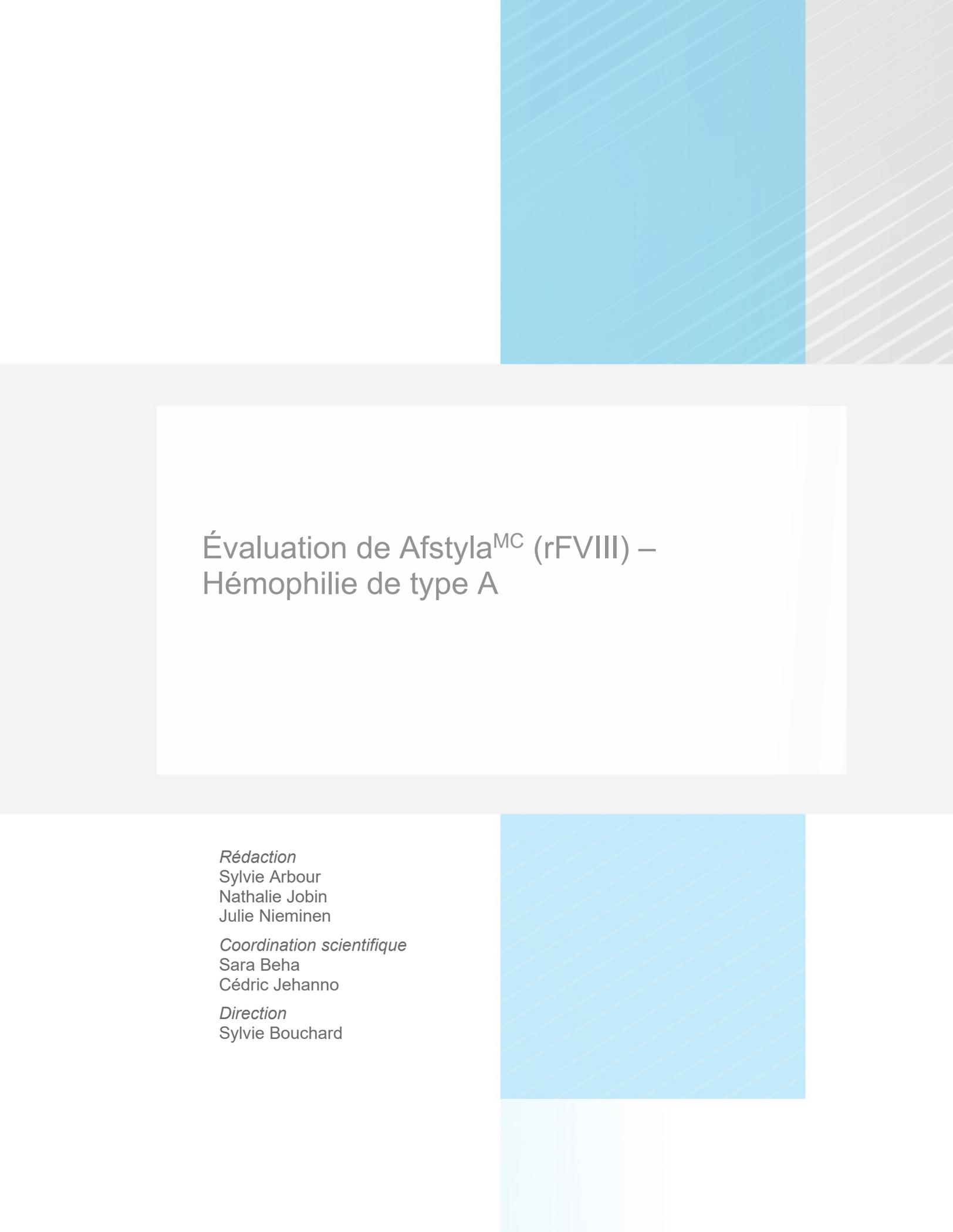


Évaluation de Afstyla^{MC} (rFVIII) – Hémophilie de type A

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

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



Évaluation de Afstyla^{MC} (rFVIII) – Hémophilie de type A

Rédaction

Sylvie Arbour
Nathalie Jobin
Julie Nieminen

Coordination scientifique

Sara Beha
Cédric Jehanno

Direction

Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté pour délibérations à la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors d'une réunion le 10 novembre 2021.

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

Membres de l'équipe projet

Auteures principales

Sylvie Arbour, Ph. D

Nathalie Jobin, Ph. D

Julie Nieminen, Ph. D

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Christine Lemire

Coordonnateur et coordonnatrice scientifiques

Sara Beha, M. Sc.

Cédric Jehanno, B. Sc., MBA

Directrice

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

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022

Bibliothèque et Archives Canada, 2022

ISBN 978-2-550-91217-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de Afstyla^{MC} (rFVIII) – Hémophilie de type A. Avis rédigé par Sylvie Arbour, Nathalie Jobin et Julie Nieminen. Québec, QC : INESSS; 2022. 28 p.

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

Consultation

Un expert possédant un savoir scientifique, pratique et expérientiel pertinent à l'objet d'évaluation a été consulté.

Autres contributions

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

L'institut tient à aussi à remercier les centres d'hémophilie du Québec qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant des données épidémiologiques contextuelles.

Déclaration d'intérêts

Les intérêts déclarés sont les suivants :

- La Société canadienne d'hémophilie (SCH) a déclaré avoir reçu une aide financière d'au moins 50 000 \$ de la part des compagnies suivantes : Bayer, Octapharma, Pfizer, Sanofi et Takeda (fabricants de facteurs VIII), CSL Behring (fabricant de facteur FVIII et de facteur de von Willebrand) et Roche (fabricant de l'émicizumab).

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
GLOSSAIRE	VIII
1 MANDAT	1
1.1 Informations présentées par le fabricant.....	1
1.2 Description du produit.....	1
1.3 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS	1
2 MÉTHODOLOGIE.....	2
2.1 Données issues de la littérature et du fabricant	2
2.2 Données issues du processus de consultation	2
2.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts	2
3 BESOINS DE SANTÉ	3
3.1 Hémophilie A	3
3.1.1 Description de la maladie	3
3.1.2 Traitements.....	4
3.1.3 Développement d'inhibiteurs du FVIII	4
3.2 Contexte québécois	5
3.2.1 Utilisation des facteurs VIII à longue action au Québec.....	6
3.2.2 Perspective des experts	6
3.3 Besoin non comblé	7
3.3.1 Perspective des experts	7
3.3.2 Perspective des patients et de leurs proches	7
4 VOLET THÉRAPEUTIQUE.....	9
4.1 Efficacité clinique.....	9
4.1.1 Pharmacocinétique.....	9
4.1.2 Taux de saignement annualisé (TSA).....	10
4.1.3 Données comparatives.....	12
4.1.4 Efficacité hémostatique	13
4.1.5 Chirurgies majeures	14
4.1.6 Perspectives de l'expert consulté.....	15
4.2 Innocuité	15
4.2.1 Événements indésirables	15
4.2.2 Développement d'anticorps	16
4.2.3 Perspective des experts	16
4.3 Qualité de vie.....	16

4.4	Produits comparables inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec	16
4.4.1	Choix du comparateur	16
4.4.2	Résumé des données cliniques présentées dans les monographies de produits	17
4.5	Avis des agences réglementaires et de remboursement sur lonoctocog alfa.....	17
5	DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU LONOCOCOG ALFA.....	18
6	VOLET ÉCONOMIQUE	19
6.1	Analyse d'efficacité.....	19
6.1.1	Revue de la littérature	19
6.1.2	Modèle économique utilisé.....	19
6.1.3	Intrants cliniques et économiques	20
6.1.4	Résultats.....	20
6.1.5	Analyse de scénario	22
6.2	Analyse d'impact budgétaire	22
6.2.1	Marché des FVIII	23
6.2.2	Comparateurs et parts de marché.....	23
6.2.3	Résultats.....	24
6.2.4	Analyse de scénarios	24
7	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS	26
	RÉFÉRENCES	26

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant	1
Tableau 2	Classification de la gravité de l'hémophilie A	3
Tableau 3	Nombre d'hémophiles A traités par groupe d'âge au Québec.....	5
Tableau 4	FVIII recombinants inscrits à la <i>Liste</i>	6
Tableau 5	Données pharmacocinétiques	10
Tableau 6	Caractéristiques des saignements chez les individus de 12 ans et plus traités en prophylaxie avec lonoctocog alfa dans chacun des groupes	11
Tableau 7	Taux de saignements annualisé des jeunes de moins de 12 ans traités en prophylaxie avec lonoctocog alfa dans chacun des groupes	11
Tableau 8	Fréquence d'administration des différents FVIII selon les données en contexte réel de soin	13
Tableau 9	Résolution des saignements chez les individus traités avec lonoctocog alfa sur demande et en prophylaxie	14
Tableau 10	Efficacité hémostatique du lonoctocog alfa suivant chirurgie majeure.....	14
Tableau 11	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare le lonoctocog alfa aux FVIII inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> et distribués par Héma-Québec pour la prophylaxie chez la population adulte	21
Tableau 12	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare lonoctocog alfa aux FVIII inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> et distribués par Héma-Québec pour la prophylaxie chez la population pédiatrique	21
Tableau 13	Population atteinte d'hémophilie A sous traitement en prophylaxie avec un facteur VIII à action standard au Québec	23
Tableau 14	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du lonoctocog alfa sur la <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> chez la population adulte (INESSS)	24
Tableau 15	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du lonoctocog alfa sur la <i>Liste des produits du système de sang du Québec</i> chez la population pédiatrique (INESSS)	24

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant CSL Behring Canada Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit du système du sang Afstyla^{MC} (Ionoctocog alfa), un facteur VIII (FVIII) de coagulation humain recombinant qui s'administre par voie intraveineuse. Au Canada, Ionoctocog alfa est indiqué pour la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Les indications visées pour cette réévaluation sont identiques à celle reconnue par Santé Canada.

