


Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) Facteur de von Willebrand recombinant – Maladie de von Willebrand

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

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



Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) Facteur de von Willebrand recombinant – Maladie de von Willebrand

Rédigé par

Alexandre Paré
Carole Campion
Rania Saidi

Coordination scientifique

Sara Beha

Sous la direction de

Michèle de Guise
Yannick Auclair

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 24 octobre 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Alexandre Paré, Ph. D.
Carole Champion, Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Sara Beha, M. Sc.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Renaud Lussier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2018
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85749-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

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). Vonvendi^{MC} (vonico^g alfa) Facteur de von Willebrand recombinant – Maladie de von Willebrand. Rapport rédigé par Alexandre Paré, Carole Champion et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2019. 29 p.

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

Groupe d'experts sur les produits du système du sang

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

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

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

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

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

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

Autre expert consulté

D^r Alfonso Iorio, professeur au *Department of Health Research Methods, Evidence, & Impact* et *Department of Medicine*, Université McMaster, Ontario, Canada.

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

Président

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

Vice-présidente

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

Membres

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

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

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

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, biostatistique et 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

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

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

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

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

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

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

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

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

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

D^r Alfonso Iorio participe à une étude clinique sur le produit Vonvendi^{MC} dirigée par Takeda. Au cours des cinq dernières années, l'institut de recherche où travaille le D^r Alfonso Iorio a reçu du financement de Takeda via un ou plusieurs contrats de recherche ou de service.

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.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
GLOSSAIRE.....	VIII
1. MANDAT.....	1
2. MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1. Démarche d'évaluation.....	2
2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2. Données issues du processus de consultation.....	2
2.2. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêt.....	2
3. BESOIN DE SANTÉ.....	3
3.1. La maladie de von Willebrand.....	3
3.1.1. Description de la maladie.....	3
3.1.2. Options thérapeutiques.....	4
3.2. Contexte québécois.....	5
3.3. Besoin non comblé.....	6
4. DESCRIPTION DU PRODUIT.....	7
4.1. Mode d'action.....	7
4.2. Avis des agences réglementaires.....	8
5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	9
5.1. Résultats de la recherche documentaire.....	9
5.2. Efficacité clinique.....	9
5.2.1. Traitement à la demande.....	9
5.2.2. Gestion des saignements périopératoires.....	12
5.3. Résultats d'innocuité.....	14
5.4. Qualité de vie.....	17
5.5. Produits comparateurs.....	17
5.5.1. Efficacité des traitements sur demande.....	18
5.5.2. Efficacité en gestion des saignements périopératoires.....	19
5.5.3. Innocuité.....	20
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE.....	22
6.1. Efficacité hémostatique.....	22
6.2. Innocuité.....	23
6.3. Perspective des experts.....	24

7. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS	26
8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS	27
RÉFÉRENCES	28

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2.	Types de saignements couramment rencontrés chez des individus atteints de la maladie de von Willebrand (pourcentage).....	3
Tableau 3.	Classification des types de maladie de von Willebrand.....	4
Tableau 4.	Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe	8
Tableau 5.	Résumé des études cliniques pour le vonicog alfa	11
Tableau 6.	Efficacité hémostatique du vonicog alfa lors du traitement des épisodes de saignement.....	12
Tableau 7.	Efficacité hémostatique du vonicog alfa lors de la prise en charge périopératoire	14
Tableau 8.	Effets indésirables liés au traitement et rencontrés lors des études cliniques ..	15
Tableau 9.	Évènements indésirables sévères rapportés après la mise en marché du vonicog alfa, pour la période de décembre 2015 à juin 2018.....	16
Tableau 10.	Posologies et indications des comparateurs inscrits à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>	18
Tableau 11.	Efficacité des traitements Humate- ^{PMc} ou Wilate ^{Mc} lors du traitement sur demande de saignements chez des individus atteints de la MvW	19
Tableau 12.	Efficacité des traitements périopératoires avec Humate- ^{PMc} ou Wilate ^{Mc} chez des individus atteints de la MvW	20
Tableau 13.	Effets indésirables rapportés pour les comparateurs Humate- ^{PMc} et Wilate ^{Mc} . 21	
Tableau 14.	Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Proportion des patients atteints de MvW au Québec et leur traitement associé. 6	
Figure 2.	Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine	7

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 Vonvendi^{MC} (vonicog alfa, BAX 111), un facteur de von Willebrand recombinant (FvWr) administré par injection intraveineuse pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de la maladie de von Willebrand.

Les produits Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}, présentement indiqués pour la thérapie de remplacement de FvW/Facteur VIII et inscrits à *la Liste des produits du système du sang du Québec*, ont été utilisés comme comparateurs.

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 vonicog alfa. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts sont également présentées.

Besoins de santé

La MvW est causée par un défaut quantitatif ou qualitatif du FvW associé ou non à un déficit secondaire en FVIII. Ces déficits se traduisent par des saignements prolongés, spontanés ou traumatiques, et habituellement de type muco-cutanés qui peuvent parfois mettre en danger la vie des individus atteints.

Les besoins pour le traitement de la MvW au Québec sont généralement bien comblés par les stratégies thérapeutiques actuelles. La majorité des patients répondent bien à la première ligne de traitement, la DDAVP^{MC}, mais pas tous avec la même ampleur. En cas d'une réponse inefficace ou d'une contre-indication à la DDAVP^{MC}, les patients ont accès à un concentré de FvW/FVIII issu du plasma, Humate-P^{MC}.

Résultats

Efficacité

Les résultats sont basés sur deux études de phase III (une par indication) avec peu de patients et sans aucune comparaison directe entre le vonicog alfa et ses comparateurs. Le niveau de la preuve a été jugé très faible.

Traitement sur demande (22 patients, suivi maximal de 12 mois)

- Bien que 100 % des épisodes de saignement aient reçu un grade d'efficacité hémostatique excellent ou bon, la majorité était mineure et seulement sept saignements majeurs ont été évalués.

- 81,8 % (157/192) des épisodes de saignement (en majorité mineurs, 113/157) ont été résolus avec une seule infusion de vonicog alfa combinée avec du FVIII recombinant.

Prophylaxie périopératoire (15 interventions chirurgicales chez 15 individus)

- 100 % des chirurgies ont reçu un grade d'efficacité hémostatique excellent ou bon.
- 67 % (10/15) des patients n'ont pas nécessité de FVIII avant, pendant ou après leurs interventions chirurgicales. Ce résultat s'explique en majeure partie par la prise en charge plus précoce des patients, lesquels ont reçu deux doses préopératoires de vonicog alfa (12-14 h et 3 h avant l'intervention) les rendant aptes à produire des niveaux endogènes suffisants de FVIII.
- 60 % (3/5) des patients de type 3 ayant subi une chirurgie majeure ont eu recours à du FVIII avant leur opération.
- Les pertes de sang réelles moyennes pendant l'opération étaient 30 % plus faibles que les valeurs prédites, [REDACTED].

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements, les étourdissements, les vertiges et le prurit généralisé.
- Trois effets indésirables sérieux liés au produit ont été observés chez deux individus (une gêne thoracique, une augmentation du rythme cardiaque et une thrombose veineuse profonde).
- Un deuxième cas de thrombose veineuse profonde a été rapporté après la mise en marché du produit.
- Le développement d'anticorps neutralisants contre le produit ou ses composantes n'a été rapporté chez aucun des 80 participants aux études cliniques.

Impact du produit sur la qualité de vie des patients

- Les patients interrogés ayant expérimenté le vonicog alfa dans le cadre d'un traitement sur demande ou d'une prophylaxie périopératoire ont rapporté un impact [REDACTED] de ce produit sur leur qualité de vie.

Perspective des experts

- Les experts consultés déplorent le niveau de preuve et la qualité des études utilisées pour démontrer l'efficacité et l'innocuité du vonicog alfa (nombre d'études de phase III, très petit nombre de patients, court suivi de ceux-ci, devis ouvert, non contrôlé et non randomisé des études).
- Malgré un faible nombre de patients et un court suivi, l'efficacité et l'innocuité du vonicog alfa apparaissent, sur la base des données disponibles, semblables à ce qui est attendu pour un FvW d'origine plasmatique.

- Les experts consultés se sont dit préoccupés par la forte concentration des multimères de FvW de hauts poids moléculaires, lesquels pourraient augmenter le risque de thrombose en particulier chez les individus ayant des niveaux faibles de l'enzyme ADAMTS13.
- Ils mentionnent que les patients atteints de la MvW au Québec sont très bien pris en charge avec les traitements actuels, dont l'innocuité est supportée par plusieurs années d'usage. Selon eux, le vonicog alfa ne représente pas un besoin thérapeutique pour une population spécifique de la MvW.
- Les experts consultés ont toutefois accordé une utilité théorique du vonicog alfa dans la personnalisation du traitement dans le cas de chirurgie électorive. Ils émettent cependant des inquiétudes face à la complexification, non négligeable, que deux produits distincts (vonicog alfa et FVIIIr) au lieu d'un seul (Humate-PM^{MC} ou Wilate^{MC}) pourraient engendrer dans la gestion des produits et le traitement des patients, à domicile, dans les hôpitaux et dans les centres de distribution.
- En considérant la prise en charge actuelle, le niveau très faible de la preuve présentée et l'incertitude entourant l'utilisation du produit en contexte de soin réel, les experts consultés jugent que le vonicog alfa n'apporterait aucun bénéfice dans le système de soins.

Délibération sur le vonicog alfa

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) n'est pas démontrée pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand.

Motifs de la position unanime

- Le très faible niveau de preuve du vonicog alfa repose sur des données cliniques limitées. En l'absence d'étude comparée avec des concentrés de FvW/FVIII activement utilisés dans la pratique courante, les membres du Comité jugent difficile de reconnaître une valeur thérapeutique non inférieure au vonicog alfa.
- L'incertitude concernant l'innocuité du vonicog alfa.
- Des préoccupations ont été soulevées concernant la gestion et l'utilisation du vonicog alfa en contexte réel de soins. La personnalisation des traitements associée au vonicog alfa complexifierait significativement la prise en charge du patient et la gestion périopératoire.
- Le vonicog alfa s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge thérapeutique est déjà majoritairement comblée par la desmopressine (DDAVP^{MC}) et par les concentrés de FvW/FVIII, qui couvrent une plus grande variété de scénarios cliniques.

Recommandation de l'INESSS sur le vonicog alfa

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'ajout de Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Davantage de données sont requises pour soutenir une reconnaissance de la valeur thérapeutique.

SUMMARY

Vonvendi™ (vonico α) Recombinant von Willebrand factor – von Willebrand disease

Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated the blood system product Vonvendi™ (vonico α , BAX 111), an intravenously injected recombinant von Willebrand factor (rVWF) for the treatment and control of bleeding episodes and the perioperative management of bleeding in adults (age \geq 18) diagnosed with von Willebrand disease.

The products Humate-P™ and Wilate™, currently indicated as VWF/factor VIII (FVIII) replacement therapies and listed in the *Liste des produits du système du sang du Québec*, served as comparators.

Evaluation process

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

Health need

Von Willebrand disease is caused by a quantitative or qualitative VWF defect with or without a secondary FVIII deficiency. These deficiencies result in prolonged spontaneous or traumatic bleeding, usually mucocutaneous, which can sometimes be life-threatening.

In Québec, von Willebrand disease treatment needs are, in general, adequately addressed with the current therapeutic strategies. Most patients respond well to first-line treatment, desmopressin (DDAVP™), but not all to the same extent. In cases of an ineffective response or a contraindication to DDAVP™, patients have access to a plasma-derived VWF/FVIII concentrate, Humate-P™.

