^{MC}	19
5.5.1. Résultats de la recherche documentaire pour Humate- ^{PMC} et Wilate ^{MC}	19
5.5.2. Résultats d'efficacité de Humate- ^{PMC} et Wilate ^{MC}	21
5.5.3. Résultats d'innocuité de Humate- ^{PMC} et Wilate ^{MC}	21
6. Appréciation de la valeur thérapeutique.....	25
6.1. Études cliniques.....	25

6.1.1. Efficacité.....	25
6.1.2. Innocuité.....	25
6.2. Besoin de santé.....	26
6.3. Perspective des experts	26
RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU CSEMI.....	28
RECOMMANDATIONS DE L'INESSS	29
RÉFÉRENCES	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2.	Caractéristiques cliniques et moléculaires des types de maladie de vW	4
Tableau 3.	Principales caractéristiques des options thérapeutiques courantes	5
Tableau 4.	Indications reconnues par Santé Canada des deux concentrés de FvW/FVIII sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	7
Tableau 5.	Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et d'Europe	11
Tableau 6.	Conception de l'étude ATC 93-01	13
Tableau 7.	Paramètres pharmacocinétiques d'Alphanate ^{MC} (étude ATC 93-01).....	14
Tableau 8.	Détail du traitement en fonction du type de vW pour les épisodes de saignement (étude ATC 93-01).....	15
Tableau 9.	Détail du traitement pour la prophylaxie périopératoire (étude ATC 93-01)	16
Tableau 10.	Détail du traitement en fonction du type de vW pour la prophylaxie périopératoire (étude IG-405)	18
Tableau 11.	Événements indésirables possiblement, probablement ou assurément liés à l'injection de A-SD ou A-SD/HT dans l'étude ATC 93-01 [Health Canada, 2017]	18
Tableau 12.	Informations relatives aux concentrés de FvW/FVIII, Humate-P ^{MC} et Wilate ^{MC} , inscrits sur la <i>liste des produits du système de sang du Québec</i> et du produit en évaluation Alphanate ^{MC}	20
Tableau 13.	Résumé des résultats principaux d'efficacité et d'innocuité de Humate-P ^{MC} , Wilate ^{MC} et Alphanate ^{MC} issus des études cliniques sélectionnées.....	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Schéma thérapeutique pour la maladie de vW.....	6
Figure 2.	Proportion des patients atteints de vW au Québec et leur traitement associé.....	8
Figure 3.	Rôle du complexe FvW/FVIII dans l'hémostase primaire et secondaire	9

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Alphanate^{MC}, un concentré de FvW/FVIII par injection intraveineuse pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand (vW), lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée. Alphanate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la maladie de vW (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure.

Démarche d'évaluation

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

Besoin de santé

La maladie de vW est le trouble de la coagulation héréditaire le plus répandu et est caractérisée par un déficit primaire en facteur de vW (FvW) associé ou non à un déficit secondaire en FVIII. La maladie est classée en types 1, 2 et 3, basés sur les niveaux réduits du FvW et de son activité fonctionnelle. La localisation et la sévérité des saignements varient beaucoup selon les types de la maladie de vW. Les saignements peuvent être muco-cutanés, internes ou affectant les tissus profonds comme les articulations et les muscles et entraîner des destructions tissulaires ou des séquelles permanentes.

La prise en charge est basée sur la normalisation du FvW et du FVIII dans le cas d'épisodes de saignement, de prophylaxie périopératoire et de prophylaxie à long terme. Le traitement de première ligne au Québec consiste en une administration par voie intraveineuse d'un analogue de l'hormone antidiurétique, la DDAVP^{MC}, qui est généralement utilisée dans les cas de saignements légers à modérés. Dans les cas de vW plus sévères ou pour lesquels la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée, une thérapie de remplacement utilisant un concentré plasmatique de FvW/FVIII est administrée par voie intraveineuse.

Au Québec, on estime qu'environ 600 patients seraient atteints de la maladie de vW selon la distribution suivante : 540 de type 1, 40 de type 2 et 20 de type 3. Les patients répondent généralement tous à la DDAVP^{MC}; sinon, le concentré plasmatique Humate-P^{MC}, inscrit sur la *Liste des produits du système du sang*, traite efficacement tous les types de saignements. Wilate^{MC} est un autre concentré de FvW/FVIII inscrit sur la *Liste des produits du système du sang*, mais n'est présentement pas distribué.

Résultats

Efficacité

Deux études cliniques ont été retenues : une étude pivot prospective et une étude rétrospective. ■■■ des épisodes de saignement (■■■ %) de l'étude pivot ont été complètement maîtrisés suite à une ou deux injections d'Alphanate^{MC}, et ce, sans utilisation de cryoprécipités, d'injection d'autres concentrés de FvW/FVIII ou de plaquettes. En prévention des saignements dans un contexte chirurgical ou de procédures invasives, ■■■ des interventions de l'étude pivot (■■■ %) n'ont pas généré de pertes de sang de plus de 1,5 fois la valeur prédite, tandis que 93,5 % des chirurgies de l'étude rétrospective ont eu une réponse hémostatique jugée « excellente/bonne ». Sur un total de 132 procédures évaluées (résultats de l'étude pivot et de l'étude rétrospective combinées), ■■■ chirurgies ou procédures invasives ont une réponse clinique en deçà des attentes et ont nécessité à quelques reprises des transfusions sanguines pour parvenir à l'hémostase. Un total de 18 patients pédiatriques a été évalué dans l'étude pivot et, selon Santé Canada, les résultats observés ont été comparables à ceux des patients non pédiatriques

Qualité de la preuve : très faible

Innocuité

Aucun événement indésirable sérieux, de décès ou d'arrêt de l'étude lié au traitement n'a été observé dans les deux études évaluées. La population pédiatrique évaluée est jugée restreinte et devrait être étudiée à plus grande échelle.

Qualité de la preuve : très faible

Qualité de vie

Aucune étude évaluant l'impact d'Alphanate^{MC} sur la qualité de vie n'a été repérée.

Valeur thérapeutique

En considérant les résultats cliniques disponibles et en l'absence d'étude comparative, les experts consultés sont d'avis qu'Alphanate^{MC} aurait une efficacité clinique équivalente aux concentrés Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}. La majorité des experts soutiennent cependant que la restriction de l'indication d'Alphanate^{MC} par Santé Canada aux cas de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital est un handicap majeur, ces besoins étant déjà comblés par la DDAVP^{MC}. La mise en marché d'Alphanate^{MC} s'inscrit donc dans un contexte où Humate-P^{MC} comble déjà tous les besoins de traitement de la maladie de vW, lorsque la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée, et ce, dans une grande variété de scénarios cliniques. Le Groupe d'experts sur les produits du système du sang a conclu que, bien qu'Alphanate^{MC} ait un profil clinique potentiellement similaire à Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle au Québec.

Délibération Alphanate^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) n'ont pas reconnu, et ce de façon unanime, la valeur thérapeutique d'Alphanate^{MC} pour l'indication émise par Santé Canada :

Prévention et traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée.

Conséquemment, les membres du comité ont été unanimement d'avis de ne pas ajouter le traitement Alphanate^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang* du Québec.

Motif de la position unanime

- Malgré la présence du produit sur le marché depuis plusieurs années, les données cliniques demeurent limitées et de faible qualité.
- Aucune étude comparative ne permet de comparer Alphanate^{MC} aux autres concentrés de FvW/FVIII, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}. En se basant sur les études disponibles, les comparateurs présentent une efficacité hémostatique [REDACTED] [REDACTED] Alphanate^{MC} pour le traitement à la demande et comparable pour la prophylaxie périopératoire.
- Considérant la restriction de l'indication émise par Santé Canada, Alphanate^{MC} cible une population très limitée et s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge thérapeutique est déjà majoritairement comblée par la desmopressine (DDAVP^{MC}) ou par Humate-P^{MC}, qui couvre une grande variété de scénarios cliniques.
- Il est difficile de justifier la place de ce produit au sein de l'arsenal thérapeutique disponible actuellement pour les patients atteints de la maladie de von Willebrand.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne considère pas pertinent l'ajout d'Alphanate^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée.

L'indication du produit est trop restreinte pour lui conférer une place dans la stratégie thérapeutique actuelle au Québec.

SUMMARY

Alphanate™ - von Willebrand disease

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) carried out an evaluation of Alphanate™, an intravenously injected vWF/FVIII concentrate for the prevention and treatment of mild and/or non-life-threatening bleeding episodes or surgical bleeding in adults and pediatric patients with von Willebrand disease (vWD), when desmopressin (DDAVP™) is known or suspected to be either ineffective or contraindicated. Alphanate™ is not indicated for patients with severe vWD (type 3) undergoing major surgery.

Evaluation process

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of Alphanate™. Experiential and contextual data from expert consultations are presented as well.

Health need

vWD is the most common hereditary bleeding disorder. It is characterized by a primary deficiency of vW factor (vWF) with or without a secondary deficiency of FVIII. The disease is classified into types 1, 2 and 3, based on the reduced levels and functional activity of vWF. The location and severity of the bleeding varies considerably according to the type of vWD. The bleeding can be mucocutaneous or affect deep tissues, such as joints and muscles, and can lead to tissue destruction or permanent sequelae.

Management is based on the normalization of vWF and FVIII during bleeding episodes, perioperative prophylaxis and long-term prophylaxis. In Québec, first-line treatment consists of the intravenous administration of an analogue of the antidiuretic hormone vasopressin, DDAVP™, which is generally used to prevent or treat mild to moderate bleeding. In cases of more severe vWD, or when DDAVP™ is ineffective or contraindicated, replacement therapy with a vWF/FVIII plasma concentrate is administered intravenously.

In Québec, it is estimated that approximately 600 patients have vWD, with the following breakdown: 540 type 1, 40 type 2 and 20 type 3. Most patients respond to DDAVP™. Otherwise, the plasma-derived vWF/FVIII concentrate Humate-P™, which is on the *Liste des produits du système du sang du Québec*, effectively treats all types of bleeding. Wilate™ is another vWF/FVIII concentrate figuring on this list, but it is not currently distributed.

Results

Efficacy

Two clinical studies were selected: a prospective pivotal study and a retrospective study. ■■■ of the bleeding episodes (■■■%) in the pivotal study were completely controlled with one or two injections of Alphanate™, in the absence of use of cryoprecipitates, alternate vWF/FVIII concentrate, or platelet infusion. In the prevention of bleeding in a surgical or invasive procedure context, ■■■ of surgical procedures (■■■%) in the pivotal study did not generate intraoperative blood loss greater than 1.5 times the predicted value, and 93.5% of surgeries in the retrospective study had a hemostatic response rated as "excellent/good". Out of 132 evaluated procedures (combined results of the pivotal and the retrospective study), ■■■ surgeries/invasive procedures had a clinical response below expectations and required blood transfusions in some cases to achieve hemostasis. A total of 18 pediatric patients were evaluated in the pivotal study. According to Health Canada, the observed results were comparable to those for adult patients.

Quality of evidence: very low

Safety

No serious treatment-related adverse events, deaths or study discontinuations were observed in the two studies evaluated. The pediatric population evaluated is considered small. A larger pediatric population should be studied.

Quality of evidence: very low

Quality of life

No study evaluating the impact of Alphanate™ on quality of life was identified.

Therapeutic value

Given the available clinical results, and in the absence of comparative studies, the experts consulted believe that Alphanate™ has a clinical efficacy equivalent to that of the other plasma-derived products Humate-P™ and Wilate™. However, most of these experts maintain that the restriction of Alphanate™ to cases of minor or non-life-threatening bleeding imposed by Health Canada, is a major handicap, as these needs are already being met with DDAVP™. Alphanate™ is therefore being marketed in a context where Humate-P™ is already meeting all the needs in the management of vWD when DDAVP™ is ineffective or contraindicated, and this, in a wide range of clinical scenarios. The Groupe d'experts sur les produits du système du sang concluded that, although Alphanate™ has a potentially similar clinical profile to Humate-P™ and Wilate™, there is no role for it in the current therapeutic strategy in Québec.