Les neuf FVIII suivants sont présentement inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et ont servi de comparateurs. Parmi ceux-ci se trouvent six produits à action standard : Advate^{MC}, Helixate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (inclus Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC} (à action standard) ainsi que trois produits à longue action : Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC} et Esperoct^{MC}.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de Ionoctocog alfa. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation d'experts et de patients sont également présentées. Élaboration par l'INESSS d'une analyse d'efficience et d'impact budgétaire.

Besoin de santé

L'hémophilie A, causée par une défaillance du FVIII, se manifeste par des temps de coagulation plus longs que la normale. Dans les cas sévères, le déficit en FVIII mène à des épisodes de saignement fréquents aux articulations, appelés hémarthroses, et aux tissus mous en absence de traumatisme. La prophylaxie à l'aide de FVIII recombinant constitue le traitement privilégié. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires pour remplacer le FVIII manquant.

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

Résultats

Efficacité

- Lonoctocog alfa est considéré comme un FVIII à action standard.
- Lonoctocog alfa apparaît au moins aussi efficace que ses comparateurs pour prévenir les saignements, lorsqu'utilisé en prophylaxie.
- Lonoctocog alfa apparaît aussi efficace que ses comparateurs pour traiter les saignements perthérapeutiques.
- Dans les études répertoriées, lonoctocog alfa démontre une efficacité hémostatique bonne ou excellente lors de chirurgies.

Innocuité

- Le profil d'innocuité de lonoctocog alfa est jugé acceptable.

Qualité de vie

- Aucune donnée sur l'impact de lonoctocog alfa sur la qualité de vie n'a été présentée.

Perspective de l'expert

À la lumière des données disponibles, l'expert consulté est d'avis que l'efficacité de la prophylaxie de lonoctocog alfa est comparable à celle des comparateurs, soient tous les FVIII inscrits à la *Liste*. Selon l'expert, le profil d'innocuité de lonoctocog alfa est comparable aux autres options disponibles pour la population ciblée.

Analyses économiques

Le lonoctocog alfa, au prix soumis, est l'option thérapeutique la [REDACTÉ] en comparaison des autres FVIII à action standard, mais est [REDACTÉ] que le FVIII à longue action pour le traitement en prophylaxie.

L'ajout du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* au prix soumis engendrerait une augmentation des coûts d'environ 9,8 M\$ sur trois ans.

Délibération sur la valeur thérapeutique

L'INESSS reconnaît une valeur thérapeutique au lonoctocog alfa pour la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Les motifs de cette reconnaissance sont les suivants :

- Lonoctocog alfa est considéré comme un FVIII recombinant à action standard
- La prophylaxie par lonoctocog alfa apparaît aussi efficace que celle par FVIII à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- L'utilisation lonoctocog alfa présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée.

Délibération sur l'ensemble des critères

L'INESSS est d'avis qu'il est juste et raisonnable d'ajouter le lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) si certaines conditions sont respectées. Les motifs de cette position sont les suivants :

- La valeur thérapeutique du lonoctocog alfa est reconnue.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout du lonoctocog alfa à la Liste des produits du système du sang du Québec représente une alternative thérapeutique, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres produits.
- Le coût du lonoctocog alfa est [REDACTED] que celui des FVIII à action standard pour le traitement prophylactique des adultes et des enfants et devrait respectivement s'établir à [REDACTED] \$ et [REDACTED] \$ par unité internationale, soit une réduction de [REDACTED] % et [REDACTED] %, pour être équivalent au FVIII à action standard le moins cher. Le coût du lonoctocog alfa est néanmoins [REDACTED] que le FVIII à longue action.
- L'ajout du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une augmentation des coûts de traitement d'environ 9,8 M\$ sur trois ans.

Recommandations de l'INESSS

L'INESSS recommande l'ajout d'Afstyla^{MC} (lonoctocog alfa) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) pour :

- le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- le traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement de lonoctocog alfa pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le coût d'utilisation du lonoctocog alfa ne surpasse pas celui du FVIII à action standard le moins cher lors du prochain appel d'offres.

SUMMARY

Evaluation of Afstyla™ (rFVIII) – Type A hemophilia

Mandate

At the request of the manufacturer, CSL Behring Canada Inc., INESSS evaluated the blood system product Afstyla™ (lonoctocog alfa), a recombinant human coagulation factor VIII (FVIII) that is administered intravenously. In Canada, lonoctocog alfa is indicated for for control and prevention of bleeding episodes, routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes and for perioperative management of bleeding (surgical prophylaxis) in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency). The indications for this re-evaluation are identical to those recognized by Health Canada.

The following nine FVIII products are currently on the *Liste des produits du système du sang du Québec* and were used as comparators. They include six standard-acting products (Advate™, Helixate™, Kovaltry™, Nuwiq™, Xyntha™ (including Xyntha Solofuse™) and Zonovate™ (standard-acting), and three long-acting products (Adynovate™, Eloctate™ and Esperoct™).

Evaluation process

Literature data and data provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy, safety, and cost-effectiveness of lonoctocog alfa. Contextual and experiential data from expert and patient consultations are presented as well. Lastly, INESSS performed a cost-effectiveness and budget impact analysis.

Health need

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

Despite good management of hemophilia A in Québec, there are still certain limitations with the current treatments. In addition to the desire for a permanent curative treatment, the following needs were recognized by the experts with whom we met: better prevention of the development of inhibitors (neutralizing antibodies against FVIII), the prevention of hemophilic arthropathies and chronic pain, treatments offering longer-lasting, superior hemostatic protection, and alleviating the burden of repeated intravenous injections.

Results

Efficacy

- Lonoctocog alfa is considered a standard-acting FVIII.
- Lonoctocog alfa appears to be at least as effective as its comparators in preventing bleeding when used prophylactically.
- Lonoctocog alfa appears to be as effective as its comparators in treating breakthrough bleeding.
- In the studies identified, lonoctocog alfa exhibited good or excellent hemostatic efficacy during surgery.

Safety

- The safety profile of lonoctocog alfa is considered acceptable.

Quality of life

- No data on the impact of lonoctocog alfa on quality of life were presented.

Expert's perspective

Based on the available data, the expert consulted is of the opinion that the efficacy of prophylaxis with lonoctocog alfa is comparable to that provided by the comparators, that is, all the FVIII products on the *Liste*. In the expert's opinion, the safety profile of lonoctocog alfa is comparable to that of the other options available for the target population.

Economic analyses

At the price submitted, lonoctocog alfa is the least cost-effective treatment option compared to the other standard-acting FVIIIs but is more cost-effective than long-acting FVIII for prophylactic therapy.

Adding lonoctocog alfa to the *Liste des produits du système du sang du Québec* at the submitted price would result in a cost increase of approximately \$9.8 million over three years.

Deliberation regarding therapeutic value

INESSS recognizes the therapeutic value of lonoctocog alfa for control and prevention of bleeding episodes, routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes and for perioperative management of bleeding (surgical prophylaxis) in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency). The reasons for this recognition are as follows:

- Lonoctocog alfa is considered a standard-acting recombinant FVIII.
- Prophylaxis with lonoctocog alfa appears to be as effective as that with standard or long-acting FVIII.
- The administration of lonoctocog alfa carries a low risk of adverse effects in the target population.

Deliberation regarding all the criteria

INESSS considers that it is fair and reasonable to include lonoctocog alfa on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for control and prevention of bleeding episodes, routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes and for perioperative management of bleeding (surgical prophylaxis) in adults and children with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) if certain conditions are met. The reasons for this position are as follows:

- The therapeutic value of lonoctocog alfa is recognized.
- In the context of a call for tenders, the inclusion of lonoctocog alfa on the *Liste des produits du système du sang du Québec* constitutes a therapeutic alternative, for the population targeted by the indication, to other products.
- The cost of lonoctocog alfa is higher than that of the standard-acting FVIIIs for prophylactic treatment in adults and children. The cost of lonoctocog alfa should be \$ ■■■ and \$ ■■■ per international unit for adults and children, respectively, or a reduction of ■■■ % and ■■■ %, to be equivalent to the least expensive standard-acting FVIII. The cost of lonoctocog alfa is still lower than that of the long-acting FVIIIs.
- Including lonoctocog alfa on the *Liste des produits du système du sang du Québec* would result in an increase in treatment costs of approximately \$9.8 million over three years.

INESSS's recommendations

INESSS recommends including Afstyla™ (lonoctocog alfa) on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for adults and children with hemophilia A (congenital FVIII deficiency) for:

- control and prevention of bleeding episodes;
- routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes;
- perioperative management of bleeding (surgical prophylaxis).

