

JUIN 2020

AVIS

Rebinyn^{MC}, Facteur IX de coagulation
(recombinant) – Nonacog bêta pégol

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

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



Rebinyn^{MC}, Facteur IX de coagulation (recombinant) – Nonacog bêta pégol

Rédigé par
Alexandre Paré
Rania Saidi
Julie Nieminen

Coordination scientifique
Sara Beha

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



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 26 mars 2020.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Alexandre Paré, Ph. D.

Rania Saidi, M. Sc.

Julie Nieminen, Ph. D

Coordonnatrice scientifique

Sara Beha, M. Sc.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Josée DeAngelis, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-86936-8 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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). Rebinyn^{MC}, Facteur IX de coagulation (recombinant) – Nonacog bêta pégol rédigé par Alexandre Paré, Rania Saidi et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2020. 32 p.

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

Comité consultatif sur les produits du système du sang

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

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

M. Kelan Wu, patient-partenaire

M. Christian Pelletier, patient-partenaire

Autres experts consultés

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

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

Présidente

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

Vice-président

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

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^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

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

M. Kristian 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

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

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

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin 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)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Autres contributions

L'INESSS tient à remercier la Société canadienne d'hémophilie (SCH) pour leur contribution à la collecte de données contextuelles et expérientielles sur les patients atteints d'hémophilies B.

Déclaration d'intérêts et de rôles

Les intérêts déclarés dans la présente section ont été évalués et divulgués :

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 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'administration générale et non d'une rémunération personnelle. D^r St-Louis a siégé à des comités consultatifs et agi à titre de consultant

pour le compte des compagnies suivantes : Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda). D^r St-Louis a également été conférencier invité pour représenter les compagnies suivantes : Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda).

La Société canadienne de l'hémophilie déclare avoir reçu un support financier des organismes suivants : le ministère de la Santé et des Services sociaux, Shire, Sanofi, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, la Ville de Montréal et Partenaire Santé Québec.

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 définitif.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VIII
GLOSSAIRE	IX
1. MANDAT	1
2. DÉMARCHES D'ÉVALUATION.....	2
2.1. Données issues de la littérature et du fabricant	2
2.2. Données issues du processus de consultation	2
2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	2
3. BESOIN DE SANTÉ	3
3.1. L'hémophilie B ou maladie de Christmas.....	3
3.1.1. Description de la maladie	3
3.1.2. Prise en charge thérapeutique	3
3.2. Contexte québécois.....	4
3.2.1. Prévalence	4
3.2.2. Prise en charge	4
3.3. Besoins non comblés	6
3.3.1. Perspective des experts.....	6
3.3.2. Perspective des patients	6
4. DESCRIPTION DU PRODUIT	8
4.1. Mode d'action.....	8
4.2. Avis des agences réglementaires sur le nonacog bêta pégol et indications thérapeutiques.....	9
5. VOLET THÉRAPEUTIQUE	10
5.1. Résultats de la recherche documentaire.....	10
5.2. Efficacité.....	12
5.2.1. Pharmacocinétique	12
5.2.2. Prophylaxie à long terme.....	12
5.2.3. Traitement des saignements	14
5.2.4. Prise en charge périopératoire	15
5.3. Innocuité.....	16
5.3.1. Études précliniques.....	16
5.3.2. Évènements indésirables	16
5.4. Qualité de vie	18
5.5. Produits comparateurs	19
5.5.1. Description	19

5.5.2. Données pharmacocinétiques.....	20
5.5.3. Efficacité	21
5.5.4. Innocuité	22
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	24
6.1. Facteurs à action prolongée	24
6.2. Efficacité.....	24
6.3. Innocuité.....	26
6.4. Impact du produit sur la qualité de vie	26
6.5. Perspectives des experts consultés.....	26
7. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS	28
8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS	29
RÉFÉRENCES	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2.	Classification de la sévérité de l'hémophilie B.....	3
Tableau 3.	Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe	9
Tableau 4.	Résumé des études et des publications pour le nonacog bêta pégol.....	10
Tableau 5.	Résultats d'efficacité de la prophylaxie et du traitement sur demande lors de l'étude pivot (Paradigm ^{MC} 2) et de la prolongation (Paradigm ^{MC} 4).....	13
Tableau 6.	Efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour la résolution des épisodes de saignements des patients de plus de 12 ans	14
Tableau 7.	Efficacité hémostatique et utilisation du nonacog bêta pégol lors de chirurgies majeures électives dans l'étude Paradigm ^{MC} 3	15
Tableau 8.	Sommaire des événements indésirables rapportés lors des études Paradigm ^{MC}	17
Tableau 9.	Description des FIXr comparateurs inscrits à la <i>Liste des produits du système du sang</i> du Québec et du nonacog bêta pégol	20
Tableau 10.	Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.....	28

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine.....	8
-----------	---	---

RÉSUMÉ

Mandat

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit du système du sang Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol, N9-GP), un facteur IX recombinant (FIXr) administré par injection intraveineuse. Le nonacog bêta pégol est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Quatre FIX recombinants sont présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et ont été utilisés comme comparateurs : BeneFIX^{MC} (nonacog alfa), Rixubis^{MC} (nonacog gamma), Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa) et Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa).

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 du nonacog bêta pégol. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts et de patients sont également présentées.

Besoin de santé

L'hémophilie B est une pathologie génétique récessive liée au chromosome X et caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX). Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à des épisodes de saignements fréquents aux articulations (hémarthroses), aux muscles, ainsi qu'aux muqueuses. Certains épisodes de saignements peuvent mettre en danger la vie de l'individu ou mener à des handicaps moteurs importants.

Les traitements de remplacement par FIX actuels permettent aux hémophiles de type B du Québec de prévenir et de traiter leurs épisodes de saignements. Parmi les besoins recensés auprès des experts et patients consultés, on retrouve une meilleure prévention contre le développement d'inhibiteurs, la prévention d'arthropathies hémophiliques et des douleurs chroniques, des traitements offrant une protection hémostatique supérieure qui perdure plus longtemps et l'atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées.

Résultats

Efficacité

Les résultats d'efficacité du nonacog bêta pégol sont basés sur quatre études de phase III ouvertes et non contrôlées. En raison de la restriction de l'indication du nonacog bêta pégol, les résultats de l'efficacité de la prophylaxie à long terme pour les moins de 18 ans n'ont pas été considérés. La force de la preuve de l'efficacité du nonacog bêta pégol a été jugée très faible.

- Le régime prophylactique de 40 UI/kg tous les sept jours a montré des taux de saignements annuels médians et moyens plus faibles comparativement à la dose hebdomadaire de 10 UI/kg.
- Le traitement de la majorité des saignements a satisfait aux exigences d'efficacité hémostatique et n'a nécessité qu'une seule injection de nonacog bêta pégol.
- Seulement un saignement grave a été traité avec le nonacog bêta pégol.
- L'efficacité hémostatique pour les 34 chirurgies majeures dont les données étaient disponibles a été jugée bonne ou excellente.

Innocuité

L'innocuité du nonacog bêta pégol a été évaluée lors de six études cliniques. Au total, 115 patients uniques ont reçu au moins une dose du produit. La force de la preuve présentée a été jugée très faible.

- Les effets indésirables les plus fréquents lors des études cliniques étaient les réactions au site d'injection (observées chez 3,5 % des sujets) et le prurit (2,6 %).
- Un cas de réaction d'hypersensibilité a été rapporté et a mené au retrait du patient de l'étude.
- Aucun sujet n'a développé d'anticorps contre le FIX.
- Cependant, l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde et la vacuolisation des cellules épithéliales du plexus choroïde ont été observées chez les animaux lors d'études précliniques.

Impact du produit sur la qualité de vie des patients

- Des améliorations de la qualité de vie aux questionnaires HAEMO-QOL-III et HAEM-A-QOL ont été rapportées par les sujets traités avec 40 UI/kg (thèmes « santé mentale » et « sport et loisir ») ou sur demande (thème « perception de soi »). La force de la preuve présentée a été jugée très faible.

Perspective des experts

- Les experts consultés sont d'avis que l'efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour les indications demandées est similaire à celle des FIXr comparateurs.
- Alors que certains experts ont mentionné qu'il leur était difficile de se prononcer sur l'efficacité du nonacog bêta pégol pour traiter les saignements majeurs, d'autres ont indiqué que l'ensemble de la preuve de l'efficacité hémostatique était suffisant pour conclure que le produit était similaire à ses comparateurs.
- Selon les experts rencontrés, le profil d'innocuité du nonacog bêta pégol rapporté en contexte d'essais cliniques est comparable à ceux des FIX comparateurs.
- L'accumulation de PEG dans le cerveau des animaux est néanmoins considérée comme un enjeu important et certains experts sont d'avis qu'il serait préférable de ne pas administrer le produit aux enfants.

Délibération sur le nonacog bêta pégol

Délibération Rebinyn^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Rebinyn^{MC} n'est pas démontrée pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position unanime

Les membres du Comité ont reconnu l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils ont également reconnu que la fréquence réduite des injections représente un avantage pour les patients. Néanmoins, après un examen minutieux de l'ensemble de la preuve, les constats suivants ont été établis :

- En raison de la faiblesse de la preuve, les études disponibles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique non inférieure à Rebinyn^{MC} par rapport aux autres produits actuellement disponibles;
- Des préoccupations ont été soulevées par les membres en lien avec l'accumulation de PEG dans le cerveau des animaux observée lors d'études précliniques ainsi qu'aux risques potentiels à long terme leur étant associés;
- Considérant la disponibilité d'autres options de traitement bien établies, les membres préconisent la prudence.

Recommandation de l'INESSS sur le nonacog bêta pégol

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'ajout de Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* puisque la valeur thérapeutique du produit n'a pas été démontrée. Davantage de données d'efficacité et d'innocuité provenant d'études avec un meilleur niveau de preuve sont requises pour soutenir une reconnaissance de la valeur thérapeutique.

SUMMARY

Rebinyn™ (nonacog beta pegol) – coagulation factor IX (recombinant)

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated the blood system product Rebinyn™ (nonacog beta pegol), an intravenously injected recombinant factor IX (FIX) indicated in adults and children with hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

The following four recombinant FIX, currently indicated for the treatment of hemophilia B and listed in the *Liste des produits du système du sang du Québec*, served as comparators: BeneFIX™ (nonacog alfa), Rixubis™ (nonacog gamma), Alprolix™ (eftrenonacog alfa) et Idelvion™ (albutrepenonacog alfa).

Evaluation process

Published trials and manufacturer data were reviewed to document the efficacy, safety and efficiency of nonacog beta pegol. Experiential and contextual data from expert consultations and patients are presented as well.

Health need

Hemophilia B is an X chromosome-linked recessive genetic disease characterized by coagulation factor IX (FIX) deficiency. This deficiency prolongs coagulation times, which can lead to frequent bleeding episodes in the joints (hemarthrosis), muscles and mucus membranes. Some bleeding events can also lead to severe motor handicaps or even be life-threatening.

The current FIX replacement therapies enable Quebecers who are type B hemophiliacs to prevent or stop their bleeding episodes. Experts and patients were queried about health needs in the hemophilia B community. Treatments that better prevent the development of inhibitors, hemophiliac arthropathies and chronic pain, and therapies that provide superior, longer-lasting hemostatic protection with fewer intravenous injections were among the needs mentioned most frequently.

Results

Efficacy

The efficacy evaluation for nonacog beta pegol was based on four phase III, open-label and non-controlled trials. As a result of the restriction of the indication, efficacy results for the prophylactic use of nonacog beta pegol in children and adolescents under 18 years of age were not considered. The overall efficacy evidence was considered very low.

- The prophylactic dose of 40 IU/kg every seven days showed lower median and mean annual bleeding rates compared to the 10 IU/kg dose.
- The majority of bleeding events satisfied the hemostatic efficacy criteria and most of them required a single injection of nonacog beta pegol.
- Only one severe bleeding event was treated with nonacog beta pegol.
- The hemostatic efficacy of the 34 surgeries for which efficacy results were available was considered good or excellent.

Safety

The safety of nonacog beta pegol was evaluated across six clinical studies. A total of 115 unique patients received at least one injection of nonacog beta pegol. The evidence level for the safety results was considered very low.

