

## Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) – Hémophilie A

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



# Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) – Hémophilie A

*Rédigé par*

Julie Nieminen  
Léon Nshimyumukiza  
Alexandre Paré  
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 18 septembre 2019.

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

## **Membres de l'équipe projet**

### **Auteurs principaux**

Julie Nieminen, Ph. D.  
Léon Nshimyumukiza, Ph. D.  
Alexandre Paré, Ph. D.  
Rania Saidi, M. Sc.

### **Repérage d'information scientifique**

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

### **Soutien administratif**

Christine Lemire

### **Coordonnatrice scientifique**

Sara Beha, M. Sc.

### **Adjoint à la direction**

Yannick Auclair, Ph. D.

### **Directrice**

Michèle De Guise, M.D., FRCPC

---

## **Équipe de l'édition**

Patricia Labelle  
Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire

### **Sous la coordination de**

Renée Latulippe, M. A.

### **avec la collaboration de**

Madeleine Fex, révision linguistique  
Mark Wickens, traduction

---

## **Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85372-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) – Hémophilie A. Rapport rédigé par Julie Nieminen, Léon Nshimyumukiza, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2019. 28 p.

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

## **Patients consultés**

**M. Christian Pelletier**

**M. Kelan Wu**

## **Groupe d'experts sur les produits du système du sang**

**M<sup>me</sup> Suzanne Deschênes Dion**, chargée clinique de sécurité transfusionnelle, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

**D<sup>re</sup> Marianne Lavoie**, hématologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôtel-Dieu de Québec

**D<sup>re</sup> Anne-Sophie Lemay**, hématologue, Centre de santé et de services sociaux de Trois-Rivières

**M<sup>me</sup> Marie-Pier Rioux**, chargée technique de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus

**D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé**, hématologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame

**D<sup>r</sup> Georges-Étienne Rivard**, hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine

## **Autres experts consultés**

**D<sup>r</sup> Robert F Sidonio Jr**, hémato-oncologue pédiatre, Aflac Cancer & Blood Disorders Center, Children's Healthcare of Atlanta, Emory University (États-Unis)

**D<sup>r</sup> Jean St-Louis**, hémato-oncologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

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

### **Président**

**D<sup>r</sup> 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<sup>re</sup> Sylviane Forget**, gastroentérologue pédiatre, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), Hôpital de Montréal pour enfants

### **Membres**

**D<sup>r</sup> 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<sup>r</sup> Jacques Bouchard**, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

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

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

**D<sup>r</sup> Vincent Gaudreau**, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) – Université Laval, chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>me</sup> Geneviève Giroux**, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

**M<sup>me</sup> Bernard Keating**, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

**M<sup>e</sup> Thérèse Leroux**, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> 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<sup>r</sup> Daniel Rizzo**, médecin de famille, Médecin de la Capitale, CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Université Laval

**D<sup>re</sup> Geneviève Soucy**, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval, Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement

### **Membre citoyen**

**M. Claude Roy**

## **Autres contributions**

L'INESSS tient à remercier l'École du partenariat au Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public et son coordonnateur Mathieu Jackson pour avoir procédé au recrutement des patients consultés (K. Wu et C. Pelletier). L'INESSS tient aussi à remercier la Société canadienne d'hémophilie (SCH) et son directeur national des politiques de santé David Page, pour leur contribution à la collecte de données contextuelles et expérientielles sur les patients.

## **Déclaration d'intérêts**

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

Le D<sup>r</sup> Benjamin Rioux-Massé est membre du consortium de la Chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

Le D<sup>r</sup> Robert F. Sidonio Jr participe aux essais cliniques de l'émicizumab (HAVEN 2) à titre de chercheur principal à l'Université Emory. Il a reçu des fonds de recherche de la part des compagnies Bioverativ, Grifols et Shire (Takeda) et a agi à titre de consultant

pour le compte des compagnies Novo Nordisk, Shire (Takeda), CSH Behring, Bioverativ et Bayer.