Clarification of the recommendation

From a distributive justice perspective, coverage of lonoctocog alfa for the requested indication would be a responsible, fair and equitable decision, provided the cost of using lonoctocog alfa does not exceed that of the least expensive standard-acting FVIII in the next call for tenders.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CBDR	Canadian Blood Disorder Registry
FVIII	Facteur VIII
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
UI	Unité internationale

GLOSSAIRE

Hémostase

Ensemble des mécanismes biologiques ou des thérapies mis en œuvre pour arrêter l'hémorragie lors d'une brèche vasculaire¹.

Hémarthrose

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

¹ Office québécois de la langue française. Hémostase [site Web]. Disponible à : http://gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8388312 (consulté le 12 juillet 2021).

² Vulgaris médical. Hémarthrose [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose> (consulté le 12 juillet 2021).

1 MANDAT

1.1 Informations présentées par le fabricant

Le fabricant CSL Behring Canada Inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Afstyla^{MC} (lonoctocog alfa). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande de réévaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

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

Fabricant	CSL Behring Canada Inc.
Marque de commerce	Afstyla ^{MC}
Dénomination commune	lonoctocog alfa
Ingrédient actif	Facteur VIII recombinant
Forme pharmaceutique	Pd. Inj. I.V.
Teneurs	250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 UI
Indications reconnues par Santé Canada	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) : <ul style="list-style-type: none">▪ en traitement et en prévention des épisodes hémorragiques;▪ en prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;▪ en traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.
Indications demandées à l'INESSS	Idem
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Description du produit

Le lonoctocog alfa est un facteur VIII humain recombinant, à chaîne polypeptidique unique à domaine B tronqué (*rVIII-SingleChain*). La chaîne unique permettrait une forte liaison du lonoctocog alfa au facteur von Willebrand (Annexe A). Les caractéristiques du produit sont disponibles dans la monographie officielle du produit [CSL Behring Canada, 2019].

1.3 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit d'une première évaluation pour le lonoctocog alfa pour les indications demandées.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Données issues de la littérature et du fabricant

- Information sur le produit (Annexe A)
- Revue rapide de la littérature afin de compléter l'information soumise par le fabricant (Annexe B), des recommandations des autres organismes et agences (Annexe C);
- Évaluation de la qualité des études, extraction des données scientifiques complémentaires et appréciation de la preuve (Annexes D, E et F);
- Élaboration par l'INESSS d'une analyse d'efficience et d'impact budgétaire (Annexe G).

2.2 Données issues du processus de consultation

- Compilation des données contextuelles et expérientielles recueillies auprès des parties prenantes dans le cadre de [l'évaluation d'émicizumab](#), un autre produit du système du sang destiné aux hémophiles A, par l'entremise :
 - d'une analyse de données issues d'un sondage réalisé par la Société canadienne de l'hémophilie (SCH).
- Collecte de données contextuelles et expérientielles auprès des parties prenantes par l'entremise du groupe d'experts sur les produits du système du sang réalisé dans le cadre d'un [dossier précédent de l'INESSS en hémophilie A](#) ainsi que de consultation auprès d'un expert hématologue.

2.3 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété à par le Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS en vue de l'élaboration de recommandations. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis.

3 BESOINS DE SANTÉ

Les éléments présentés dans cette section ont été compilés à partir de la littérature et recueillies auprès des parties prenantes dans le cadre de dossiers précédents de l'INESSS en hémophilie A.

3.1 Hémophilie A

3.1.1 Description de la maladie

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

Les garçons sont le plus souvent touchés par l'hémophilie et le diagnostic a habituellement lieu en bas âge, souvent chez les enfants de moins de 2 ans. On estime qu'environ 1 nouveau-né de sexe masculin sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 personne pour 18 000 à 1 personne de sexe masculin pour 7 000, selon les pays³.

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

Tableau 2 Classification de la gravité de l'hémophilie A

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

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

³ Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'hémophilie. Mai 2006. Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>.

3.1.2 Traitements

Les traitements disponibles pour l'hémophilie ont deux objectifs principaux, soit la prévention et le contrôle des épisodes de saignements. Une bonne prévention de ces saignements permettra à plus long terme de limiter les arthropathies causées par l'inflammation provoquée par les épisodes de saignements multiples aux articulations cibles.

La stratégie de traitement de l'hémophilie A sera établie en fonction du taux résiduel de facteur de coagulation et adaptée selon les symptômes du patient, soit le nombre de saignements dont la résolution nécessite un traitement. Chez les individus pour qui les épisodes de saignement ne sont qu'occasionnels et d'intensité légère à modérer, la prévention n'est habituellement pas requise. Un traitement par la desmopressine (aussi appelée DDAVP) ou par FVIII de remplacement peut être administré, au besoin (sur demande), lors du déclenchement d'un saignement pour en favoriser la résolution.

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

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

3.1.3 Développement d'inhibiteurs du FVIII

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

Dans la majorité des cas, on procédera à un protocole d'induction de la tolérance immunitaire (ITI), qui permettra de limiter ou d'empêcher le développement d'inhibiteurs, en administrant de fortes doses de FVIII de façon répétée. Cette stratégie peut s'étendre sur plusieurs années et sera efficace chez environ 70 % des patients [Rocino *et al.*, 2006]. Lorsqu'elle est atteinte, la tolérance immunitaire permet un retour au traitement par FVIII, le traitement jugé optimal pour les patients atteints d'hémophilie A sévère. En cas d'échec de l'ITI, les patients seront traités à l'aide d'agents de contournement, qui permettent l'activation de la cascade de coagulation via des voies alternatives. De plus, depuis 2021, l'émicizumab est disponible pour traiter les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs.

3.2 Contexte québécois

Au Québec, quatre centres spécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins offerts aux hémophiles⁴. 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 traitement de l'hémophilie. Les patients hémophiles sont suivis annuellement dans l'un de ces centres; ils se procurent par la suite leur traitement auprès d'un établissement de santé de leur région. Un centre de traitement des patients qui présentent des inhibiteurs a également été créé au CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

La répartition des patients modérés et sévères recevant un traitement sur demande ou prophylactique est présentée dans le [tableau 3](#) ci-bas. Les données ont été colligées auprès des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec. Vingt-deux patients (5 enfants et 17 adultes) avec des inhibiteurs ont été identifiés dans la collecte de données.

Tableau 3 Nombre d'hémophiles A traités par groupe d'âge au Québec

Traitement	Nombre d'hémophiles de type A (modérés et sévères)		
	Prophylaxie à long terme	Sur demande	Total
Adultes (≥ 18 ans)	148	44	192
Enfants (< 18 ans)	73	10	83
Total	221	54	275

Référence : Centres d'hémophilie du Québec.

Les stratégies de traitement privilégiées par les cliniciens du Québec s'appuient sur les consensus scientifiques des organisations d'intérêt et visent à limiter le nombre d'épisodes de saignement. Ainsi, le traitement prophylactique est majoritairement offert aux patients d'atteints d'hémophilie A sévère et aux personnes atteintes de la forme modérée, chez lesquelles le nombre de saignements serait plus élevé (plus de 4 à 5 saignements par année). De plus, un traitement prophylactique offert à tous les enfants atteints d'hémophilie sévère est privilégié. Chez les patients âgés de 18 ans et plus, différents facteurs tels que la fréquence de saignements, la gravité de l'atteinte articulaire ainsi que leurs préférences personnelles détermineront si l'arrêt de la prophylaxie et un passage vers un traitement sur demande sont appropriés. Présentement, 9 FVIII recombinants de remplacement sont inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

⁴ 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 21 juillet 2021).

Tableau 4 FVIII recombinants inscrits à la Liste

FVIII à action standard	FVIII à longue action*
Advate ^{MC}	Adynovate ^{MC}
Helixate ^{MC}	Eloctate ^{MC}
Kovaltry ^{MC}	Esperoct ^{MC}
Xyntha ^{MC} (inclus Xyntha Solofuse ^{MC})	
Nuwiq ^{MC}	
Zonovate ^{MC}	

* Chimiquement modifiés pour réduire leur vitesse de dégradation *in vivo*

3.2.1 Utilisation des facteurs VIII à longue action au Québec

Au Québec, l'accès aux FVIII à longue action est encadré par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Lors de l'évaluation des produits présentement inscrits à la Liste, il a en effet été déterminé que la valeur thérapeutique de ces produits est très similaire aux produits de FVIII à demi-vie standard et que ceux-ci n'apportaient pas de bénéfices suffisants pour en justifier les coûts plus élevés. Ainsi, l'utilisation des FVIII à longue action a été réservée aux patients satisfaisants aux critères suivants, établis par le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT) [MSSS, 2015] :

- Évidence d'impossibilité d'injecter raisonnablement facilement le concentré de facteur par voie périphérique, ce qui commanderait la mise en place d'une voie centrale.
- Demi-vie anormalement courte du produit à « durée d'action standard » présentement utilisé par le patient, en l'absence d'évidence d'inhibiteur du facteur VIII.

3.2.2 Perspective des experts

Selon certains experts consultés pour d'autres dossiers en hémophilie, il est estimé qu'environ 1 % des hémophiles A sévères reçoivent un traitement de FVIII à longue action. Cette proportion s'explique d'une part par le fait que les patients répondent en majorité très bien aux FVIII à demi-vie standard et à leur fréquence d'administration. D'autre part, l'efficacité et la demi-vie des FVIII à longue action sont considérées comme très similaires aux FVIII standards, et donc les experts voient peu davantage à leur utilisation. Toujours selon les experts, si le prix des FVIII à longue action était plus abordable, leur utilisation serait beaucoup plus généralisée.