- PEG accumulation in the choroid plexus and vacuolation of epithelial cells of the choroid plexus were observed in animals during preclinical trials.
- The most frequent adverse events observed during the clinical trials were injection site reaction (observed in 3.5 % of subjects) and pruritus (2.6 %).
- A single case of hypersensitivity reaction was reported and led to the subject's withdrawal.
- No subject developed anti-FIX antibodies.

Impact of the drug on patients' quality of life

- Quality of life improvement was found by the HAEMO-QOL-III and HAEM-A-QOL surveys for individuals treated weekly with the 40 IU/kg dose ("feeling" and "sport" domains) and people treated on-demand ("view" domain).

Expert perspective

- The experts consulted consider that the hemostatic efficacy of nonacog beta pegol, for the requested indications, is considered similar to its recombinant FIX comparators.
- While some experts mentioned the impossibility of evaluating the efficacy of nonacog beta pegol to treat severe bleedings, others indicated that the overall efficacy evidence is enough to conclude that the product is similar to its comparators.
- According to the experts consulted, the safety profile of nonacog beta pegol during the clinical trials is considered comparable to its recombinant FIX comparators.

- Nonetheless, PEG accumulation in the brain of animals during the preclinical trials was considered a considerable risk and some experts mentioned they would not recommend nonacog beta pegol for children.

Deliberation on nonacog beta pegol

Deliberation on Rebinyn™

Members of the *Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription* (CSEMI) unanimously share the opinion that the therapeutic value of Rebinyn™ (nonacog beta pegol) has not been demonstrated for the treatment of hemophilia B (congenital factor IX deficiency or Christmas disease) in adults and children for the control and prevention of bleeding episodes and in the perioperative setting as well as in patients 18 years and above with hemophilia B for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes.

Reasons for the unanimous position

Members of the Committee recognized the considerable burden associated with the disease. They also recognized that the reduced injection frequency is considered an advantage for patients. Nevertheless, after careful examination of all the evidence, the following observations were made:

- Given the weakness of the evidence, the available studies do not permit us to conclude that the therapeutic value of nonacog beta pegol is noninferior to that of the other recombinant FIXs currently available;
- Concerns were raised by the members of the CSEMI regarding the accumulation of PEG in the brain of animals during preclinical studies as well as the potential risks associated with long term deposits of PEG;
- Considering the availability of safer therapeutic options, the members advise caution.

INESSS' recommendation regarding Rebinyn™

In light of the available data, INESSS recommends that Rebinyn™ (nonacog beta pegol) not be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* since the product's therapeutic value has not demonstrated. Additional efficacy and safety data with a higher level of evidence are required to support the therapeutic value for the proposed indications.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AEM	Agence européenne des médicaments
Ala ¹⁴⁸	Acide aminé alanine à la position 148
aPCC	Concentré de complexe prothrombine activé
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CHO	Lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
dl	Décilitre
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FIX	Facteur IX
FIXr	Facteur IX recombinant
FVIIa	Facteur VII activé
FVIII	Facteur VIII
HEK	Cellules rénales embryonnaires humaines
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ml	Millilitre
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PEG	Polyéthylène glycol
Thr ¹⁴⁸	Acide aminé thréonine à la position 148
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Chirurgie majeure

Toute intervention chirurgicale invasive nécessitant plusieurs jours de traitement de substitution et/ou lorsqu'un ou plusieurs des événements suivants se sont produits: (i) une cavité corporelle a été entrée; (ii) une barrière mésenchymateuse (par exemple la plèvre, le péritoine ou la dura) a été traversée; (iii) un fascia a été ouvert; (iv) un organe a été retiré; et (v) l'anatomie normale a été altérée de manière opératoire [Escobar et al., 2017].

Creux plasmatique

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

Hémostase

Ensemble des mécanismes biologiques ou des traitements thérapeutiques mis en œuvre pour arrêter l'hémorragie lors d'une brèche vasculaire [OQLF, 2014].

Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire².

Plexus choroïde

Le plexus choroïde est une structure du cerveau située près des ventricules. Les fonctions générales du plexus choroïde sont la production du liquide cébrospinal et la filtration des déchets métaboliques produits par le cerveau [Plog et Nedergaard, 2018].

Prophylaxie

Ensemble des moyens destinés à prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation des maladies³.

¹ Encyclopédie libre Wikipedia [Site Web]. Disponible à : https://en.wikipedia.org/wiki/Trough_level (consulté le 1^{er} novembre 2019).

² Vulgaris médical [Site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

³ Centre national de ressources textuelles et lexicales [Site Web]. Disponible à : <https://www.cnrtl.fr/definition/prophylaxie> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

Vacuolisation

Formation de vacuoles à l'intérieur des cellules. Les vacuoles sont des structures circonscrites entourées d'une membrane. Les vacuoles entourent parfois un corps étranger englobé et servent d'estomac temporaire aux cellules pour la digestion du corps⁴.

⁴ The Free Dictionary [Site Web]. Disponible à : <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/vacuole> (consulté le 27 novembre 2019).

1. MANDAT

Le fabricant Novo Nordisk Canada Inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol). Le nonacog bêta pégol est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

Les comparateurs BeneFIX^{MC} et Rixubis^{MC} (facteur IX recombinant ou FIXr à action standard) ainsi qu'Alprolix^{MC} et Idelvion^{MC} (FIXr à longue action) ont déjà été évalués par l'INESSS [2017] et sont présentement inscrits à cette liste. Une mise à jour des données cliniques liées à ces quatre produits sera brièvement abordée dans cet avis. Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées au tableau 1.

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

Fabricant	Novo Nordisk Canada Inc.
Marque de commerce	Rebinyn ^{MC}
Ingrédient actif	Nonacog bêta pégol
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée
Teneur(s)	500, 1 000, 2 000 UI par fiole
Posologie	Saignements et chirurgies mineurs: dose de charge de 40 UI/kg, doses subséquentes de 40 UI/kg Saignements et chirurgies majeurs: dose de charge de 80 UI/kg, doses subséquentes de 40 UI/kg Prophylaxie: 40 UI/kg tous les 7 jours
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	29 novembre 2017
Indication reconnue par Santé Canada	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour : ▪ la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques; ▪ la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire. Chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour : ▪ la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.
Indication demandée à l'INESSS	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
Liste(s) pour laquelle la demande est faite	Liste des produits du système du sang du Québec

Les caractéristiques du produit telles que la composition, l'origine, l'indication et les contre-indications, la stabilité, l'entreposage, la reconstitution et la pharmacologie sont disponibles dans la monographie officielle de produit fournie par le fabricant en date du 17 octobre 2019 [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Étant donné la nature dynamique de ce document, il est conseillé de consulter sa version la plus récente, sur le site Web du fabricant, pour bénéficier de toutes les mises à jour disponibles.

2. DÉMARCHES D'ÉVALUATION

2.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Revue rapide de la littérature afin de compléter l'information soumise par le fabricant (annexe A);
- Évaluation de la qualité des études, extraction des données scientifiques et appréciation de la preuve (annexes B, C et D);
- Extraction des données concernant les comparateurs inscrits sur la *Liste de produits du système du sang du Québec* (annexe E);

2.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise :
 - du groupe d'experts sur les produits du système du sang;
 - de consultations auprès d'un expert hémato-oncologue;
 - d'un sondage réalisé par la Société canadienne de l'hémophilie (annexe F).

2.3. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

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 (annexe G). Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et experts consultés, ainsi que la Société canadienne d'hémophilie 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, n'empêchant ainsi 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. L'hémophilie B ou maladie de Christmas

3.1.1. Description de la maladie

L'hémophilie B, aussi appelée maladie de Christmas, est une pathologie génétique récessive liée au chromosome X et caractérisée par un déficit congénital en facteur IX (FIX). L'hémophilie B touche essentiellement les garçons et son diagnostic a habituellement lieu en bas âge. Selon une étude récente, la prévalence de l'hémophilie B au Canada à la naissance est estimée à 3,9 nouveau-nés de sexe masculin sur 100 000 parmi lesquels 1,3 (sur 100 000) seraient atteints de la forme sévère de la maladie [Iorio et al., 2019]. Des données canadiennes de 2018 indiquent que 609 hommes et 31 femmes auraient reçu un diagnostic d'hémophilie B [Canadian Blood Disorders Registry, 2018]. L'hémophilie B est qualifiée de légère, modérée ou sévère en fonction des niveaux basaux de FIX dans le sang (voir tableau 2).

Tableau 2. Classification de la sévérité de l'hémophilie B

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

Source : [WFH, 2012].

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

Le déficit en FIX se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à des épisodes de saignements fréquents aux articulations (hémarthroses), aux muscles ainsi qu'aux muqueuses. Des épisodes répétés d'hémarthroses dans les mêmes articulations (dites articulations cibles) peuvent mener à des handicaps moteurs importants qui auront un impact majeur sur la qualité de vie des patients [O'Hara et al., 2018]. Certains épisodes hémorragiques (tels les saignements intracrâniens, gastro-intestinaux, au cou et à la gorge) peuvent mettre en danger la vie de l'individu et requièrent un traitement immédiat [Srivastava et al., 2013].

3.1.2. Prise en charge thérapeutique

Les traitements disponibles pour l'hémophilie B sont les FIX d'origine plasmatique ou recombinante. Ces traitements ont comme objectifs principaux la prévention et la maîtrise des épisodes de saignements. Une prophylaxie efficace par FIX permettra de réduire la fréquence des saignements et, à plus long terme, de limiter les arthropathies causées par l'inflammation provoquée par les épisodes de saignements multiples aux articulations cibles. La majorité des organismes d'intérêt à l'échelle mondiale privilégie la

prophylaxie à long terme comme stratégie de traitement dès le diagnostic et durant l'enfance afin de limiter ces dommages articulaires [Srivastava *et al.*, 2013; WFH, 2012; AHCCDC, 2007]. Malgré la prophylaxie, des saignements peuvent toutefois survenir (dits saignements perthérapeutiques), en particulier dans les cas plus sévères d'hémophilie B. Ces épisodes perthérapeutiques sont traités à l'aide de doses supplémentaires de FIX. L'une des complications les plus importantes sous traitement par FIX de remplacement est l'apparition d'anticorps neutralisants de type IgG, aussi appelés inhibiteurs, qui réduisent les niveaux de FIX et inhibent son activité [Srivastava *et al.*, 2013; WFH, 2012]. Les patients avec inhibiteurs qui ne peuvent pas recevoir de FIXr sont alors traités avec des agents de contournement, soit le facteur VII activé (FVIIa) ou le concentré de complexe prothrombine activé (aPCC) [Srivastava *et al.*, 2013; WFH, 2012]. La desmopressine ou DDAVP n'affecte pas les niveaux de FIX et ne peut être utilisée pour traiter les hémophiles de type B [Srivastava *et al.*, 2013].

3.2. Contexte québécois

3.2.1. Prévalence

Selon le registre canadien des troubles sanguins, 650 individus ont reçu un diagnostic d'hémophilie B : 218 légers, 247 modérés et 184 sévères [Canadian Blood Disorders Registry, 2018]. En considérant que 22,57 %⁵ de la population canadienne réside au Québec, le nombre d'hémophiles de type B québécois est estimé à 147, soit 49 légers, 56 modérés et 42 sévères. Ces données ont par ailleurs été validées par les experts consultés.

3.2.2. Prise en charge

Quatre centres spécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins pour les hémophiles⁶. Le Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les centres de l'hémophilie. Les patients hémophiles demeurant en région doivent donc prévoir environ un déplacement par année vers l'un de ces centres pour leur suivi médical. Par la suite, ils pourront se procurer leurs traitements auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients avec inhibiteurs a également été créé au sein du CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

⁵ Statistique Canada, données de 2019 incluant les hommes et les femmes [Site Web]. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501&pickMembers%5B0%5D=1.1&pickMembers%5B1%5D=2.1> (consulté le 27 octobre 2019).

⁶ Le système du sang du Québec [Site Web]. Disponible à : www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/ (consulté le 1^{er} novembre 2019).