Deliberation concerning Alphanate™

The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) did not, unanimously, recognize the therapeutic value of Alphanate™ for the indication issued by Health Canada:

Prevention and treatment of mild and/or non-life-threatening bleeding episodes or surgical bleeding in adult and pediatric patients with von Willebrand disease, when desmopressin (DDAVP™) is known or suspected to be either ineffective or contraindicated.

Consequently, the committee's members were unanimously of the opinion that Alphanate™ should not be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec*.

Reason for the unanimous position

- Despite the fact that this product has been on the market for several years, the clinical data are limited and of poor quality.
- There are no comparative studies comparing Alphanate™ with the other vWF/FVIII concentrates, Humate-P™ and Wilate™. Based on the available studies, the comparators have █████ hemostatic efficacy █████ Alphanate™ for on-demand treatment and comparable hemostatic efficacy for perioperative prophylaxis.
- Given Health Canada's restriction on the indication, Alphanate™ is intended for a very limited population at a time when, in Québec, therapeutic management is already being done mostly with desmopressin (DDAVP™) or Humate-P™, which covers a wide range of clinical scenarios.
- It is difficult to justify a role for this product in the therapeutic arsenal currently available for patients with von Willebrand disease.

INESSS's recommendation

In the light of the available data, INESSS does not consider it relevant to add Alphanate™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the prevention and treatment of mild and/or non-life-threatening bleeding episodes or surgical bleeding in adults and pediatric patients with von Willebrand disease, when desmopressin (DDAVP™) is known or suspected to be either ineffective or contraindicated.

The indication for Alphanate™ is too limited to grant it a role in the current therapeutic strategy in Québec.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A-SD	Alphanate-solvant/détergent
A-SD/HT	Alphanate-solvant/détergent/ <i>heat treatment</i> (traitement par la chaleur)
c.-à-d.	C'est-à-dire
DDAVP	1-desamino-8-D-arginine vasopressine (desmopressine)
dL	Décilitre
ÉI	Événement indésirable
EMA	European Medicines Agency (Europe)
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FVIII	Facteur antihémophilique (facteur 8)
FVIII :C	Facteur antihémophilique : activité procoagulante
FvW	Facteur de von Willebrand
FvW :Ag	Facteur de von Willebrand : antigène
FvW :RCo	Facteur de von Willebrand : activité cofacteur de la ristocétine
h	Heure
HT	Heat treatment (traitement par la chaleur)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
i.v.	Voie d'administration intraveineuse
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramme
mL	Millilitre
MHPM	Multimères de haut poids moléculaire
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SD	Solvant/détergent
UI	Unité internationale
vW	von Willebrand

GLOSSAIRE

Angiodysplasie

Les lésions angiodysplasiques sont caractérisées par la formation d'un nouveau réseau vasculaire d'une architecture anormale ayant une paroi mince et fragile, très perméable et susceptible de rompre fréquemment. Elles représentent des complications rares, mais sévères et difficiles à traiter, de la maladie de vW de type 3 et, parfois, de type 2 [Franchini et Mannucci, 2014].

Ecchymose

Un bleu, ou une ecchymose, est une collection de sang survenant après un traumatisme, localisée sous la peau, et formant une sorte de tache visible à l'œil nu¹.

Hématome

Un hématome définit une collection de sang qui s'est enkysté (isolé par l'intermédiaire d'une membrane plus ou moins épaisse). Cette collection apparaît soit dans un organe, soit dans un tissu (rassemblement de cellules) et généralement à la suite d'une hémorragie¹.

Hémostase

L'hémostase désigne l'arrêt d'une hémorragie, survenant spontanément ou grâce à l'utilisation d'un procédé hémostatique thérapeutique (médicament, geste, intervention chirurgicale, etc.)¹.

Ménorragie

Les ménorragies sont des règles trop importantes, qu'il s'agisse de la quantité de sang émise ou de la durée des menstruations¹.

Tachyphylaxie

Dans le cas de la maladie de vW, diminution de l'efficacité d'un traitement (p. ex. DDAVP^{MC}) par épuisement des stocks endogènes du FvW.

Thrombose

Une thrombose est un caillot de sang qui se forme dans une veine (thrombose veineuse) ou une artère (thrombose artérielle)².

Thrombus

Caillot de sang obstruant un vaisseau sanguin¹.

Unité Bethesda

Une mesure de l'activité de l'inhibiteur : la quantité d'inhibiteur qui inactive 50 % ou de 0,5 unité d'un facteur de coagulation au cours de la période d'incubation³.

¹ Vulgaris Médical [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/> (consulté le 5 décembre 2018).

² Futura Santé [site Web]. Disponible à : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thrombose-2857/> (consulté le 5 décembre 2018).

³ Dictionnaire Santé [site Web]. Disponible à : <http://www.dictionnaire-sante.com/definition-unite-de-bethesda> (consulté le 3 juillet 2019).

1. MANDAT

Le fabricant, Grifols Canada Ltd, a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Alphanate^{MC} indiqué pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand (vW), lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

L'INESSS a procédé à l'évaluation d'Alphanate^{MC} et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout potentiel sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, sont déjà inscrits à cette liste, mais n'ont préalablement pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Les études cliniques liées à ces deux produits seront abordées dans cet avis. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées dans le tableau 1.

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

Fabricant	Grifols Canada Ltd
Marque de commerce	Alphanate ^{MC}
Ingrédient actif	Complexe de facteur antihémophilique (VIII)/facteur de von Willebrand (humain)
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée et diluant pour reconstitution et perfusion intraveineuse
Teneurs, UI FVIII / UI FvW	250 / 300 (reconstitué avec 5 ml de diluant) 500 / 600 (reconstitué avec 5 ml de diluant) 1000 / 1200 (reconstitué avec 10 ml de diluant) 1500 / 1800 (reconstitué avec 10 ml de diluant) 2000 / 2400 (reconstitué avec 10 ml de diluant)
Posologie	Traitement des épisodes de saignement, dose initiale et suivante(s) : 40-60 UI/kg Prophylaxie périopératoire, 1 heure avant chirurgie : 60-75 UI/kg Traitement postopératoire : 40-60 UI/kg La posologie et la durée du traitement dépendent de la gravité du déficit en FvW, de l'emplacement et de l'étendue du saignement ainsi que de l'état du patient
Date de l'Avis de conformité – Santé Canada	11 mai 2018
Indication reconnue par Santé Canada	Pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP ^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée. Il n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la maladie de vW (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure.
Indication demandée à l'INESSS	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
Liste(s) pour laquelle la demande est faite	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans la monographie figure dans l'annexe A.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Démarche d'évaluation

2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire pour les dimensions thérapeutique et économique afin de compléter l'information soumise par le fabricant et critères de sélection des études (annexe B);
- Évaluation de la qualité des études cliniques, extraction des données et appréciation de la preuve (annexe C, D et E);
- Synthèse narrative des données;

2.1.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - de consultations auprès d'experts du milieu
 - d'un comité consultatif (groupe d'experts sur les produits du système du sang);

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

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis, avec la liste des membres des comités.

Les conflits d'intérêts et de rôles déclarés par les membres des comités ont été évalués et jugés indirects à l'objet d'évaluation, et n'empêchent donc pas leur participation. Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOIN DE SANTÉ

3.1. La maladie de von Willebrand

3.1.1. Portrait de la maladie

La maladie de von Willebrand (vW) est le trouble de la coagulation héréditaire le plus répandu avec une prévalence estimée à 1 cas pour 10 000 personnes [NHLBI, 2007]. Les manifestations cliniques de la maladie sont principalement des saignements de type muco-cutanés tels que des saignements du nez ou de la cavité buccale, des hématomes, des ecchymoses ou des ménorragies. La majorité des patients ont des saignements après une chirurgie ou une procédure dentaire.

Parmi les complications sérieuses et parfois fatales associées à cette maladie figurent les saignements qui affectent la tête (hémorragie cérébrale), le cou, le thorax (saignement pulmonaire) ou l'abdomen (saignements gastro-intestinaux), en particulier si le saignement est interne donc non détectable rapidement. Le risque de saignements est élevé chez les femmes atteintes de la maladie de vW sévère au troisième trimestre de grossesse et *post-partum*, mais aussi chez les nouveau-nés, au niveau du cordon ombilical ou lors de la circoncision. Les femmes atteintes de vW ont fréquemment des ménorragies, qui affectent grandement leur qualité de vie et qui peuvent mener à une anémie ferriprive nécessitant une transfusion sanguine ou à une hystérectomie lorsque ces saignements sont incontrôlés [Heijdra *et al.*, 2017; Djukic *et al.*, 2016]. Les saignements musculaires et articulaires sont rares, mais restent inquiétants étant donné qu'ils peuvent survenir sans traumatisme préalable. Ils sont très douloureux et peuvent entraîner des destructions tissulaires, des séquelles articulaires permanentes, et de l'arthrite chronique lorsque les saignements ne sont pas traités rapidement [Calmette et Clauser, 2018; Leebeek et Eikenboom, 2016].

Les sujets atteints de vW peuvent souffrir de saignement gastro-intestinal récurrent associé aux angiodysplasies. L'angiodysplasie se développe plus communément chez les sujets d'âge moyen (vers 60 ans) ou âgés et nécessite une longue hospitalisation avec plusieurs semaines de traitement. Les patients atteints de la forme sévère de vW (type 3 et certains types 2) seraient plus sujets aux angiodysplasies [Franchini et Mannucci, 2013; Lenting *et al.*, 2012; Starke *et al.*, 2011].

3.1.2. Diagnostic et types de la maladie de vW

La maladie de vW est caractérisée par une anomalie génétique du facteur de vW (FvW) qui est transmise de façon autosomale dominante pour les types 1, 2A, 2B et 2M et récessive pour les types 2N et 3. La maladie de vW peut être, dans de rares cas, non héréditaire et acquise par différents mécanismes qui conduisent à une dégradation ou une élimination rapide du FvW [Calmette et Clauser, 2018; Leebeek et Eikenboom, 2016; Nichols *et al.*, 2008].

Les tests de dépistage pour le diagnostic et le classement de la maladie doivent inclure la mesure des niveaux (FvW :Ag) et de l'activité fonctionnelle (FvW :RCo) du FvW, mais aussi du facteur antihémophilique A (FVIII), dont les niveaux peuvent être affectés indirectement par le déficit en FvW (tableau 1) [Ng *et al.*, 2015; Castaman *et al.*, 2013; Nichols *et al.*, 2008]. Le taux plasmatique normal du FvW se situe généralement entre 50 et 150 UI/dL [Leebeek et Eikenboom, 2016]. Le diagnostic est définitif pour des valeurs inférieures à 30 UI/dL, mais certains patients de type 1 ou 2 ont des niveaux de FvW :RCo et/ou FvW :Ag entre 30 et 50 UI/dL. C'est pourquoi, au sein d'un même type, la maladie peut être d'intensité légère, modérée ou sévère. La société internationale de thrombose et de l'hémostase (SITH) ne spécifie pas de valeur seuil [Leebeek et Susen, 2018; Ng *et al.*, 2015].

La localisation et la sévérité des saignements, très variables selon les types de la maladie de vW, sont liées au degré de déficit primaire en FvW associé ou non au déficit secondaire en FVIII. Un déficit en FvW seul entrainera principalement des saignements muco-cutanés alors qu'un double déficit en FvW et en FVIII causera des saignements plus sévères, particulièrement au niveau des tissus profonds comme les articulations et les muscles [Castaman et Linari, 2017].