Results

Efficacy

The results are based on two Phase III studies (one per indication) with few patients and no direct comparison between vonico α and its comparators. The level of evidence was considered very low.

On-demand treatment (22 patients; maximum follow-up of 12 months)

- Although hemostatic efficacy was rated 'excellent' or 'good' for 100% of the bleeding episodes, most were minor, and only seven major bleeds were assessed.
- 81.8% (157/192) of the bleeding episodes (mostly minor, 113/157) were resolved with a single infusion of vonico α combined with recombinant FVIII.

Perioperative prophylaxis (15 surgeries in 15 patients)

- Hemostatic efficacy was rated 'excellent' or 'good' for 100% of the surgeries.
- 67% (10/15) of patients did not require FVIII before, during or after their surgery. This result can be explained in large part by the fact that patients were managed earlier by receiving two preoperative doses of vonicog alfa (12-24 hrs and 3 hrs before the procedure), which enabled them to produce sufficient levels of endogenous FVIII.
- 60% (3/5) of patients with type 3 who underwent major surgery received FVIII before their operation.
- The mean actual intraoperative blood loss was 30% lower than predicted, [REDACTED].

Safety

- The most frequently reported adverse events were nausea, vomiting, dizziness, vertigo and generalized pruritus.
- Three serious adverse events related to vonicog alfa were observed in two patients (chest discomfort, increased heart rate and deep-vein thrombosis).
- A second case of deep-vein thrombosis was reported after the product was introduced on the market.
- The development of neutralizing antibodies to the drug or its components was not reported in any of the 80 participants in the clinical studies.

Impact of the drug on the patients' quality of life

- The patients surveyed who had been exposed to vonicog alfa in the context of on-demand treatment or perioperative prophylaxis reported that the drug had [REDACTED] impact on their quality of life.

Experts' perspective

- The experts consulted deplored the level of evidence and the quality of the studies used to demonstrate the efficacy and safety of vonicog alfa (number of Phase III studies, very small number of patients, short patient follow-up and open-label and non-randomized controlled clinical trials).
- Despite the small number of patients and the short follow-up, the efficacy and safety of vonicog alfa appear, based on the available data, to be similar to what is expected for plasma-derived VWF.
- The experts consulted expressed concern about the high concentration of high-molecular-weight VWF multimers, which could increase the risk of thrombosis, particularly in individuals with low levels of the enzyme ADAMTS13.
- They indicated that von Willebrand disease patients in Québec are very well-managed with the current treatments, whose safety is supported by many years of use. According to these experts, vonicog alfa does not fulfill a therapeutic need for a specific von Willebrand disease population.

- However, the experts consulted acknowledged that, in theory, vonicog alfa would be useful in individualizing treatment in cases of elective surgery. However, they expressed concern about the considerable increase in complexity that two separate products (vonicog alfa and rFVIII), as opposed to one (Humate-P™ or Wilate™), could cause when managing products or self-medication at home, in hospitals or at distribution centres.
- Considering the current management, the very low level of the evidence presented and the degree of uncertainty surrounding the use of the product in real-world care settings, the experts consulted do not see vonicog alfa offering any benefit to the healthcare system.

Deliberation regarding vonicog alfa
<p>The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) unanimously shared the opinion that the therapeutic value of Vonvendi™ (vonicog alfa) has not been demonstrated for the treatment and control of bleeding episodes or the management of perioperative bleeding in adults (age ≥ 18) diagnosed with von Willebrand disease.</p> <p>Reasons for the unanimous position</p> <ul style="list-style-type: none"> • The level of evidence for vonicog alfa is very low and is based on limited clinical data. In the absence of a comparative study with VWF/FVIII concentrates actively used in current practice, the Committee's members found it difficult to recognize vonicog alfa as being noninferior in terms of therapeutic value. • The degree of uncertainty regarding vonicog alfa's safety. • Concerns were raised about the management and the use of vonicog alfa in real-world care settings. Individualizing treatment involving vonicog alfa would render patient management and perioperative management significantly more complex. • Vonicog alfa has emerged in Québec at a time when therapeutic management is already largely accomplished with desmopressin (DDAVP™) and VWF/FVIII concentrates, which cover a wide range of clinical scenarios.
INESSS's recommendation regarding vonicog alfa
<p>In light of the available data, INESSS recommends that Vonvendi™ (vonicog alfa) not be added to the <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>. More data are needed to support the recognition of its therapeutic value.</p>

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADAMTS13	A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13
AHDCDC	Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada
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
DDAVP	1-désamino-8-D-arginine vasopressine
dl	Décilitre
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Facteur VIII
FVIII:C	Facteur VIII : activité procoagulante
FVIIIr	Facteur VIII recombinant
FvW	Facteur de von Willebrand
FvWr	Facteur de von Willebrand recombinant
FvW:Ag	Facteur de von Willebrand : antigène
FvW:RCo	Facteur de von Willebrand : activité cofacteur de la ristocétine
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
kg	Kilogramme
ml	Millilitre
MHPM	Multimères de haut poids moléculaire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MvW	Maladie de von Willebrand
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute (États-Unis)
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Ecchymose

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

Épistaxis

Écoulement sanglant provenant des fosses nasales¹.

FvW:Ag

Mesure de la quantité totale du facteur de von Willebrand, indépendamment de l'activité hémostatique du facteur [Castaman *et al.*, 2013].

FvW:RCo

Mesure de l'activité hémostatique du facteur de von Willebrand, laquelle est évaluée à l'aide de l'activité du cofacteur de la ristocétine [Castaman *et al.*, 2013].

Hémostase

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

Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire¹.

Ménorragie

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

Thrombose

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

¹ Vulgaris Médical. Encyclopédie médicale [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/> (consulté le 29 juillet 2019)

² Futura Santé. Thrombose [site Web]. Disponible à : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-thrombose-2857/> (consulté le 29 juillet 2019).

1. MANDAT

Le fabricant, Takeda Canada, a déposé une demande d'évaluation à l'INESSS pour le produit Vonvendi^{MC} (vonico^g alfa, BAX 111), lequel est indiqué pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MvW) ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez la même population. Il s'agit d'une première demande d'évaluation pour ce produit.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit Vonvendi^{MC} (vonico^g alfa) et transmettra ses recommandations au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) concernant son ajout ou non à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Les comparateurs Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} sont déjà inscrits à cette *Liste*, mais n'ont fait l'objet d'aucune évaluation préalable par l'INESSS.

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

Fabriqueur	Takeda Canada
Marque de commerce	Vonvendi ^{MC}
Ingrédient actif	vonico ^g alfa
Forme pharmaceutique	poudre lyophilisée
Teneurs(s)	650 et 1300 UI FvW:RCo /fiolle
Date d'émission de l'avis de conformité par Santé Canada	10 janvier 2019
Indication(s) reconnue(s) par Santé Canada	1) le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MvW); 2) la prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de MvW.
Indication(s) demandée(s) à l'INESSS	Identiques à celles actuellement reconnues par Santé Canada
Liste(s) pour laquelle (lesquelles) la demande a été faite	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

Abréviations : MvW : maladie de von Willebrand; UI : unité internationale.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Démarche d'évaluation

2.1.1. Données issues de la littérature et du fabricant

- Recherche documentaire pour les dimensions clinique et économique afin de compléter l'information soumise par le fabricant (Annexe A);
- Extraction et évaluation de la qualité des études cliniques et économiques, ainsi qu'une appréciation de la preuve (Annexes B, C, et D);
- Extraction des données sur les comparateurs, Humate-^{PMC} et Wilate^{MC}, inscrits sur la *Liste de produits du système du sang du Québec* (Annexe E);
- Synthèse narrative des données.

2.1.2. Données issues du processus de consultation

- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise du groupe d'experts sur les produits du système du sang ainsi que de consultations auprès d'experts de la maladie de von Willebrand.

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

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à l'aide d'une grille multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscriptions (CSEMI) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et experts consultés 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. Une large majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. BESOIN DE SANTÉ

3.1. La maladie de von Willebrand

3.1.1. Description de la maladie

Parmi les troubles de la coagulation héréditaire, la maladie de von Willebrand (MvW) est la pathologie hémorragique la plus répandue au monde [NHLBI, 2007]. La MvW affecte autant les femmes que les hommes et sa prévalence est évaluée à un individu sur 10 000.

La MvW est causée par un défaut quantitatif ou qualitatif du facteur de von Willebrand (FvW). Ce défaut se traduit par des saignements prolongés, spontanés ou suite à un traumatisme, et habituellement de type muco-cutanés (voir tableau 2). Dans le cas d'un déficit primaire en FvW associé à un déficit secondaire en FVIII, des saignements au niveau des tissus profonds comme les articulations et les muscles, similaires à ceux observés chez les individus atteints d'hémophilie A sévère, peuvent également se manifester. Le diagnostic de la maladie repose sur l'activité et la quantité totale du FvW et du FVIII et la présence de multimères de FvW de haut poids moléculaire (MHPM)³ [NHLBI, 2007]. Ainsi, tout dépendant de la nature du déficit en FvW, la MvW se classe en trois catégories: le type 1 est causé par un déficit quantitatif de FvW, le type 2 par un déficit qualitatif du facteur et le type 3 par une absence totale ou quasi-totale du FvW et du FVIII (tableau 3).

Tableau 2. Types de saignements couramment rencontrés chez des individus atteints de la maladie de von Willebrand (pourcentage)

Symptômes	Individus atteints de la maladie de von Willebrand				Individus sains
	Type 1	Type 2	Type 3	Tous les types	
Épistaxis	53 - 61	63	66 - 77	38,1 - 62,5	4,6 - 22,7
Ménorragie*	32	32	56 - 69	47 - 60	23 - 68,4
Saignement après une extraction dentaire	17 - 31	39	53 - 70	28,6 - 51,5	4,8 - 41,9
Ecchymose	50	ND	ND	49,2 - 50,4	11,8 - 50
Saignement après une coupure mineure ou une abrasion	36	40	50	36	0,2 - 33,3
Saignement des gencives	29 - 31	35	56	26,1 - 34,8	7,4 - 47,1
Saignement postopératoire	20 - 47	23	41	19,5 - 28	1,4 - 28,2
Hémarthrose	2 - 3	4	37 - 45	6,3 - 8,3	0 - 14,9
Saignement gastro-intestinal	5	8	20	14	0,6 - 27,7

Source : NHLBI, 2007.

Abréviations : ND : non disponible.

* Valeurs calculées chez les femmes de plus de 13 ou 15 ans.

³ Le FvW est naturellement sécrété sous forme de MHPM. Plus ces MHPM sont larges, plus ils possèdent un nombre élevé de sites d'adhésion au collagène et aux plaquettes, ce qui augmente leur pouvoir hémostatique [Luo *et al.*, 2012].

Tableau 3. Classification des types de maladie de von Willebrand

Classification	FvW:RCo (UI/dl)	FvW:Ag (UI/dl)	Analyse des MHPM	FVIII:C
<u>Type 1</u> Déficit quantitatif partiel du FvW	< 30*	< 30*	Présence, mais en concentration réduite	≤ à la normale
<u>Type 2A</u> Déficit qualitatif du FvW (réduction de l'adhésion du FvW aux plaquettes)	< 30*	< 30-200*†	Absence des formes larges et intermédiaires	≤ à la normale
<u>Type 2B</u> Déficit qualitatif du FvW (affinité trop élevée aux plaquettes)	< 30*	< 30-200*†	Absence des formes larges	≤ à la normale
<u>Type 2M</u> Déficit qualitatif du FvW (affinité faible envers les plaquettes sans déficit en multimères)	< 30*	< 30-200*†	Présence	≤ à la normale
<u>Type 2N</u> Déficit qualitatif du FvW (affinité faible envers le FVIII)	30-200	30-200	Présence	< à la normale
<u>Type 3</u> Déficit total ou quasi-total en FvW et en FVIII	< 3	< 3	Absence totale	< 10 UI/dl

Source : NHLBI, 2007.