La prise en charge privilégiée par les cliniciens du Québec prévoit un traitement en prophylaxie à l'aide de FIX de remplacement, principalement de type recombinant, pour la majorité des enfants hémophiles sévères, ce qui permet de limiter les épisodes de saignements spontanés et, à plus long terme, les dommages articulaires. Selon certains experts consultés, l'objectif thérapeutique de la prise en charge de l'hémophilie au Québec est de réduire le nombre de saignements au minimum, en particulier les saignements articulaires. La stratégie thérapeutique est donc personnalisée et dépend, entre autres, de la fréquence des saignements, de l'âge des patients, de l'activité résiduelle du FIX et du type d'activité ou de travail des patients. Toujours selon ces experts, quelques hémophiles de type B modérés reçoivent du FIX (par exemple, lors d'une chirurgie), mais la majorité des FIX est administrée aux individus souffrant de la forme sévère de la maladie.

Présentement, quatre FIX recombinants sont inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* : BeneFIX^{MC} (nonacog alfa), Rixubis^{MC} (nonacog gamma), Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa) et Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa). Depuis avril 2017, Héma-Québec distribue Rixubis^{MC} pour tous les hémophiles de type B et BeneFIX^{MC} seulement pour les patients n'ayant jamais été exposés à un FIX exogène⁷. Alprolix^{MC} et Idelvion^{MC} ont été chimiquement modifiés pour réduire leur vitesse de dégradation. Ces FIXr à demi-vie prolongée sont dits « à longue action » et permettent une administration moins fréquente (hebdomadaire comparativement à 2-3 par semaine). Le concentré plasmatique de FIX Immuline VH^{MC} est également distribué par Héma-Québec, mais selon certains experts, son utilisation diminue chaque année au profit des FIX recombinants.

3.2.2.1. Utilisation des FIX à longue action au Québec

Au Québec, l'accès aux FIX et FVIII à longue action est encadré par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Lors de l'évaluation des produits présentement inscrits à la *Liste*, il a en effet été déterminé que la valeur thérapeutique de ces produits était très similaire aux produits de FIX à demi-vie standard et ne permettait pas de justifier leurs coûts plus élevés. Ainsi, l'utilisation des FIX ou FVIII à longue action est réservée aux patients satisfaisant aux critères suivants, établis par le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT)⁸:

- Évidence d'impossibilité d'injecter raisonnablement facilement le concentré de facteur par voie périphérique, ce qui commanderait la mise en place d'une voie centrale.

⁷ Héma-Québec, directive HQ-17-018 [Site Web]. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/17-018.pdf> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

⁸ Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, directive 2015-02 [Site Web]. Disponible à : [https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20\(Demande%20d'utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action\)_2015-04-01.pdf](https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20(Demande%20d'utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action)_2015-04-01.pdf) (consulté le 1^{er} novembre 2019).

- Demi-vie anormalement courte du produit à « durée d'action standard » présentement utilisé par le patient, en l'absence d'évidence d'inhibiteur du facteur VIII ou du facteur IX.

3.3. Besoins non comblés

3.3.1. Perspective des experts

Malgré une bonne prise en charge de l'hémophilie B au Québec, certaines lacunes liées aux traitements actuels demeurent. Outre le souhait d'un traitement curatif permanent, les besoins suivants ont été identifiés par les experts rencontrés : une meilleure prévention contre le développement d'inhibiteurs, la prévention d'arthropathies hémophiliques et des douleurs chroniques, des traitements offrant une protection hémostatique supérieure qui perdure plus longtemps et l'atténuation des contraintes liées aux injections intraveineuses répétées.

3.3.2. Perspective des patients

D'après une étude européenne, l'âge et la présence d'articulations cibles réduisent significativement la qualité de vie des hémophiles [O'Hara *et al.*, 2018]. De plus, les hémophiles qui souffrent d'au moins une articulation cible ont plus fréquemment rapporté des problèmes au niveau de douleur/inconfort et d'anxiété/dépression comparativement à ceux qui n'avaient pas cette condition. Selon une étude récente réalisée en Allemagne, en Autriche et en Suisse, la majorité des hémophiles se disent satisfaits de leur traitement actuel [von Mackensen *et al.*, 2017]. Leurs insatisfactions proviennent majoritairement de la courte demi-vie des concentrés de facteur et des difficultés dans la gestion des produits. Les patients-partenaires consultés ont également soulevé les éléments relevés dans la littérature, ainsi que ceux présentés par les experts. Les patients-partenaires ont de plus rappelé l'importance de considérer les besoins de santé des patients dans l'évaluation des produits leur étant offerts.

Dans un sondage récent réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH; annexe F), une majorité des patients consultés se sont dits « très satisfaits » ou « assez satisfaits » de leur traitement actuel, soit les FIX de remplacement. Malgré ce degré de satisfaction, plusieurs problématiques en lien avec l'hémophilie B ont été rapportées par les individus sondés. Le fardeau associé aux traitements actuels est la préoccupation la plus fréquemment rapportée par les patients consultés. En effet, ceux-ci ont cité les difficultés liées aux perfusions fréquentes, l'accès veineux difficile et les saignements fréquents malgré la prophylaxie comme des désagréments importants. Le fardeau de l'hémophilie et son impact sur leur qualité de vie sont des thématiques qui ont également été mentionnées à plusieurs reprises. Les hémophiles consultés ont d'ailleurs cité les atteintes articulaires, la douleur, la réduction de la mobilité, la restriction des activités physiques ainsi que les difficultés à réaliser des activités de la vie courante (par exemple, cuisiner, lacer ses lacets, utiliser un clavier) comme des problématiques importantes. Les impacts de l'hémophilie B sur l'accès ou succès au travail ainsi que sur la santé mentale

ont également été mentionnés dans le sondage. Les hémophiles souhaiteraient avoir accès à des traitements plus efficaces (meilleure protection contre les saignements, injections moins fréquentes, guérison complète) et une méthode d'administration plus facile (sous-cutanée, orale).

4. DESCRIPTION DU PRODUIT

4.1. Mode d'action

Rebiny^{MC} (nonacog bêta pégol, N9-GP) contient un facteur IX recombinant (FIXr) produit à partir des cellules CHO et lié de façon covalente à un groupe polyéthylène glycol (PEG) par modification post-traductionnelle. La séquence primaire d'acides aminés est identique à celle de l'allèle Ala¹⁴⁸ du FIX plasmatique humain [AEM-EMA, 2017a]. Le mécanisme d'action du nonacog bêta pégol consiste à remplacer temporairement le facteur anti-hémophilique IX absent chez les individus souffrant d'hémophilie B [Novo Nordisk Canada Inc., 2017].

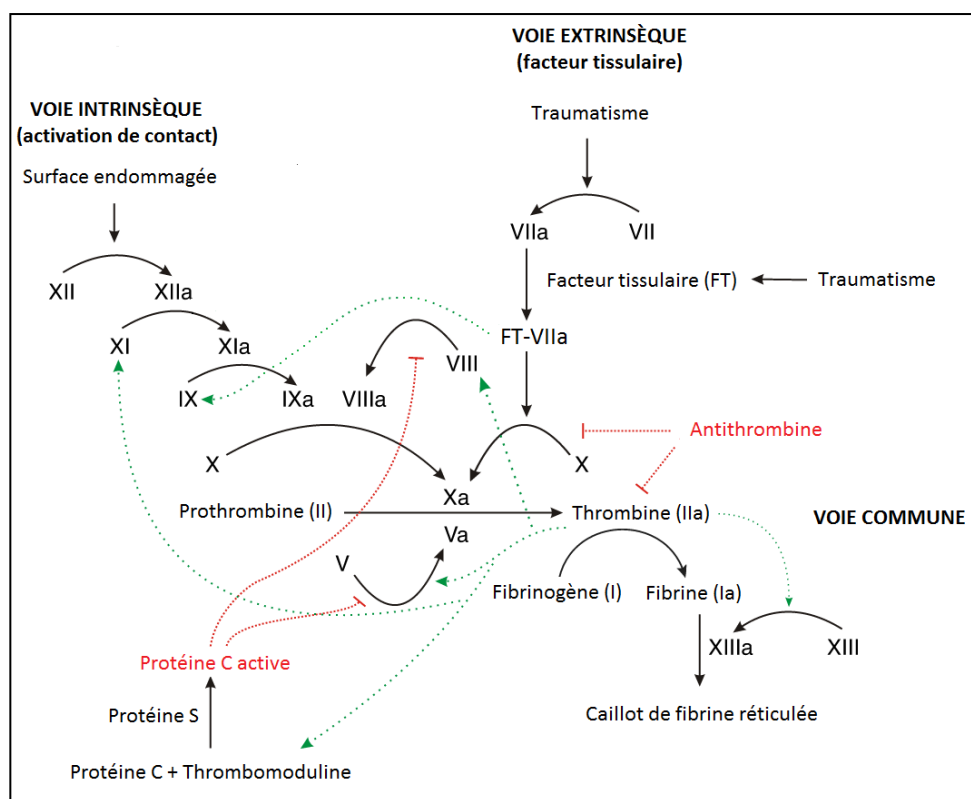


Figure 1. Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia⁹.

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

⁹ Encyclopédie libre Wikipédia [Site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 1^{er} novembre 2019).

Le rôle central du FIX dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le FIX est transformé en sa forme active (FIXa) par le complexe facteur tissulaire/facteur VII activé (voie extrinsèque) ou par le facteur XI activé (voie intrinsèque).

L'ajout de groupements polyéthylène glycol (PEG) au niveau du peptide d'activation du FIX a comme objectif l'augmentation de la demi-vie du produit. Au moment de l'activation de nonacog bêta pégol, le peptide d'activation comprenant une fraction de PEG de 40 kDa est détaché par clivage, ce qui laisse la molécule de facteur IX sous sa forme activée [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Le FIXa et le FVIIIa catalysent ensuite la réaction d'activation du facteur X par le FIXa. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement¹⁰.

4.2. Avis des agences réglementaires sur le nonacog bêta pégol et indications thérapeutiques

Le nonacog bêta pégol a été approuvé au Canada, aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'hémophilie de type B (voir tableau 3).

Tableau 3. Indications reconnues par les agences réglementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe

Agence réglementaire (date d'approbation initiale)	Indication
Santé Canada ¹¹ (29 novembre 2017)	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour : - la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques; - la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire. Chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour : - la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.
FDA ¹² (31 mai 2017)	Rebiny ^{MC} est indiqué* pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B pour : - le traitement sur demande et le contrôle des épisodes de saignements; - la gestion des saignements périopératoires.
AEM ¹³ (2 août 2017) Adopté sous le nom « Refixia »	Traitement et prophylaxie des saignements chez les patients de 12 ans et plus atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX).

Abréviations : AEM : Agence européenne des médicaments; FDA : de l'anglais *Food and Drug Administration*.

* En raison d'une exclusivité de brevet se terminant en 2020, l'indication de prophylaxie de routine n'a pas été accordée à Rebiny^{MC} [FDA, 2017].

¹⁰ Encyclopédie libre Wikipédia [Site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 1^{er} novembre 2019).

¹¹ Santé Canada, Avis de conformité [Site Web]. Disponible à : <https://health-products.canada.ca/noc-ac/switchlocale.do?lang=fr&url=t.info> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

¹² Food and Drug Administration (FDA) [Site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/rebiny> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

¹³ Agence européenne des médicaments (AEM) [Site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia> (consulté le 1^{er} novembre 2019).

5. VOLET THÉRAPEUTIQUE

5.1. Résultats de la recherche documentaire

Pour la période de 2011 à 2019, huit publications issues de six études cliniques ont été répertoriées. Celles-ci présentaient des résultats de pharmacocinétique, d'innocuité, d'efficacité et d'impact du produit sur la qualité de vie pour le nonacog bêta pégol (voir le tableau 4 ci-dessous). Les huit publications répertoriées proviennent de deux études de phase I, quatre études de phase III et deux études rétrospectives. L'étude Paradigm^{MC} 6 est présentement en cours et évalue l'utilisation du nonacog bêta pégol chez des hémophiles de type B n'ayant jamais été exposés à un FIX¹⁴. La force et les limites de la preuve sont présentées à l'annexe D.