3.3 Besoin non comblé

3.3.1 Perspective des experts

Selon les experts consultés dans le cadre de précédents travaux, le traitement de l'hémophilie A en prophylaxie par FVIII de remplacement s'avère très efficace et sécuritaire pour les patients. En effet, chez la majorité d'entre eux, bien que le traitement prophylactique par FVIII ne permette pas d'éliminer complètement les saignements, ceux-ci sont limités à un ou deux par année. La demi-vie restreinte du FVIII nécessite toutefois des doses répétées de produit pour atteindre un taux minimal de FVIII plasmatique supérieur à 15 %. Chez certains patients, des doses quotidiennes de FVIII seront administrées afin d'atteindre les cibles de traitement. Le traitement en prophylaxie impose donc un fardeau considérable au patient et à ses proches. Par ailleurs, des problèmes d'accès veineux peuvent nécessiter l'installation d'un dispositif d'accès veineux central, une situation particulièrement fréquente chez les jeunes enfants (jusqu'à l'âge d'environ 12 ans) et chez les personnes obèses. Ces dispositifs causent de l'inconfort et posent un risque accru d'infection et de thrombose dans ces populations. Chez les patients adultes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement préventif dès l'enfance, la présence d'arthropathie dans plusieurs articulations est une source de douleur et un handicap qui a des répercussions significatives sur la qualité de vie.

3.3.2 Perspective des patients et de leurs proches

Malgré une prévention adéquate des épisodes de saignement grâce aux traitements en prophylaxie, l'impact de ces derniers sur la qualité de vie des patients et de leurs proches est non-négligeable. À ce sujet, les patients et les proches consultés⁵ ont souligné que l'accès veineux difficile, principalement chez les jeunes enfants, était un obstacle majeur à l'utilisation optimale des FVIII en prophylaxie. En revanche, malgré quelques inconvénients, certains patients et proches ont mentionné que les injections se déroulent bien. Les parents ont rapporté le fardeau associé à la prise des traitements par leur enfant atteint d'hémophilie, que ce soit sur le plan de la fréquence ou sur le plan du mode d'administration. Des parents ont d'ailleurs dû opter pour un système d'accès veineux central afin de maximiser l'adhésion de leur enfant à ses traitements. Certains patients et proches ont d'ailleurs désigné l'observance thérapeutique comme étant une source de stress et d'anxiété.

De plus, selon certains patients et proches, les nombreuses visites à l'hôpital ou au centre de traitement de l'hémophilie (accès veineux difficile, changements de pansement, cathéter, chutes, etc.), les distances à parcourir pour avoir accès aux produits ainsi que l'absentéisme au travail ou à l'école (à la suite de complications, non-observance thérapeutique de la part d'un enfant, etc.) peuvent affecter leur qualité de vie.

⁵ Sondage en ligne réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH), du 31 mai au 15 juin 2019, auprès de 52 répondants. [Disponible dans l'avis sur Emicizumab.](#)

Concernant l'efficacité des traitements actuels, tandis que certains répondants se sont dits satisfaits de leur prophylaxie, d'autres ont déploré la courte durée d'action (demi-vie courte) ainsi que la protection insuffisante contre les saignements (taux de facteur) que procurent les produits. Les patients et les proches ont exprimé le désir d'avoir accès à un traitement dont la demi-vie serait plus longue et dont l'administration serait donc moins fréquente. Ils ont également mentionné vouloir que leurs traitements leur procurent une meilleure efficacité ainsi qu'une protection supérieure (se traduisant par des taux plus élevés de FVIII). Finalement, certains ont souhaité obtenir un produit dont l'administration serait plus simple et moins invasive, ce qui leur permettrait d'aspirer à une meilleure qualité de vie.

Des options supplémentaires dont l'efficacité permettrait de réduire davantage le nombre de saignements et prévenir les arthropathies et dont l'administration serait simplifiée et moins fréquente permettraient de combler les lacunes des traitements actuels.

4 VOLET THÉRAPEUTIQUE

Pour la période de 2016 à 2021, deux études observationnelles portant sur lonoctocog alfa ont été retenues [Stasyshyn *et al.*, 2017; Mahlangu *et al.*, 2016], ainsi qu'un résumé de congrès présentant des résultats d'une prolongation de l'étude de Stasyshyn [Santagostino *et al.*, 2019]. Les études présentent des résultats et d'efficacité en termes de taux de saignement annualisés pour la prophylaxie et d'efficacité du traitement pour le traitement sur demande pour lonoctocog alfa. Des données d'innocuité sont aussi présentées. Trois autres publications présentant des comparaisons indirectes entre lonoctocog alfa et d'autres FVIII commercialisés en Europe et en Amérique du Nord ont été également retenues [Bonanad *et al.*, 2021; Olivieri *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020]. L'évaluation de la qualité des études retenues et les détails des documents fournis par le fabricant sont présentés aux annexes D et E.

L'analyse de l'efficacité de Mahlangu porte sur 173 des 175 sujets inclus atteints d'hémophilie A sévère: 146 (84 %) ont reçu lonoctocog alfa en prophylaxie tandis que 27 (15 %) l'ont reçu à la demande. Parmi les sujets (à majorité caucasienne, 72,4 %) se trouvaient 14 adolescents âgés de 12 à 18 ans et 156 adultes âgés entre 18 et 65 ans. L'âge médian des sujets était de 29,0 ans. Treize sujets ayant subi des chirurgies majeures ont reçu lonoctocog alfa en prophylaxie chirurgicale. Préalablement à l'étude, une majorité de sujets parmi ceux dont le statut de traitement était connu recevait un traitement sur demande (73 sujets sur 121 (60 %)). Au total, cette étude présente 14 306 jours d'exposition chez 174 sujets parmi lesquels 120 sujets ont été exposés au moins 50 jours et 52 sujets (29,9 %) pour plus de 100 jours. En moyenne, les sujets ont été exposés pendant 61,35 jours à lonoctocog alfa et ont participé à l'étude pour une durée moyenne de 8,5 mois.

Lonoctocog alfa a été évalué chez 84 sujets de moins de 12 ans souffrant d'hémophilie A sévère [Stasyshyn *et al.*, 2017] parmi lesquels 81 ont reçu le traitement en prophylaxie et 3 en mode sur demande. Parmi les sujets se trouvaient 35 jeunes âgés de moins de 6 ans et, 49 âgés entre 6 et 12 ans. Les sujets de l'étude ont accumulé un total de 5239 jours d'exposition avec 65 sujets ayant accumulés plus de 50 jours et 17 avec moins de 50 jours d'exposition. La proportion de sujets ayant accumulé plus de 50 jours était similaire dans les 2 groupes d'âge. En moyenne les sujets ont participé à l'étude pour un suivi moyen et médian de 6 mois (médiane à 5,6 mois).

4.1 Efficacité clinique

4.1.1 Pharmacocinétique

En plus des données rapportées dans la monographie officielle du produit (Annexe A), les études de Mahlangu et Stasyshyn présentent des données de pharmacocinétique pour la population adulte et adolescente (12 ans et plus) [Mahlangu *et al.*, 2016], ainsi que pour la population de moins de 12 ans [Stasyshyn *et al.*, 2017].

Tableau 5 Données pharmacocinétiques

Paramètre Moyenne (cv %)	Mahlangu 2016	Stasyshyn 2017	
	Après la 1ere dose ≥ 12 ans N=64	Après une dose 0 à <6 ans N=20	Après une dose 6 à <12 ans N=19
IR (UI/dL)/(UI/kg)	1,85 (21,8)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)
C_{max} , UI/dl	99,9 (19,9)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)
AUC_t , UI*h/dl	1780 (34,5)	1010 (28,4)	1090 (25,4)
AUC_{inf} , IU*h/dl	1830 (34,9)	1080 (31,0)	1170 (26,3)
CL , ml/kg*h	3,15 (38,2)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)
V_{ss} , ml/kg	59,5 (23,9)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)
T_{1/2} , h	14,1 (27,1)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)
MRT , h	20,3 (26,4)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)

4.1.2 Taux de saignement annualisé (TSA)

En prophylaxie, le paramètre important à surveiller en hémophilie est le TSA des saignements spontanés (non traumatiques) ou celui dans les articulations cibles. Le TSA des saignements totaux comprend les saignements traumatiques (par exemple une coupure) et spontanés.

Dans l'étude de Mahlangu [2016], le TSA médian des adolescents et des adultes a été de 0 et de 1,93 chez ceux dont l'octocog alfa était administré 2 ou 3 fois par semaine respectivement ([tableau 6](#)). Le TSA est de 1,14 pour les sujets de plus de 12 ans traités en prophylaxie tandis que chez les moins de 12 ans, ce taux est de 3,69 ([tableau 7](#)).