Tableau 2. Caractéristiques cliniques et moléculaires des types de maladie de vW

Patients vW (%)	Type	Description	FvW :RCo (UI/dL)	FvW :Ag (UI/dL)	FVIII (UI/dL)
70-80	1	Déficit quantitatif partiel du FvW	< 30 ¹	< 30 ¹	↓ ou normal
20	2	Déficit qualitatif de FvW (dysfonctionnel)			
	2A	Réduction de l'adhésion du FvW aux plaquettes	< 30 ¹	< 30-200 ¹	↓ ou normal
	2B	Augmentation de l'adhésion du FvW aux plaquettes, inhibant l'adhésion au site lésé	< 30 ¹	< 30-200 ¹	↓ ou normal
	2M	Défaut spécifique de l'interaction du FvW aux plaquettes	< 30 ¹	< 30-200 ¹	↓ ou normal
	2N	Défaut spécifique de l'interaction du FvW au FVIII Faible niveau de FVIII circulants	30-200	30-200	↓↓
<5	3	Défaut quantitatif sévère du FvW Réduction ou absence de FVIII	< 3	< 3	↓↓↓ (< 10)

¹ Pour la majorité des patients de type 2A, 2B ou 2M, FvW :Ag est < 50 UI/dL. *Données issues des lignes directrices de la Société canadienne de l'hémophilie (SCH) [2018] et du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [2007].*
Abréviations: **FvW :RCo** : Mesure qualitative de la fonction du FvW, c'est-à-dire sa capacité d'adhésion aux plaquettes en présence de ristocétine. Cet antibiotique se lie au FvW et à la GP1b des plaquettes induisant une agglutination des plaquettes dépendante du FvW. Cette mesure permet aussi d'estimer les pertes en MHPM du FvW, associées à une baisse d'efficacité hémostatique; **FvW :Ag** : Mesure quantitative des niveaux plasmatiques totaux du FvW; **FVIII** : Facteur VIII.

3.2. Prise en charge de la maladie de vW

3.2.1. Options thérapeutiques courantes

Les traitements de la maladie de vW sont basés sur la normalisation du FvW et du FVIII dans le cas d'épisodes de saignement, de prophylaxie périopératoire et de prophylaxie long terme. Par conséquent, les traitements utilisés dépendent du niveau de base du facteur FvW du patient et du type de la chirurgie/procédure. La desmopressine (ou

DDAVP^{MC}) et les concentrés de FvW/FVIII sont les principaux traitements utilisés pour corriger le déficit en FvW.

Pour la majorité des patients, la première ligne de traitement est la DDAVP^{MC} (tableau 2). Lors du diagnostic de la maladie, une prise de sang est effectuée pour estimer le taux de base du FvW du patient. Dans le cas où le FvW est détectable, mais faible (< 50 UI/dL), un test de réponse à la DDAVP^{MC} est effectué. Pour les patients qui ont des taux de base en FvW très faibles ou non détectables (cas sévères de vW, type 3) ou pour lesquels la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée, la deuxième ligne de traitement est les concentrés de FvW/FVIII (tableau 3). Ceux-ci sont aussi utilisés pour les cas de chirurgies majeures et de prophylaxie long terme qui demandent plus que 3-4 doses de DDAVP^{MC} [Keesler et Flood, 2018; Leebeek et Eikenboom, 2016; Castaman *et al.*, 2013]. Finalement, les antifibrinolytiques peuvent être utilisés en traitement d'épisodes de saignement mineurs, en particulier de type muqueux. Ils sont souvent couplés à la DDAVP^{MC} ou aux concentrés. Les hormones (œstrogènes) sont très rarement utilisées pour les traitements d'épisodes de saignement en dehors des ménorragies [Leebeek et Eikenboom, 2016].

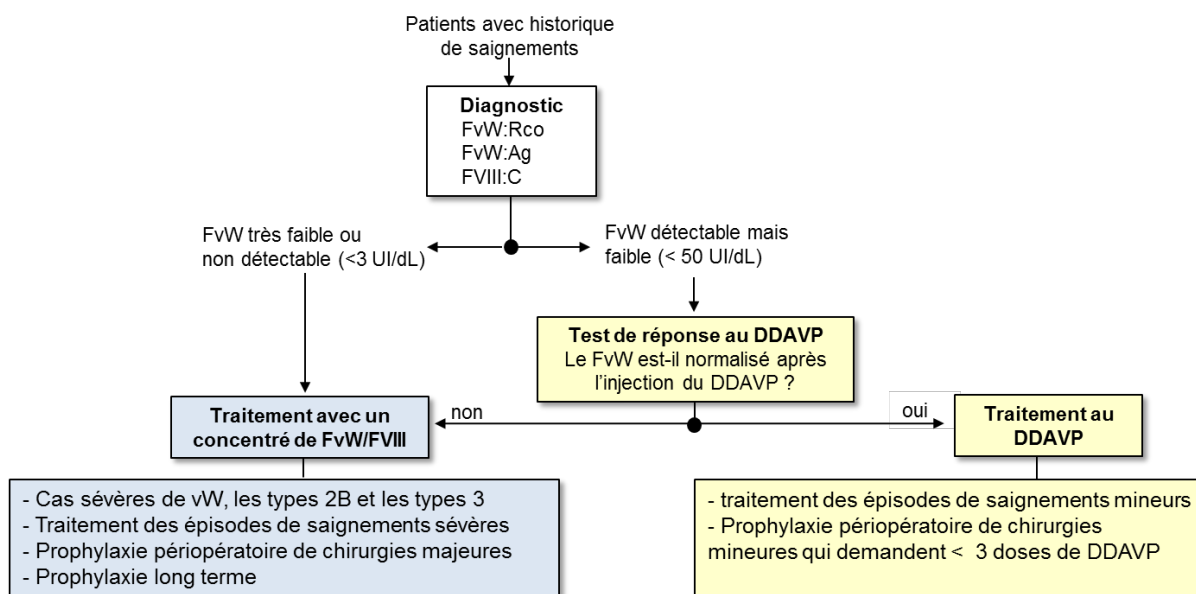
Tableau 3. Principales caractéristiques des options thérapeutiques courantes

	DDAVP^{MC}	Concentrés de FvW/FVIII
Description	Analogue de l'hormone antidiurétique	Complexe de FvW/FVIII issus du plasma
Action	Déclenche la libération endogène du FvW stocké dans les cellules endothéliales et les plaquettes	Thérapie de remplacement : apport exogène de FvW couplés aux FVIII
Limite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inefficace si les taux de base du FvW sont trop bas ou si déficit qualitatif du FvW (type 2) ▪ Risque de tachyphylaxie si plus de 3-4 injections 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Concentration variable des MHPM. ▪ Issus du plasma ▪ Personnalisation du traitement difficile. Certains patients qui n'ont pas de déficit en FVIII peuvent être sujets à la thromboembolie veineuse.
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cas les moins sévères et les chirurgies mineures qui ne demandent pas plus que 3-4 doses de DDAVP^{MC} : <ul style="list-style-type: none"> - 80 % des patients de type 1 - 30 % des patients de type 2 (occasionnellement efficace pour les patients de type 2N et 2A, avec précaution pour les patients de type 2B) 	Utilisés si la DDAVP ^{MC} est contre-indiquée (type 2B) ou dans les cas où la DDAVP ^{MC} est inefficace, c'est-à-dire les cas qui demandent plus que 3-4 doses de DDAVP ^{MC} : cas sévères, type 3, chirurgies majeures et prophylaxie long terme.

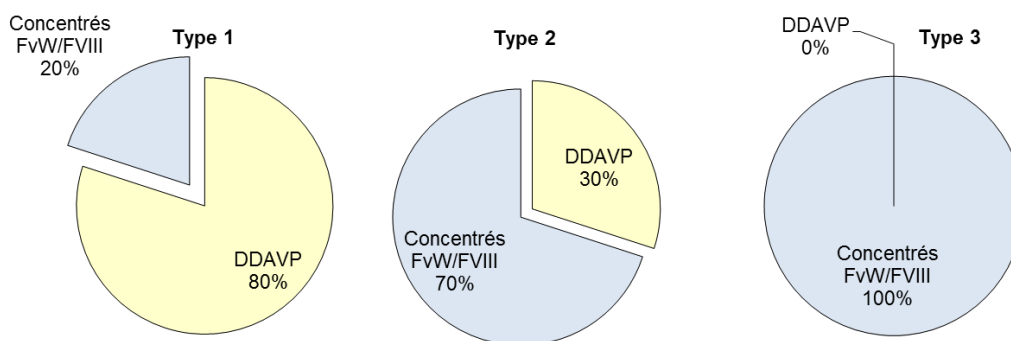
Abréviation : MHPM : Multimères de hauts poids moléculaires.

L'approche thérapeutique utilisée pour les patients atteints de la maladie de vW peut être résumée selon le schéma représenté dans la figure 1.

Figure 1. Schéma thérapeutique pour la maladie de vW



Estimation de la répartition des traitements en fonction des type de la maladie de von Willebrand



Source : Inspirée des données issues de Leebeek et Eikenboom, 2016; Castaman et al., 2013 et de la consultation des experts.

Abréviations : FvW :RCo : Mesure qualitative de la fonction du FvW; FvW :Ag : Mesure quantitative des niveaux plasmatiques totaux du FvW; FVIII : Facteur VIII; FVIII :C : Mesure qualitative de l'interaction du FVIII avec le FvW.

3.2.2. Contexte québécois

Selon les experts consultés, environ 600 patients atteints de la maladie de vW sont répertoriés au Québec et se répartissent approximativement comme ceci : 540 de type 1, 40 de type 2 et 20 de type 3 (figure 2).

Quatre centres surspécialisés effectuent le suivi de ces patients afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation des traitements ainsi qu'une accessibilité accrue des soins. Le centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les patients atteints d'hémophilie et ceux atteints de vW.

Au Québec,

- ✦ La DDAVP^{MC} figure sur la liste des médicaments de la RAMQ.
- ✦ Deux concentrés de FvW/FVIII figurent sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prise en charge de la maladie de vW : Humate-P^{MC} (CSL Behring) et Wilate^{MC} (Octapharma) (tableau 3). Cependant, depuis avril 2017, seul Humate-P^{MC} est distribué par Héma-Québec.

Tableau 4. Indications reconnues par Santé Canada des deux concentrés de FvW/FVIII sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*

Humate-P^{MC}	Autorisation de mise sur le marché pour la maladie de vW et l'hémophilie A - au Canada (6 décembre 2004) - aux États-Unis (1 ^{er} avril 1999 pour vW et 1 ^{er} mai 1986 pour l'hémophilie A) - en Europe sous le nom de Haemate-P ^{MC} , dans 20 états membres (depuis 1981)
Indication émise par Santé Canada	(1) Traitement des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la maladie de vW ainsi que dans les cas bénins et modérés de la maladie vW, chez les adultes et les enfants, lorsque l'utilisation de la DDAVP ^{MC} est ou semble inappropriée, (2) Prévention des saignements excessifs (c.-à-d. des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées dans une situation donnée), chez les enfants et les adultes, pendant ou après une intervention chirurgicale <i>Aussi indiqué chez les adultes, en traitement et en prévention des saignements associés à l'hémophilie A (hémophilie classique)</i>
Wilate^{MC}	Autorisation de mise sur le marché : - au Canada (4 octobre 2006) - aux États-Unis (depuis 2009) - en Europe sous le nom d'EQWILATE ^{MC} (depuis 2005), dans 28 états membres
Indication émise par Santé Canada	(1) Traitement et prophylaxie des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la maladie de vW, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement à la DDAVP ^{MC} est inefficace ou contre-indiqué (2) La prophylaxie et le traitement des hémorragies lors ou après des interventions chirurgicales <i>Aussi indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital ou acquis en FVIII) et la prévention et le traitement des hémorragies lors d'interventions chirurgicales mineures.</i>

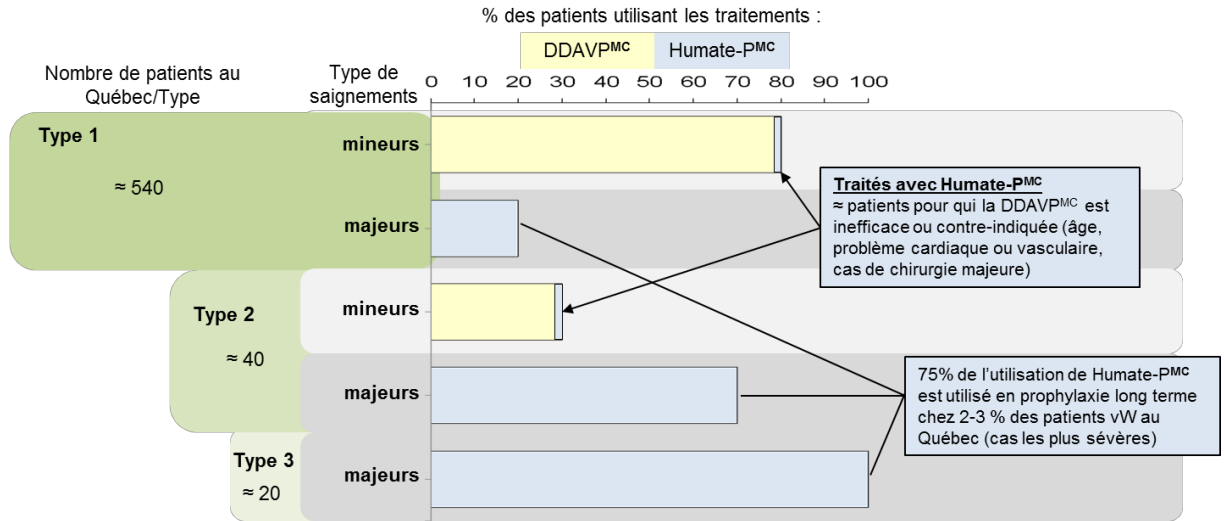
Les cas légers sont traités par DDAVP^{MC} et, de façon ponctuelle, par des complexes de FvW/FVIII Humate-P^{MC} lors de chirurgie majeure (figure 2). Il existe une proportion très faible de patients qui ne répondent pas à la DDAVP^{MC} ou pour lesquels ce produit est contre-indiqué (âge, problème cardiaque ou vasculaire). De plus, certains patients peuvent développer une intolérance à la DDAVP^{MC} suite à son injection i.v., qui se traduit par des douleurs et des enflures au site d'injection, mais ce problème est souvent remédié en changeant le mode d'administration pour du sous-cutané ou de l'intranasal.