Tableau 4. Résumé des études et des publications pour le nonacog bêta pégol

Études	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt
Études cliniques				
Paradigm^{MC} 1 NCT00956345 [Negrier <i>et al.</i> , 2011]	Phase I, ouverte, dose ascendante, non randomisée, multicentrique et internationale.	N = 16 (âge médian : 30 [21-55 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères ou modérés graves (≤ 2 %).	Pharmacocinétique Une seule dose de 25, 50 ou 100 UI/kg	▪ Innocuité* (EI); ▪ Développement d'inhibiteurs du FIX*; ▪ PK du nonacog bêta pégol; ▪ PK du FIX utilisé avant.
Paradigm^{MC} 2 <i>Étude pivot</i> NCT01333111 [Collins <i>et al.</i> , 2014]	Phase III, simple insu et randomisée (dose [†]), multicentrique et internationale.	N = 74 (âge moyen : 31,4 [ÉT : 14,2 ans]), PPT; ♂ = 60 sévères (≤ 1 %) et 14 modérés graves (1-2 %).	Prophylaxie à long terme (2 bras) Randomisation 1:1 des patients pour les doses de 10 et 40 UI/kg tous les 7 jrs Traitement sur demande (1 bras) <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	▪ Développement d'inhibiteurs du FIX*; ▪ Innocuité (EI); ▪ Efficacité – traitement des saignements (score); ▪ Efficacité – prophylaxie (TSA); ▪ PK; ▪ Qualité de vie (EQ-5D, Haem-A-QoL).
Paradigm^{MC} 3 NCT01386528 [Escobar <i>et al.</i> , 2017]	Phase III, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale.	N = 13 (âge médian : 39 [15-56 ans]), PPT; ♂ = 11 sévères (≤ 1 %) et 2 modérés graves (1-2 %); 13 chirurgies.	<u>Pré-chirurgie</u> : une dose de 80 UI/kg; <u>Post-chirurgie</u> : doses de 40 UI/kg pour maintenir les niveaux de FIX à 40-60 UI/dl (jrs 1 à 3), à 30-50 UI/dl (jrs 4 à 6) et à 20-40 UI/dl (jrs 7 à 14).	▪ Efficacité intra-opératoire (score)*; ▪ Efficacité (transfusion, niveau d'hémoglobine, consommation de N9-GP); ▪ Innocuité (inhibiteurs et EI).

¹⁴ Essai clinique numéro NCT02141074 [Site Web]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141074> (consulté le 29 novembre 2019).

Études	Devis	Population	Intervention(s)	Résultats d'intérêt
Paradigm^{MC} 4 NCT01395810 [Young <i>et al.</i> , 2016]	Prolongation de Paradigm ^{MC} 2 et 3. Phase III, ouverte, non randomisée, multicentrique et internationale.	N = 71 (âge moyen : 32,0 [ÉT : 14,2 ans]), PPT; ♂ = 59 sévères ($\leq 1\%$) et 12 modérés graves (1-2 %); 23 chirurgies.	Prophylaxie à long terme (3 bras) 10 UI/kg tous les 7 jrs OU 40 UI/kg tous les 7 jrs OU 80 UI/kg tous les 14 jrs Traitement sur demande (1 bras) <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	▪ Développement d'inhibiteurs du FIX*; ▪ Efficacité – traitement des saignements (score); ▪ Efficacité – prophylaxie (TSA); ▪ PK; ▪ Innocuité (EI).
Paradigm^{MC} 5 NCT01467427 [Carcao <i>et al.</i> , 2016]	Phase III, ouverte, non randomisée, non contrôlée, multicentrique et internationale.	N = 25 (âge médian : 7 [1-12 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères ($< 1\%$).	Prophylaxie à long terme (1 bras) Doses de 40 UI/kg tous les 7 jrs <u>Traitement des saignements</u> Saignements mineurs : 40 UI/kg Saignements majeurs : 80 UI/kg	▪ Développement d'inhibiteurs du FIX*; ▪ Efficacité – prophylaxie (TSA); ▪ Efficacité – traitement des saignements (score); ▪ Innocuité (EI); ▪ PK.
Paradigm^{MC} 7 NCT03075670 [Escuriola Ettingshausen <i>et al.</i> , 2019]	Phase I, ouverte, randomisée et croisée (PK seulement), multicentrique et internationale.	N = 15 (âge moyen : 39,7 [21-65 ans]), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves ($\leq 2\%$).	Pharmacocinétique Deux périodes de PK de 10 jours suivant une seule dose de 50 UI/kg de nonacog bêta pégol ou d'Alprolix ^{MC} , croisement entre les périodes après un sevrage de 4 jours.	▪ PK comparative entre le nonacog bêta pégol et Alprolix^{MC} *; ▪ Innocuité (EI).
Publications supplémentaires				
[Chowdary <i>et al.</i> , 2016]	Analyse rétrospective (études Paradigm ^{MC} 2 et 4)	Paradigm ^{MC} 2 : détails plus haut; Paradigm ^{MC} 4 : détails plus haut.	Données de qualité de vie tirées des études Paradigm ^{MC} 2 et 4.	▪ Qualité de vie (EQ-5D, Haem-A-QoL).
[Sternebring <i>et al.</i> , 2019]	Analyse rétrospective (études Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5)	N = 30 (1-65 ans), PPT; ♂ = Patients sévères et/ou modérés graves ($\leq 2\%$).	Données de PK tirées des études Paradigm ^{MC} 2, 4 et 5.	▪ PK (PEG)*; ▪ PK (nonacog bêta pégol).

Abréviations : ♂ : homme; dl : décilitre; EI : effets indésirables; ÉT : écart-type; EQ-5D VAS : questionnaire *EuroQoL-5 dimensions visual analog scale*; Haem-A-QoL : questionnaire *Haemophilia-Adults-Quality of Life*; jrs : jours; kg : kilogrammes; PK : pharmacocinétique; PPT : patients préalablement traités avec un FIX; TSA : taux de saignement annualisé; UI : unité internationale.

* Paramètre d'évaluation primaire ou co-primaire.

† Les patients sous prophylaxie ont été randomisés et ne savaient pas s'ils recevaient la dose de 10 ou 40 UI/kg.

5.2. Efficacité

5.2.1. Pharmacocinétique

La demi-vie et la récupération différentielle du nonacog bêta pégol chez les adultes de 18 ans et plus sont respectivement de 83 ± 19 heures et de $2,3 \pm 0,3$ UI/dl par UI/kg (voir l'annexe C, tableau 4). Ces valeurs sont de deux à trois fois supérieures à celles mesurées pour les FIX recombinants, soit de 18 à 24 heures pour la demi-vie et d'environ 1 UI/dl par UI/kg pour la récupération différentielle [Srivastava *et al.*, 2013]. Les valeurs pharmacocinétiques du nonacog bêta pégol mesurées chez un petit nombre de patients lors de l'étude de phase I avantagent le FIX pégylé par rapport à celles des FIX plasmatiques (amélioration d'un facteur 1,4 à 7,6) et recombinants à action standard (amélioration d'un facteur 1,9 à 10) [Negrier *et al.*, 2011].

5.2.2. Prophylaxie à long terme

L'efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol en prophylaxie à long terme a été évaluée lors de trois essais cliniques de phase III [Carcao *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014]. Les paramètres d'intérêts considérés pour l'évaluation de l'efficacité du produit à prévenir les saignements sont le nombre de patients n'ayant rapporté aucun saignement durant l'étude et le taux de saignements annuel (TSA). Puisque le nonacog bêta pégol n'est pas indiqué en prophylaxie à long terme pour les individus de moins de 18 ans, l'étude de Carcao et collaborateurs [2016] n'a pas été retenue.

L'étude pivot (Paradigm^{MC} 2) comprenait 74 hémophiles B dont 81,1 % des patients étaient atteints de la forme sévère et les autres de la forme modérée grave [Collins *et al.*, 2014]. Les sujets ont été répartis en trois groupes, soit 15 patients traités sur demande, 30 en prophylaxie hebdomadaire à 10 UI/kg et 29 en prophylaxie hebdomadaire à 40 UI/kg (voir tableau 5). La répartition des patients entre les deux groupes de prophylaxie était aléatoire (ratio 1:1). Durant leur suivi d'environ 52 semaines, les patients traités en prophylaxie avec 40 UI/kg ont été plus nombreux à ne rapporter aucun saignement (44,8 %) comparativement aux sujets traités en prophylaxie avec 10 UI/kg (16,7 %) et ceux traités à la demande (0 %), ces derniers ayant été traités pendant 28 semaines. Les TSA médians des groupes traités en prophylaxie avec 10 ou 40 UI/kg ainsi que sur demande étaient de 2,93 saignements, 1,04 et 15,58, respectivement. Des 29 sujets traités dans le groupe à 40 UI/kg, 17 étaient sous prophylaxie par FIX plasmatique ou recombinant avant l'étude et [REDACTED] ont vu leurs TSA diminuer ou demeurer le même sous prophylaxie par nonacog bêta pégol [Novo Nordisk, 2013]. Parmi les patients des groupes de prophylaxie ayant débuté l'étude avec une articulation cible, plus de sujets traités avec la dose de 40 UI/kg (66,7 %) qu'avec celle de 10 UI/kg (7,7 %) ont rapporté ne pas avoir de saignement dans leurs articulations cibles. Cette diminution des patients avec des articulations cibles s'est maintenue pour les patients traités avec la dose de 40 UI/kg entre le début et la fin de l'étude Paradigm^{MC} 4.

L'étude de prolongation (Paradigm^{MC} 4) comptait 71 hémophiles B dont 59 étaient atteints de la forme sévère [Young *et al.*, 2016]. L'étude comptait quatre groupes et incluait, à tout moment, 21 patients en prophylaxie hebdomadaire 10 UI/kg, 52 patients en prophylaxie hebdomadaire 40 UI/kg, deux patients en prophylaxie toutes les deux semaines à 80 UI/kg et cinq patients traités à la demande. Les patients pouvaient changer de groupe en cours d'étude. Durant la période d'étude (similaire à celle de l'étude pivot), les doses prophylactiques de 10 et 40 UI/kg ont été associées à des TSA médians de 1,36 et 1,00 saignement, respectivement. De plus, 33,3 % et 40,4 % des patients sous ces deux régimes posologiques respectifs n'ont pas rapporté de saignement. En raison du nombre trop faible de patients dans les groupes à 80 UI/kg toutes les deux semaines et traités sur demande, les données des patients sans saignement et de TSA n'ont pas été rapportées. Puisque les résultats pour les sujets atteints des formes sévères et modérées graves d'hémophilie étaient confondus dans les études Paradigm^{MC} 2 et 4, l'efficacité de la prophylaxie à long terme a peut-être été surestimée pour le groupe sévère dans l'étude pivot et dans sa prolongation.

Tableau 5. Résultats d'efficacité de la prophylaxie et du traitement sur demande lors de l'étude pivot (Paradigm^{MC} 2) et de la prolongation (Paradigm^{MC} 4)

Traitement	Prophylaxie 10 UI/kg, 1 X sem.		Prophylaxie 40 UI/kg, 1 X sem.		Traitement sur demande	
	Pivot	Prolongation	Pivot	Prolongation	Pivot	Prolongation
N ^{bre} de patients	30	21	29	52	15	5
Suivi moyen des patients, jrs	354,1	■	350,4	■	186,2	■
Patients sans saignement, % (nombre de sujets)	16,7 (5/30)	33,3 (7/21)	44,8 (13/29)	40,4 (21/52)	6,7 (1/15)	0 (0/5)
Patients sans saignement aux articulations cibles*, % (nombre de sujets)	7,7 (1/13)	■ (■)	66,7 (10/15)	■ (■)	16,7 (2/12)	■ (■)
Creux plasmatique moyen, UI/dl ou % (IC95 %)	8,5 (7,7- 9,3)	9,8 (8,0-11,9)	27,3 (24,8- 30,0)	21,3 (18,9-24,1)	-	-
TSA, médiane (EIQ)	2,93 (0,99- 6,02)	1,36 (0,00-2,23)	1,04 (0,00- 4,00)	1,00 (0,00-2,03)	15,58 (9,56- 26,47)	-
TSA, moyenne (ÉT)	4,81 (■)	1,84 (ND)	3,53 (■)	1,84 (ND)	16,91 (■)	-

Sources : [AEM-EMA, 2017b; Young, 2017; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014; Novo Nordisk, 2014; Novo Nordisk, 2013].
Abréviations : dl: décilitre; EIQ: espace interquartile; ÉT : écart-type; IC95%: intervalle de confiance à 95%; kg: kilogramme; N^{bre}: nombre; TSA: taux de saignements annualisé; UI: unité internationale; X sem.: fois par semaine.