Tableau 6 Caractéristiques des saignements chez les individus de 12 ans et plus traités en prophylaxie avec lonoctocog alfa dans chacun des groupes

Mahlangu et al., 2016			
	(2x/sem)	(3x/sem)	Tous
Dose médiane, UI/kg	35	30	31
N^{bre} de sujets	47	79	146
Âge médian des sujets	29 ans		
TSA[†] - Saignements totaux			
Médian (Q1, Q3)	0,0 (0,0 – 3,3)	1,93 (0,0 – 4,9)	1,14 (0,0 – 4,2)
Moyen (ET)	3,27 (6,83)	3,34 (4,26)	3,11 (5,05)
Nbre de saignements/an (IC95 %)	2,4 (1,9 – 3,0)	2,9 (2,5 – 3,4)	2,6 (2,3 – 2,9)
TSA[†] - Saignements spontanés			
Médian (Q1, Q3)	0,0 (0,0 – 1,1)	0,0 (0,0 – 3,6)	0,0 (0,0 – 2,4)
Moyen (ET)	2,33 (6,67)	2,33 (3,87)	2,10 (4,76)
Nbre de saignements/an (IC95 %)	1,3 (1,0 – 1,8)	1,9 (1,6 – 2,3)	1,6 (1,3 – 1,8)
Saignements spontanés dans les articulations			
N (%)	39 (95,1)	104 (97,2)	147 (94,2)

*Les sujets reçoivent le traitement prophylactique par lonoctocog alfa par voie I.V., à une dose médiane de 30 UI/kg 3 fois par semaine ou 35 UI/kg 2 fois par semaine.

† Le TSA moyen a été calculé à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative

Le TSA médian de la population de 12 ans et moins ([tableau 7](#)) a été plus faible avec un traitement prophylactique de 3 fois par semaine comparativement à 2 fois par semaine : 2,30 vs 4,37 épisodes (moyenne de 3,69 épisodes) [Stasyshyn et al., 2017]. Le TSA médian des enfants de moins de 6 ans était de 2,12 (Q1, Q3 : 0,00 – 4,54) et de 5,11 pour ceux âgés entre 6 et 12 ans (Q1, Q3 : 2,52 – 10,50). Le nombre estimé de saignements par année pour ces deux sous-groupes est de 3,0 et 7,4 respectivement pour les 0 à 6 ans et les 6 à 12 ans.

Tableau 7 Taux de saignements annualisé des jeunes de moins de 12 ans traités en prophylaxie avec lonoctocog alfa dans chacun des groupes

Stasyshyn et al., 2017			
	(2x/sem)	(3x/sem)	Tous
Dose médiane, UI/kg	35,5	32	
N^{bre} de sujets	40	24	80
Âge médian des sujets	7 ans		
TSA[†] - Saignements totaux			
Médian (Q1, Q3)	4,37 (2,31 – 7,24)	2,30 (0,0 – 11,58)	3,69 (0,00 – 7,20)
Moyen (ET)	N.D.	N.D.	N.D.
Nbre de saignements/an (IC95 %)	6,2	5,8	5,5

Stasyshyn et al., 2017			
	(2x/sem)	(3x/sem)	Tous
	(5,2 – 7,4)	(4,5 – 7,4)	(4,8 – 6,3)
TSA[†] - Saignements spontanés			
Médian (Q1, Q3)	0,0 (0,00 – 2,08)	0,0 (0,00 – 3,03)	0,0 (0,00 – 2,20)
Moyen (ET)	N.D.	N.D.	N.D.
Nbre de saignements/an (IC95 %)	1,9 (1,4 – 2,6)	1,8 (1,2 – 2,9)	1,9 (1,5 – 2,4)
Saignements spontanés dans les articulations			
N (%)	N.D.	N.D.	N.D.
Estimation du nbre/an (IC95 %)	3,8 (3,1 – 4,8)	3,1 (2,2 – 4,4)	3,3 (2,7 – 3,9)

Le traitement en prophylaxie a permis d'atteindre des taux médians de saignements spontanés de 0 pour les populations adultes et pédiatriques, et ce, pour les régimes d'administration de trois fois et deux fois par semaine. L'objectif thérapeutique du traitement prophylactique, soit de limiter le nombre de saignements, a donc été atteint par le traitement par lonoctocog alfa. Parmi les sujets âgés de 12 ans et plus pour lesquels l'information était disponible (121/146), 60 % étaient préalablement traités à la demande malgré une atteinte hémophilique jugée sévère, ce qui suggère un profil de saignement plus sévère et la présence d'une ou plusieurs articulations cibles. Chez les enfants de moins de 12 ans, l'activité résiduelle FVIII était inférieure à 1 %, ce qui correspond à l'hémophilie A sévère. Les enfants de l'étude étaient préalablement traités en prophylaxie, ce qui correspond au standard de soin au Québec. Le devis de l'étude ne permet pas la comparaison entre lonoctocog alfa et les autres produits offerts pour la prophylaxie chez les hémophiles de type A.

4.1.3 Données comparatives

Trois publications ont effectué des comparaisons indirectes entre plusieurs produits de FVIII recombinants sur la base du nombre de saignements obtenus, de l'intervalle entre les doses et de la consommation de produits pour un traitement en prophylaxie. [Bonanad et al., 2021; Olivieri et al., 2020; Yan et al., 2020]. Dans ces publications, aucune différence significative dans les TSA n'a été rapportée (Annexe E). Toutefois, le nombre de patients qui n'ont rapporté aucun saignement était légèrement supérieur pour le traitement par lonoctocog alfa (75 %, $p = 0,0482$) dans la publication d'Olivieri. Dans cette publication, les données sur le traitement antérieur au lonoctocog alfa étaient également disponibles pour 21 patients. Chez ceux-ci, le passage à la prophylaxie par lonoctocog alfa s'est traduit par une diminution significative du TSA moyen (0,7 à 0,2; $p = 0,0469$). La consommation de FVIII était par ailleurs inférieure pour lonoctocog alfa dans la majorité des études (Annexe E). De plus, une proportion plus élevée de sujets traités en prophylaxie par lonoctocog alfa recevait le traitement deux fois par semaine ou moins comparativement aux autres FVIII à demi-vie standard ([tableau 8](#)). Toutefois,

comparativement aux FVIII à demi-vie prolongée, une proportion plus faible de sujets recevait le traitement deux fois ou moins par semaine. Les données de comparaisons indirectes doivent toutefois être interprétées avec prudence puisqu'aucun ajustement pour les facteurs confusionnels n'a été effectué. La description des caractéristiques des sujets de ces études est également limitée.

Tableau 8 Fréquence d'administration des différents FVIII selon les données en contexte réel de soin

Produit	Fréquence d'administration	
	≤2x/sem (%)	≥3x/sem (%)
Demi-vie standard		
Octocog alfa (n=40)	25 %	75 %
BAY 14-2222 (n=40)	40 %	60 %
BAY 81-8973 (n=40)	47,5 %	52,5 %
Lonococog alfa (n=40)	65 %	35 %
Demi-vie prolongée		
rFVIII Fc (n=40)	70 %	30 %
PEG-rFVIII (n=40)	72,5 %	27,5 %

4.1.4 Efficacité hémostatique

Le nombre d'infusions de Lonococog alfa requis pour la résolution des saignements a été utilisé pour évaluer l'efficacité hémostatique des différents FVIII. Dans l'étude de Mahlangu [2016], un total de 848 épisodes hémorragiques a nécessité un traitement par Lonococog alfa. Tous les épisodes étaient mineurs ou modérés et aucun événement hémorragique majeur n'est survenu. Parmi les sujets sous traitement prophylactique, 43 % n'ont pas eu de saignement. L'efficacité de Lonococog alfa pour le contrôle des saignements a été jugée excellente pour 71 % des cas, bonne pour 21 % et modérée pour 6,2 % des cas ([tableau 9](#)). Près de 93 % des cas ont nécessité un ou deux injections pour contrôler les saignements. Les doses moyennes requises pour l'arrêt des saignements étaient de 45,4 IU/kg (médiane de 34,7 UI/kg). Les doses utilisées pour atteindre un contrôle hémostatique après une injection n'étaient pas supérieures aux doses initiales utilisées pour traiter les saignements qui ont nécessité des doses multiples.

Pour les enfants de moins de 12 ans ([tableau 9](#)) [Stasyshyn *et al.*, 2017], un total de 347 épisodes hémorragiques a nécessité l'administration de Lonococog alfa. Environ 75 % des sujets ont présenté au moins 1 saignement au cours de l'étude. Près de 96 % des cas ont nécessité un ou deux injections pour contrôler les saignements. La dose médiane utilisée pour traiter un saignement était de 27,6 UI/kg (16 – 282 UI/kg) tandis que la dose médiane par injection était de 27,3 UI/kg (16 – 76 UI/kg).

Tableau 9 Résolution des saignements chez les individus traités avec lonoctocog alfa sur demande et en prophylaxie

	Mahlangu <i>et al.</i> , 2016		Stasyshyn <i>et al.</i> , 2017	
	Sur demande (N = 27)	Prophylaxie (N = 146)	Sur demande (N = 3)	Prophylaxie (N = 81)
N^{bre} de saignements	590	258	132	215
% patient sans saignement	N.D.	43	N.D.	26
Saignements résolus avec 1 traitement, %	488 (82,7)	198 (76,7)	131 (99,2)	167 (77,7)
Saignements résolus avec 2 traitements, %	■ (■)	■ (■)	■	■ (■)
Efficacité du contrôle des saignements				
Excellent, N (%)	421 (71,4)	182 (70,5)	132 (100)	164 (76,3)
Bon, N (%)	124 (21,0)	56 (21,7)	0	38 (17,7)
Modéré, N (%)	32 (5,4)	20 (7,8)	0	12 (5,6)
Faible, N (%)	0	0	0	1 (0,5)
Nbre de sujets avec ≥ 1 épisode hémorragique traité	26	83	N.D.	N.D.