Abréviations : dl : décilitre; FvW:Ag : antigène (quantité totale) de facteur de von Willebrand; FvW:RCo : quantité active du facteur de von Willebrand mesurée par l'activité du cofacteur ristocétine; MHPM : multimères de haut poids moléculaire; UI : unité internationale.

* Les niveaux de FvW:RCo et FvW:Ag sous 30 UI/dl fournissent un diagnostic définitif de MvW. Des niveaux allant jusqu'à 50 UI/dl ont déjà été rapportés chez des individus atteints de MvW de types 1 et 2.

† Le niveau de FvW:Ag pour la majorité des individus atteints de la MvW de types 2A, 2B et 2M est de < 50 UI/dl.

3.1.2. Options thérapeutiques

Les traitements de la MvW sont basés sur la normalisation du FvW et du FVIII dans le cas d'épisodes de saignement, de prophylaxie périopératoire et de prophylaxie long terme. La sévérité des saignements est souvent proportionnelle au degré de déficit en FvW et en FVIII. Par conséquent, les traitements utilisés dépendent du niveau de base du FvW et du FVIII du patient, de la réponse à l'agent thérapeutique, ainsi que du type de saignement ou d'intervention chirurgicale prévue.

La desmopressine (DDAVP^{MC}), un analogue synthétique de la vasopressine, est le traitement de première ligne des patients atteints d'une forme légère à modérée de la MvW ainsi que pour les chirurgies mineures. La DDAVP^{MC} déclenche la libération de FvW endogène stocké dans les cellules endothéliales et les plaquettes. En raison du risque de tachyphylaxie ou de son inefficacité, la DDAVP^{MC} n'est pas indiquée pour le traitement des formes sévères de la MvW (certains type 1, les type 2B et les type 3) ainsi que pour les chirurgies majeures [Laffan *et al.*, 2014]. Toutefois, l'utilisation de la DDAVP^{MC} ne devrait pas être uniquement basée sur le diagnostic de MvW, mais surtout sur le test de réponse au DDAVP^{MC} pour lequel, d'après les experts consultés, la majorité des patients répondent favorablement [AHCDC, 2018; Laffan *et al.*, 2014; NHLBI, 2007].

Les patients pour lesquels la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée sont traités avec un concentré de FvW et de FVIII isolé du plasma humain. Deux de ces concentrés sont présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* : Humate-P^{MC} avec un ratio FvW:FVIII de 2,4:1 et Wilate^{MC} avec un ratio de 1:1 [AHCDC,

2018]. Étant donné leur nature plasmatique, ces concentrés de FvW/FVIII affichent une dégradation prématurée des MHPM dû à l'enzyme ADAMTS13⁴ et peuvent théoriquement contenir des agents infectieux. Les risques réels de transmission d'agents infectieux sont cependant très faibles. L'administration de FvW exogène induit une stabilisation du FVIII endogène, signifiant que les niveaux de FVIII sont à la fois augmentés de façon physiologique, mais aussi avec l'apport exogène du FVIII contenu dans le concentré. C'est pourquoi des injections fréquentes de ces concentrés peuvent poser un risque de thromboses lorsque les taux de FVIII sont trop élevés, et ce particulièrement lors d'interventions chirurgicales majeures [Laffan *et al.*, 2014; NHLBI, 2007].

Certains agents anti-fibrinolytiques (tel l'acide tranexamique) peuvent être utilisés en traitement d'épisodes de saignement mineurs, en particulier ceux affectant les muqueuses (épistaxis, saignements de la bouche et ménorragies). Les anti-fibrinolytiques sont souvent couplés au DDAVPM^{MC} ou aux concentrés de FvW/FVIII [AHDCDC, 2018; Laffan *et al.*, 2014; NHLBI, 2007].

3.2. Contexte québécois

Au Québec, quatre centres spécialisés effectuent le suivi des patients atteints de la MvW ou d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins pour les patients⁵. 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.

Selon certains experts consultés, environ 600 patients atteints de la MvW sont traités au Québec. Ceux-ci se répartissent approximativement comme suit : 540 de type 1, 40 de type 2 et 20 de type 3. Certains experts consultés ont soulevé le fait que le type 1 pourrait regrouper un plus grand nombre d'individus ayant des saignements très légers ne requérant aucun traitement spécifique.

La prise en charge privilégiée par les cliniciens du Québec comprend le traitement sur demande, la prophylaxie à long terme ainsi que la prophylaxie périopératoire des saignements mineurs et majeurs à l'aide de la DDAVPM^{MC} ou des concentrés de FvW/FVIII⁶, respectivement (voir figure 1). Il est estimé qu'environ 1 % à 2 % des saignements mineurs sont traités avec Humate-P^{MC} lorsque la DDVAP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée. Selon les experts, Humate-P^{MC} est principalement requis pour la

⁴ Une fois sécrété dans la circulation sanguine, le FvW est rapidement régulé par clivage protéolytique des MHPM avec l'enzyme ADAMTS13, évitant ainsi l'interaction spontanée et prolongée du FvW avec les plaquettes et le risque d'événements thrombotiques [Luo *et al.*, 2012].

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

⁶ Suite au dernier appel d'offres, Humate-P^{MC} est le seul concentré de FvW/FVIII distribué par Héma-Québec (Circulaire HQ-17-008). Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/17-008.pdf> (consulté le 11 mars 2019).

prophylaxie lors de chirurgies majeures et particulièrement pour la prévention à long terme des saignements qui représente près de 75 % de son utilisation chez 10 à 15 individus atteints de la forme sévère de la MvW. Les experts consultés ont noté qu'une portion importante de l'utilisation de Humate-P^{MC} est dédiée au traitement des saignements gastro-intestinaux liés aux angiodyplasies et dans l'induction de la tolérance immune chez les hémophiles A.

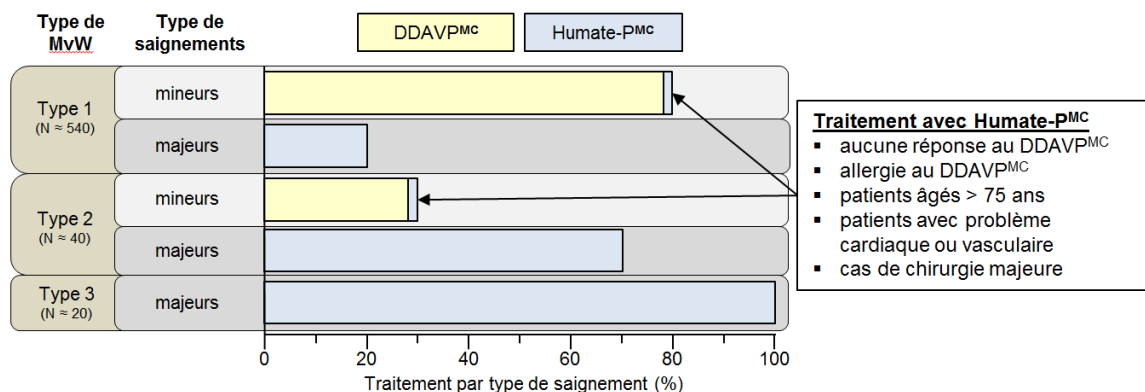


Figure 1. Proportion des patients atteints de MvW au Québec et leur traitement associé

3.3. Besoin non comblé

Perspective des experts

Les besoins pour le traitement de la MvW au Québec sont généralement bien comblés par les stratégies thérapeutiques actuelles. La majorité des patients atteints de la MvW sont traités en première ligne avec le DDAVP^{MC}. Quant à eux, les individus souffrant de la forme sévère de la maladie ou pour lesquels la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée sont traités avec un concentré plasmatique de FvW/FVIII. Le choix du concentré de FvW/FVIII se limite à deux produits dérivés du plasma humain (dont un seul est distribué⁶). Selon certains experts consultés, un besoin rare, mais toutefois notable, de la prise en charge actuelle au Québec serait l'accès à un plus grand choix de concentrés plasmatiques ayant des ratios différents de FvW/FVIII et ce, particulièrement en contexte chirurgical où des niveaux élevés de FVIII augmentent le risque de thrombose. L'utilisation de produits dérivés du plasma humain comporte certains risques théoriques de réactions allergiques et de transmission d'agents infectieux, mais selon les experts consultés, ces risques sont extrêmement rares depuis la crise du sang contaminé.

4. DESCRIPTION DU PRODUIT

Vonvendi^{MC} (vonicog alfa, BAX 111) contient une protéine recombinante de FvW produite à partir des cellules CHO par recombinaison génétique. Le mécanisme d'action du vonicog alfa consiste à remplacer temporairement le FvW absent ou dysfonctionnel chez les individus souffrant de la MvW. Puisque le vonicog alfa n'est pas exposé à l'enzyme ADAMTS13 durant son processus de fabrication, le produit renferme une concentration élevée de multimères de très haut poids moléculaire (MHPM). De plus, la nature recombinante du vonicog alfa fait que le produit est virtuellement dépourvu de FVIII et d'agents infectieux qui pourraient potentiellement être présents dans le sang humain.

4.1. Mode d'action

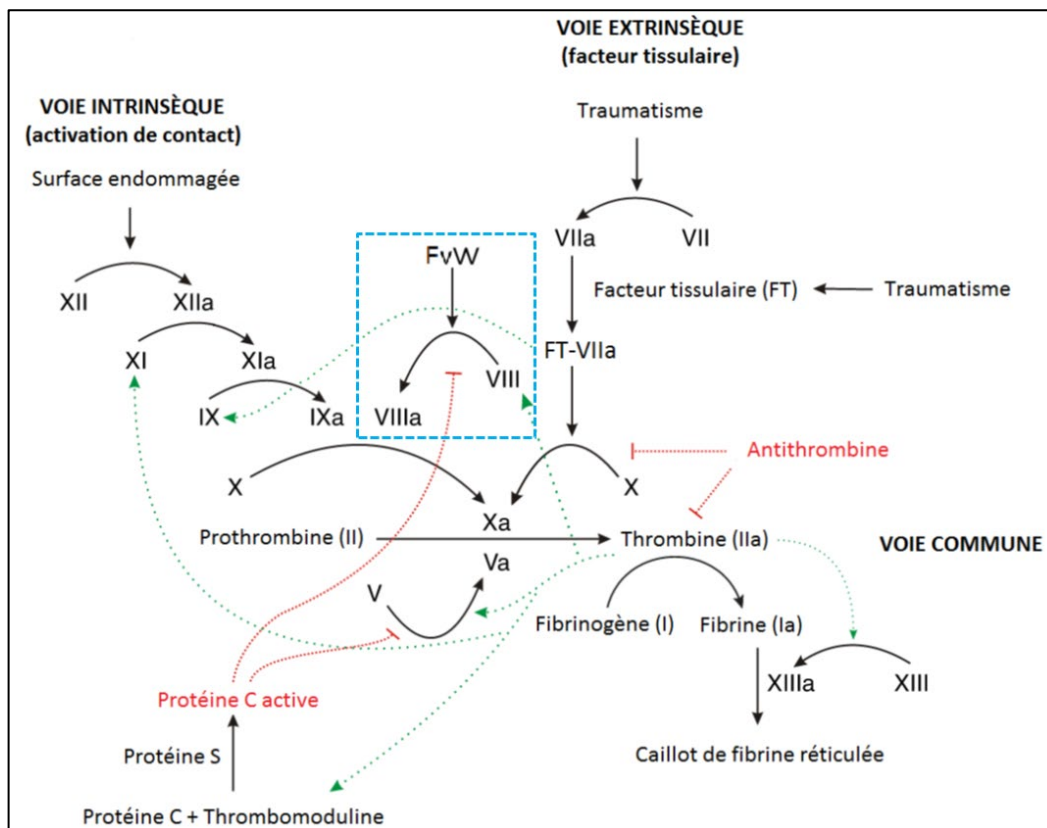


Figure 2. Voies intrinsèque, extrinsèque et commune de la coagulation sanguine

Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'Encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine (consulté le 21 mai 2019).