* N'inclut que les patients qui présentaient des articulations cibles à leur entrée dans l'étude.

La demi-vie du nonacog bêta pégol est de deux à trois fois supérieure à celles des FIXr standards.

Pour le régime prophylactique de 40 UI/kg tous les sept jours, des taux de saignements annuels médians et moyens plus faibles ont été observés comparativement à la dose de 10 UI/kg.

Moins de patients ont rapporté des saignements sous la dose de 40 UI/kg comparativement à celle de 10 UI/kg.

Force de la preuve très faible

5.2.3. Traitement des saignements

L'efficacité du nonacog bêta pégol pour traiter les épisodes de saignements a été évaluée chez les adultes, les adolescents et les enfants lors de trois études cliniques [Carcao *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014]. Le score d'efficacité hémostatique ainsi que le nombre d'injections requises pour l'arrêt des saignements sont les paramètres utilisés pour l'évaluation de l'efficacité du produit à mettre fin aux épisodes hémorragiques.

Durant l'étude pivot et sa prolongation, 345 et 207 épisodes de saignements ont été traités avec le nonacog bêta pégol et 91,3 % et 93,7 % de ceux-ci ont satisfaits aux exigences d'efficacité hémostatique respectivement (voir tableau 6). Les durées du suivi sont disponibles au tableau 5. Par ailleurs, 97,4 % et 97,1 % des saignements rapportés dans les études Paradigm^{MC} 2 et 4 ont été résolus avec deux injections de nonacog bêta pégol ou moins, respectivement. Au niveau des enfants de moins de 13 ans traités en prophylaxie, 42 saignements ont été rapportés, 92,9 % ont reçu un score d'efficacité hémostatique d'excellent ou de bon et 97,6 % ont été traités avec une ou deux injections du produit (voir l'annexe C, tableau 5). Pendant les études Paradigm^{MC} 2, 4 et 5, seulement un saignement grave a été traité avec une dose de 80 UI/kg et s'est fait attribué un score d'efficacité hémostatique d'excellent [Collins *et al.*, 2014].

Tableau 6. Efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour la résolution des épisodes de saignements des patients de plus de 12 ans

Traitement	Prophylaxie 10 UI/kg, 1 X sem		Prophylaxie 40 UI/kg, 1 X sem		Traitement sur demande		Total	
Étude	Pivot	Extension	Pivot	Extension	Pivot	Extension	Pivot	Extension*
N ^{bre} de patients	30	21	29	52	15	5	74	71
Réponse hémostatique efficace [†] , % (nombre de saignements)	85,6 (113/132)	97,1 (34/35)	95,7 (67/70)	92,9 (91/98)	94,4 (135/143)	93,2 (68/73)	91,3 (315/345)	93,7 (194/207)
N ^{bre} total de saignements	132	35	70	98	143	73	345	207
Résolution des saignements, %								
1 injection	84,1	82,9	98,6	84,7	83,9	94,5	87,0	87,9
2 injections	12,1	14,3	0	10,2	14,0	5,5	10,4	9,2
3 injections	1,5	2,9	1,4	4,1	0	0	0,9	2,4
≥ 4 injections	2,3 [‡]	0	0	1,0	2,1	0	1,7	0,5
Dose totale pour l'arrêt des saignements, UI/kg								
Moyenne (ÉT)	57,5 (50,6)	50,7 (22,1)	46,2 (19,0)	53,7 (29,3)	54,7 (32,4)	44,3 (9,3)	54,0 (38,7)	49,8 (23,1)
Médiane (étendue)	42,4 (29-445)	42,1 (27-141)	42,3 (20-188)	42,3 (21-167)	41,9 (37-242)	42,3 (37-84)	42,3 (20-445)	42,3 (21-167)

Sources : [AEM-EMA, 2017a; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014].

Abréviations : ÉT : écart-type; kg : kilogramme; N^{bre}: nombre; UI : unité internationale; X sem.: fois par semaine.

* Les valeurs totales pour l'étude d'extension incluent les patients traités avec l'une des trois doses de prophylaxie (10, 40 et 80 UI/kg) ainsi que ceux traités sur demande.

† Les réponses hémostatiques avec un score d'excellent ou de bon ont été jugées satisfaisantes par les auteurs. Les valeurs n'excluent pas les données manquantes.

‡ Un nombre total d'injections de 3 a été nécessaire pour la résolution de trois saignements [Novo Nordisk, 2013].

§ Un nombre total d'injections de 6 a été nécessaire pour la résolution de six saignements [Novo Nordisk, 2013].

Le traitement de la majorité des saignements a satisfait aux exigences d'efficacité hémostatique et n'a nécessité qu'une seule injection de nonacog bêta pégol.

Seulement un saignement grave a été traité avec le nonacog bêta pégol.

Force de la preuve très faible

5.2.4. Prise en charge périopératoire

L'évaluation du nonacog bêta pégol pour la prise en charge périopératoire a été évaluée à partir des résultats présentés à l'étude Paradigm^{MC} 3 [Escobar *et al.*, 2017]. Certaines données sur l'efficacité du produit lors d'interventions chirurgicales ont également été rapportées dans l'étude de prolongation Paradigm^{MC} 4 [Young *et al.*, 2016]. Pour ces deux études, le score d'efficacité hémostatique a été utilisé comme paramètre principal pour évaluer l'efficacité du produit.

Treize chirurgies majeures, neuf orthopédiques et quatre non orthopédiques, ont été incluses dans l'étude d'Escobar et collaborateurs [2017]. La prévention et le traitement des saignements périopératoires survenus durant les interventions chirurgicales avec le nonacog bêta pégol ont satisfait aux critères d'efficacité hémostatique (tableau 7). Deux patients opérés pour le remplacement du genou droit et le remplacement de la hanche gauche ont reçu deux et trois transfusions de globules rouges, respectivement. Lors de l'étude de Young et collaborateurs [2016], 23 interventions chirurgicales (deux orthopédiques et 21 non orthopédiques) ont été traitées avec le nonacog bêta pégol. Au total, 21 chirurgies (91,3 %) ont reçu un grade d'efficacité hémostatique d'excellent ou de bon alors que deux interventions (8,7 %) n'ont pas reçu de grade d'efficacité hémostatique (voir l'annexe C, tableau 6).

Tableau 7. Efficacité hémostatique et utilisation du nonacog bêta pégol lors de chirurgies majeures électives dans l'étude Paradigm^{MC} 3

	Type de chirurgies		Total
	Orthopédiques	Non orthopédiques	
N ^{bre} de chirurgies	9	4	13
Échecs et transfusions	2 cas de transfusion de globules rouges*	-	-
Réponse hémostatique efficace [†] , % (nombre de chirurgies)			
Excellente/bonne	100 (9/9)	100 (4/4)	100 (13/13)
Modérée/Faible	0	0	0
Utilisation de produit [‡] , UI/kg			
Moyenne (ÉT)	266,0 (88,2)	185,6 (110,5)	241,2 (98,6)
Étendue	163,8-459,7	81,1-331,0	81,1-459,7

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

Abréviations : ÉT : écart-type; kg : kilogramme; N^{bre} : nombre; UI : unité internationale.

* Un cas de remplacement du genou droit a requis deux transfusions de globules rouges de 300 ml chacune et un cas de remplacement de la hanche gauche a requis trois TGR de 250 ml chacune.

† Les réponses hémostatiques ont été évaluées par le chirurgien ou l'investigateur selon une échelle prédéfinie à quatre points.

‡ Tous les patients ont reçu une injection de nonacog bêta pégol (moyenne de 81,8 UI/kg) avant leur intervention.

L'efficacité hémostatique pour les 34 chirurgies majeures dont les données étaient disponibles a été jugée bonne ou excellente.

Force de la preuve très faible

5.3. Innocuité

5.3.1. Études précliniques

Lors des études précliniques de toxicité chez les animaux, une accumulation de PEG dans le plexus choroïde¹⁵ ainsi qu'une vacuolisation des cellules épithéliales du plexus choroïde ont été observées chez des rats et des singes lors des études précliniques à des doses très élevées de nonacog bêta pégol¹⁶ [AEM-EMA, 2017a; Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Dans le rapport d'évaluation de Santé Canada, les réviseurs notent par ailleurs que les implications cliniques éventuelles de l'accumulation de PEG dans le cerveau sont inconnues, en particulier pour les populations plus à risques telles les enfants et les personnes âgées¹⁷. L'organisme réglementaire note également que bien qu'aucun signal de pharmacovigilance clair n'ait été associé à l'accumulation de PEG observée, les études cliniques sur le nonacog bêta pégol n'étaient pas spécialement conçues pour évaluer d'éventuels effets sur les fonctions neurocognitives.

5.3.2. Évènements indésirables

Selon la monographie du produit, la durée totale d'exposition au nonacog bêta pégol au cours des études Paradigm^{MC} est de 8 801 jours (environ 170 années-patients) et 35 % des sujets ont été traités pendant plus de deux ans [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Les sujets devaient avoir préalablement été exposés à un FIX (≥ 150 jours d'exposition pour les 13 ans et plus et ≥ 50 jours d'exposition pour les moins de 13 ans), ne pas présenter d'inhibiteurs à leur entrée dans l'étude et ne pas avoir un historique d'évènements thrombotiques (tels les infarctus du myocarde ou les thromboses veineuses profondes). Au total, 650 effets indésirables ont été rapportés chez 115 patients lors des six essais cliniques complétés (Paradigm^{MC} 1, 2, 3, 4, 5 et 7), la majorité d'intensité légère à modérée (voir tableau 8). Par ailleurs, le lien de causalité avec le nonacog bêta pégol n'a pu être exclu dans 5,7 % (37/650) de ceux-ci (détails à l'annexe C, tableau 7). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection (observées chez 3,5 % des sujets) et le prurit (2,6 %). Aucun des patients n'a développé d'anticorps contre le FIX ou le nonacog bêta pégol durant les études et aucun évènement thromboembolique n'a été rapporté. Selon des données rendues publiques par l'Agence européenne des médicaments (AEM), quatre patients (4/155 ou

¹⁵ Le plexus choroïde est une structure du cerveau. Une définition de sa fonction est disponible dans le glossaire.

¹⁶ La présence de PEG dans le cerveau a été détectée seulement chez les rats recevant 1200 UI/kg deux fois par semaine et chez les singes traités avec 1300 et 3750 UI/kg tous les cinq jours [Novo Nordisk Canada Inc., 2017].

¹⁷ Santé Canada, Sommaire des motifs de décision pour Rebinyon^{MC} [Site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00378> (consulté le 22 novembre 2019).

3,5 %) ont eu un titre positif pour des anticorps anti-CHO au cours des essais cliniques, mais aucun cas n'a mené à des effets indésirables [AEM-EMA, 2017a]. Un cas de réaction d'hypersensibilité menant au retrait du patient est survenu durant l'étude de phase I chez un homme de 25 ans sans historique d'inhibiteurs [Negrier *et al.*, 2011]. Les symptômes développés suivant l'injection de nonacog bêta pégol¹⁸ s'étaient résorbés 7,5 heures après l'injection. Le patient a rapidement été traité avec une solution saline (0,9 %), 250 mg de cortisone et 2 mg de clémastine. Des analyses subséquentes n'ont montré aucun anticorps contre le nonacog bêta pégol, le FIX, d'IgE contre les cellules CHO, d'IgE contre l'épithélium de hamster, d'IgG contre les cellules de l'hôte ou d'immunoglobulines contre les IgG de souris.