4.1.5 Chirurgies majeures

Lonoctocog alfa a été évaluée au cours de 16 interventions chirurgicales qualifiées de majeures ayant requis une anesthésie générale, spinale ou régionale ([tableau 10](#)). Cinq interventions étaient de nature orthopédique. L'effet hémostatique du lonoctocog alfa à la fin des chirurgies majeures a été jugé comme « réussi » (grades « excellent et bon ») dans 100 % des cas.

Tableau 10 Efficacité hémostatique du lonoctocog alfa suivant chirurgie majeure

	Mahlangu <i>et al.</i> , 2016
N^{bre} de sujets	13
N^{bre} de chirurgies majeures	16
Réponse hémostatique* pendant la chirurgie	
Excellente, N^{bre} (%)	15 (93,8)
Bonne, N^{bre} (%)	1 (6,3)
Modérée, N^{bre} (%)	0
Aucune, N^{bre} (%)	0

Abréviation : N^{bre} : nombre.

*Les réponses hémostatiques ont été évaluées par l'investigateur sur une échelle à 4 points en utilisant l'information fournie par le patient et considérant le nombre de doses nécessaire pour contrôler le saignement. L'échelle est décrite à l'annexe E.

4.1.6 Perspectives de l'expert consulté

L'expert consulté dans le cadre du présent avis note que le profil pharmacocinétique du produit, bien que favorable, ne permet pas d'attribuer un avantage à lonoctocog alfa comparativement aux autres FVIII disponibles. En l'absence des données individuelles, la possibilité que des données aberrantes soient responsables, du moins en partie, de l'augmentation des valeurs de demi-vie ne peut être écartée. Par ailleurs, l'expert consulté soutient que la demi-vie du produit n'est que légèrement plus élevée que les autres produits à demi-vie standard et ne suggère donc pas de bénéfice cliniquement significatif.

Les données d'efficacité rapportées par les études de Mahlangu [2016] et Stasyshyn [2017] suggèrent une efficacité comparable du lonoctocog alfa utilisé en prophylaxie ou pour le traitement des saignements perthérapeutiques ou périopératoires comparativement aux autres FVIII. De l'avis de l'expert, le nombre de chirurgies majeures évaluées est faible. Ce dernier ne remet cependant pas en doute l'efficacité du produit puisque celui-ci a été jugé efficace pour le traitement des saignements perthérapeutiques. L'expert ajoute qu'il aurait néanmoins apprécié avoir plus d'information sur les TSA dans les articulations cibles à la suite du traitement en prophylaxie par lonoctocog alfa.

En raison la présence de plusieurs limites, notamment les contextes européens et américains qui ne sont pas entièrement transposables au contexte québécois, du faible nombre de sujets évalués et de l'hétérogénéité des résultats entre les études, les conclusions pouvant être tirées des études réalisées en contexte réel de soins sont limitées selon l'expert consulté. À la lumière des données disponibles, l'expert mentionne qu'il n'entrevoit pas changer la posologie ou l'intervalle entre les traitements de leurs patients si ceux-ci venaient à utiliser lonoctocog alfa.

Lonococog alfa est considéré comme un FVIII recombinant à action standard

Lonococog alfa est efficace en prophylaxie ou pour le traitement des saignements chez les hémophiles de type A

Force de la preuve faible à modérée

4.2 Innocuité

4.2.1 Événements indésirables

L'innocuité de lonoctocog alfa a été évalué chez 258 adultes et enfants atteints d'hémophilie A sévère. Selon la monographie du produit, 475 événements indésirables ont été signalés chez 177 sujets (68,6 %) pendant la durée des études cliniques. Parmi les 475 événements, 20 (4,2 %) événements étant survenus chez 14 sujets (5,4 %) ont été déclarés liés au traitement. Parmi les 20 événements indésirables liés au traitement, 19 ont été considérés d'intensité faible ou moyenne tandis qu'un cas d'hypersensibilité a

été qualifié d'intensité sévère. Un événement indésirable a mené au retrait de l'étude d'un jeune de moins de 12 ans (arthralgie à la hanche de sévérité faible). Les événements indésirables les plus communs ont été : rhinopharyngite, arthralgie, céphalée. Aucun événement thrombotique n'a été observé pendant la durée des études cliniques.

4.2.2 Développement d'anticorps

Dans une analyse intérimaire d'une étude de prolongation présentée à un congrès [Santagostino *et al.*, 2019], les auteurs ont évalué le développement d'anticorps contre le FVIII (inhibiteurs) chez des sujets naïfs au FVIII. Lors de la publication, 23 sujets (âge médian 1 an) ont été traités avec lonoctocog alfa. Parmi ceux-ci, 12 sujets ont développé des inhibiteurs. Le développement d'inhibiteurs a mené à l'utilisation d'agents de contournement pour sept sujets, à l'augmentation de la dose de FVIII pour trois sujets et à aucun changement pour un sujet. L'éradication des inhibiteurs a été possible pour huit sujets au moment de la publication de l'étude (trois sujets étaient au début du traitement d'éradication). Le taux d'inhibiteurs (titre élevé et titre faible) sont tous deux de 26 %.

4.2.3 Perspective des experts

À la lumière des données disponibles, l'expert consulté indique ne pas avoir d'inquiétude face au profil d'innocuité de lonoctocog alfa.

Looctocog alfa présente un profil d'innocuité favorable

Force de la preuve faible

4.3 Qualité de vie

Aucune de donnée sur la qualité de vie n'a été répertoriée

4.4 Produits comparables inscrits à la Liste des produits du système du sang du Québec

La section suivante présente un résumé des données cliniques pour les options de traitement inscrites à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les sujets atteints d'hémophilie A. Le détail des caractéristiques de ces produits est disponible dans leur monographie respective.

4.4.1 Choix du comparateur

Les comparateurs cliniquement pertinents à l'évaluation du lonoctocog alfa sont les autres concentrés de facteur VIII indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques en l'hémophilie A. Plusieurs options de traitement sont inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie A. Les FVIII recombinants disponibles présentement sont administrés en injection par voie intraveineuse (Advate^{MC}, Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC}, Esperoct^{MC},

Helixate^{MC} FS, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} (inclus Xyntha Solofuse^{MC}) et Zonovate^{MC}). Le produit monoclonal pour administration sous-cutanée Hemlibra^{MC} est ajouté à la *Liste des produits du système du sang*, mais n'est pas encore disponible pour les patients sans inhibiteurs. Tous ces produits sont indiqués chez les enfants et les adultes pour la prévention des saignements à l'aide de la prophylaxie de routine, pour le traitement des saignements spontanés (sur demande) et pour prévenir les saignements pendant une chirurgie. Outre Helixate^{MC} FS, tous les FVIII mentionnés plus haut ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS dans le passé. Puisque le produit Helixate^{MC} n'est plus distribué au Canada⁶ et qu'il n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS, il a été exclu des comparateurs. À noter qu'une description des comparateurs ainsi qu'une évaluation de leur innocuité sont disponibles à l'annexe E.

4.4.2 Résumé des données cliniques présentées dans les monographies de produits

Pour les individus de 12 ans et plus, les doses recommandées des comparateurs en prophylaxie sont de 20 UI/kg à 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours dans le cas des FVIII à action standard (Advate^{MC}, Kovaltry^{MC}, Nuwiq^{MC}, Xyntha^{MC} et Zonovate^{MC}) et de 25 UI/kg à 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours dans le cas des produits à longue action (Adynovate^{MC}, Eloctate^{MC}). Dans le cas d'Hemlibra^{MC}, la posologie est de 3 mg/kg/semaine pour les semaines une à quatre, suivi de 1,5 mg/kg/semaine pour la semaine 5, suivi de 1,5 mg/kg/sem ou 3 mg/kg toutes les deux semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines. Les sujets traités en prophylaxie par un des comparateurs ont montré des taux de saignements médians de 0,9 à 2 épisodes par année, ce qui correspond à une réduction de plus de 95 % par rapport au traitement sur demande.

4.5 Avis des agences réglementaires et de remboursement sur lonoctocog alfa

Le lonoctocog alfa a été approuvé au Canada (Santé Canada), aux États-Unis (Food and Drug Administration ou FDA) et en Europe (European Medicines Agency ou EMA) pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques des patients atteints de l'hémophilie A (Annexe C). Le produit a reçu un avis favorable de remboursement en France (Haute Autorité de Santé ou HAS) [Commission de la transparence, 2017]. À ce jour, le produit n'est pas inscrit sur les listes de remboursement des autres provinces et territoires canadiens.

⁶ Helixate^{MC} FS n'est plus distribué par CSL Berhing (communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017).

5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DU LONOCOCOG ALFA

Délibération sur la valeur thérapeutique

L'INESSS reconnaît une valeur thérapeutique au lonococog alfa pour la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) si certaines conditions sont respectées. Les motifs de cette reconnaissance sont les suivants :

- Lonococog alfa est considéré comme un FVIII recombinant à action standard
- La prophylaxie par lonococog alfa apparaît aussi efficace que celle par FVIII à demi-vie standard ou à demi-vie prolongée.
- L'utilisation lonococog alfa présente un faible potentiel d'effets indésirables pour la population indiquée.