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

Une réponse hémostatique normale implique qu'en réponse à un stimulus physiologique (p. ex. brèche vasculaire, traumatisme) ou pharmacologique (traitement à la desmopressine), le FvW est relâché dans le système vasculaire par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. Le FvW joue un rôle clé dans l'hémostase primaire

en initiant l'adhésion des plaquettes entre elles et à la matrice extracellulaire, notamment au collagène. Le FvW peut également interagir avec le FVIII de façon non covalente lui conférant une protection contre la dégradation enzymatique. Le complexe FvW/FVIII favorise également l'activation du FVIII (figure 2). Le facteur VIII, activé par la thrombine, devient le catalyseur de la réaction d'activation du facteur X par le facteur IX activé. Le facteur X activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la prothrombine en thrombine. Celle-ci transforme le fibrinogène en fibrine. Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement⁷.

4.2. Avis des agences réglementaires

Le vonicog alfa a été approuvé au Canada, aux États-Unis et en Europe pour le traitement de la MvW.

Tableau 4. Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe

Agences réglementaires (date d'approbation initiale)	Indications actuelles
Santé Canada ⁸ (10 janvier 2019)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MvW); ▪ La prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de MvW.
FDA ⁹ (8 décembre 2015)	<p>Vonvendi est indiqué pour les adultes (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le traitement sur demande et le contrôle des épisodes de saignement; ▪ la gestion des saignements périopératoires.
EMA ¹⁰ (31 août 2018) Adopté sous le nom « Veyvondi »	<p>Veyvondi est indiqué pour les adultes (18 ans et plus) atteints de la maladie de von Willebrand lorsque le traitement de desmopressine (DDAVP) seulement est inefficace ou contre-indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale; ▪ la prévention des saignements d'origine chirurgicale.

Abréviations : EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency); FDA : Food and Drug Administration; MvW : maladie de von Willebrand.

⁷ Encyclopédie libre Wikipedia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII (consulté le 21 mai 2019).

⁸ Santé Canada. Renseignements sur le produit (Vonvendi) [site Web]. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fr&code=97474> (consulté le 21 mai 2019).

⁹ Food and Drug Administration (FDA). VONVENDI [site Web]. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/vonvendi> (consulté le 21 mai 2019).

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). Veyvondi [site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veyvondi> (consulté le 21 mai 2019).

5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE

5.1. Résultats de la recherche documentaire

Pour la période de 2005 à 2019, trois publications issues de trois études cliniques ont été repérées. Celles-ci présentaient des résultats de pharmacocinétique, d'efficacité et d'innocuité du vonicog alfa (voir le tableau 5). À noter que l'information relative à l'évaluation de la qualité méthodologique des études, aux tableaux d'extraction de données ainsi qu'à l'appréciation de la preuve se retrouvent aux Annexes B, C et D.

5.2. Efficacité clinique

L'efficacité clinique du vonicog alfa a été évaluée dans deux études de phase III, pour deux indications, soit le traitement à la demande des épisodes de saignement ainsi que la gestion des saignements périopératoires.

5.2.1. Traitement à la demande

Durant l'étude pivot publiée en 2015, l'efficacité hémostatique du vonicog alfa a été évaluée chez 22 individus lors d'épisodes de saignement survenus sur une période de 12 mois [Gill *et al.*, 2015]. Au total, 192 épisodes de saignement ont été rapportés et la majorité (91,1 % ou 175/192) est survenue chez les individus atteints du type 3 de la MvW (tableau 6). Les 192 épisodes ont été traités à l'aide de 238 injections de vonicog alfa seul ou en combinaison avec un FVIIIr (Advate^{MC}). La première injection de vonicog alfa était coadministrée avec le FVIIIr dans un ratio de 1,3:1±0,2 (FvWr:FVIIIr) avec une dose initiale de 40-60 UI FvW/kg pour les saignements mineurs et de 80 UI FvW/kg pour les épisodes majeurs. Les infusions subséquentes étaient dépourvues de FVIIIr tant que les niveaux de FVIII (FVIII:C) étaient maintenus. Pour 3 patients, dix perfusions ont été administrées par inadvertance sans FVIIIr et toutes se sont vues attribuées un score « excellent ».

L'efficacité hémostatique du traitement a été évaluée par le médecin soignant à l'aide d'une échelle à quatre points (disponible à l'Annexe C, tableau 5). Le paramètre primaire d'évaluation était la proportion des saignements ayant un score d'efficacité hémostatique de moins de 2,5, correspondant à la proportion des saignements avec un grade « excellent » ou « bon ». La majorité (96,9 % ou 186/192) des épisodes de saignement ont reçu un score d'efficacité hémostatique « excellent » alors que la balance (3,1 % ou 6/192) a reçu un score de « bon ». La majorité des saignements mineurs (97,5 % ou 119/122), modérés (96,7 % ou 59/61) et majeurs (85,7 % ou 6/7) traités ont reçu le grade « excellent ». Une seule infusion du produit, combinée à du FVIII, a été nécessaire pour le traitement de 81,8 % (157/192) des saignements, [REDACTED] de ceux-ci étaient mineurs. Un maximum de quatre perfusions a été requis pour le traitement de saignement simultané au tractus génital et à la cavité buccale chez un patient. Pour les saignements ayant requis plus d'une dose de vonicog alfa, [REDACTED] ont été résolus

sans FVIII¹¹. Seulement dix saignements ont été résolus à l'aide d'une seule injection de vonicog alfa ne contenant pas de FVIIIr, une déviation au protocole, car toutes les premières infusions devaient contenir les deux produits.

Les études pharmacocinétiques ont démontré que l'administration du vonicog alfa seul permet d'élever rapidement et de maintenir les niveaux endogènes de FVIII. En effet, les niveaux médians de FVIII ont dépassé les 40 % six heures après une perfusion de 50 UI/kg vonicog alfa et ont atteint leur maximum de 86 % 24 heures après la perfusion. Les proportions de MHPM, qui étaient indétectables avant la perfusion, ont augmenté de 30 % (valeur médiane) 15 minutes suivant la perfusion de vonicog alfa (temps le plus tôt évalué) avant de diminuer progressivement entre 12 et 24 heures (niveaux médians de 21,5 % et 14,0 % respectivement), et de retrouver les niveaux de base à 96 heures (2,0 %) chez tous les patients (voir Annexe C, tableau 17 pour les détails).

¹¹ Informations confidentielles fournies par Takeda Canada.

Tableau 5. Résumé des études cliniques pour le vonicog alfa

Étude	Devis	Population*	Intervention	Résultats d'intérêt
Mannucci et al., 2013 NCT00816660	Étude internationale de phase I, croisée, randomisée en double aveugle avec Humate-P pour évaluer la PK et la tolérance.	N=32 (46,9 % ♀) de 18 à 60 ans; Patients atteints de la MvW de types 1 sévère et 3 Durée du suivi : 31 ± 2 jours	Étude de tolérance Escalade des doses de FvWr : 2,5, 7, 20 et 50 UI/kg avec du FVIIIr (ratio 1,3:1); Étude de PK Comparaison entre une dose de vonicog alfa [50 UI/kg de FvWr + 38,5 UI/kg de FVIIIr] et une dose de Humate-PM ^C [50 UI/kg FvW + 25 UI/kg FVIII]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolérance[§]; ▪ Innocuité[§]; ▪ Données de PK comparées avec un concentré de FvW/FVIII dérivé du plasma.
Gill et al., 2015 NCT01410227	Étude de phase III, internationale, à 4 bras en parallèle avec une randomisation en simple insu dans 2 bras.	N=37 [†] (54,1 % ♀) de 18 à 65 ans; Patients atteints de la MvW de types 1 et 2A sévère ainsi que 2N et 3; ≥1 traitement avec FvW dans les 12 mois précédant l'étude. Durée du suivi : 12 mois	Bras randomisés <u>Bras 1 (50 UI/kg)</u> : PK, croisement FvWr + FVIIIr ou placebo suivi de 12 mois de traitement sur demande; <u>Bras 2 (50 UI/kg)</u> : PK, croisement FvWr + FVIIIr ou placebo; Bras non randomisés <u>Bras 3 (80 UI/kg)</u> : PK, traitement sur demande pendant 12 mois; <u>Bras 4 (40-80 UI/kg)</u> : traitement sur demande pendant 12 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nombre de patients dont le score moyen d'efficacité hémostatique était < 2,5[§]; ▪ Nombre d'épisodes de saignement avec une efficacité hémostatique excellente ou bonne; ▪ Nombre d'infusions et doses de FvWr+FVIIIr et FvWr requises par saignement; ▪ Données de PK; ▪ Innocuité.
Peyvandi et al., 2019b NCT02283268	Étude de phase III, internationale, ouverte, simple bras.	N=15 (53,3 % ♀) de 18 à 70 ans; Patients atteints de la MvW de types 1 et 2A sévère, 2B, 2N, et 3 sans inhibiteur. Durée du suivi postopératoire: 14 jours	12-24h préchirurgie 40-60 UI/kg FvWr pour obtenir FVIII ≥ 30 % (chirurgie mineure ou orale) ou ≥ 60 % (chirurgie majeure); 1-2h avant l'intervention puis pendant et après la chirurgie : Injection de FvWr seulement si les niveaux cibles de FVIII sont atteints, autrement injection de FvWr + FVIIIr.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet hémostatique global (échelle à quatre points)[§]; ▪ Effet hémostatique pendant la chirurgie (échelle à quatre points); ▪ Perte de sang anticipée versus réelle; ▪ Événements indésirables; ▪ Données de PK.

Abréviations : FVIIIr : facteur VIII recombinant; FvWr : facteur de von Willebrand recombinant; kg : kilogrammes; MvW : maladie de von Willebrand; pdFVIII : facteur VIII dérivé du plasma humain; pdFvW : facteur de von Willebrand dérivé du plasma humain; PK : pharmacocinétique; UI : unités internationales; ♀ : femme.

* Les détails sur le nombre de patients de chaque type de MvW sont disponibles à l'Annexe C, tableau 4.

† 22 individus ont vécu au moins un épisode de saignement et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité hémostatique du produit.

§ Paramètre d'évaluation primaire ou coprimaire.