L'impact de l'accumulation de PEG dans le cerveau d'individus atteints d'hémophilie B n'a pas été investigué durant les différentes études cliniques. Le fabricant Novo Nordisk a récemment publié des données pharmacocinétiques indiquant que les régimes prophylactiques de nonacog bêta pégol ne sont pas associés à une augmentation des concentrations plasmatiques de PEG [Sternebring *et al.*, 2019]. Cette rapportait que la stabilisation des niveaux sanguins de PEG chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte peut être interprétée comme une absence d'accumulation de PEG dans l'organisme, y compris le cerveau.

Tableau 8. Sommaire des évènements indésirables rapportés lors des études Paradigm^{MC}

Étude Paradigm ^{MC}	1	2	3	4	5	7 [†]
N ^{bre} de jours d'exposition moyen par patient	-	Prophy.: 54 SD: 14	-	Prophy.: 54 SD: 16	0-6 ans: 56,9 7-12 ans: 69,8	-
Effets indésirables rapportés						
Patients avec un EI*, N ^{bre} (%)	6 (37,5)	60 (81,1)	9 (69,2)	49 (75,4)	23 (92,0)	2 (13,3)
N ^{bre} total d'EI	11	215	17	155	249	3
EI graves (%)	1 (9,1)	4 (1,9)	0	6 (3,9)	1 (0,4)	0
Réaction d'hypersensibilité	1	0	0	0	0	0
EI liés au produit [‡] (%)	4 (36,4)	18 (8,4)	2 (11,8)	5 (3,2)	8 (3,2)	0

Sources : [Escuriola Ettingshausen *et al.*, 2019; Escobar *et al.*, 2017; Carcao *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2016; Collins *et al.*, 2014; Negrier *et al.*, 2011].

Abréviations : EI : effet indésirable; N^{bre} : nombre; prophy. : prophylaxie; SD : sur demande.

* Le même patient peut avoir participé à plusieurs études.

† Seulement les EI survenus à la suite de l'administration du nonacog bêta pégol sont rapportés ici.

‡ Selon les investigateurs.

¹⁸ Nausée, vertige, rougeur sur tout le corps, sueur froide, paresthésie du visage, des bras et des jambes, pression au niveau du thorax, difficulté à déglutir, œdème au visage et hyperhémie conjonctivale.

L'accumulation de PEG dans le plexus choroïde et la vacuolisation des cellules épithéliales du plexus choroïde ont été observées chez les animaux lors d'études précliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents lors des études cliniques étaient les réactions au site d'injection (observées chez 3,5 % des sujets) et le prurit (2,6 %).

Un cas de réaction d'hypersensibilité a été rapporté et a mené au retrait du patient de l'étude.

Aucun sujet n'a développé d'anticorps contre le FIX.

Force de la preuve faible

5.4. Qualité de vie

Les questionnaires HAEMO-QOL-III et HAEM-A-QOL ont été respectivement remplis par les adolescents et les adultes au début et à la fin des études Paradigm^{MC} 2 et 4. Puisque le nonacog bêta pégol n'est pas indiqué en prophylaxie à long terme pour les moins de 18 ans, seulement les réponses des adultes ont été considérées. Des améliorations statistiquement significatives au questionnaire HAEM-A-QOL entre le début et la fin de l'étude Paradigm^{MC} 2 ont été observées dans les domaines « santé mentale », « sport et loisir », « amitié/amour » et « score total » pour les patients sous prophylaxie à 40 UI/kg et dans le domaine « perception de soi » pour ceux traités sur demande [Chowdary *et al.*, 2016]. Selon les critères de l'étude de Wyrwich et collaborateurs [2015]¹⁹, seules les différences de scores pour les catégories « santé mentale » et « sport et loisir » (groupe à 40 UI/kg) ainsi que « perception de soi » (groupe sur demande) ont montré des améliorations significatives au niveau clinique. Aucune différence statistiquement ou cliniquement significative n'a été rapportée pour les groupes de l'étude Paradigm^{MC} 4 [Chowdary *et al.*, 2016].

Les données des adolescents et des adultes aux questionnaires EQ-5D-3L et EQ-5D-VAS n'ont pas été ventilées. La seule différence significative rapportée est celle du score EQ-5D-VAS pour les patients sous prophylaxie à 40 UI/kg dans l'étude Paradigm^{MC} 2 [Chowdary *et al.*, 2016].

Des améliorations légères, mais cliniquement significatives ont été rapportées par les sujets traités avec 40 UI/kg (thèmes « santé mentale » et « sport et loisir ») ou sur demande (thème « perception de soi »).

Force de la preuve très faible

¹⁹ Une différence de 10 points a été considérée significative dans l'étude.

5.5. Produits comparateurs

5.5.1. Description

Quatre autres FIX recombinants sont présentement inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* : BeneFIX^{MC} (nonacog alfa) et Rixubis^{MC} (nonacog gamma), des FIXr à action standard ainsi qu'Alprolix^{MC} (eftrénonacog alfa) et Idelvion^{MC} (albutrepenonacog alfa), des FIXr à action prolongée (voir tableau 9). Les comparateurs ont tous fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS [2017]. Le nonacog alfa, le nonacog gamma et le nonacog bêta pégol possèdent la même séquence primaire d'acides aminés, soit celle de la forme allélique Ala¹⁴⁸ du FIX humain plasmatique [Shire Pharma Canada ULC, 2018; AEM-EMA, 2017b; Pfizer Canada Inc, 2017]. L'eftrénonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa ont quant à eux une séquence primaire qui diffère d'un acide aminé, celle de la forme allélique Thr¹⁴⁸ du FIX humain plasmatique [CSL Behring Canada Inc, 2019; Bioverativ Canada Inc, 2018]. Les produits eftrénonacog alfa et albutrepenonacog alfa sont modifiés afin de prolonger leur demi-vie par l'ajout de fragment Fc de l'immunoglobuline G1 ou d'albumine humaine recombinante, respectivement. Le nonacog alfa, le nonacog gamma, l'albutrepenonacog alfa et le nonacog bêta pégol sont tous produits à partir de cellules CHO alors que l'eftrénonacog alfa est fabriqué par des cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Une description des posologies des comparateurs est disponible à l'annexe E.

Pour la période de 1990 à 2019, 19 publications ont été répertoriées au total pour les quatre comparateurs mentionnés plus haut. Celles-ci présentaient des résultats de pharmacocinétique, d'innocuité et d'efficacité. Le détail de chaque étude est présenté à l'annexe E, tableau 10.

Tableau 9. Description des FIXr comparateurs inscrits à la *Liste des produits du système du sang* du Québec et du nonacog bêta pégol

Marque de commerce	BeneFIX ^{MC}	Rixubis ^{MC}	Alprolix ^{MC}	Idelvion ^{MC}
Fabriquant	Pfizer Canada Inc.	Shire Pharma Canada ULC	Bioverativ Canada Inc.	CSL Behring Canada Inc.
Ingrédient actif	Nonacog alfa	Nonacog gamma	Eftre nonacog alfa	Albutrepenonacog alfa
Présentation	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée	Poudre lyophilisée
Teneur(s), UI par fiole	250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000	250, 500, 1 000, 2 000 et 3 000	250, 500, 1 000, 2 000, 3 000 et 4 000	250, 500, 1 000, 2 000 et 3 500
Date d'approbation	21 mars 1997	30 septembre 2014	30 mars 2014	26 janvier 2016
Dernière révision	21 juillet 2017	7 mai 2018	5 avril 2018	10 juillet 2019
Indications de Santé Canada	Pour réprimer et prévenir les épisodes hémorragiques ainsi que pour la prophylaxie systématique chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas), y compris pour réprimer et prévenir les hémorragies en chirurgie.	Chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie B (déficience congénitale en facteur IX ou maladie de Christmas) pour : - la répression des épisodes hémorragiques; - la prise en charge périopératoire; - la prophylaxie systématique visant à prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques.	Chez les adultes et chez les enfants atteints de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX, aussi appelé maladie de Christmas) pour : - la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence; - le traitement et la prévention des saignements; - la prophylaxie périopératoire.	Chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) ou de maladie de Christmas : - en prophylaxie systématique, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence; - en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques; - en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.
Méthode de prolongation de la demi-vie	Aucune	Aucune	Fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1	Fusion avec l'albumine recombinante

Sources : [CSL Behring Canada Inc, 2019; Bioverativ Canada Inc, 2018; Shire Pharma Canada ULC, 2018; Pfizer Canada Inc, 2017].

Abréviations : Fc : fragment cristallisable; UI : unité internationale.

5.5.2. Données pharmacocinétiques

Une comparaison indirecte des données pharmacocinétiques révèle que les demi-vies des FIXr à action standard se situent entre 10 et 26 heures, tous âges confondus, et que celles des FIX à longue action se retrouvent entre 66,5 et 104 heures (voir l'annexe E, tableau 11). Par ailleurs, la clairance des FIX à longue action (de 0,7 à 4,4 ml/h/kg) est plus faible que celle des FIX standards (6,7 à 13,6 ml/h/kg). La récupération différentielle est légèrement plus élevée pour l'eftre nonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa (0,6 à 1,3 UI/dl par UI/kg) que pour le nonacog alfa et le nonacog gamma (0,59 à 0,85 UI/dl par UI/kg). Les données pharmacocinétiques pour le nonacog bêta pégol se rapprochent des données de l'eftre nonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa (voir l'annexe E, tableau 11).

L'étude Paradigm^{MC} 7 présentait des données pharmacocinétiques chez des adultes ayant reçu une seule dose de nonacog bêta pégol et d'eftrénonacog alfa [Escriola Ettingshausen *et al.*, 2019]. Les données de demi-vie et de clairance présentées dans cette étude sont plus avantageuses pour le nonacog bêta pégol et moins avantageuses pour l'eftrénonacog alfa comparativement aux valeurs présentées dans leurs monographies respectives (voir les tableaux 11 et 12 à l'annexe E). Néanmoins, cette comparaison directe de la pharmacocinétique de ces deux produits indique une meilleure récupération différentielle et une demi-vie plus longue du FIX pégylé. Il faut noter que les réactifs utilisés pour le test de coagulation *one-stage* n'ont pas été les mêmes pour les deux produits dans l'étude.

5.5.3. Efficacité

5.5.3.1. Prophylaxie à long terme

Les données d'efficacité des comparateurs en matière de prévention contre les saignements sont détaillées au tableau 13 de l'annexe E et rassemblent les doses posologiques, les taux de saignements annuels et le pourcentage de patients sans saignement traités en prophylaxie à long terme. Parmi les posologies de prophylaxie étudiées pour les FIXr à action standard, celles de 50 UI/kg deux fois par semaine (nonacog alfa et nonacog gamma) ainsi que 100 UI/kg hebdomadaire (nonacog alfa seulement) étaient associées aux TSA les plus faibles (0,9 à 2,0) et au plus grand nombre de patients sans saignement (36,0 % à 47,7 %). Pour les FIXr à longue action, ce sont les régimes posologiques de 100 UI/kg tous les dix jours (TSA de 1,4; eftrénonacog alfa) ainsi que 40 UI/kg tous les sept jours et 75 UI/kg tous les dix jours (TSA de 0,0 à 1,08; albutrepenonacog alfa) qui ont offert la meilleure protection (patients sans saignement entre 25 % et 42,3 %).

Une revue systématique parue récemment a comparé l'efficacité des FIXr à celle du albutrepenonacog alfa [Davis *et al.*, 2019]. En comparaison indirecte, la dose hebdomadaire de 35 à 50 UI/kg d'albutrepenonacog alfa est significativement plus efficace pour prévenir les saignements que celles du nonacog alfa (100 UI/kg hebdomadaire), du nonacog gamma (50 UI/kg deux fois par semaine) et de l'eftrénonacog alfa (50 UI/kg hebdomadaire). Aucune analyse comparative n'a été faite avec le nonacog bêta pégol, car le TSA moyen et son écart-type n'ont pas été publiés dans l'étude pivot [Collins *et al.*, 2014]. Les TSA moyens, mais pas les écarts-types, de l'étude Paradigm^{MC} 2 ont toutefois été rendus publiques par l'AEM en 2017 [AEM-EMA, 2017b]. En effet, les TSA moyens étaient de 4,81 (écart-type : ■■■■) pour la dose de 10 UI/kg et de 3,53 (écart-type : ■■■■) pour le régime posologique de 40 UI/kg [Novo Nordisk, 2013]. En comparant de façon indirecte ces TSA moyens à ceux utilisés pour l'analyse statistique dans la revue systématique de Davis et collaborateurs [2019], la dose de 40 UI/kg de nonacog bêta pégol semble être aussi efficace que tous les FIXr évalués. De plus, à une dose de 40 UI/kg, le nonacog bêta pégol pourrait être moins efficace que l'albutrepenonacog alfa à 35-50 UI/kg. La dose de 10 UI/kg apparaît toutefois moins efficace.