6 VOLET ÉCONOMIQUE

6.1 Analyse d'efficience

6.1.1 Revue de la littérature

Le repérage de la littérature a été réalisé par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique. Les principaux concepts retenus pour développer la stratégie sont le rapport entre le coût et l'efficacité du lonoctocog alfa par rapport aux autres FVIII pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques ou périopératoires ou en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence chez des adultes et des enfants atteints d'hémophilie A. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews ont été interrogées le 14 et 23 septembre 2021. Les critères de repérage incluaient tout type d'études de langue anglaise et française publiées entre 2018 et 2021. La stratégie n'a pas permis d'identifier de publications pertinentes. Les détails de la stratégie sont présentés à l'annexe B.

6.1.2 Modèle économique utilisé

Bien qu'une analyse de minimisation des coûts ait été soumise par le fabricant, cette dernière n'a pas été retenue par l'INESSS. En effet, même si le devis d'analyse a été jugé adéquat, les prix des comparateurs qui ont été estimés sont différents de ceux du contexte québécois. De plus, l'usage des données de consommation des FVIII en condition de vie réelle provenant d'études européennes et américaines pour estimer leur coût annuel de traitement en prophylaxie a été jugé inadéquat; tel que détaillé à la [section 4.1.6](#) ces études sont difficilement transposables au contexte québécois. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires entre ces produits (voir section précédente), une nouvelle analyse de minimisation des coûts a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficience du lonoctocog alfa par rapport aux autres FVIII inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribués par Héma-Québec.

À noter que, lors du prochain appel d'offres d'Héma-Québec, plusieurs caractéristiques du marché québécois des FVIII seraient susceptibles de changer, dont celle du prix par unité internationale. Il est ainsi possible que les restrictions d'accès aux FVIII [MSSS, 2015] à longue action soient levées si le coût de ces derniers, en tenant compte des différences posologiques, ne dépassait pas celui des FVIII à action standard. Pour cette raison, tous les FVIII présentement distribués par Héma-Québec, qu'ils soient à action standard ou à longue action, ont été considérés dans l'analyse de minimisation des coûts. La perspective employée est celle du MSSS. L'horizon temporel n'a aucun impact dans cette analyse en raison de la linéarité des coûts de traitement modélisés; peu importe l'horizon choisi, la proportion des écarts entre les options thérapeutiques est constante. Ainsi, pour chacun des FVIII, le coût annuel du traitement prophylactique est évalué, pour les enfants et les adultes, conformément aux indications reconnues par Santé Canada.

6.1.3 Intrants cliniques et économiques

En raison de l'analyse économique retenue et de ses postulats, le prix des produits, obtenu du MSSS et du fabricant, constitue le principal paramètre économique d'intérêt. Les coûts annuels de traitement par patient sont calculés en considérant les données médianes des schémas posologiques des monographies de produits de Santé Canada pour un usage en prophylaxie de routine, décrites à l'annexe E. Notons que, selon l'expert consulté, il y a des différences entre la posologie recommandée et l'usage réel des FVIII. L'usage des posologies recommandées dans les monographies des produits constitue ainsi une limite lors de l'interprétation des résultats.

Les coûts du traitement pour les enfants ont été calculés à partir d'un poids de 38,6 kg alors que celui des adultes ont été calculés à partir d'un poids de 83,8 kg. Ce dernier correspond à la moyenne québécoise pour les hommes adultes, puisque l'hémophilie touche presque exclusivement le sexe masculin [INSPQ, 2019]. Les options thérapeutiques ayant une efficacité et une innocuité similaires, les coûts d'utilisation des ressources médicales ont été exclus, puisque considérés équivalents. De plus, en raison de la disponibilité de nombreux formats pour ces produits, aucune perte en produit différentielle n'est anticipée.

6.1.4 Résultats

Les prix, le nombre d'unités internationales (UI) requis et le détail des calculs pour le coût du traitement prophylactique annuel ainsi que pour le coût du traitement sur demande sont présentés à l'annexe G (tableaux 17, 18 et 19). En tenant compte des restrictions d'accès aux FVIII à longue action et du fait qu'un patient atteint d'hémophilie A n'utilisera qu'un seul produit pour la prophylaxie et pour traiter ses saignements, afin d'éviter les complications, l'utilisation exclusive en traitement sur demande n'est pas un usage thérapeutique plausible au Québec. Pour ces raisons, l'analyse de minimisation de coûts présentée aux tableaux [11](#) et [12](#) porte sur le traitement prophylactique d'un adulte et d'un enfant atteint d'hémophilie A, respectivement, et compare l'usage du lonoctocog alfa à celui de tous les FVIII distribués par Héma-Québec. L'horizon temporel d'un an a été choisi arbitrairement comme base de comparaison.

Tableau 11 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare le lonoctocog alfa aux FVIII inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribués par Héma-Québec pour la prophylaxie chez la population adulte

FVIII Nom commercial	Prix unitaire*	UI par année†	Coût annuel du traitement	Δ Coût annuel de traitement‡
FVIII à action standard				
Turoctocog alfa Zonovate ^{MC}	■ \$	428 218	■ \$	■ \$
Simoctocog alfa Nuwiq ^{MC}	■ \$	535 273	■ \$	■ \$
Lonoctocog alfa Afstyla ^{MC}	■ \$	393 261	■ \$	■ \$
FVIII à longue action				
Efmoroctocog alfa Eloctate ^{MC}	■ \$	344 104	■ \$	■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Calculé pour un patient d'un poids moyen de 83,8 kg.

‡ Calculé par rapport au FVIII le moins cher.

Abréviations : Δ : différence; FVIII : facteur VIII; UI : unité internationale.

Tableau 12 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts qui compare lonoctocog alfa aux FVIII inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribués par Héma-Québec pour la prophylaxie chez la population pédiatrique

FVIII Nom commercial	Prix unitaire*	UI par année†	Coût annuel du traitement	Δ Coût annuel de traitement‡
FVIII à action standard				
Turoctocog alfa Zonovate ^{MC}	■ \$	239 513	■ \$	■ \$
Simoctocog alfa Nuwiq ^{MC}	■ \$	197 246	■ \$	■ \$
Lonoctocog alfa Afstyla ^{MC}	■ \$	169 068	■ \$	■ \$
FVIII à longue action				
Efmoroctocog alfa Eloctate ^{MC}	■ \$	184 918	■ \$	■ \$

* Le prix unitaire est présenté par unité internationale pour l'année en cours.

† Calculé pour un patient d'un poids moyen de 38,6 kg.

‡ Calculé par rapport au FVIII le moins cher.

Abréviations : Δ : différence; FVIII : facteur VIII; UI : unité internationale

En tenant compte des différences posologiques, le coût annuel du traitement prophylactique avec le lonoctocog alfa, pour la population adulte et pédiatrique, est plus élevé que celui des FVIII à action standard inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribués par Héma-Québec. Par rapport au FVIII à longue action, il est moins élevé.

Par ailleurs, il est à noter que, pour le traitement sur demande, les constats qui émergent sont sensiblement les mêmes, soit que l'usage du lonoctocog alfa est plus cher que les FVIII à action standard et moins cher que le FVIII à longue action, bien que l'ampleur des différences puisse varier comparativement à ce qui est observé en prophylaxie.

6.1.5 Analyse de scénario

Les doses et fréquences suggérées dans les monographies des produits pour le traitement prophylactique ont été utilisées pour calculer un intervalle de coût minimum et maximum par produit. Ces données sont présentées dans les tableaux 17 et 18 de l'annexe G. Notons que les conclusions émises précédemment demeurent généralement les mêmes, soit que le lonoctocog alfa est plus cher que le FVIII à action standard le moins cher.

En comparaison avec les FVIII à action standard et en se basant sur les médianes des schémas posologiques des monographies de produit, le coût par unité internationale du lonoctocog alfa devrait s'établir au plus à ■ \$ par unité internationale, soit une diminution de plus de ■ % pour un coût au moins équivalent au coût annuel du traitement prophylactique le moins cher pour un adulte atteint d'hémophilie A. Pour les enfants, ce coût par unité internationale serait plutôt de ■ \$, soit une diminution de ■ %, pour être équivalent au coût annuel du traitement prophylactique le moins cher.

Au prix soumis par le fabricant, la prophylaxie avec le lonoctocog alfa est une option thérapeutique moins efficiente que les FVIII à action standard inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et distribué par Héma-Québec. Par rapport au FVIII à longue action, le lonoctocog alfa est une option efficiente pour le traitement prophylactique.

6.2 Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire a été réalisée par l'INESSS afin d'évaluer les coûts reliés à l'inscription sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* et à la distribution du lonoctocog alfa pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins québécois.

L'information qui a permis d'effectuer les projections d'impact budgétaire a été obtenue par l'entremise du MSSS qui, en collaboration avec CCNMT et Héma-Québec, effectue des prévisions provinciales en produits du système sanguin et par la consultation de cliniciens qui exercent en contexte réel de soins.

6.2.1 Marché des FVIII

La population visée est celle adulte et pédiatrique sous prophylaxie de FVIII à action standard. L'analyse d'impact budgétaire repose sur des données populationnelles spécifiques aux patients sous traitement en prophylaxie de FVIII à action standard colligées auprès des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec (voir [tableau 3](#)). Toutefois, bien que les données colligées visent la population sous traitement en prophylaxie de FVIII à action standard et à longue action, seule une minorité de patients reçoivent un FVIII à longue action (■ patients); ceux-ci ont été retirés de l'analyse. La population sous traitement en prophylaxie énoncée au [tableau 14](#) tient compte d'une augmentation du nombre de patients équivalente au taux de croissance de la population québécoise en 2018 et 2019, soit de 0,12 %, selon les données de l'Institut de la statistique du Québec.