Les cas les plus sévères requièrent de l'Humate-P^{MC} (figure 2). Selon les experts consultés, Humate-P^{MC} est principalement requis pour :

- La prophylaxie à long terme en prévention des saignements, à raison d'une fois/jour ou tous les 2 jours, toute l'année. De ce fait, 75 % de l'utilisation de Humate-P^{MC} est destiné à la prophylaxie à long terme des cas les plus sévères de vW, qui ne représentent que 2 à 3 % des patients vW du Québec.

- La prophylaxie des chirurgies majeures.
- Le traitement des saignements gastro-intestinaux liés aux angiodyplasies, qui représente une portion importante de l'utilisation de Humate-^{PMc}.
- Certains patients atteints d'hémophilie, en prévention du développement d'inhibiteur chez les patients pédiatriques et dans l'induction de la tolérance immune [Kreuz, 2008].

Figure 2. Proportion des patients atteints de vW au Québec et leur traitement associé



3.3. Besoin non comblé

Les besoins pour le traitement de la maladie de vW au Québec sont généralement bien comblés par les stratégies thérapeutiques actuelles. Le traitement des cas légers de vW est majoritairement comblé par la DDAVP^{PMc}. Pour les cas modérés ou sévères, Humate-^{PMc} est utilisé efficacement pour traiter les épisodes de saignement majeurs, la prophylaxie périopératoire des chirurgies majeures et la prophylaxie long terme.

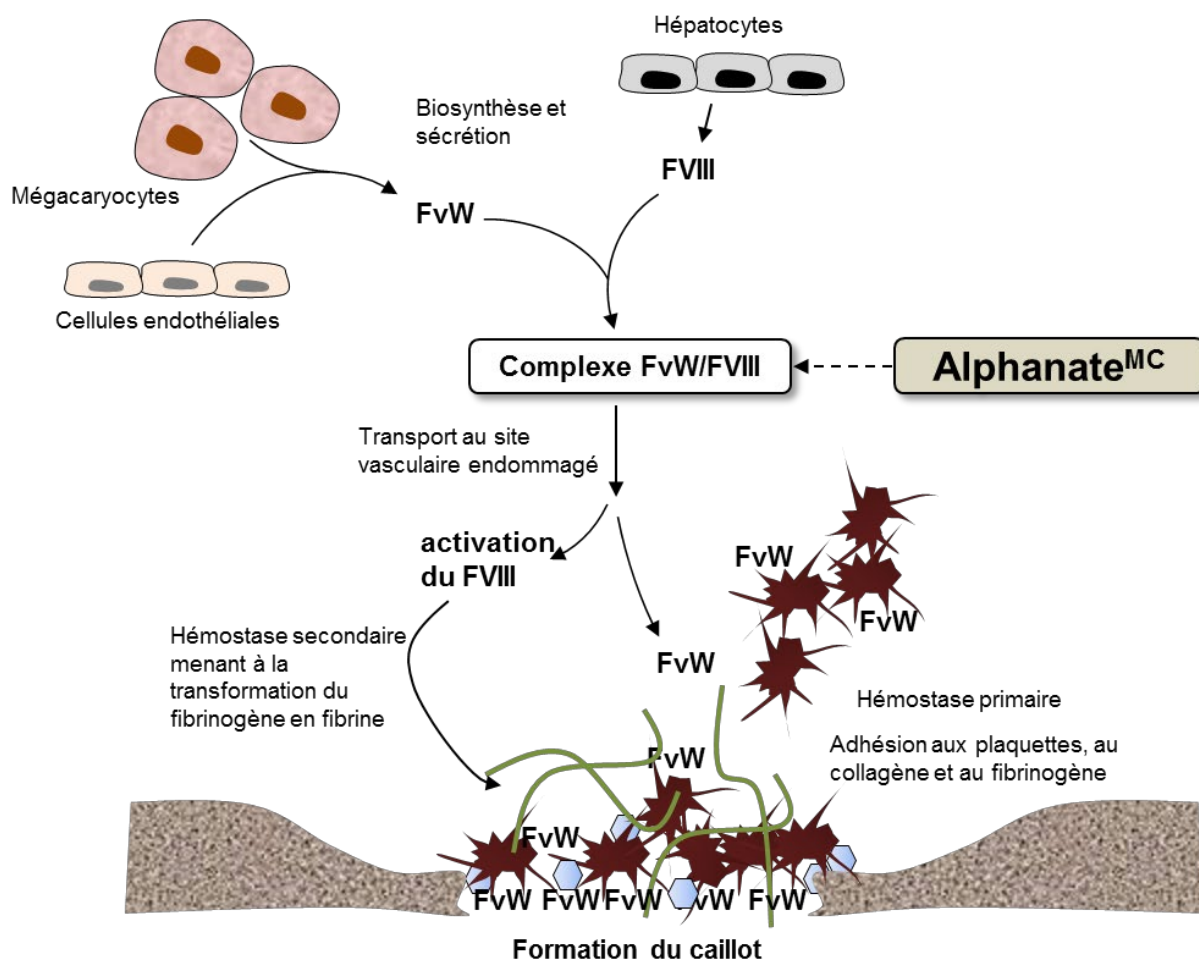
D'après les experts consultés, tous les patients répondent généralement à la DDAVP^{PMc}, mais pas tous avec la même ampleur. En cas de non-réponse, les patients ont accès à Humate-^{PMc}. Selon leur pratique, Humate-^{PMc} n'est, dans l'ensemble, pas beaucoup utilisé.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT ALPHANATE^{MC}

4.1. Mode d'action

Le produit Alphanate^{MC} est un complexe du FvW et du FVIII, qui joue un rôle important dans l'hémostase primaire et secondaire (figure 3). Le FvW est synthétisé dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes et est ensuite soit sécrété dans le plasma de façon constitutive ou stocké provisoirement sous forme de multimères de hauts poids moléculaires (MHPM; 500 à 20 000 kDa) dans les cellules endothéliales et les plaquettes. Plus ces MHPM sont larges, plus ils possèdent un nombre élevé de sites d'adhésion au collagène et aux plaquettes, ce qui augmente leur pouvoir hémostatique [Luo *et al.*, 2012]. La sécrétion dans le plasma de ces larges multimères est régulée par des stimuli physiologiques (p. ex. brèche vasculaire, traumatisme) ou pharmacologiques (traitement à la desmopressine). Les MHPM du FvW ont une demi-vie plasmatique de 12 à 20 heures (h) [Stockschlaeder *et al.*, 2014; Luo *et al.*, 2012; Peyvandi *et al.*, 2011].

Figure 3. Rôle du complexe FvW/FVIII dans l'hémostase primaire et secondaire



Source : Inspirée de Leebeek et Eikenboom, 2016; Mannucci, 2004.

Une fois sécrété dans le plasma, le FvW joue le rôle d'une protéine adhésive en contribuant à la formation du thrombus et en participant à deux processus biologiques fondamentaux :

- **Hémostase primaire** : les MHPM du FvW permettent l'agrégation des plaquettes et leur adhésion à la matrice endothéliale dont le collagène au niveau du site vasculaire endommagé.
- **Coagulation** : le FvW se lie au facteur VIII (FVIII) permettant sa stabilisation, sa protection de la protéolyse plasmatique et son transport au site vasculaire endommagé.

De son côté, le FVIII joue un rôle essentiel dans l'hémostase secondaire, une cascade de réactions menant à la transformation du fibrinogène en fibrine qui, en présence des plaquettes au site endommagé, forment le caillot de sang nécessaire au processus de coagulation [Luo *et al.*, 2012; Peyvandi *et al.*, 2011].

4.2. Avis des agences réglementaires

Alphanate^{MC} a une autorisation de mise sur le marché (tableau 4) :

- au Canada depuis le 11 mai 2018
- aux États-Unis depuis le 31 janvier 2007 (depuis 1978 pour l'hémophilie A⁴)
- en Europe depuis 2007 (dans 3 états membres)⁵

⁴ Le produit approuvé par la FDA en 1978 était la version A-SD (Alphanate^{MC} inactivé par solvant détergent) et non le produit présentement en évaluation A-SD/HT (Alphanate^{MC} inactivé par solvant détergent et par un traitement à la chaleur).

⁵ Le produit Fanhdj^{MC} (produit selon les mêmes procédés de fabrication qu'Alphanate^{MC}) a aussi une autorisation de mise sur le marché en Europe (dans 12 états membres).

Tableau 5. Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et d'Europe

Santé Canada*	Prévention et traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP ^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée. Alphanate ^{MC} n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la maladie de von Willebrand (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure
FDA†	Pour les chirurgies et/ou procédures invasives chez l'adulte ou les enfants atteints de la maladie de vW, lorsque la desmopressine (DDAVP ^{MC}) est inefficace ou contre-indiquée. Il n'est pas indiqué pour les patients atteints de vW sévère (type 3) devant subir une chirurgie majeure. <i>Aussi indiqué pour le contrôle et la prévention des saignements chez les patients atteints d'Hémophilie A ou d'un déficit acquis en FVIII.</i>
EMA‡	Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de vW, quand le traitement à la desmopressine (DDAVP ^{MC}) seul est inefficace ou contre-indiqué. <i>Aussi indiqué le traitement ou la prévention des saignements chez les patients atteints d'Hémophilie A (déficience congénitale du facteur VIII).</i>

*Santé Canada, Renseignements sur le produit [Alphanate], disponible à : <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=96592> (consulté le 12 avril 2019).

†Food and Drug Administration (FDA), Alphanate, disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/alphanate> (consulté le 12 avril 2019).

‡ Les indications peuvent varier d'un pays à un autre. Tiré de Franchini et Mannucci, 2014.

Abréviations : EMA : *European Medicines Agency*; FDA : *Food and Drug Administration*.

En raison d'une insuffisance de données cliniques concernant les traitements d'épisodes de saignement majeurs et de prophylaxie périopératoire en cas de chirurgie majeure, Santé Canada a restreint l'indication d'Alphanate^{MC} et demandé l'ajout des mentions : « traitement des épisodes de saignement mineurs ou ne menaçant pas le pronostic vital » et « Il n'est pas indiqué pour les patients avec une maladie sévère de vW (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure » [Health Canada, 2017].

Aux États-Unis et en Europe, Alphanate^{MC} est aussi indiqué pour le contrôle et la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A ou d'un déficit acquis en FVIII. Le premier produit Alphanate^{MC} a été mis sur le marché le 15 août 1978 suite à son homologation par la Food and Drug Administration (FDA) et a été utilisé pour traiter l'hémophilie A pendant plus de 40 ans dans plusieurs pays. Plusieurs modifications ont été apportées à son processus de fractionnement, notamment, l'ajout d'une étape d'inactivation virale en 1997.