5.5.3.2. Traitement des saignements

Ensuite, l'efficacité des comparateurs à arrêter un saignement a été évaluée lors de plusieurs études (voir l'annexe E, tableau 14). L'efficacité hémostatique des FIX semble similaire; les pourcentages de scores excellents et bons oscillent entre 85 % et 96 % pour le nonacog alfa et le nonacog gamma et entre 94 % et 96 % pour l'albutrepenonacog alfa (aucune donnée disponible pour l'eftrénonacog alfa). Du côté du nombre d'injections nécessaires pour arrêter les saignements, 61 % à 88 % des saignements ont été résolus avec une seule injection de nonacog alfa ou de nonacog gamma. L'efficacité des FIX à longue action est plus élevée, soit de 80 % à 95 % des saignements traités avec une seule injection. Ce résultat pourrait s'expliquer par la protection prolongée que confèrent l'eftrénonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa en raison de leurs demi-vies plus longues (creux plasmatiques plus élevés). Par ailleurs, le nombre d'unités de FIX par injection semblait plus élevé dans les études ayant utilisé le nonacog alfa ou le nonacog gamma comparativement à celles ayant administré de l'eftrénonacog alfa et de l'albutrepenonacog alfa.

5.5.3.3. Prise en charge périopératoire

L'efficacité périopératoire des FIXr a été évaluée sur plusieurs études. Au total, 93 chirurgies ont été rapportées pour le nonacog alfa, 14 chirurgies pour le nonacog gamma, 44 chirurgies pour l'eftrénonacog alfa et 21 pour l'albutrepenonacog alfa (voir l'annexe E, tableau 15). Les études incluaient des chirurgies mineures, majeures, orthopédiques, non orthopédiques. La nature et/ou la sévérité des interventions chirurgicales n'étaient pas toujours spécifiées. L'efficacité hémostatique semblait similaire entre les quatre comparateurs et de 73 % à 100 % des interventions ont reçu un score d'excellent ou de bon. Une perte de sang excessive en lien avec l'intervention chirurgicale a été observée chez quatre sujets sur 14 (nonacog gamma) et un sujet sur 21 (albutrepenonacog alfa). Des transfusions sanguines, de globules rouges ou de plasma frais congelé, ont été nécessaires pour trois patients (nonacog alfa et eftrénonacog alfa) et deux patients (albutrepenonacog alfa).

5.5.4. Innocuité

Les données d'innocuités pour les comparateurs ont été tirées de leurs monographies respectives et sont détaillées au tableau 16 de l'annexe E [CSL Behring Canada Inc, 2019; Bioverativ Canada Inc, 2018; Shire Pharma Canada ULC, 2018; Pfizer Canada Inc, 2017]. Au total, 287, 99, 153 et 107 sujets ont été exposés au nonacog alfa, nonacog gamma, eftrénonacog alfa et albutrepenonacog alfa, respectivement (tout âge confondu).

Bien qu'une plus grande quantité et diversité d'événements indésirables aient été rapportés pour le nonacog alfa et l'eftrénonacog alfa, ceux rapportés dans les monographies du nonacog gamma et du albutrepenonacog alfa excluent les événements qui sont survenus à une fréquence de moins de 1 % ou de 0,5 %, respectivement. Les céphalées, les étourdissements, la dysgueusie, les douleurs et les réactions au point de perfusion ainsi que les réactions d'hypersensibilité sont parmi les affections les plus

rapportées. Le développement d'inhibiteurs et les réactions d'hypersensibilité ont été presque exclusivement observés avec le nonacog alfa, principalement parce que ce FIXr a été administré à des hémophiles B qui n'avaient jamais été exposés à un FIX.

Les rapports de pharmacovigilance pour le nonacog alfa, le nonacog gamma et l'eftrénonacog alfa ont relevé plusieurs effets indésirables présentés au tableau 17 de l'annexe E (aucune donnée de pharmacovigilance n'est présentement disponible pour l'albutrepenonacog alfa). L'apparition d'inhibiteurs, les réactions d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie ont été relevées chez les trois produits. Des thrombophlébites périphériques et thromboses veineuses profondes ont été signalées pour le nonacog alfa et dans certains de ces cas, l'administration du FIX se faisait par perfusion continue, un mode d'administration qui n'est pas approuvé.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique est basée sur les principes d'évaluation élaborés par l'INESSS, lesquels reposent sur l'identification du besoin à combler ainsi que sur la capacité du produit à procurer un bénéfice clinique [INESSS, 2018].

L'identification des besoins à combler se base sur l'impact de la condition et sur le niveau actuel de prise en charge du besoin de santé. Pour évaluer le bénéfice clinique, l'INESSS se base sur les données qui concernent l'efficacité, l'innocuité, la qualité de vie et les caractéristiques thérapeutiques.

6.1. Facteurs à action prolongée

La demi-vie prolongée du nonacog bêta pégol lui permet d'être administré à une fréquence plus faible que les FIXr comparateurs à action standard (nonacog alfa et nonacog gamma), mais à une fréquence semblable à celle des FIXr à longue action (eftrénonacog alfa et albutrepenonacog alfa). La fréquence d'administration moins fréquente des FIXr à longue action est avantageuse pour les hémophiles de type B, en particulier ceux avec un accès veineux difficile ou qui présentent une demi-vie de FIX anormalement faible. Un produit permettant une administration moins fréquente aurait le potentiel d'alléger le fardeau lié aux traitements actuels évoqué par les patients consultés par la Société canadienne d'hémophilie. En effet, ces derniers avaient notamment souligné les difficultés liées aux perfusions fréquentes comme ayant un impact négatif sur leur qualité de vie. Actuellement, l'accès aux FIX et FVIII à longue action est encadré sur la base de critères ministériels²⁰.

6.2. Efficacité

Prophylaxie à long terme

Le régime posologique de 40 UI/kg de nonacog bêta pégol administré tous les sept jours a procuré une meilleure protection contre le développement de saignements que celui à 10 UI/kg. La dose hebdomadaire de 40 UI/kg est d'ailleurs la seule recommandée par Santé Canada [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Bien qu'aucune comparaison directe de l'efficacité de la prophylaxie entre les différents FIXr n'ait été réalisée, les données de TSA moyens et médians ainsi que le nombre de patients sans saignement sont très similaires entre les comparateurs et suggèrent une efficacité comparable. Deux revues systématiques ont comparé les TSA de différents FIXr. Alors que l'étude menée par Iorio et collaborateurs [2017] supporte une équivalence entre l'efficacité du nonacog alfa, du nonacog gamma et de l'eftrénonacog alfa, la revue systématique dirigée de Davis et collaborateurs. [2019] suggère que l'albutrepenonacog alfa (35-50 UI/kg hebdomadaire)

²⁰ Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, directive 2015-02 [Site Web]. Disponible à : [https://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20\(Demande%20d'utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action\)_2015-04-01.pdf](https://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/Directive%202015-02%20(Demande%20d'utilisation%20des%20facteurs%20a%CC%80%20longue%20action)_2015-04-01.pdf) (consulté le 1^{er} novembre 2019).

a une efficacité supérieure au nonacog alfa (100 UI/kg hebdomadaire), au nonacog gamma (50 UI/kg deux fois par semaine) et à l'eftrénonacog alfa (50 UI/kg hebdomadaire). Toutefois, considérant le faible nombre d'études incluses dans ces revues systématiques, le petit nombre de patients dans chaque étude et l'amalgame des formes modérées graves (FIX de 1-2 %) et sévères (FIX < 1 %) lors des essais cliniques, il est difficile d'attribuer une efficacité supérieure à ce produit. Ainsi, le nonacog bêta pégol, le nonacog alfa, le nonacog gamma, l'eftrénonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa ont été considérés par les experts consultés comme aussi efficaces l'un que l'autre pour prévenir l'apparition de saignements.

La réduction des saignements aux articulations cibles lors des études Paradigm^{MC} 2 et 4 suggère que le produit prévient les arthropathies hémophiliques. Toutefois, en raison du court suivi des patients lors de ces deux études et de l'absence de données similaires pour les FIX comparateurs, il est difficile de conclure que le nonacog bêta pégol comblerait ce besoin.

Traitement des saignements

Au total, 597 épisodes de saignements ont été traités avec le nonacog bêta pégol au cours de trois études cliniques [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Deux injections ou moins ont été nécessaires pour traiter 97,4 % des saignements et 93,2 % de tous les saignements ont montré une réponse hémostatique efficace, des données comparables à celles des quatre FIXr comparateurs. Cependant, un seul saignement majeur a été traité avec le nonacog bêta pégol (avec succès) lors des études Paradigm^{MC}. Le nonacog bêta pégol a été jugé efficace pour atteindre l'hémostase lors de saignements majeurs sur la base des résultats obtenus lors du traitement de 600 saignements mineurs et lors de chirurgies majeures.

Prise en charge périopératoire

L'efficacité du nonacog bêta pégol lors de la prise en charge périopératoire fait appel à la capacité du produit à prévenir les saignements en contexte chirurgical ainsi qu'à promouvoir l'hémostase lorsque ceux-ci se présentent. En ce sens, le FIXr pégylé s'est montré efficace pour les 34 chirurgies dont les données d'efficacité sont disponibles. Il faut noter que certaines chirurgies électives telles les extractions dentaires ont été classées comme chirurgies majeures dans l'étude Paradigm^{MC} 3 et mineures dans l'étude Paradigm^{MC} 4. Puisque les patients de chirurgies mineures et majeures recevaient une dose de 40 et 80 UI/kg respectivement avant leurs interventions, cette contradiction dans le classement a peut-être mené à une surestimation de l'efficacité hémostatique des chirurgies dentaires. Néanmoins, le nombre de chirurgies évaluées et les résultats d'efficacité hémostatiques du nonacog bêta pégol semblent similaires à ceux du nonacog alfa, du nonacog gamma, de l'eftrénonacog alfa et de l'albutrepenonacog alfa. Ainsi, en l'absence de comparaison directe, l'efficacité du FIXr pégylé en contexte périopératoire est jugée similaire à celle des FIXr comparateurs.

6.3. Innocuité

Les effets indésirables observés à une fréquence supérieure à 1 % sont le prurit et les réactions au site d'injection [Novo Nordisk Canada Inc., 2017]. Un seul effet indésirable grave, une réaction d'hypersensibilité, a été rencontré en absence d'inhibiteur et a mené au retrait du sujet de l'étude. Seule l'étude Paradigm^{MC} 5 présentait des résultats sur le développement d'anticorps neutralisants contre le PEG et ceux-ci n'ont pas été détectés durant l'étude. Toutefois, le développement d'anticorps contre les protéines de cellules hôtes (cellules CHO) a été observé chez 3,3 % des sujets. Somme toute, le profil d'innocuité clinique du nonacog bêta pégol semble comparable à ceux des FIXr comparateurs, toutefois des risques potentiels liés au PEG et identifiés lors des études précliniques sont présents.

L'enjeu principal d'innocuité en lien avec l'utilisation de nonacog bêta pégol est l'accumulation et la vacuolisation du PEG dans le plexus choroïde, une structure du cerveau. Selon Santé Canada, bien qu'aucun effet indésirable neurologique n'ait été associé au PEG chez les adultes et les enfants lors des études cliniques, celles-ci n'étaient pas spécialement conçues pour évaluer les fonctions neurocognitives²¹. En raison des risques d'accumulation de PEG dans le cerveau, des risques potentiels que cette accumulation représente ainsi que de la gamme de produits de FIX présentement disponibles, l'indication de prophylaxie à long terme chez les moins de 18 ans n'a donc pas été accordée par Santé Canada au nonacog bêta pégol²¹.