Tableau 6. Efficacité hémostatique du vonicog alfa lors du traitement des épisodes de saignement

Catégories	N ^{bre} d'épisodes de saignement	N ^{bre} total d'infusions	N ^{bre} médian d'infusion par saignement (distribution)	Score d'efficacité hémostatique	
				Excellent*, % (ratio)	Bon*, % (ratio)
Total	192	238	ND	96,9 % (186/192)	3,1 % (6/192)
Par sous-types de MvW					
Type 2A	16	18	1 (1-1)	87,5 % (14/16)	12,5 % (2/16)
Type 2N	1	1	1 (1-2)	100 % (1/1)	0 % (0/1)
Type 3	175	219	1 (1-4)	97,7 % (171/175)	2,3 % (4/175)
Par sévérité du saignement [†]					
Mineur	122	132	1 (1-3)	97,5 % (119/122)	2,5 % (3/122)
Modéré	61	89	1 (1-4)	96,7 % (59/61)	3,3 % (2/61)
Majeur/sévère	7	15	2 (1-3)	85,7 % (6/7)	14,3 % (1/7)
Inconnu	2	2	1 (1-1)	100 % (2/2)	0 % (0/2)
Par site du saignement					
Articulation	59	66	1 (1-3)	96,6 % (57/59)	3,4 % (2/59)
Gastro-intestinal	6	10	1 (1-2)	83,3 % (5/6)	16,7 % (1/6)
Muqueuses [§]	106	121	1 (1-4)	97,2 % (103/106)	2,8 % (3/106)
Autres [‡]	37	57	1 (1-4)	97,3 % (36/37)	2,7 % (1/37)
Par raison du saignement					
Spontané	165	255	1 (1-4)	97,0 % (160/165)	3,0 % (5/165)
Traumatique	26	30	1 (1-3)	100 % (26/26)	0 % (0/26)
Inconnu	1	3	3 (3-3)	0 % (0/1)	100 % (1/1)

Source : Gill *et al.*, 2015.

Abréviations : MvW : maladie de von Willebrand; N^{bre} : nombre; ND : non disponible.

* Certaines valeurs ont été calculées par l'INESSS.

† Inclus des saignements à de multiples sites à la fois chez le même individu.

§ Les détails des saignements aux muqueuses sont disponibles à l'Annexe C, tableau 6.

‡ Autres sites incluant les tissus mous et les saignements superficiels.

96,9 % des saignements ont été résolus avec un nombre d'infusions égal ou moindre à celui estimé par les investigateurs (score « excellent »).

81,8 % des saignements (en majorité mineurs) ont été traités avec une seule perfusion de vonicog alfa contenant du FVIII.

Qualité de la preuve très faible

5.2.2. Gestion des saignements périopératoires

L'étude de Peyvandi et ses collaborateurs [2019b] a évalué l'efficacité hémostatique du vonicog alfa administré seul ou en combinaison avec le FVIIIr (Advate^{MC}), lors de 15 interventions chirurgicales (4 mineures, 10 majeures et 1 procédure orale) chez 15 individus atteints de la MvW (voir Annexe C, tableau 4). Une première dose de vonicog alfa sans FVIIIr a été administrée à tous les patients 12 à 24 heures avant la chirurgie et avait pour but de faire grimper les niveaux endogènes de FVIII. Une à deux heures avant la chirurgie, une seconde dose de vonicog alfa était administrée à tous les patients et

ceci, sans FVIII seulement si les niveaux de FVIII:C, mesurés préalablement, avaient atteints leur cible¹².

Un total de 104 infusions¹³ de vonicog alfa ont été administrées lors de l'étude pour la prévention ou le traitement des saignements, dont 93 sans coadministration de FVIIIr (Annexe C, tableau 10). Au total, 80 % (12/15) des patients n'ont pas reçu de FVIIIr avant leur opération et 67 % (10/15) des patients n'ont pas nécessité de FVIII avant, pendant ou après les interventions. Le FVIIIr préopératoire a été administré seulement chez les individus de type 3 subissant une chirurgie majeure (60 %, 3/5), car les niveaux de FVIII:C étaient insuffisants¹⁴ (voir Annexe C, tableau 10 pour les détails). Une seule infusion de vonicog alfa et de FVIIIr au cours d'une procédure orale a été rapportée. Tous les patients ont nécessité une ou plusieurs doses postopératoires de vonicog alfa (66 perfusions avec du FvWr seul et 7 en combinaison avec du FVIIIr). Pour les quatre chirurgies mineures, la moitié (2/4) des patients ont eu des perfusions supplémentaires de vonicog alfa après leur intervention. Au total, 70 % (7/10) des chirurgies majeures et 60 % (3/5) des autres chirurgies n'ont requis aucune coadministration de FVIIIr avec les infusions de vonicog alfa. Des données pharmacocinétiques rapportées dans l'étude de Gill et ses collaborateurs [2015] montrent qu'une injection de vonicog alfa seul permet d'augmenter les niveaux endogènes de FVIII à des niveaux cibles 24 heures suivant l'infusion (Annexe C, tableau 19).

L'efficacité hémostatique globale et intraopératoire du traitement a été évaluée par le chirurgien, respectivement, à l'aide d'une échelle à quatre points (disponible à l'Annexe C, tableau 7). Dans l'ensemble, toutes les interventions chirurgicales ont reçu un grade d'efficacité hémostatique d'excellent ou de bon. La dose totale médiane de vonicog alfa administrée pour les chirurgies majeures, mineures et la chirurgie orale étaient de 307,6 UI/kg (min : 125,2; max : 648,4), de 119,9 UI/kg (min : 63,8; max : 217,3) et de 108,4 UI/kg, respectivement. En moyenne, les pertes de sang réelles pendant l'opération étaient 30 % plus faibles que celles prédites, toutes interventions confondues (détails à l'Annexe C, tableau 8). Cependant, [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]¹⁵

¹² Selon les auteurs de l'étude, les taux de FVIII plasmatique souhaités étaient de 40-50 UI/dl dans le cas de chirurgie mineure/orale et de 80-100 UI/dl dans le cas de chirurgie majeure.

¹³ Les doses de vonicog alfa administrées pour l'obtention de données pharmacocinétiques sont exclues de ce nombre.

¹⁴ L'administration de FVIIIr chez deux des trois individus s'est faite malgré le fait que les niveaux sanguins de FVIII:C chez ces deux patients étaient supérieurs à 80 UI/dl trois heures avant l'intervention.

¹⁵ Informations confidentielles fournies par Takeda Canada.

Tableau 7. Efficacité hémostatique du vonicog alfa lors de la prise en charge périopératoire

Type de chirurgie	Score d'efficacité hémostatique, % (ratio)			
	Score global		Score intraopératoire	
	Excellent	Bon	Excellent	Bon
Mineure (N= 4)	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (4/4)	0 % (0/4)
Majeure (N = 10)	70 % (7/10)	30 % (3/10)	80 % (8/10)	20 % (2/10)
Buccale (N = 1)	0 % (0/1)	100 % (1/1)	100 % (1/1)	0 % (0/1)

Source : Peyvandi *et al.*, 2019b.

L'efficacité hémostatique globale du vonicog alfa (avec ou sans FVIIIr) a été jugée excellente ou bonne dans 100 % des chirurgies.

67 % des patients n'ont pas nécessité de FVIII avant, pendant ou après les interventions.

La perte de sang réelle moyenne était 30 % plus faible que la valeur prédite.

Qualité de la preuve très faible

5.3. Résultats d'innocuité

L'innocuité du vonicog alfa a été évaluée dans une étude de phase I [Mannucci *et al.*, 2013] et lors de deux études de phase III [Peyvandi *et al.*, 2019b; Gill *et al.*, 2015]. Au total, 80 patients ont reçu un total de 476 perfusions de vonicog alfa [Shire Pharma Canada, 2019]. Les effets indésirables ont été rapportés chez les individus atteints de MvW sévère de types 1, 2 ou 3. Un total de 187 effets indésirables ont été rapportés parmi lesquels 28,3 % (53/187) se sont manifestés moins de 24 heures après le début de la perfusion. Tous les effets indésirables non graves (184/187) étaient d'intensité faible à modérée et les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements, les étourdissements, les vertiges et le prurit généralisé. Les détails des effets indésirables liés au vonicog alfa sont présentés au tableau 8.

Trois effets indésirables graves liés au produit et d'intensité modérée ont été observés chez deux individus. D'abord, un participant a rapporté une gêne thoracique et une augmentation du rythme cardiaque suivant l'administration du vonicog alfa pour traiter un épisode de saignement¹⁶. Ses symptômes se sont amenuisés après 10 minutes sous oxygène et sont disparus après trois heures [Gill *et al.*, 2015]. Une thrombose veineuse profonde a été diagnostiquée chez une patiente asymptomatique présentant un taux plasmatique d'ADAMTS13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats-13*) de 37 % par rapport à la normale, un diagnostic survenu trois jours après une arthroplastie totale de la hanche [Peyvandi *et al.*, 2019b]. Au total, six effets indésirables liés au vonicog alfa chez 6,3 % (5/80) des individus sont en lien avec le

¹⁶ Les auteurs de l'étude ont rapporté que cet individu avait un historique de réponse allergique lors de l'administration de cryoprécipités et de concentrés de FvW dérivés du plasma humain [Gill *et al.*, 2015].

système cardiovasculaire incluant une tachycardie, une gêne thoracique, une onde T inversée à l'électrocardiogramme, une fréquence cardiaque augmentée, une thrombose veineuse profonde et de l'hypertension. Ces effets indésirables cardiaques comptent pour 26,1 % (6/23) de tous les effets indésirables liés au traitement.

La présence d'anticorps neutralisants ciblant le FvWr, le FVIIIr, la furine recombinante¹⁷, les protéines issues des cellules CHO ou les IgG de souris n'a pas été détectée lors des études cliniques. Toutefois, des anticorps liants, mais non neutralisants contre le FvWr, ont été détectés chez un individu suivant une transfusion de concentré de globules rouges [Shire Pharma Canada, 2019]. Ces anticorps n'ont été associés à aucun effet indésirable.

Tableau 8. Effets indésirables liés au traitement et rencontrés lors des études cliniques

Classification par discipline médicale	Terme préférentiel*	El par patient [†] , N ^{bre} (%) (N = 80)	El par perfusion [§] , N ^{bre} (%) (N = 476)
Affections cardiaques	Tachycardie	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections gastro-intestinales	Vomissements	3 (3,8)	4 (0,8)
	Nausées	3 (3,8)	3 (0,6)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Gêne thoracique	1 (1,3)	1 (0,2)
	Paresthésie au point de perfusion	1 (1,3)	1 (0,2)
Investigations	Onde T inversée à l'électrocardiogramme	1 (1,3)	1 (0,2)
	Fréquence cardiaque augmentée	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections du système nerveux	Étourdissements	3 (3,8)	3 (0,6)
	Vertiges	2 (2,5)	3 (0,6)
	Tremblements	1 (1,3)	1 (0,2)
	Dysgueusie	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections vasculaires	Thrombose veineuse profonde	1 (1,3)	2 (0,4)
	Hypertension	1 (1,3)	2 (0,4)
	Bouffées de chaleur	1 (1,3)	1 (0,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit généralisé	2 (2,5)	2 (0,4)

Source : Shire Pharma Canada, 2019. [Takeda a finalisé l'acquisition de Shire à l'échelle mondiale en janvier 2019].
Abréviations : El : effets indésirables; N^{bre} : nombre.

* Terme préférentiel selon la version 19.1 du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* ou MedRA.

† Calcul du % : quotient du nombre total de patients ayant subi la manifestation indésirable par le nombre total de patients de l'étude (N), multiplié par 100.

§ Calcul du % : quotient du nombre total de manifestations indésirables par le nombre total de perfusions, multiplié par 100.

¹⁷ La furine est une enzyme utilisée dans la production du vonicog alfa pour cliver le précurseur du FvWr (pro-FvWr) produit par les cellules CHO.