5. VOLET THÉRAPEUTIQUE – ALPHANATE^{MC}

5.1. Résultats de la recherche documentaire – Alphanate^{MC}

Sur la période allant de 1980 à 2019, plusieurs études et publications ont été repérées (annexe B, C et D). Les critères d'inclusion des études cliniques ont été limités à la population ciblée par l'indication émise par Santé Canada (annexe C). Nous n'avons pas non plus considéré les études cliniques obtenues avec le produit Fanhdi^{MC} ⁶ ou évaluant les patients atteints d'hémophilie A traités par Alphanate^{MC}.

C'est pourquoi seulement 2 publications [Rivard et Aledort, 2008; Mannucci *et al.*, 2002] issues de 2 études (**ATC 93-01** et **IG 405**) ont été considérées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique d'Alphanate^{MC}.

5.2. Étude ATC 93-01

5.2.1. Description de l'étude ATC 93-01

L'étude ATC 93-01 est une étude pivot, prospective multicentrique internationale (États-Unis et Europe) menée sur 81 patients, dont 50 femmes et 31 hommes, atteints de la maladie de vW et ne répondant pas à la DDAVP^{MC} (type 1 (cas sévères): 15, type 2A : 29, type 2B : 5 et type 3 : 32) entre mai 1993 et août 1998. L'âge médian de cette cohorte est de 34 ans [7-75 ans] avec 18 patients pédiatriques (<18 ans) [Mannucci *et al.*, 2002]. Au départ, cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du prédécesseur d'Alphanate^{MC}, A-SD, un produit traité par un solvant/détergent (SD), sans traitement à la chaleur pour l'inactivation virale. En 1996, lorsque le produit Alphanate^{MC} A-SD/HT fut disponible (HT, pour *heat treatment*), il a été intégré dans l'étude ATC 93-01.

L'étude ATC 93-01 se compose donc de plusieurs volets décrits dans le tableau 5. Les sujets enrôlés ont participé à un ou plusieurs de ces volets. Aux fins de cette évaluation, les volets principaux considérés sont la partie 1, 2A et 2B. Les critères d'inclusion et d'exclusion de même que les résultats détaillés de cette étude sont décrits en annexe D.

⁶ Santé Canada a rejeté le site de Grifols en Espagne (Instituto Grifols S.A.) comme site de production d'Alphanate^{MC}.

Tableau 6. Conception de l'étude ATC 93-01

Parties de l'étude ATC 93-01	Objectif	Méthode	Description des sujets
Partie 1a	Évaluer les paramètres pharmacocinétiques d'A-SD chez des patients atteints de vW qui ne répondent pas à la DDAVP ^{MC}	Étude ouverte, multicentrique Dose unique d'Alphanate ^{MC} à 40 FvW :RCo UI/kg (50 UI/kg pour les patients ≤ 18 ans)	53 patients type 1 : 9 type 2A : 19 type 2B : 1 type 3 : 22
Partie 1 (Addendum')	Évaluer et comparer les paramètres pharmacocinétiques d'A-SD/HT et A-SD chez les patients de la partie 1a qui n'ont pas montré une réponse hémostatique adéquate	Étude croisée, ouverte, multicentrique Dose unique d'A-SD/HT ou A-SD à 60 FvW :RCo UI/kg (75 UI/kg pour les patients ≤ 18 ans)	18 patients type 1 : 3 type 2A : 3 type 3 : 12
Partie 2a (Addendum')	Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'A-SD et A-SD/HT pour traiter les épisodes de saignement	Étude prospective non contrôlée, ouverte, multicentrique Injection i.v. d'une ou plusieurs doses d'A-SD ou A-SD/HT <i>Évaluation de 87 épisodes de saignement</i>	14 patients type 1 : 3 type 2A : 7 type 3 : 4
Partie 2b (Addendum')	Évaluer l'efficacité et l'innocuité d'A-SD et A-SD/HT pour la prophylaxie périopératoire	Étude prospective non contrôlée, ouverte, multicentrique Injection i.v. d'une ou plusieurs doses d'A-SD ou A-SD/HT <i>Évaluation de 71 procédures : 3 majeures, 10 modérées et 58 mineures</i>	39 patients type 1 : 6 type 2A : 17 type 2B : 2 type 3 : 14

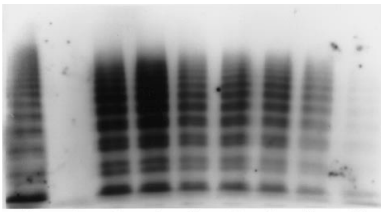
5.2.2. Résultats de l'étude ATC 93-01

5.2.2.1. Pharmacocinétique d'Alphanate^{MC} – Partie 1 (Addendum)

Dans cette étude croisée, 12 patients atteints de vW de type 3 (1 patient a été exclu en raison de taux trop faibles (50 %) de FvW :RCo, FvW :Ag et FVIII après une deuxième injection d'A-SD) ont reçu une injection intraveineuse (i.v.) de 60 UI FvW :RCo/kg de A-SD ou A-SD/HT, suivi d'une injection du second produit 7 jours plus tard ou plus.

Dans l'ensemble, les paramètres pharmacocinétiques suggèrent que les produits A-SD et A-SD/HT sont biochimiquement similaires (tableau 6). Une diminution non significative de la demi-vie du FvW :RCo est observée avec le produit A-SD/HT par rapport au A-SD. Par contre, la demi-vie moyenne de 6,5 h ± 2,41 pour le FvW :RCo suite à l'injection de A-SD/HT est faible par rapport aux autres concentrés de FvW/FVIII [Kessler *et al.*, 2011]. L'analyse des multimères par gel d'électrophorèse montre leur diminution progressive dans le plasma suite à l'injection d'A-SD/HT. Cette baisse des multimères est prononcée à 24 h et complète à 48 h post-injection.

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques d'Alphanate^{MC} (étude ATC 93-01)

Paramètres	A-SD	A-SD/HT	p
T ½ vie (h) moyenne ± SD			
FvW :RCo	7,1 ± 2,89	6,5 ± 2,41	0,65
FvW :Ag	12,4 ± 2,13	12,9 ± 2,06	0,60
FVIII :C	20,9 ± 6,68	23,8 ± 6,15	0,23
Concentration maximale (%)			
FvW :RCo	152 ± 44,4	180 ± 85,8	0,37
FVIII :C	192 ± 40,9	175 ± 56,3	0,35
Tmax (h)			
FvW :RCo	0,39 ± 0,30	0,32 ± 0,23	0,30
FVIII :C	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,30
Analyse des multimères de hauts poids moléculaires (post-injection d'A-SD/HT chez 1 patient de type 3)			

Abréviations : h : Heure; T : Temps; T1/2 vie : Temps de demi-vie

Dans la monographie, plusieurs temps de demi-vie du FvW :RCo d'Alphanate^{MC} sont mentionnés. Une demi-vie de 7,5 h ± 3,2, a été obtenue suite à l'administration d'une dose unique (60 UI FvW :RC/kg ou 75 UI FvW :RC/kg pour les patients de moins de 18 ans) chez 18 patients de la partie 1 (Addendum) de l'étude ATC93-01. Une demi-vie moyenne du FvW :RCo de 15,0 heures a aussi été observée chez 39 sujets jugés évaluables de la partie 1a de l'étude ATC 93-01. La demi-vie du FvW :RCo d'Alphanate^{MC}, donnée importante pour l'estimation de l'intervalle posologique, est donc incertaine. Dans la monographie, il est indiqué que les doses supplémentaires doivent être administrées selon le jugement clinique du médecin, à intervalles de 12 à 24 h. Or, si la demi-vie est en moyenne de 7,5 h, les intervalles posologiques devraient être plus courts. De plus, une demi-vie plus courte du FvW :RCo par rapport au FvW :Ag suggère une dégradation des MHPM [Stockschlaeder *et al.*, 2014].

5.2.2.2. Efficacité d'Alphanate^{MC} pour le traitement des épisodes de saignement (Partie 2a)

Dans cette étude, 14 patients atteints de vW (type 1 : 3, type 2A : 7 et type 3 : 4) ont eu une ou plusieurs injections i.v. d'A-SD et/ou A-SD/HT pour traiter un total de 87 épisodes de saignement. Certains patients ont reçu les deux traitements. Parmi ces 14 patients, ■ ont reçu le produit A-SD/HT pour traiter ■ épisodes de saignement. Le paramètre d'évaluation principal était l'atteinte de l'hémostase pour au moins 75 % des patients en l'absence d'utilisation de cryoprécipités, d'injection d'autres concentrés de FvW/FVIII ou de plaquettes.

Tous les saignements ont été ultimement contrôlés avec l'injection d'Alphanate^{MC} A-SD/HT. D'après les données internes reçues, parmi les ■■ épisodes de saignement traités par A-SD/HT, ■■ % ont requis une ou deux injections [Health Canada, 2017]. Par contre, les patients de type 3 ont requis un nombre d'injections médian plus grand, à une dose médiane plus élevée et plus fréquente par rapport aux patients de type 1 et 2A (tableau 7). Le nombre d'injections par épisode de saignement est similaire entre A-SD et A-SD/HT.

Tableau 8. Détail du traitement en fonction du type de vW pour les épisodes de saignement (étude ATC 93-01)

	Type 1	Type 2A	Type 3
Nombre de patients	3	7	4
Nombre de saignements	4	67	16
Nombre total d'injections	5	86	44
Nombre d'injections/épisodes de saignement (étendue)	1,0 (1-2)	1,0 (1-7)	3,0 (1-6)
Dose médiane totale FvW :RCo/injection, UI/kg (étendue)	50 (33-56)	40 (14-50)	60 (14-79)
Intervalle de traitement médian, h (étendue)	24 (24-24)	24 (20-71)	16 (7-69)

■■ patients pédiatriques âgés de ■■■ ont eu recours à un ■■■ d'A-SD pour traiter ■■■ de saignement [Health Canada, 2017]. Un agent antifibrinolytique oral a été utilisé dans 8 (9,2 %) épisodes de saignement.

5.2.2.3. Efficacité d'Alphanate^{MC} pour la prophylaxie périopératoire (Partie 2b)

Dans cette étude, 39 patients atteints de vW (type 1 : 6, type 2A : 17, type 2B : 2 et type 3 : 14) ont eu une ou plusieurs injections i.v. d'A-SD ou A-SD/HT pour la prophylaxie périopératoire de 71 chirurgies ou procédures invasives. Le paramètre d'évaluation principal était une perte de sang inférieure à 1,5 fois la valeur prévue pour au moins 75 % des patients, et tous les épisodes de saignement postopératoires devaient être contrôlés seulement avec des injections d'A-SD ou A-SD/HT.

Le test de temps de saignement, effectué avec l'instrument Simplate (Organon Teknika, Durham, NC) 30 min après l'injection d'Alphanate^{MC}, a été réalisé pour 62 des 63 chirurgies prévues. La correction du temps de saignement était complète pour 25 (39,7 %) chirurgies, partielle pour 25 (39,7 %) et absente pour 12 (19 %). Cependant, pour plus de ■■ % des patients, la perte de sang lors de l'intervention n'a pas dépassé 1,5 fois la perte de sang prédite (25 mL; étendue (0-2500 mL) contre 50 mL; étendue (0-1000 mL) et les saignements ont été contrôlés uniquement avec des injections d'Alphanate^{MC}. Au total, ■■ patients (■■ %) ont eu ■■ chirurgies ou procédures invasives (■■ %) au cours desquelles la perte de sang a dépassé 1,5 fois les pertes anticipées [Health Canada, 2017], dont 3 patients chez lesquels les pertes excédentaires étaient supérieures à 50 ml (tableau 8). Aucune corrélation n'a pu être établie entre le test de temps de saignement et le résultat (*outcome*) des procédures.