6.4. Impact du produit sur la qualité de vie

Des données limitées sur l'impact de l'utilisation du nonacog bêta pégol en prophylaxie à long terme ont été publiées à la suite de l'étude pivot et de sa prolongation. L'analyse de ces données a montré de légères améliorations significatives entre le début et la fin du traitement avec le nonacog bêta pégol. Toutefois, en l'absence de comparaison directe avec des FIXr et considérant que les sujets préalablement traités sur demande étaient amalgamés avec ceux traités en prophylaxie à long terme, il est très difficile de tirer des conclusions objectives sur la qualité de vie des patients.

6.5. Perspectives des experts consultés

Les experts consultés sont d'avis que l'efficacité hémostatique du nonacog bêta pégol pour les indications demandées (prophylaxie à long terme, traitement des saignements et prise en charge périopératoire) est similaire à celles des FIXr comparateurs. Certains experts ont toutefois mentionné que puisqu'un seul saignement majeur avait été traité lors des études Paradigm, il leur était difficile de se prononcer sur l'efficacité du FIXr pégylé pour le contrôle des saignements majeurs. De l'avis des autres experts, les résultats présentés demeuraient suffisants pour conclure que le produit était similaire à ses comparateurs. Au niveau des résultats rapportés lors d'interventions chirurgicales,

²¹ Santé Canada, Sommaire des motifs de décision pour Rebiny^{MC} [Site Web]. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?linkID=SBD00378> (consulté le 22 novembre 2019).

certaines experts ont affirmé que l'évaluation de l'efficacité en contexte périopératoire ne devrait reposer que sur les scores d'efficacité hémostatique. En effet, il a été indiqué que les échecs et transfusions rapportés pour les FIXr dépendent de plusieurs facteurs autres que le concentré de FIX utilisé, par exemple l'état des pratiques liées au pays, au centre hospitalier, au chirurgien et au type d'intervention chirurgicale.

Selon les experts rencontrés, le profil d'innocuité du nonacog bêta pégol rapporté en contexte d'essais cliniques est comparable à ceux du nonacog alfa, du nonacog gamma, de l'eftrénonacog alfa et de l'albutrepenonacog alfa. Toutefois, l'accumulation de PEG dans le cerveau des animaux est considérée comme un enjeu important et certains experts sont d'avis qu'il est préférable de ne pas administrer le produit aux enfants. Il a été mentionné que l'accumulation de PEG, une molécule synthétique peu biodégradable, dans le cerveau sur une longue période pourrait potentiellement interférer avec la conduction nerveuse. De plus, certains experts ont souligné que contrairement au nonacog bêta pégol, l'eftrénonacog alfa et l'albutrepenonacog alfa utilisent des molécules physiologiques (la protéine de fusion Fc et l'albumine, respectivement) pour prolonger la demi-vie des FIXr. De plus, quelques experts ont indiqué qu'il serait préférable de privilégier l'utilisation des FIXr à demi-vie prolongée sans PEG et même des FIXr à action standard avant d'administrer le nonacog bêta pégol. Ceux-ci sont toutefois d'avis qu'il s'agit d'un risque théorique à long terme. Selon les experts rencontrés, outre les enjeux liés à l'accumulation possible de PEG, les profils d'innocuité du nonacog bêta pégol et des quatre FIXr étaient comparables.

L'impact du nonacog bêta pégol sur la qualité de vie des patients n'a pu être apprécié par les experts consultés. Selon eux, le devis de l'étude et les risques de biais qui lui sont inhérents préviennent toute conclusion. Les experts consultés reconnaissent toutefois l'avantage que représente la fréquence d'administration plus faible du nonacog bêta pégol pour les patients, par rapport aux FIX à demi-vie standard.

Lorsqu'interrogés sur l'utilisation du nonacog bêta pégol en contexte réel de soins, certains experts ont mentionné qu'en raison de l'indication restreinte du nonacog bêta pégol en prophylaxie à long terme, il est peu probable que le FIXr pégylé soit donné pour le traitement à la demande, ainsi que pour la prophylaxie périopératoire à des hémophiles de type B de moins de 18 ans.

7. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS

Un seul rapport d'évaluation des technologies en santé répondant aux critères de sélection a été recensé sur le nonacog bêta pégol²². En France, la Haute Autorité de santé n'a pas recommandé le remboursement du produit, principalement en raison de l'incertitude sur les conséquences à long terme de l'accumulation de PEG dans les tissus [HAS, 2018].

Tableau 10. Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Principales conclusions	Décision
Haute Autorité de santé, France [HAS, 2018]	
<u>Intérêt de santé publique</u> Compte tenu : ▪ de la gravité de l'hémophilie B et de sa faible prévalence (maladie rare); ▪ de l'absence de réponse à un besoin médical en raison des potentiels risques à long terme liés à la présence de PEG dans les tissus, que l'on ne peut exclure en l'état actuel des connaissances, et qui n'existent pas pour les autres facteurs IX ayant l'AMM disponibles; ▪ et malgré l'impact attendu sur la qualité de vie et l'organisation des soins en raison de l'allègement du schéma d'administration; REFIXIA^{MC23} n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. <u>Autres considérations</u> ▪ REFIXIA^{MC} est un traitement de substitution à visée curative et préventive; ▪ Le rapport efficacité/effets indésirables de REFIXIA^{MC} ne peut être apprécié à long terme; ▪ Cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie B; ▪ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres FIX recombinants ou d'origine plasmatique actuellement disponibles).	Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REFIXIA^{MC} est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM. La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Référence : [HAS, 2018].

Abréviations : AMM : autorisation de mise en marché.

²² Information valide en date du 3 mars 2020.

²³ Rebinyn^{MC} est commercialisé sous le nom Refixia^{MC} en Europe.

8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS

Délibération sur le nonacog bêta pégol

Délibération Rebinyn^{MC}

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Rebinyn^{MC} n'est pas démontrée pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX ou maladie de Christmas) pour la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques et la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire ainsi que chez les patients de 18 ans ou plus atteints d'hémophilie B pour la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.

Motifs de la position unanime

Les membres du Comité ont reconnu l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils ont également reconnu que la fréquence réduite des injections représente un avantage pour les patients. Néanmoins, après un examen minutieux de l'ensemble de la preuve, les constats suivants ont été établis :

- En raison de la faiblesse de la preuve, les études disponibles ne permettent pas de reconnaître une valeur thérapeutique non inférieure à Rebinyn^{MC} par rapport aux autres produits actuellement disponibles;
- Des préoccupations ont été soulevées par les membres en lien avec l'accumulation de PEG dans le cerveau des animaux observée lors d'études précliniques ainsi qu'aux risques potentiels à long terme leur étant associés;
- Considérant la disponibilité d'autres options de traitement bien établies, les membres préconisent la prudence.

Recommandation de l'INESSS sur le nonacog bêta pégol

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'ajout de Rebinyn^{MC} (nonacog bêta pégol) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* puisque la valeur thérapeutique du produit n'a pas été démontrée. Davantage de données d'efficacité et d'innocuité provenant d'études avec un meilleur niveau de preuve sont requises pour soutenir une reconnaissance de la valeur thérapeutique.

RÉFÉRENCES

- AEM-EMA. REFIXIA : EPAR - Public assesement report. London, United Kingdom : 2017a. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/refixia-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- AEM-EMA. REFIXIA : EPAR - Summary of product characteristics. London, United Kingdom 2017 :b. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_en.pdf.
- AHCCDC. Canadian comprehensive care standards for hemophilia and other inherited bleeding disorders. Canada : 2007. Disponible à : <https://www.ahccdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>.
- Bioverativ Canada Inc. AlprolixMC - Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion Fc. 2018. Disponible à : <http://products.sanofi.ca/fr/alprolix.pdf>.
- Canadian Blood Disorders Registry. Factor FIX Deficiency - Age groups: Pediatric and adult. 2018. Disponible à : <http://www.fhs.mcmaster.ca/chr/pdf/18/FIX%20ped%20adult%202018.pdf>.
- Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. J Thromb Haemost 2016;14(8):1521-9.
- Chowdary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. Haemophilia 2016;22(4):e267-74.
- Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 2014;124(26):3880-6.
- CSL Behring Canada Inc. IdelvionMC - Facteur IX de coagulation (recombinant), protéine de fusion albumine (rIX-FP). 2019. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/IDELVION/FR/IDELVION-Monographie-de-produit.pdf>.
- Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. J Med Econ 2019;22(10):1014-21.
- Escobar MA, Tehranchi R, Karim FA, Caliskan U, Chowdary P, Colberg T, et al. Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. Haemophilia 2017;23(1):67-76.

- Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3(2):268-76.
- FDA. Clinical Review Memo, May 30, 2017 - REBINYN. Maryland, United States : 2017. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/rebinyn>.
- HAS. Commission de la transparence - REFIXIA (nonacog bêta pégol), facteur anti-hémophilique (facteur IX). Saint-Denis La Plaine, France : 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2825852/fr/refixia-nonacog-beta-pegol-facteur-anti-hemophilique-facteur-ix.
- INESSS. Évaluation des médicaments aux fins d'inscription - Évolution des modalités. Québec, Canada : 2018. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Processus/evolution_des_modalites%20Rx_juillet2018.pdf.
- INESSS. Évaluation de seize produits sanguins stables pour la mise à jour de la Liste des produits du système du sang du Québec. Québec, Canada : 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Decembre_2016/INESSS_Evaluation_seize_produits_sanguins_stables.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019, Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Ottawa : 2019.
- Iorio A, Krishnan S, Myren KJ, Lethagen S, McCormick N, Yermakov S, Karner P. Continuous prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein and conventional recombinant factor IX products: comparisons of efficacy and weekly factor consumption. *J Med Econ* 2017;20(4):337-44.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019;
- Keep MV, Hoxer CS, Hemstock M, Groth AV, Knight C. A new modeling approach allowing prediction and comparison of the long-term outcomes of treatments for hemophilia B. *Journal of comparative effectiveness research* 2018;7(1):39-48.
- Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011;118(10):2695-701.
- Novo Nordisk. Clinical Trial Report, Trial ID: NN7999-3775 (Paradigm 4) - Confidential document. 2014.

- Novo Nordisk. Clinical Trial Report, Trial ID: NN7999-3747 (Paradigm 2) - Confidential document. 2013;
- Novo Nordisk Canada Inc. Rebinyn - Facteur IX de coagulation (recombinant), pégylé (nonacog bêta pégol). Mississauga, Ontario 2017 :. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042390.PDF.
- O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, Wilkinson L. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):84.
- OQLF CrdmeCdC. Fiche terminologique - Hémostasie. Québec, Canada : 2014. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8388312.
- Pfizer Canada Inc. BeneFIXMC - Facteur IX de coagulation (recombinant). 2017. Disponible à : https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201710/BeneFIX_PM_FR.pdf.
- Plog BA et Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol* 2018;13:379-94.
- Shire Pharma Canada ULC. RixubisMC - Facteur IX de coagulation recombinant (FIXr), Nonacog gamma. 2018.
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Sternebring O, Gabel-Jensen C, Jacobsen H, Benie AJ, Bjornsdottir I. Steady-State Plasma Concentrations of Polyethylene Glycol (PEG) are Reached in Children and Adults During Once-Weekly Prophylactic Treatment with Nonacog Beta Pegol (N9-GP). *BioDrugs* 2019;
- von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia* 2017;23(4):566-74.
- WFH. Guidelines for the management of hemophilia. Montreal, Canada 2012 :. Disponible à : <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21(5):578-84.
- Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm4). *Thrombosis research* 2016;141:69-76.
- Young GC, WHO; Négrier, C; Ronn, B; Santagostino, E; Oldenburg, J. Comparison of the relationship between factor IX activity and bleeding risk during prophylaxis with nonacog beta pegol (N9-GP). 2017. Disponible à : https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ISTH2017/aula/-PB_1790_ISTH2017.pdf.

*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