Des données de pharmacovigilance sont disponibles dans l'avis du vonicog alfa émis par la Haute Autorité de Santé [HAS, 2018]. Ces données de pharmacovigilance couvrent la période de décembre 2015 à juin 2018. Au 31 décembre 2017, il est estimé que 654 patients ont reçu au moins une dose de vonicog alfa et que 11 666 850 UI ont été distribuées. Les effets indésirables sévères rapportés sont présentés au tableau 9.

Tableau 9. Évènements indésirables sévères rapportés après la mise en marché du vonicog alfa, pour la période de décembre 2015 à juin 2018

Cas rapportés	Effets indésirables rapportés	Causalité avec le vonicog alfa
[REDACTED]	Thrombose veineuse profonde	[REDACTED]
[REDACTED]	Hyperémie oculaire, érythème, décoloration de la peau, trouble de la vision, augmentation du rythme cardiaque	[REDACTED]
[REDACTED]	Dyspnée, vision troublée, œdème périphérique, éruption cutanée	[REDACTED]
[REDACTED]	Réaction anaphylactique	[REDACTED]
[REDACTED]	Réaction anaphylactique	[REDACTED]

Sources : HAS, 2018; informations confidentielles fournies par Takeda Canada.
Abréviation : MVW : maladie de von Willebrand.

Des données d'innocuité comparatives ont également été récoltées dans l'étude de Mannucci et ses collaborateurs [2013]. Les auteurs ont comparé l'innocuité du vonicog alfa/FVIIIr (Advate^{MC}) avec un concentré dérivé du plasma, Humate-P^{MC}/Haemate-P^{MC}, en réalisant une étude croisée randomisée en double aveugle chez 25 de ces patients (22 de type 3 et 3 de type 1 sévère). En plus des effets indésirables liés au vonicog alfa cités plus haut, ceux liés à Humate-P^{MC}/Haemate-P^{MC} étaient un mal de tête et des étourdissements (un test positif pour des anticorps anti-FvW non neutralisants a été rapporté, mais non confirmé par un second test).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées, les vomissements, les étourdissements, les vertiges et le prurit généralisé.

Deux cas de thrombose veineuse profonde ont été rapportés, le premier en contexte clinique et le second après la mise en marché du produit.

Qualité de la preuve très faible

5.4. Qualité de vie

Bien que les questionnaires [REDACTED] aient été transmis aux individus ayant participé aux deux études de phase III, aucun résultat n'a été publié¹⁸ (résultats non analysés disponibles aux tableaux 13 à 16 à l'Annexe C). En absence d'analyse statistique sur les réponses à ces deux questionnaires, l'impact du vonicog alfa sur la qualité de vie est difficilement estimable. Somme toute, les résultats suggèrent que le vonicog alfa a un impact [REDACTED] sur la qualité de vie des individus traités sur demande ou lors d'interventions chirurgicales.

Le vonicog alfa semble avoir un impact [REDACTED] sur la qualité de vie des individus traités sur demande ou lors d'interventions chirurgicales.

Qualité de la preuve très faible

5.5. Produits comparateurs

Deux autres concentrés de FvW/FVIII sont inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints de la MvW : Humate-PM^{MC} et Wilate^{MC} (voir tableau 10). Humate-PM^{MC} et Wilate^{MC} sont deux concentrés issus du plasma humain qui contiennent un complexe de FvW et de FVIII¹⁹. Les ratios FvW/FVIII se situent entre 2,04 et 2,88 pour Humate-PM^{MC} et entre 0,8 et 1 pour Wilate^{MC} [Peyvandi *et al.*, 2019a]. En date du 1^{er} avril 2017, Humate-PM^{MC} est le seul concentré de FvW/FVIII distribué par Héma-Québec²⁰. Une description plus détaillée des comparateurs ainsi que des études cliniques utilisées pour l'analyse est disponible à l'Annexe E. Étant donné que le vonicog alfa n'est pas indiqué pour la prophylaxie à long terme dans la MvW, seules les études portant sur l'utilisation des comparateurs lors du traitement à la demande des épisodes de saignement et de prophylaxie périopératoire ont été rapportées.

¹⁸ Informations confidentielles fournies par Takeda Canada.

¹⁹ Puisque Humate-PM^{MC} (disponible en Amérique du Nord) et Haemate-PM^{MC} (disponible en Europe) ont des méthodes de production et des ratios FvW/FVIII différents, seulement les études ayant utilisé le concentré Humate-PM^{MC} ont été utilisées pour comparer l'efficacité du produit à celle du vonicog alfa.

²⁰ Héma-Québec. Résultats de l'appel d'offres des produits stables et transitions planifiées. Circulaire HQ-17-008. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/17-008.pdf> (consulté le 27 mai 2019).

Tableau 10. Posologies et indications des comparateurs inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec

Marque de commerce	Humate-P ^{MC}	Wilate ^{MC}
Traitement sur demande	<p>Type 1 (modéré/sévère ou les cas légers pour lesquels la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiquée) <u>Hémorragie mineure</u> 1 ou 2 doses de 40-50 UI/kg <u>Hémorragie majeure</u> 40-60 UI/kg aux 8-12h pendant 3 jours (maintien du FvW:Co > 50 %) puis 40-60 UI/kg par jour pendant un maximum de 7 jours (surveillance et maintien du FVIII:C)</p> <p>Types 2 et 3 <u>Hémorragie mineure</u> 1 ou 2 doses de 40-50 UI/kg <u>Hémorragie majeure</u> 40-80 UI/kg aux 8-12h pendant 3 jours (maintien du FvW:RCo >50 %) puis 40-60 UI/kg par jour pendant un maximum de 7 jours (surveillance et maintien du FVIII:C)</p>	<p>Types 1, 2 et 3 <u>Hémorragie mineure</u> 1^{ère} dose : 20-40 UI/kg puis dose d'entretien de 20-30 UI/kg aux 12-24h <u>Hémorragie majeure</u> 1^{ère} dose : 40-60 UI/kg puis dose d'entretien de 20-40 UI/kg aux 12-24h</p>
Prophylaxie périopératoire	<p>Types 1, 2 et 3 <u>Chirurgie mineure/orale</u> Cible à atteindre de 50-60 UI/dl pour le FvW:RCo et de 40-50 UI/dl pour le FVIII:C. <u>Chirurgie majeure</u> Cible à atteindre de 100 UI/dl pour le FvW:RCo et de 80-100 UI/dl pour le FVIII:C.</p>	<p>Types 1, 2 et 3 <u>Chirurgie mineure</u> 1^{ère} dose : 30-60 UI/kg puis dose d'entretien de 20-40 UI/kg aux 12-24h <u>Chirurgie majeure</u> 1^{ère} dose : 40-60 UI/kg puis dose d'entretien de 20-40 UI/kg aux 12-24h</p>
Indications pour la maladie de von Willebrand†	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement des épisodes hémorragiques spontanés ou post-traumatiques associés aux cas graves de la MvW ainsi que dans les cas bénins et modérés de la MvW, chez les adultes et les enfants, lorsque l'utilisation de la DDAVP^{MC} est, ou semble inappropriée; ▪ Prévention des saignements excessifs (c'est-à-dire des saignements qui excèdent les pertes sanguines anticipées pour une situation donnée), chez les enfants et les adultes, pendant ou après une intervention chirurgicale. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement et prophylaxie des hémorragies spontanées et post-traumatiques pour tous les types de la MvW, chez l'adulte et l'enfant, dans les cas où le traitement à la DDAVP^{MC} est inefficace ou contre-indiqué. ▪ Prophylaxie et traitement des hémorragies lors ou après des interventions chirurgicales.

Sources : CSL Behring Canada, 2019; Octapharma Canada, 2018.

Abréviations : FVIII : facteur VIII; h : heure; kg : kilogramme; FvW : facteur de von Willebrand; UI : unité internationale.

* Directives posologiques pour les patients adultes et pédiatriques.

† Humate-P^{MC} et Wilate^{MC} sont également indiqués pour le traitement de l'hémophilie A (voir Annexe E, tableau 21).

5.5.1. Efficacité des traitements sur demande

L'efficacité hémostatique d'Humate-P^{MC} et de Wilate^{MC} lors du traitement des épisodes de saignement a été rapportée dans les études cliniques présentées au tableau 11. Dans l'ensemble de ces études, l'efficacité était mesurée à l'aide d'une échelle à trois ou quatre points. Le seuil d'efficacité était généralement évalué par le médecin traitant et correspondait à une hémostase complète menant à l'arrêt du saignement, avec ou sans suintement léger et ne requérant pas de traitement supplémentaire non planifié.

Au total, 397 épisodes de saignement pour Humate-P^{MC} et 1253 pour Wilate^{MC} ont été traités avec un concentré de FvW. Selon les études cliniques analysées, le taux de succès des saignements traités avec Humate-P^{MC} ou Wilate^{MC} se situait entre 97 % et 98 % ou entre 93,3 % et 100 %, respectivement. Les doses médianes de FvW administrées pour le traitement des saignements étaient similaires entre les deux

produits, soit de 55 à 72 UI/kg pour Humate-^{PMC} et de 26 à 70 UI/kg pour Wilate^{MC}. Le nombre médian d'injections pour atteindre une hémostase efficace variait de 1 à 5 en fonction de la sévérité des saignements. À noter qu'un cas d'échec de l'hémostase a été rapporté pour le concentré Humate-^{PMC}.

Tableau 11. Efficacité des traitements Humate-^{PMC} ou Wilate^{MC} lors du traitement sur demande de saignements chez des individus atteints de la MvW

Référence	Efficacité hémostatique*, % (ratio)	Dose de charge/dose de maintenance (distribution) [†]	N ^{bre} médian d'injection (distribution)
Humate-^{PMC}			
Gill <i>et al.</i> , 2003 [§]	98 % (52/53)	67,0 (25,7-143,2)/74,0 (16,4-182,9)	2 (1-36)
Lillicrap <i>et al.</i> , 2002	97 % (332/344)	55,3 (17,1-227,5)	ND
Wilate^{MC}			
Khair <i>et al.</i> , 2015	Min : 100 % (29/29) Maj : 93,3 % (14/15)	Min [‡] : 56,3 (22,5-97,8)/48,2 (37,5-60,8) Maj [‡] : 49,3 (31,7-69,4)/50,7 (21,3-69,4)	Min : 1 (1-2) Maj : 3 (1-21)
Batty <i>et al.</i> , 2014	Min : 100 % (21/21) Maj : 96,0 % (24/25)	Min : 38,7 (19,2-89,0)/36,2 (27,6-55,7) Maj : 40,2 (11,8-85,1)/36,9 (11,8-95,7)	Min : 1,0 (1,0-2,0) Maj : 5,0 (2,0-80,0)
Nowak-Göttl <i>et al.</i> , 2013	Min : 100 % (46/46) Mod : 100 % (18/18) Maj : 100 % (4/4)	ND	ND
Berntorp et Windyga, 2009	96,0 % (1051/1095)	26 (9-113)/22 (6-92)	ND

Abréviations : MvW : maladie de von Willebrand; Min : saignement mineur; Mod : saignement modéré; Maj : saignement majeur; ND : non disponible.

* Pourcentage des individus ou des interventions ayant obtenu un score d'efficacité « excellent » ou « bon ».

† Dose de FvW:RCo par infusion, en UI/kg.

§ Cette étude évaluait l'efficacité hémostatique de Humate-^{PMC} pour les saignements urgents et les chirurgies non prévues.

‡ Espace interquartile au lieu de la distribution.