Tableau 9. Détail du traitement pour la prophylaxie périopératoire (étude ATC 93-01)

Nombre médian d'injections/procédures (étendue)		3,0 (1-18)	
Dose médiane FvW :RCo, UI/kg (étendue)	1 ^{re} injection	60 (20-76)	
	≥ 2 injections	40 (10-75)	
Intervalle de traitement médian, h (étendue)		24 (1,3-721)	
Correction du temps de saignement, nbre chirurgies (%)	Complète	25 (39,7)	
	Partielle	25 (39,7)	
	Aucune	12 (19)	
Perte de sang médiane excessive (> 50 mL), mL		mesurée / estimée	Description des cas
		■	■
		■	■
		■	■

Abréviations : h : Heure; N : Nombre de patients

Seulement ■ cas sévères de vW de type 3 ont reçu ■ chirurgies majeures. Pour ces cas-ci, ■ à ■ injections d'Alphanate^{MC} ont été nécessaires pour parvenir à l'hémostase [Health Canada, 2017].

■ patients pédiatriques ■ (aucune donnée sur l'âge) ont reçu des injections d'A-SD en prévention des saignements pour ■ chirurgies. Seulement ■ patients pédiatriques ■ ont reçu des injections d'A-SD/HT pour la prophylaxie de ■ chirurgies. Le nombre moyen d'injections d'A-SD ou d'A-SD/HT est de ■ [Health Canada, 2017].

Dans cette étude, les résultats ne sont pas ventilés en fonction du type de vW ou du type de saignement. Or, ces informations sont importantes pour évaluer Alphanate^{MC} selon son indication qui est restreinte aux saignements mineurs ou ne menaçant pas le pronostic vital.

Selon l'avis de certains experts consultés, cette étude comportait un nombre élevé de patients de type 2A (17), un type de vW particulièrement difficile à traiter. En effet, le type 2A est caractérisé par un déficit qualitatif du FvW, qui compétitionne avec le FvW fonctionnel exogène entraînant une réponse hémostatique plus faible et retardée par rapport aux autres types. Les doses n'ont probablement pas été majorées pour les patients de type 2A en vue de contrecarrer cet effet (aucunes données sur les doses puisqu'elles n'ont pas été ventilées en fonction du type dans cette étude).

5.3. Étude IG-405

5.3.1. Description de l'étude IG-405

L'étude IG-405 est une étude rétrospective, multicentrique (É-U et Royaume-Uni), effectuée sur la période de mars 1997 à septembre 2005, menée sur 39 patients

(18 hommes et 21 femmes) atteints de vW et ne répondant pas à la DDAVP^{MC} (type 1 : 18, type 2 : 12 et type 3 : 9). Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Alphanate^{MC} A-SD/HT comme thérapie de remplacement dans la prévention des épisodes de saignement excessif chez les sujets atteints de la maladie de vW pour qui la DDAVP^{MC} est inefficace ou inappropriée et qui doivent subir une chirurgie ou une procédure invasive. L'âge moyen des patients enrôlés était de 39,2 ans [3-72 ans] mais aucune donnée n'est disponible sur les patients pédiatriques [Rivard et Aledort, 2008]. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits en annexe D. Dans cette étude les patients ont reçu une ou plusieurs injections i.v. du produit Alphanate^{MC} A-SD/HT. Au total, 61 procédures chirurgicales ou procédures invasives (12 majeures et 49 mineures/invasives) ont été évaluées.

5.3.2. Résultats de l'étude IG-405

5.3.2.1. Efficacité clinique d'Alphanate^{MC}

La mesure de la réponse hémostatique a été effectuée à partir d'une échelle à 4 points : 1) indique une excellente réponse : l'hémostase n'est pas différente de celle observée chez un sujet sain. 2) une bonne réponse : une hémostase légèrement inférieure à celle observée chez un sujet sain, mais jugée non pertinente. 3) une réponse faible : une hémostase réduite comparée à celle observée chez un sujet sain. 4) aucune réponse : saignements sévères malgré la thérapie de remplacement par les concentrés de FvW/FVIII. Ce paramètre est évalué par l'investigateur et deux experts indépendants.

Dans l'ensemble, l'investigateur a noté une réponse hémostatique excellente/bonne dans 93,5 % des cas (95,1 % le jour de la chirurgie et 91,8 % le jour suivant). Les experts indépendants ont évalué une réponse hémostatique excellente/bonne dans 91,8 % des cas.

Les patients de type 1 ont eu une réponse hémostatique excellente/bonne dans 100 % des cas de chirurgies majeures ou mineures/invasives (tableau 9). La même réponse a été observée chez les patients de type 2 sauf pour un patient âgé de 29 ans (à l'historique médical incomplet) qui a eu une réponse hémostatique faible lors d'une chirurgie mineure/invasive. Les cas les plus sévères (type 3) ont présenté une réponse hémostatique excellente/bonne de 93,4 % pour les chirurgies mineures/invasives. Une patiente de type 3 âgée de 48 ans n'a eu aucune réponse hémostatique suite à deux chirurgies, mineure et majeure. Des transfusions sanguines ont été nécessaires pour contrôler les saignements chez cette patiente, qui est positive pour l'hépatite C et qui a un historique de cancer du sein et d'hémorragies méningées.

Pour les chirurgies mineures ou invasives, la durée médiane de traitement a été de 2,0 (1-27) ou 1,0 (1-5) jours respectivement, alors qu'elle s'élève à 11,5 (2-36) jours pour les chirurgies majeures.

Tableau 10. Détail du traitement en fonction du type de vW pour la prophylaxie périopératoire (étude IG-405)

Type (N)		Type 1 (18)		Type 2 (12)		Type 3 (9)		Total (39)	
Type de chirurgie		majeure	mineure	majeure	mineure	majeure	mineure	majeure	mineure
Nombre total de chirurgies		7	15	4	19	1	15	12	49
Réponse hémostatique, nombre Ch (%)	Exc/bon	7 (100)	5 (100)	4 (100)	18 (94,7)	0 (0,0)	14 (93,4)	11 (91,7)	47 (96)
	Faible	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
	Aucune	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	1 (6,7)	1 (8,3)	1 (2,0)
Durée médiane traitement, jour (étendue)		2,0 (1-20)		2,0 (1-27)		2,0 (1-36)		s. o.	

Ch : Chirurgie, Exc/bon : Excellente/bonne; s. o. : Sans objet

5.4. Innocuité d'Alphanate^{MC}

Dans l'étude ATC 93-01, qui compte 81 patients, au total, ■ injections d'A-SD et ■ injections d'A-SD/HT ont été données [Health Canada, 2017]. La proportion des patients ayant eu des effets indésirables (ÉI) probablement liés au traitement est similaire pour A-SD et A-SD/HT, 9/66 (13,6 %) et 5/36 (13,9 %) respectivement. La majorité des ÉI sont légers (tableau 11).

Tableau 11. Événements indésirables possiblement, probablement ou assurément liés à l'injection de A-SD ou A-SD/HT dans l'étude ATC 93-01 [Health Canada, 2017]

	A-SD (n=66) n (%)	A-SD/HT (n=36) n (%)
Total	9 (13,6)	5 (13,9)
Vertiges	■	■
Démangeaison	■	■
Urticaire	■	■
Frissons	■	■
Maux de tête	■	■
Nausée	■	■
Éruption cutanée	■	■
Vasodilatation	■	■

Pour deux patients de type 3, des difficultés de récupération *in vivo* après l'intervention ont été observées. Un test d'anticorps anti-FvW n'a pas été fait pour l'un. Pour l'autre patient, qui était enrôlé dans l'étude croisée de pharmacocinétique mais dont l'analyse a été exclue, une faible quantité d'inhibiteurs contre le FVIII : C a été observée (0,5 unité de Bethesda dont la normale est < 0,4). Bien qu'aucun anticorps n'ait été trouvé dans son plasma à son enrôlement, le patient a rétrospectivement confirmé que d'autres cliniciens externes avaient constaté dans le passé la présence d'une faible quantité d'inhibiteurs.

Deux patients ont eu des complications thrombotiques suite à l'injection d'A-SD.

Un patient de type 3 âgé de 41 ans a développé une thrombose veineuse profonde dans

la jambe droite 18 h après la huitième injection d'A-SD. Un patient de type 2A âgé de 30 ans a développé une thrombophlébite dans le bras gauche 12 h après la quatrième injection d'A-SD. [REDACTED]

Chez les patients pédiatriques, [REDACTED] ayant reçu A-SD et [REDACTED] ayant reçu A-SD/HT ont eu des ÉI légers liés au traitement [Health Canada, 2017]. Un patient pédiatrique de type 1 (10 ans) a contracté une infection au parvovirus humain B19, 36 jours après l'injection d'A-SD alors que les résultats des tests sérologiques pour les immunoglobulines G (IgG) et M (IgM) anti-B19 étaient négatifs avant le traitement.

Dans l'étude IG-405, 3 patients sur 39 (7,7 %) ont eu des effets indésirables non sérieux, non liés à la coagulation et qui n'ont pas mené à l'arrêt du traitement.

5.5. Produits comparateurs : Humate-P^{MC}, Wilate^{MC}

Les produits indiqués dans le traitement de la maladie de vW au Québec sont Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} (tableau 12). Ces deux produits n'ont jamais été évalués par l'INESSS. Un résumé des caractéristiques du produit telles que décrites dans leur monographie figure dans les annexes F et G.

5.5.1. Résultats de la recherche documentaire pour Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}

Humate-P^{MC} est le premier concentré de FvW/FVIII qui a été développé et mis sur le marché, il y a presque 40 ans, en 1981, en Allemagne, sous le nom de Haemate-P^{MC}. Au moins une trentaine de publications décrivent les données cliniques d'efficacité de ce produit. Un résumé des données d'efficacité et d'innocuité de trois études prospectives [Gill *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2004; Gill *et al.*, 2003] et d'une étude rétrospective [Lillicrap *et al.*, 2002; Dobrkovska *et al.*, 1998] est décrit dans cette section et en annexe D. Nous n'avons pas considéré les études cliniques obtenues avec le produit Haemate-P^{MC} ou évaluant les patients atteints d'hémophilie A traités par Humate-P^{MC}.

Parmi les concentrés de FvW/FVIII, Wilate^{MC} est le plus récent mis sur le marché, introduit en Allemagne en 2005. Une douzaine d'études ont évalué son efficacité dans le traitement des épisodes de saignement et la prophylaxie périopératoire. Un résumé des données d'efficacité et d'innocuité provenant de cinq études prospectives [Srivastava *et al.*, 2017; Nowak-Göttl *et al.*, 2013; Kessler *et al.*, 2011; Windyga et von Depka-Prondzinski, 2011; Berntorp et Windyga, 2009] et d'une étude rétrospective [Khair *et al.*, 2015] est décrit dans cette section et en annexe D. Une seule étude randomisée a comparé ces deux concentrés de FvW/FVIII [Kessler *et al.*, 2011]. Bien que seul le paramètre de pharmacocinétique ait été évalué, cette étude a montré une similarité entre Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}. D'après l'évaluation de 6 type 3, le temps de demi-vie du FvW :RCo est estimé à $9,5 \pm 2,5$ h pour Wilate^{MC} et à $9,0 \pm 1,3$ h pour Humate-P^{MC}. En considérant l'évaluation de tous les types, le temps de demi-vie du FvW :RCo est de $10,4 \pm 1,6$ h pour Wilate^{MC} et de $9,3 \pm 0,8$ h pour Humate-P^{MC}. L'analyse des multimères montre un profil similaire entre Wilate^{MC} et Humate-P^{MC} avec la présence de MHPM qui disparaissent fortement dès 12 h post-injections et presque complètement à 24 h.