Tableau 13 Population atteinte d'hémophilie A sous traitement en prophylaxie avec un facteur VIII à action standard au Québec

Population	An 1	An 2	An 3
Adulte	148	150	152
Pédiatrique	71	72	73

6.2.2 Comparateurs et parts de marché

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire dans laquelle il estime notamment le nombre de patients atteints d'hémophilie A au Québec à partir des données du registre canadien d'hémophilie. Il répartit ensuite ces patients selon qu'ils reçoivent un traitement prophylactique ou un traitement des épisodes de saignement selon des proportions tirées d'une publication européenne. Les parts de marché actuelles des FVIII et celles anticipées avec le lonoctocog alfa proviennent d'estimations. Toutefois, ces hypothèses ne sont pas retenues par l'INESSS qui préfère s'appuyer notamment sur le nombre de patients atteints d'hémophilie A sous traitement en prophylaxie avec un facteur VIII à action standard, tel que détaillé au [tableau 13](#). Ainsi, seuls ceux distribués par Héma-Québec sont retenus, soit Zonovate^{MC} et Nuwiq^{MC}.

Les parts de marché du scénario de référence s'appuient sur les données du plus récent appel d'offres d'Héma-Québec, dont les octrois de contrat visaient une répartition d'environ 53 % pour Zonovate^{MC} et de 47 % pour Nuwiq^{MC}. Le nouveau scénario, avec l'ajout du lonoctocog alfa, émet l'hypothèse que seuls deux FVIII à action standard pourraient être retenus lors d'un prochain appel d'offres. En effet, il est de pratique courante que plus d'un produit soit retenu en appel d'offres afin, notamment, d'offrir une alternative aux patients qui pourraient ne pas tolérer un produit donné en raison d'effets indésirables. De plus, cela permettrait de limiter les risques de rupture de stock et de ses

conséquences pour le patient. Selon l'avis de l'expert consulté, par suite du prochain appel d'offres, deux produits se partageraient le marché. Considérant que le coût annuel théorique de Nuwiq^{MC} est plus élevé que celui de Zonovate^{MC} chez la population adulte, il a été supposé que Zonovate^{MC} préserverait son marché et que le lonoctocog alfa s'approprierait celui actuellement détenu par Nuwiq^{MC}.

Notons qu'en analyse de scénario, l'INESSS s'est intéressé à l'impact sur le marché des FVIII qu'aurait la distribution par Héma-Québec d'Hemlibra^{MC} pour les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs.

6.2.3 Résultats

Les résultats de l'impact budgétaire de l'inscription et de la distribution du lonoctocog alfa sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* chez la population adulte et pédiatrique sont énoncés aux tableaux [14](#) et [15](#).

Tableau 14 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du lonoctocog alfa sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* chez la population adulte (INESSS)

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Impact brut	10 668 553 \$	10 812 723 \$	10 956 893 \$	32 438 169 \$
Impact net	2 477 171 \$	2 510 647 \$	2 544 122 \$	7 531 940 \$

Tableau 15 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire de l'inscription du lonoctocog alfa sur la *Liste des produits du système de sang du Québec* chez la population pédiatrique (INESSS)

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Impact brut	2 200 302 \$	2 231 292 \$	2 262 282 \$	6 693 876 \$
Impact net	752 240 \$	762 835 \$	773 430 \$	2 288 504 \$

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et du prix soumis par le fabricant, l'inscription du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement prophylactique des patients atteints d'hémophilie A engendrerait des coûts additionnels en FVIII sur 3 ans d'environ 7,5 M\$ et 2,3 M\$ pour la population adulte et pédiatrique, respectivement.

6.2.4 Analyse de scénarios

Dans une analyse de scénario, l'INESSS s'est intéressé aux effets de la distribution d'Hemlibra^{MC} sur le marché des FVIII. Selon l'avis de l'expert consulté, dans une telle situation, il est attendu qu'Hemlibra^{MC} s'approprierait la quasi-totalité du marché des FVIII administrés en prophylaxie (95 %). Les FVIII se partageraient ainsi 5 % du marché restant. Dans ce scénario, et en considérant les mêmes hypothèses de prise de parts de marché que précédemment, l'inscription du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système de sang du Québec* pour le traitement prophylactique des patients atteints

d'hémophilie A engendrerait plutôt des coûts additionnels en FVIII sur 3 ans d'environ 377 000 \$ et 114 000 \$ pour la population adulte et pédiatrique, respectivement.

Advenant l'ajout du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, le remplacement de FVIII à action standard par le lonoctocog alfa pourrait entraîner une augmentation des dépenses estimée à 7,5 M\$ et 2,3 M\$ pour la population adulte et pédiatrique, respectivement, et cela pour les trois prochaines années.

7 RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS

Délibération sur l'ensemble des critères

L'INESSS est d'avis qu'il est juste et raisonnable d'ajouter le lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour la prophylaxie de routine, la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques ainsi que pour la maîtrise et la prévention des saignements dans un contexte périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Les motifs de cette position sont les suivants :

- La valeur thérapeutique du lonoctocog alfa est reconnue.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une alternative thérapeutique, pour la population ciblée par l'indication, par rapport aux autres produits.
- Le coût du lonoctocog alfa est [REDACTED] que celui des FVIII à action standard pour le traitement prophylactique des adultes et des enfants et devrait respectivement s'établir à [REDACTED] \$ et [REDACTED] \$ par unité internationale, soit une réduction de [REDACTED] % et [REDACTED] %, pour être équivalent au FVIII à action standard le moins cher. Le coût du lonoctocog alfa est néanmoins [REDACTED] que le FVIII à longue action.
- L'ajout du lonoctocog alfa à la *Liste des produits du système du sang du Québec* engendrerait une augmentation des coûts de traitement d'environ 9,8 M\$ sur trois ans.

Recommandations de l'INESSS

L'INESSS recommande l'ajout d'Afstyla^{MC} (lonoctocog alfa) à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII) pour :

- le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques;
- la prophylaxie, pour prévenir les épisodes hémorragiques ou en réduire la fréquence;
- le traitement et en prévention des hémorragies périopératoires.

Précision sur la recommandation

Dans une perspective de justice distributive, le remboursement de lonoctocog alfa pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le coût d'utilisation du lonoctocog alfa ne dépasse pas celui du FVIII à action standard le moins cher lors du prochain appel d'offres.

RÉFÉRENCES

- Australian Haemophilia Centre Director's Organisation et National Blood Authority (AHCDO-NBA). Guidelines for the management of haemophilia in Australia. Malvern East, Australie : AHCDO-NBA; 2016. Disponible à : <https://www.blood.gov.au/system/files/HaemophiliaGuidelines-interactive-updated-260317v2.pdf>.
- Bonanad S, Nuñez R, Poveda JL, Kurnik K, Goldmann G, Andreozzi V, et al. Matching-adjusted indirect comparison of efficacy and consumption of rVIII-SingleChain versus two recombinant FVIII products used for prophylactic treatment of adults/adolescents with severe haemophilia A. *Adv Ther* 2021;38(9):4872-84.
- Commission de la transparence. Afstyla (Ionoctocog alfa) – Avis. Saint-Denis La Plaine, France : Haute Autorité de Santé (HAS); 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16035_AFSTYLA_PIS_INS_Avis2_modifiele24072017_CT16035.pdf.
- CSL Behring Canada. Monographie de produit : Afstyla™ – Facteur VIII antihémophilique (recombinant), ChaîneUnique. Ottawa, ON : CSL Behring Canada, Inc.; 2019. Disponible à : <https://labeling.cslbehring.ca/PM/CA/AFSTYLA/FR/AFSTYLA-Monographie-de-produit.pdf>.
- Duan X, Tang M, Zhang J, Yu H, Xu R. Promising coagulation factor VIII bypassing strategies for patients with haemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(6):539-52.
- Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus* 2014;12(Suppl 1):s319-29.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019. Québec, Qc : INSPQ; 2019.
- Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016;128(5):630-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Direction de la biovigilance et de la biologie médicale – Directive 2015-02. Québec, Qc : MSSS; 2015. Disponible à : https://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/acces_info/demandes-acces/2017-2018/2017-2018-087-Document.pdf.
- Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol* 2020;104(4):310-7.

- Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, Mannucci PM. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients with high responding inhibitors. *Haematologica* 2006;91(4):558-61.
- Santagostino E, Fischer K, Koenigs C, Djambas Khayat C, Lucas S, Salazar B, et al. Interim analysis of the extension study with rVIII-SingleChain in previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A (CSL627-3001). *Blood* 2019;134(Suppl 1):162 [abstract].
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
- Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: Results of a multicenter clinical trial. *J Thromb Haemost* 2017;15(4):636-44.
- Witmer C et Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013;4(1):59-72.
- World Federation of Hemophilia (WFH). Guidelines for the management of hemophilia. 2nd Edition. Montréal, Qc : WFH; 2012. Disponible à : <https://etha.eu/wp-content/uploads/2018/03/pdf-1472.pdf>.
- Yan S, Maro GS, Desai V, Simpson ML. A real-world analysis of commonly prescribed FVIII products based on U.S. medical charts: Consumption and bleeding outcomes in hemophilia A patients. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26(10):1258-65.

*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