5.5.2. Efficacité en gestion des saignements périopératoires

Tout comme le traitement à la demande, l'efficacité des comparateurs lors de la prise en charge des saignements périopératoires était mesurée à l'aide d'une échelle à trois ou quatre points. Au total, 147 interventions chirurgicales pour Humate-^{PMC} et 196 pour Wilate^{MC} ont été traitées avec un concentré de FvW. Tels que présentés au tableau 12, les scores d'efficacité hémostatique oscillaient entre 91,4 % et 100 % pour Humate-^{PMC} et entre 94,3 % et 100 % pour Wilate^{MC}. Les doses de charge et de maintenance de FvW rapportées pour Humate-^{PMC} étaient 49-96 UI/kg et 36-66 UI/kg alors que celles pour Wilate^{MC} étaient de 37-61 UI/kg et de 21-38 UI/kg, respectivement. Pour Humate-^{PMC}, trois échecs de l'hémostase et trois cas de pertes de sang excessives nécessitant deux transfusions sanguines ont été rapportés dans deux études cliniques différentes. Pour Wilate^{MC}, deux cas d'échecs de l'hémostase, dont un menant à des pertes de sang excessives nécessitant l'injection d'un autre concentré plasmatique de FvW (Humate-^{PMC}) ont été rapportés dans deux études différentes.

Tableau 12. Efficacité des traitements périopératoires avec Humate-P^{MC} ou Wilate^{MC} chez des individus atteints de la MvW

Référence	Efficacité hémostatique*, % (ratio)	Dose de charge/dose de maintenance (distribution)†	Nbre médian d'injection (distribution)
Humate-P^{MC}			
Gill <i>et al.</i> , 2011	91,4 % (32/35)	Min : 49,9 (23,7–135,3)/36,3 (27,8–93,8) Maj : 61,2 (17,4–113,9)/39,8 (21,7–100,0)	Min : 9,5 (5-15) Maj : 10 (4-55)
Thompson <i>et al.</i> , 2004	100 % (39/39)	82,3 (32,5-216,8)/52,8 (24,2-196,5)	6 (1-67)
Lillicrap <i>et al.</i> , 2002	99 % (72/73)	ND /69,1 (11,9-222,8)	ND
Wilate^{MC}			
Srivastava <i>et al.</i> , 2017	Min : 100 % (9/9) Maj : 95,2 % (20/21)	Min : 37,5 (27-77)/21,6 (ND) Maj : 61,4 (41-169)/29,6 (ND)	ND
Khair <i>et al.</i> , 2015	Min : 100 % (9/9) Maj : 96 % (24/25)	Min : 60,3 (45,0-125,0)/aucune Maj : 40,4 (18,0-84,4)/38,9 (16,1-84,4)	Min : 1 (1-1) Maj : 3 (1-7)
Batty <i>et al.</i> , 2014	94,3 % (66/70)	42,1 (11,8-117,5)/30,6 (17,9-68,2)	ND
Nowak-Göttl <i>et al.</i> , 2013	100 % (9/9)	Min : 44,8 (ND) Maj : 32,9 (ND)	Min : 4,5 (ND) Maj : 8 (ND)
Windyga et von Depka-Prondzinski, 2011	Min : 100 % (26/26) Maj : 93 % (25/27)	Min‡ : 39 (15-65)/22 (9-38) Maj‡ : 49 (7-79)/21 (10-46)	Min : 1 (1-3) Maj : 12 (1-29)

Abréviations : MvW : maladie de von Willebrand; Min : chirurgie mineure; Maj : chirurgie majeure; ND : non disponible.

* Pourcentage des individus ou des interventions ayant obtenu un score d'efficacité « excellent » ou « bon ».

† Dose de FvW:RCo par infusion, en UI/kg.

§ Espace interquartile au lieu de la distribution.

‡ Les doses rapportées sont celles du FVIII:C en UI/kg.

5.5.3. Innocuité

Humate-P^{MC}

Selon la dernière monographie d'Humate-P^{MC}, les effets indésirables en lien avec le produit sont très rares et touchent principalement le système sanguin, lymphatique et immunitaire [CSL Behring Canada, 2019]. Les fréquences des effets indésirables rapportés dans la monographie sont présentées au tableau 13.

Une étude rétrospective a récemment présenté des données de pharmacovigilance sur l'utilisation de Humate-P^{MC} sur une période de 33 ans [Kouides *et al.*, 2017]. Cette étude rassemble des données collectées entre 1982 et 2015 sur 2,6 millions de doses administrées (près de 5,2 milliards d'unités internationales). Au total, 670 effets indésirables étaient liés à Humate-P^{MC} et 343 d'entre eux ont représenté un risque pour l'utilisateur (voir détails à l'Annexe E, tableau 24). Ces effets indésirables sévères incluaient des complications thromboemboliques, le développement d'anticorps contre le FvW ou le FVIII, l'hypersensibilité, des réactions allergiques et la transmission d'agents infectieux, avec une fréquence par perfusion de 1/78 787, 1/26 804, 1/23 636 et 1/25 243, respectivement.

Wilate^{MC}

Selon la monographie de Wilate^{MC}, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors des études cliniques étaient la transmission du parvovirus B19, le développement d'inhibiteurs contre le FVIII et des réactions d'hypersensibilité

[Octapharma Canada, 2018]. Les fréquences des effets indésirables rapportés dans la monographie sont présentées au tableau 13.

Au niveau des données d'innocuité post-commercialisation, près de 4,3 millions d'unités internationales ont été distribuées mondialement entre février 2005 et octobre 2014 [Octapharma Canada, 2018]. Au total, 95 effets indésirables ont été rapportés, probablement liés à Wilate^{MC} et 30 d'entre eux étaient sévères. La nature de ces événements indésirables n'est toutefois pas disponible.

Tableau 13. Effets indésirables rapportés pour les comparateurs Humate-P^{MC} et Wilate^{MC}

Classe par système et organe	Effet indésirable	Fréquence*	
		Humate-P ^{MC} †	Wilate ^{MC} §
Investigation	Test sérologique du parvovirus B19 positif	-	Fréquent
	Hypotension	-	Peu fréquent
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Hypervolémie	Inconnue	-
	Hémolyse	Inconnue	-
	Inhibition du facteur de von Willebrand	Très rare	-
	Inhibition du facteur VIII	Très rare	Fréquent
	Anémie	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très rare	Peu fréquent
	Angoisse thoracique	-	Peu fréquent
	Sensation de chaleur	-	Peu fréquent
	Prurit au site d'injection	-	Peu fréquent
Troubles du système immunitaire	Troubles du système immunitaire	Très rare	-
	Hypersensibilité	-	Fréquent
Troubles vasculaires	Thrombose	Très rare	-
	Événements thromboemboliques	Très rare	-
	Embolies pulmonaires	Très rare	-
	Hypertension	-	Peu fréquent
Troubles du système nerveux	Étourdissements	-	Peu fréquent
	Céphalées	-	Peu fréquent
	Dysgueusie	-	Peu fréquent
	Somnolence	-	Peu fréquent
	Troubles du système gastro-intestinal	Inconfort abdominal	-
	Nausée	-	Peu fréquent
	Vomissement	-	Peu fréquent
Troubles de la peau du tissu sous-cutané	Urticaire	-	Peu fréquent
	Éruption cutanée	-	Peu fréquent
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	-	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	-	Peu fréquent

Source : CSL Behring Canada, 2019; Octapharma Canada, 2018.

* Fréquent (1/100 à 1/10); Peu fréquent (1/1 000 à 1/100); Très rare (<1/10 000); Inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

† Effets indésirables rapportés suite à la surveillance après commercialisation.

§ Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques chez les patients atteints de la MvW ou d'hémophilie A.

6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique du vonicog alfa dans le traitement sur demande et de la gestion des saignements périopératoires de la MvW repose sur une étude de phase I [Mannucci *et al.*, 2013], deux études de phase III [Peyvandi *et al.*, 2019b; Gill *et al.*, 2015] ainsi que sur l'avis d'experts en produits du système du sang.

6.1. Efficacité hémostatique

Les résultats d'efficacité du vonicog alfa ont été évalués sur un total de 37 sujets, soit 22 pour les traitements sur demande et 15 en prophylaxie périopératoire. La majorité des individus traités (67,6 %) était atteinte du type 3 de la MvW (Annexe C, tableau 4). Cette disproportion des types 3 par rapport aux types 1 et 2, laquelle a également été observée dans les études d'Humate-^{PMc} et Wilate^{Mc} (Annexe E, tableau 22) peut s'expliquer par le fait que la majorité des individus atteints des types 1 et 2 sont adéquatement traités avec la DDAVP^{Mc} et n'ont généralement pas besoin de concentrés de FvW. Cependant, étant donné que le vonicog alfa s'adresse à tous les types de la MvW, un échantillon plus représentatif de la population cible de la maladie aurait permis de mieux généraliser les résultats d'efficacité.

L'efficacité du vonicog alfa lors des traitements sur demande des épisodes de saignement a été évaluée sur une période de 12 mois [Gill *et al.*, 2015]. Bien que la totalité des 192 saignements ait satisfait aux exigences d'efficacité hémostatique établies par les investigateurs, la majorité de ceux-ci étaient mineurs et n'ont donc nécessité qu'une seule injection de vonicog alfa et de FVIII. Parmi les saignements nécessitant des doses supplémentaires de vonicog alfa, la majorité de ceux-ci ont été résolus sans FVIIIr. Selon l'avis du groupe d'experts, le vonicog alfa est un produit qui présente des résultats d'efficacité semblables à ceux attendus pour la fonction d'un FvW. Ils soulignent cependant que la puissance de cette étude est très faible étant donné la taille de l'échantillon (22 patients évalués) et la courte durée de suivi du traitement (12 mois). Comme le suggère cette étude, pour assurer une efficacité hémostatique immédiate, le vonicog alfa ne devrait pas être utilisé sans FVIII lors de la première injection pour traiter un épisode de saignement. Toutefois, puisque les niveaux endogènes de FVIII peuvent atteindre 40 UI/dl (niveau minimum pour stopper une hémorragie [AHCDC, 2018]) plusieurs heures après l'administration de vonicog alfa, le produit seul pourrait être utile lorsque les saignements requièrent plus d'une infusion.

L'efficacité du vonicog alfa dans la prise en charge des saignements périopératoires a été évaluée chez 15 patients subissant 15 chirurgies, 10 majeures, 4 mineures et 1 orale [Peyvandi *et al.*, 2019b]. L'efficacité de l'hémostase a été jugée excellente/bonne dans tous les cas de chirurgies. Au total, 67 % des patients n'ont jamais reçu de FVIII avant, pendant ou après les interventions chirurgicales. Les experts consultés remarquent toutefois que la majorité des injections n'ont pas nécessité de FVIII parce que les sujets avaient reçu des doses préalables de vonicog alfa 12 à 24 heures avant l'opération pour atteindre les niveaux cibles de FVIII. Ils ne sont, de plus, pas surpris que des doses de

FVIIIr aient été administrées en majeure partie aux individus souffrant du type 3 de la MvW. Ils relèvent d'ailleurs que plus de la moitié (60 %, 3/5) des patients de type 3 ont eu recours à du FVIII en plus de vonicog alfa avant leur chirurgie majeure. [REDACTED]

[REDACTED] Dans l'ensemble, cette étude démontre que l'utilisation du vonicog alfa requière un suivi des niveaux de FVIII plus précoce et de façon continue comparativement à l'utilisation des concentrés plasmatiques de FvW/FVIII. En effet, une seule dose de Humate-^{PMC} ou de Wilate^{MC} quelques heures avant la chirurgie est suffisante pour atteindre presque instantanément les niveaux cibles de FvW:RCo et FVIII:C. L'utilisation du vonicog alfa seul implique une prise en charge des patients au moins 12-24 heures avant la chirurgie, ce qui n'est pas envisageable lorsqu'il s'agit d'une chirurgie d'urgence.