Tableau 12. Informations relatives aux concentrés de FvW/FVIII, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, inscrits sur la liste des produits du système de sang du Québec et du produit en évaluation Alphanate^{MC}

Produit (fabricant)		HUMATE-P ^{MC} (CSL Behring)	WILATE ^{MC} (Octapharma)	ALPHANATE ^{MC} (Grifols)
Indication (date de l'approbation)	Santé Canada	(6 décembre 2004) <u>Traitement</u> des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la maladie de vW ainsi que dans les cas bénins et modérés de la maladie vW, chez les adultes et les enfants, lorsque l'utilisation du DDAVP ^{MC} est, ou semble inappropriée et la <u>prévention</u> des saignements excessifs (c.a.d. des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées pour une situation donnée), chez les enfants et les adultes, pendant ou après une intervention chirurgicale <i>Aussi indiqué pour hémophilie A</i>	(4 octobre 2006) <u>Traitement et prophylaxie</u> des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la maladie de vW, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement avec le DDAVP ^{MC} est inefficace ou contre-indiqué et la <u>prophylaxie et le traitement</u> des hémorragies lors ou après des interventions chirurgicales <i>Aussi indiqué pour hémophilie A</i>	(11 mai 2018) <u>Prévention et le traitement</u> d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de vW, lorsque la desmopressine (DDAVP ^{MC}) est ou semble inefficace ou est contre-indiquée. Alphanate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la maladie de vW (type 3) devant subir une intervention chirurgicale majeure
	F.D.A.	(1^{er} avril 1999) Même indication vW – Il n'est pas indiqué pour la prophylaxie des épisodes de saignement spontanés (1^{er} mai 1986) <i>Indication pour hémophilie A</i>	(2009) Même indication vW <i>Il n'est pas indiqué pour hémophilie A</i>	(31 janvier 2007) Pour les chirurgies et/ou procédures invasives chez l'adulte ou les enfants atteints de la maladie de vW, lorsque la desmopressine (DDAVP ^{MC}) est inefficace ou contre-indiquée. Il n'est pas indiqué pour les patients atteints de vW sévère (type 3) devant subir une chirurgie majeure. (1978) <i>Indication pour hémophilie A</i>
	E.M.A.	(1981) Même indication vW + prophylaxie des épisodes de saignements <i>Aussi indiqué pour hémophilie A</i>	(2005) Même indication vW et hémophilie A	(2007) Pour la prévention et le traitement des hémorragies ou des saignements d'origine chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de vW quand le traitement à la desmopressine (DDAVP ^{MC}) seul est inefficace ou contre-indiqué. <i>Aussi indiqué pour hémophilie A</i>
Distribution Héma-Qc	100 %	Non distribué depuis 2017 - Inscrit sur la Liste	-	
Origine plasma	Québec	-	États-Unis	
Ingrédient non-médicinal	Glycine, Albumine humaine, Chlorure de sodium, Citrate de sodium	Glycine, Chlorure de sodium, sucrose, citrate de sodium, chlorure de calcium et diluant (eau + 0,1% de polysorbate 80)	Albumine humaine, arginine et histidine	
Processus de fabrication/ Inactivation virale	Cryoprécipitation + précipitations successives/ Pasteurisation en solution aqueuse pendant 10 heures à 60°C	Cryoprécipitation + chromatographie d'affinité/Solvant/détergent+ traitement chaleur >100°C pendant 120 min	Cryoprécipitation + chromatographie d'affinité/Solvant/détergent + traitement chaleur : 80°C pendant 72h	
Ratio FvW : FVIII	2,4 : 1	1 : 1	1,2 : 1	
Demi-vie FvW :RCo, h (SD) [étendue]	9,0 (1,3) basée sur 6 type 3 [Kessler <i>et al.</i> , 2011] Dans monographie : 11,0 [3,5-33,6] et 10,0 [2,8-28,3]	9,5 (2,5) basée sur 6 type 3 [Kessler <i>et al.</i> , 2011] Dans monographie : 15,8 [5,7-48,5]	6,5 (2,4) basée sur 11 type 3 [Mannucci <i>et al.</i> , 2002] Dans monographie : 7,5 [5,9-9,1] et 15,0	
MHPM	Profil similaire entre Wilate ^{MC} et Humate-P ^{MC} qui sont considérés comme bioéquivalent concernant l'activité du FvW. Présence de MHPM, ↓ de moitié dès 12 h et totalement à 24h [Kessler <i>et al.</i> , 2011]		Présence ↓ à 24h et total à 48h [Mannucci <i>et al.</i> , 2002]	

vW : von Willebrand; F.D.A : Food and drug Administration; E.M.A : European Medicines Agency; FvW : Facteur de von Willebrand; FVIII : Facteur VIII; MHPM : Multimères de Hauts Poids Moléculaires; sd : écart type

5.5.2. Résultats d'efficacité de Humate-PMC et WilateMC

Les résultats principaux de Humate-PMC, WilateMC incluant le détail des études sélectionnées, l'efficacité des traitements à la demande et de prophylaxie périopératoire ainsi que l'innocuité sont rapportés dans le tableau 13. Un sommaire des résultats des études d'AlphanateMC y est également inclus.

5.5.2.1. Traitements des épisodes de saignement

Dans l'ensemble, l'injection de Humate-PMC pour les traitements des épisodes de saignement a mené à une réponse « excellente/bonne » dans 97 à 98 % des cas. Une des études [Lillicrap *et al.*, 2002] rapporte que pour les patients pédiatriques, la réponse hémostatique « excellente/bonne » était de 100 % chez les enfants âgés de 1 mois à moins de 2 ans, de 95 % chez les enfants âgés de 2 à moins de 12 ans et de 94 % chez les enfants âgés de 12 à moins de 16 ans.

Les données sont similaires pour WilateMC puisque 96 à 100 % des épisodes de saignement ont eu une réponse hémostatique « excellente/bonne ». Chez les patients pédiatriques, l'hémostase a été jugée comme « excellente/bonne » dans la majorité des cas de saignement, sauf dans 6,7 % des cas de saignement majeurs (ménorragies difficilement contrôlables et cas d'un nouveau-né d'un jour ayant eu un saignement intraabdominal requérant une réanimation et des soins intensifs).

L'efficacité de l'hémostase de ces produits semble [REDACTED] à celle d'AlphanateMC, qui a généré une réponse « excellente/bonne » dans [REDACTED] % des épisodes de saignement.

5.5.2.2. Prophylaxie périopératoire

Dans l'ensemble, l'efficacité de la réponse hémostatique a été jugée « excellente/bonne », dans 91,4 à 100 % des chirurgies suite à l'injection de Humate-PMC et dans 95,1 à 100 % des chirurgies suite à l'injection de WilateMC.

Une étude sur Humate-PMC [Di Paola *et al.*, 2011; Gill *et al.*, 2011] rapporte que trois patients (dont 2 de type 2A) ont subi cinq hémorragies majeures (ménorragie, deux hémorragies gastro-intestinales, une hémorragie cérébrale et un hématome sous-dural) immédiatement après la période postopératoire. Deux patients ont dû recevoir des transfusions sanguines et leurs chirurgies ont été considérées comme un échec.

Un patient de type 1 a eu un échec du traitement par WilateMC lors d'une chirurgie majeure puisqu'il a eu des pertes de sang importantes, supérieures à 25 mL, alors que les pertes prévues étaient de 20 mL [Srivastava *et al.*, 2017]. Cependant, aucune transfusion n'a été requise pour ce patient. Par contre, une réponse a été jugée faible chez un patient de 6 ans de type 3 qui a dû recevoir un traitement additionnel avec un concentré de FvW/FVIII autre que WilateMC pour atteindre l'hémostase [Khair *et al.*, 2015].

5.5.3. Résultats d'innocuité de Humate-PMC et WilateMC

Dans l'ensemble des études évaluant Humate-PMC, les effets indésirables non sérieux liés au traitement sont les suivants : nausées, vomissements, constipation, vertiges,

fièvres, démangeaisons et insomnie. Parmi les effets indésirables sérieux, des ménorragies, des hémorragies et des douleurs abdominales ont été observées. Un cas de décès jugé non lié au traitement par Humate-PM^{MC} est survenu dans l'une des études [Lillicrap *et al.*, 2002; Dobrkovska *et al.*, 1998]. Le suivi d'un traitement a dû être arrêté en raison d'une pseudo-thrombocytopénie chez un sujet de type 2B au troisième jour suivant une thoracotomie [Thompson *et al.*, 2004].

Dans la majorité des études évaluant Wilate^{MC}, les effets indésirables probablement ou possiblement liés au traitement sont non sérieux et incluent une hypersensibilité, maux de tête, bouffées de chaleur, inconfort à la poitrine ou à l'abdomen, dyspnée, vertiges, anémie, hypotension, nausée et vomissement, et l'urticaire. Dans ces études, cinq cas d'infection au parvovirus B19 ont été notés, dont deux survenus quelques minutes seulement après l'injection de Wilate^{MC}. Aucun inhibiteur du FvW ni événement thrombotique n'a été observé dans ces études cliniques.

Tableau 13. Résumé des résultats principaux d'efficacité et d'innocuité de Humate-PM^{MC}, Wilate^{MC} et Alphanate^{MC} issus des études cliniques sélectionnées

Produit		ALPHANATE ^{MC}		HUMATE-PM ^{MC}				WILATE ^{MC}					
Études sélectionnées †Prospective non randomisée ‡Rétrospective		[Mannucci et al., 2002] [†]	[Rivard et Aledort, 2008] [‡]	[Lillicrap et al., 2002; Dobrkovska et al., 1998] [‡]	[Gill et al., 2003] [†]	[Thompson et al., 2004] [†]	[Di Paola et al., 2011; Gill et al., 2011] [†]	[Berntorp et Windyga, 2009] [†]	[Windyga et von Depka-Prondzinski, 2011] [†]	[Nowak-Gottl et al., 2013] [†]	[Khair et al., 2015] [‡]	[Srivastava et al., 2017] [†]	
N		81 [†]	39	97	33	39	42	44	32	15	47	30 (ITT)	
Age, année [étendue]		34 [7-75]	39,2 [3-72]	20,4 [0,4-81,1]	31	43 [0,3-82]	21 [1-75]	31,9 [5-73]	50 [6-77]	3,3	6,9 [0,0-17,0]	36 [12-74]	
Type	Type 1	15	18	32	9	16	17	8	4	5 + 1 T1 ou T2	28	7	
	Type 2	29 T2A 5 T2B	12	5 T2A 18 T2B	4 T2A 4 T2B	4 T2A 5 T2B	2 T2A 4T2B 6 T2M	6 T2A 4 T2B 2 T2N	9	1 T2A 2 T2B	7	2	
	Type 3	32	9	28	12	8	13	24	19	6	10	21	
	Autre type [§]			14 (2N, 2M, acquis)	4	6					2		
EFFICACITÉ	Td	nbre saignement	87	344	53			1095		45	44		
		Succès, nbre saign (%)	XX		332 (97)	52 (98)			(96)		45 (100)	43 (97,7)	
	Prophylaxie périopératoire	nbre chirurgie majeure	71	61	73		39/42	35		53/57	9	41	30
		mineure	n.s.	12	n.s.		25	25		27	3	25	21
		dentaire	n.s.	49	n.s.		17	7		30	6	9	9
			n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	3		n.s.	n.s.	7	n.s.
		Succès, nbre Ch (%)	■ (■†)	(93,5)*et (91,8)**	72 (99)		39 (100)	32 (91,4)		51/53 (96)	9 (100)	39 (95,1)	29 (96,7)
		Échec, N (%) [nbre Ch]	■ (■†)	1-T3 [2]	1 (1)	1	0	2-T2A	0	0	0	1-T3 (2,4) [1]	1-T1 (3,3) [1]
Perte de sang excessive, N [nbre Ch]	■	1-T3 [2 Ch Mj/Mn]	n.s.	0	n.s.	3 dont 2-T2A	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1-T1 Ch Mj		
Transfusion, N [nbre Ch]	■	1-T3 [2 ch Mj/Mn]	n.s.	0	n.s.	2-T2A	n.s.	n.s.	n.s.		0		
t additionnel, N [nbre Ch]	■	0	n.s.	0	n.s.	0	n.s.	n.s.	n.s.	1-T3 (ch Mj) concentré	0		
INNOCUITÉ	Él léger pr/po lié, N (%)	5/36 (13,9)	3/39 (7,7)	(4)	1	(16,7)	(6,4)	(6,7)	2	(4,2)	1	8	
	Él sérieux lié, nbre	0	0	0	0	0	5 hémorragies	0	0	0	n.s.	0	
	Anticorps Anti-FvW, N	1-T3 résultat contradictoire	n.s.	n.s.	0	n.s.	0	n.s.	0	0	0	0	
	Infection PVB-19, nbre	1 (A-SD)	n.s.	n.s.	0	n.s.	0	3	1	2	n.s.	0	
	Thromboses, nbre	2 (A-SD)	0	0	0	0	0	0	0	0	n.s.	0	
	Arrêt lié, nbre	0	0	0	0	1 pseudo-thrombocytopenie	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1 hypersensibilité	

* évaluée par l'investigateur; **évaluée par deux experts externes; §Type 2N, 2M ou vW acquis; †calculée par l'INESSS; †Pour le Td : N = 14 (type 1 : 3, type 2A : 7 et type 3 : 4) et pour la prophylaxie périopératoire : N= 39 (type 1 : 6, type 2A : 17, type 2B : 2 et type 3 : 14)
N : nombre de patient; T : Type; vW : von Willebrand; n.s. : non spécifié; Td : Traitement à la demande; Ch : Chirurgie; Mj : Majeur; t : traitement; ÉI : Événement indésirable; pr/po : probablement/possiblement; FvW : Facteur de von Willebrand; nbre : nombre; PVB-19 : parvovirus B19

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'évaluation de la valeur thérapeutique du produit Alphanate^{MC} pour le traitement des épisodes de saignement et en prophylaxie périopératoire des patients atteints de la maladie de vW repose sur l'évaluation des deux études l'étude pivot prospective [Mannucci *et al.*, 2002] et l'étude rétrospective [Rivard et Aledort, 2008]), sur sa comparaison indirecte avec Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, sur sa place dans la stratégie thérapeutique ainsi que sur l'avis des experts consultés.