6.2. Innocuité

L'innocuité du vonicog alfa a été évalué chez 80 sujets uniques au cours d'une étude de phase I [Mannucci *et al.*, 2013] et de deux études de phase III dont la durée maximale était d'un an [Peyvandi *et al.*, 2019b; Gill *et al.*, 2015]. Les évènements indésirables rencontrés chez plus d'un patient étaient des vomissements (3,8 %), des nausées (3,8 %), des étourdissements (3,8 %), des vertiges (2,5 %) et un prurit généralisé (2,5 %), lesquels ont tous été rencontrés avec les comparateurs, Humate-^{PMC} et Wilate^{MC}. Les effets indésirables liés au système cardiovasculaire, incluant la gêne thoracique, la tachycardie et l'hypertension, sont, selon le groupe d'experts, peu significatifs et ne permettent pas de conclure que le vonicog alfa pose un risque sérieux. Les experts ont toutefois émis certaines réserves quant à l'innocuité du produit. Ils se sont d'ailleurs dits préoccupés par les risques potentiels de thromboses liés à la concentration très élevée des MHPM dans le vonicog alfa. La clairance de ces multimères « ultralarges » est hautement tributaire des niveaux de l'enzyme ADAMTS13, lesquels sont très variables entre les individus. La présence excessive de MHPM dans le produit, combinée à des taux élevés de FVIII, augmenterait, selon les experts, les risques de thromboses, particulièrement dans le cas de chirurgie majeure. Les experts se demandent d'ailleurs si ce risque a réellement été bien évalué dans les études cliniques du vonicog alfa puisque les patients avec un historique d'événement thromboembolique étaient exclus à l'enrôlement. Les experts recommanderaient donc de porter une attention particulière aux niveaux plasmatiques d'ADAMTS13 chez les patients si le vonicog alfa était utilisé. Ils ont finalement ajouté que cette complication potentielle liée au métabolisme des MHPM n'est pas rencontrée avec les concentrés plasmatiques Humate-^{PMC} et Wilate^{MC}, même si l'étude de Gill [2015] rapporte que la dégradation des MHPM du vonicog alfa par l'enzyme ADAMTS13 chez quelques patients étudiés semble être comparable à celle observée avec Humate-^{PMC}.

Aucune mortalité n'a été rapportée pendant les études cliniques ou après la commercialisation du produit. De plus, aucun anticorps neutralisant ciblant le FvWr, le FVIIIr, la furine, les protéines de CHO ou les IgG de souris n'a été rapporté. Un seul

individu a développé des anticorps liants, mais non neutralisants contre le FvWr suivant une transfusion de concentré de globules rouges.

6.3. Perspective des experts

Selon les experts consultés, le vonicog alfa semble présenter une efficacité et une innocuité cliniques équivalentes aux concentrés de FvW/FVIII, Humate-^{PMC} et Wilate^{MC}, tout en soulignant le manque d'études comparatives pour le prouver formellement. En effet, les membres ont souligné le très faible nombre d'études, le très petit nombre de patients, le court suivi de ceux-ci ainsi que le devis ouvert, non contrôlé et non randomisé des études, le tout conduisant à la qualité très faible de la preuve présentée. Les experts ont également déploré la sélection de sujets, laquelle ne reflète pas la population réelle cible de la MvW.

Les experts consultés ont souligné que puisque les patients québécois atteints de la MvW sont très bien pris en charge avec les traitements actuels, leurs exigences face aux critères des études cliniques sur la MvW sont plus élevées. En effet, la majorité des patients répondent bien à la DDAVP^{MC} et les cas les plus sévères ont accès à Humate-^{PMC}, un produit physiologique dont l'innocuité est supportée par plusieurs années d'usage. Néanmoins, les experts s'entendent que le vonicog alfa pourrait théoriquement avoir une utilité au niveau de la personnalisation du traitement, particulièrement pour les chirurgies électives. En effet, un apport exogène de FVIII n'est pas toujours nécessaire puisque 6 à 8 heures après l'administration d'un FvW, certains sujets sont compétents à produire du FVIII endogène. Les experts mentionnent toutefois que cette compétence reste très variable d'un individu à l'autre. Selon les experts, l'usage du vonicog alfa dans le cadre d'une chirurgie nécessiterait une hospitalisation 12 à 24 heures avant pour recevoir le traitement et contrôler les niveaux de FVIII. Ils ajoutent que même si cette individualisation pourrait théoriquement réduire le risque de thrombose lié à des taux trop élevés de FVIII, cette complication est très rarement observée. Dans l'ensemble, les experts jugent que cette personnalisation du traitement avec l'usage du vonicog alfa, complexifierait significativement la prise en charge du patient et la gestion périopératoire. Pour un hôpital qui ne possède pas une expertise particulière pour cette maladie, le traitement de ces patients impliquerait donc une gestion plus particulière et inhabituelle. Les experts se questionnent alors sur la transmission de l'information entre le personnel soignant et les banques de sang et la gestion des stocks de deux produits séparés, mais qui doivent être combinés dans certains cas. Dans le cas de chirurgies d'urgence, cela pourrait mener à des erreurs dans l'envoi et la réception des deux produits, à des gaspillages, à des erreurs de dosages ou à des erreurs de jugement sur le choix de donner ou non du FVIII. Selon les experts, ces incertitudes décisionnelles peuvent gravement impacter sur l'efficacité de l'hémostase et sur les risques de thromboses. Certains experts ont également mentionné que le traitement à domicile serait également plus complexe avec le vonicog alfa, en particulier en raison de la gestion de deux produits au lieu d'un seul et du fait que les patients devront juger eux-mêmes de la nécessité de se donner ou non du FVIIIr.

En considérant le contexte québécois, le niveau très faible de la preuve présentée et la complexification significative de gestion qu'implique ce produit, les experts sont d'avis que le vonicog alfa n'apporterait actuellement aucun bénéfice dans le système de soin québécois.

7. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS

Un seul rapport d'évaluation des technologies en santé a été publié sur Vonvendi^{MC} (vonicog alfa). En France, la recommandation favorable pour le financement public est restreinte au traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et à la prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les adultes atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou n'est pas indiqué.

Tableau 14. Principales conclusions et décisions des agences d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé.

Principales conclusions	Décision
HAS, 2018	
<p><u>Intérêt de santé publique</u> Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) :</p> <p>VEYVONDI²¹ n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la maladie de von Willebrand.</p> <p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEYVONDI est important pour le traitement des hémorragies et des saignements d'origine chirurgicale et la prévention des saignements d'origine chirurgicale chez les patients adultes atteints de la maladie de von Willebrand, lorsque le traitement par la desmopressine seule est inefficace ou n'est pas indiqué.</p>	<p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.</p> <p>La Commission considère que VEYVONDI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la maladie de von Willebrand qui comprend les comparateurs pertinents (spécialités contenant un FvW seul ou associé : WILFACTIN, WILSTART, VONCENTO et EQWILATE).</p>

Source : HAS, 2018.

Abréviations : AMM : autorisation de mise en marché; ASMR V : amélioration du service médical rendu, grade V, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

²¹ Le vonicog alfa a été adopté sous le nom « Veyvondi » en Europe.

8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS

Délibération sur le vonicog alfa

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSÉMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) n'est pas démontrée pour le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez les adultes (âge ≥ 18 ans) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand.

Motifs de la position unanime

- Le très faible niveau de preuve du vonicog alfa repose sur des données cliniques limitées. En l'absence d'étude comparée avec des concentrés de FvW/FVIII activement utilisés dans la pratique courante, les membres du Comité jugent difficile de reconnaître une valeur thérapeutique non inférieure au vonicog alfa.
- L'incertitude concernant l'innocuité du vonicog alfa.
- Des préoccupations ont été soulevées concernant la gestion et l'utilisation du vonicog alfa en contexte réel de soins. La personnalisation des traitements associée au vonicog alfa complexifierait significativement la prise en charge du patient et la gestion périopératoire.
- Le vonicog alfa s'inscrit dans un contexte québécois où la prise en charge thérapeutique est déjà majoritairement comblée par la desmopressine (DDAVP^{MC}) et par les concentrés de FvW/FVIII, qui couvrent une plus grande variété de scénarios cliniques.

Recommandation de l'INESSS sur le vonicog alfa

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS ne recommande pas l'ajout de Vonvendi^{MC} (vonicog alfa) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* ne constitue pas une option juste et raisonnable. Davantage de données sont requises pour soutenir une reconnaissance de la valeur thérapeutique.

RÉFÉRENCES

- Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). Ottawa, ON : AHCDC; 2018. Disponible à : <https://www.ahcdc.ca/storage/files/20190115015329-chs-vwd-pocket-guidev3.pdf>.
- Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®): A single centre experience. *Haemophilia* 2014;20(6):846-53.
- Berntorp E et Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease—efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia* 2009;15(1):122-30.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J, European Group on von Willebrand D. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica* 2013;98(5):667-74.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Humate-P®. Complexe du facteur antihémophilique / facteur de von Willebrand (humain), lyophilisé et pasteurisé. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : <http://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/Humate-P/FR/Humate-P-Monographie-de-produit.pdf>.
- Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood* 2015;126(17):2038-46.
- Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M. Von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia* 2011;17(6):895-905.
- Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCO) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia* 2003;9(6):688-95.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence - vonicog alfa (facteur von Willebrand recombinant humain) – Avis. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17281_VEYVONDI_PIS_INS_Avis2_CT17281.pdf.
- Khair K, Batty P, Riat R, Bowles L, Burgess C, Chen YH, et al. Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: The North London paediatric haemophilia network experience. *Haemophilia* 2015;21(1):e44-50.
- Kouides P, Wawra-Hehenberger K, Sajan A, Mead H, Simon T. Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: Analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion* 2017;57(10):2390-403.

- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(4):453-65.
- Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA. Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: Ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2002;87(2):224-30.
- Luo GP, Ni B, Yang X, Wu YZ. Von Willebrand factor: More than a regulator of hemostasis and thrombosis. *Acta Haematol* 2012;128(3):158-69.
- Mannucci PM, Kempton C, Millar C, Romond E, Shapiro A, Birschmann I, et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: A prospective clinical trial. *Blood* 2013;122(5):648-57.
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand disease. Bethesda, MD : NHLBI, National Institutes of Health (NIH); 2007. Disponible à : <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/vwd.pdf>.
- Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age – Results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. *Haemophilia* 2013;19(6):887-92.
- Octapharma Canada. Monographie de produit : Wilate®. Facteur von Willebrand humain (FvW) et facteur de coagulation humain VIII (FVIII). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2018. Disponible à : https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/WILATE-PM-FR.pdf.
- Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, Dow E, Berntorp E. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Rev* 2019a;38:100572.
- Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost* 2019b;17(1):52-62.
- Shire Pharma Canada. VONVENDI^{MC} - Facteur de von Willebrand (recombinant). Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2019. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/vonvendi-pm-fr.pdf>. [Takeda a finalisé l'acquisition de Shire à l'échelle mondiale en janvier 2019].
- Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM. Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia* 2017;23(2):264-72.
- Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia* 2004;10(1):42-51.
- Windyga J et von Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1072-9.

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

Québec 

Siège social

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

Bureau de Montréal

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