6.1. Études cliniques

6.1.1. Efficacité

Concernant le traitement à la demande, l'efficacité clinique d'Alphanate^{MC} est uniquement évaluée par l'étude pivot. La maîtrise complète des saignements a été observée dans ■ % des cas suite à une ou deux injections d'Alphanate^{MC} (A-SD/HT). En prévention des saignements dans un contexte chirurgical, la réponse hémostatique est similaire entre les deux études. En effet, dans l'étude rétrospective, une réponse hémostatique complète est observée par l'investigateur dans 93,5 % des chirurgies et dans l'étude pivot, ■ des 71 chirurgies ou procédures invasives (■ %) n'ont pas généré de pertes de sang jugées excessives. Dans cette étude, trois cas sévères de vW ont perdu au moins 50 mL de sang de plus que les valeurs anticipées et ont nécessité plus d'injections d'Alphanate^{MC} (■ à ■ injections pour ■ patients) ainsi que des traitements additionnels. Un total de 18 patients pédiatriques a été évalué dans l'étude pivot et, selon Santé Canada, les résultats observés ont été comparables à ceux des patients non pédiatriques [Health Canada, 2017].

Étant donné que les études cliniques évaluées ne sont pas comparatives, elles ne permettent pas de comparer directement Alphanate^{MC} aux autres concentrés de FvW/FVIII, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}. Cependant, si l'on se base sur l'évaluation de la réponse hémostatique dans les différentes études, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} présentent une efficacité hémostatique ■ qu'Alphanate^{MC} pour le traitement à la demande (97-98 %, 96 à 100 % et ■ %, respectivement) mais comparable pour la prophylaxie périopératoire (91,4 à 100 %, 95,1 à 100 % et ■ à 93,5 %, respectivement).

6.1.2. Innocuité

L'ajout de l'inactivation virale par traitement à la chaleur rend théoriquement le produit Alphanate^{MC} (A-SD/HT) plus sécuritaire que son prédécesseur (A-SD). Aucun événement indésirable sérieux, de décès ou d'arrêt de l'étude lié au traitement n'a été observé dans les deux études d'Alphanate^{MC} évaluées. Cependant, étant donné l'ancienneté de ce produit, un nombre d'études cliniques plus élevé serait attendu pour renforcer le profil d'innocuité, particulièrement pour les cas sévères et les saignements

majeurs de la maladie de vW. De plus, la population pédiatrique évaluée dans les essais cliniques d'Alphanate^{MC} reste faible et devrait être étudiée à plus grande échelle.

6.2. Besoin de santé

Alors que la DDAVP^{MC} comble déjà les besoins des épisodes de saignement mineurs ou ne menaçant pas le pronostic vital, les concentrés de FvW/FVIII sont majoritairement utilisés pour les cas sévères de la maladie de vW. De plus, Alphanate^{MC} n'est pas indiqué chez les patients gravement atteints de la maladie de vW (type 3) devant subir une chirurgie majeure, une situation où les concentrés de FvW/FVIII sont normalement requis.

6.3. Perspective des experts

En considérant les données cliniques disponibles et en l'absence d'étude comparative, les experts consultés statuent qu'Alphanate^{MC} aurait une efficacité clinique au moins équivalente à celle des concentrés Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} pour l'indication qui a été reconnue par Santé Canada, et qu'il s'agit d'un produit sécuritaire. Cependant, quelques doutes ont été soulevés concernant le temps de demi-vie du FvW :RCo d'Alphanate^{MC}. Certains experts font également remarquer que les études cliniques d'Alphanate^{MC} ont un nombre de patients de type 2A plus élevé par rapport aux études de Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, ce qui peut affecter négativement la réponse hémostatique moyenne.

La majorité des experts soutiennent que l'exclusion des cas sévères de l'indication d'Alphanate^{MC} par Santé Canada représente un handicap majeur. En effet, une portion importante de l'utilisation actuelle des concentrés de FvW/FVIII (Humate-P^{MC}) est dédiée aux cas sévères et aux complications associées, comme l'angiodysplasie. Humate-P^{MC} est aussi fortement utilisé pour induire une tolérance immune chez certains patients atteints d'hémophilie avec inhibiteurs, une condition pour laquelle n'est pas indiqué Alphanate^{MC}. Il s'agit donc d'un produit qui ne serait pas utilisé et qui, selon les experts, alourdirait inutilement le système de santé.

Pour l'indication d'Alphanate^{MC}, les experts soutiennent que la DDAVP^{MC} répond déjà aux besoins. La DDAVP^{MC} est un produit simple, non issu du plasma et disponible immédiatement dans tous les centres de soins puisqu'il n'est pas géré par les banques de sang. Alphanate^{MC} n'a donc pas de valeur incrémentale par rapport à ce dernier et, pour le système de santé, compliquerait la gestion des produits. Selon les experts, le Québec dispose présentement d'un excellent produit, Humate-P^{MC}, qui pourrait être secondé par Wilate^{MC} dont l'efficacité est jugée comparable. Avec l'arrivée prochaine de nouveaux traitements pour l'hémophilie, Humate-P^{MC} couvrira amplement la demande nationale québécoise.

La mise en marché d'Alphanate^{MC} s'inscrit donc dans un contexte québécois où Humate-P^{MC} comble déjà tous les besoins de traitement de la maladie de vW, lorsque la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée, et ce, dans une grande variété de scénarios cliniques. Le Groupe d'experts sur les produits du système du sang a conclu que, bien qu'Alphanate^{MC} semble être possiblement équivalent à Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} en

termes d'efficacité clinique et d'innocuité, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle au Québec.

RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS DU CSEMI

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) n'ont pas reconnu, et ce, de façon unanime, la valeur thérapeutique d'Alphanate^{MC} pour l'indication émise par Santé Canada :

Prévention et traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée.

Conséquemment, les membres du comité ont été unanimement d'avis de ne pas ajouter le traitement Alphanate^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang* du Québec.

Motif de la position unanime

- Malgré la présence du produit sur le marché depuis plusieurs années, les données cliniques demeurent limitées et de faible qualité.
- Aucune étude comparative ne permet de comparer Alphanate^{MC} aux autres concentrés de FvW/FVIII, Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}. En se basant sur les études disponibles, les comparateurs présentent une efficacité hémostatique [REDACTED] [REDACTED] Alphanate^{MC} pour le traitement à la demande et comparable pour la prophylaxie périopératoire.
- Considérant la restriction de l'indication émise par Santé Canada, Alphanate^{MC} cible une population très limitée et s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge thérapeutique est déjà majoritairement comblée par la desmopressine (DDAVP^{MC}) ou par Humate-P^{MC}, qui couvre une grande variété de scénarios cliniques.
- Il est difficile de justifier la place de ce produit au sein de l'arsenal thérapeutique disponible actuellement pour les patients atteints de la maladie de von Willebrand.

RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne considère pas pertinent l'ajout d'Alphanate^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*, pour la prévention et le traitement d'épisodes de saignement mineur ou ne menaçant pas le pronostic vital et des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes et les enfants atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque la desmopressine (DDAVP^{MC}) est ou semble inefficace, ou est contre-indiquée.

L'indication du produit est trop restreinte pour lui conférer une place dans la stratégie thérapeutique actuelle au Québec.

RÉFÉRENCES

- Berntorp E et Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – Efficacy and safety of Wilate®, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2009;15(1):122-30.
- Calmette L et Clauser S. La maladie de Willebrand. *Rev Med Interne* 2018;39(12):918-24.
- Castaman G et Linari S. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease and rare bleeding disorders. *J Clin Med* 2017;6(4):45.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98(5):667-74.
- Di Paola J, Lethagen S, Gill J, Mannucci P, Manco-Johnson M, Bernstein J, et al. Presurgical pharmacokinetic analysis of a von Willebrand factor/factor VIII (VWF/FVIII) concentrate in patients with von Willebrand's disease (VWD) has limited value in dosing for surgery. *Haemophilia* 2011;17(5):752-8.
- Djukic SM, Lekovic D, Jovic N, Varjadic M. Unnecessary hysterectomy due to menorrhagia and disorders of hemostasis: An example of overuse and excessive demand for medical services. *Front Pharmacol* 2016;7:507.
- Dobrkovska A, Krzensk U, Chediak JR. Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P® in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;4(Suppl 3):33-9.
- Franchini M et Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2014;112(3):427-31.
- Franchini M et Mannucci PM. Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: A few answers, still many questions. *Br J Haematol* 2013;161(2):177-82.
- Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011;17(6):895-905.
- Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): Use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9(6):688-95.
- Health Canada. Alphanate - Clinical report. Biologics Safety and Efficacy Assessment Report (BSEAR). Ottawa, ON : Health Canada; 2017.
- Heijdra JM, Cnossen MH, Leebeek FW. Current and emerging options for the management of inherited von Willebrand disease. *Drugs* 2017;77(14):1531-47.
- Keesler DA et Flood VH. Current issues in diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2(1):34-41.
- Kessler CM, Friedman K, Schwartz BA, Gill JC, Powell JS. The pharmacokinetic diversity of two von Willebrand factor (VWF)/ factor VIII (FVIII) concentrates in subjects with congenital von Willebrand disease. Results from a prospective, randomised crossover study. *Thromb Haemost* 2011;106(2):279-88.

- Khair K, Batty P, Riat R, Bowles L, Burgess C, Chen YH, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: The North London paediatric haemophilia network experience. *Haemophilia* 2015;21(1):e44-50.
- Kreuz W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. *Thromb Res* 2008;122(Suppl 2):S7-S12.
- Leebeek FW et Eikenboom JC. Von Willebrand's disease. *N Engl J Med* 2016;375(21):2067-80.
- Leebeek FW et Susen S. Von Willebrand disease: Clinical conundrums. *Haemophilia* 2018;24(Suppl 6):37-43.
- Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: The old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 2012;10(12):2428-37.
- Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87(2):224-30.
- Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. von Willebrand factor: More than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol* 2012;128(3):158-69.
- Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004;351(7):683-94.
- Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, et al. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: A prospective, multicenter study. *Blood* 2002;99(2):450-6.
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). The diagnosis, evaluation and management of von Willebrand disease. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH); 2007. Disponible à : <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/vwd.pdf>.
- Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood* 2015;125(13):2029-37.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): Evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14(2):171-232.
- Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age – Results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. *Haemophilia* 2013;19(6):887-92.
- Peyvandi F, Garagiola I, Baronciani L. Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfus* 2011;9(Suppl 2):s3-8.
- Rivard GE et Aledort L. Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2008;14(2):271-5.
- Société canadienne de l'hémophilie (SCH). Lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie de von Willebrand. Montréal, Qc : SCH; 2018. Disponible à : https://www.hemophilia.ca/wp-content/uploads/2018/08/SCH_VWD_POCKET_GUIDE_FR-final.pdf.

- Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia* 2017;23(2):264-72.
- Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TA, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011;117(3):1071-80.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: Focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(3):206-16.
- Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia* 2004;10(1):42-51.
- Windyga J et von Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072-9.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