Le D<sup>r</sup> Jean St-Louis a reçu des fonds de recherche – projet approuvé par le comité d'éthique de la recherche des institutions concernées – de la part des compagnies Sanofi et Shire (Takeda). Il s'agissait de fonds d'administration générale et non d'une rémunération personnelle. Il a siégé à des comités consultatifs et agi à titre de consultant pour le compte des compagnies suivantes : Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda). Il a également été conférencier invité pour représenter les compagnies suivantes : Novo Nordisk, Octapharma, Roche et Shire (Takeda).

## **Responsabilité**

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



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
SUMMARY .....	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	IX
GLOSSAIRE .....	X
1. MANDAT .....	1
2. MÉTHODOLOGIE .....	2
2.1 Démarche d'évaluation .....	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêt. ....	2
3. BESOIN DE SANTÉ .....	3
3.1 Hémophilie A .....	3
3.2 Contexte québécois .....	5
3.3 Besoin non comblé .....	5
4. DESCRIPTION DU PRODUIT – ÉMICIZUMAB .....	7
4.1 Mode d'action .....	7
4.2 Avis des agences réglementaires sur l'émicizumab .....	8
5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE - ÉMICIZUMAB .....	9
5.1 Résultats de la recherche documentaire .....	9
5.2 Efficacité clinique .....	9
5.3 Résultats d'innocuité .....	11
5.4 Qualité de vie .....	14
5.5 Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec	16
6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE .....	19
6.1 Efficacité hémostatique .....	19
6.2 Innocuité .....	20
6.3 Impact sur la qualité de vie .....	20
6.4 Impact sur le système de santé .....	21
6.5 Impact sur le patient et ses proches .....	21
6.6 Perspective des experts .....	22
7. DÉCISIONS D'AUTRES JURIDICTIONS .....	23
8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION .....	24
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	Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe... 8	
Tableau 4	Taux de saignements annualisé dans chacun des groupes des essais cliniques* 10	
Tableau 5	Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie par l'émicizumab, dans chacun des groupes de l'essai clinique .....	12
Tableau 6	Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie par l'émicizumab dans l'essai clinique HAVEN 4.....	12
Tableau 7	Résumé des réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 1 % des sujets dans les essais cliniques regroupés sur l'émicizumab.....	13
Tableau 8	Résultats sur la qualité de vie de l'étude HAVEN 3 .....	14
Tableau 9	Résultats de l'étude HAVEN 4 relatifs à la qualité de vie.....	15
Tableau 10	Description des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> .....	17
Tableau 11	Efficacité clinique des comparateurs inscrits sur la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> .....	18

## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Voie intrinsèque, voie extrinsèque et voie 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 de l'émicizumab (Hemlibra<sup>MC</sup>), un anticorps monoclonal bispécifique, indiqué pour la prophylaxie de routine dans le but de prévenir les hémorragies ou de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII.

L'émicizumab a déjà été évalué par l'INESSS et est inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* selon l'indication suivante : la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII).

Les FVIII recombinants Advate<sup>MC</sup>, Adynovate<sup>MC</sup>, Eloctate<sup>MC</sup>, Kovaltry<sup>MC</sup>, Nuwiq<sup>MC</sup>, Xyntha<sup>MC</sup> (y compris Xyntha Solofuse<sup>MC</sup>) et Zonovate<sup>MC</sup>, tous inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, ont servi de comparateurs. Nuwiq<sup>MC</sup> et Zonovate<sup>MC</sup> sont présentement distribués par Héma-Québec et Eloctate<sup>MC</sup> est disponible selon une directive du MSSS.

## 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 et l'innocuité de l'émicizumab. Des données expérientielles et contextuelles issues de la consultation d'experts et de patients sont également présentées.

## Besoins de santé

L'hémophilie A, causée par un déficit en 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 l'absence de traumatisme. La prophylaxie à l'aide de FVIII plasmatique ou recombinant constitue le traitement privilégié. Celle-ci consiste en plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires, voire quotidiennes afin de remplacer le FVIII manquant.

Chez certains patients, des doses quotidiennes de FVIII seront administrées pour atteindre les cibles de traitement. Le traitement prophylactique impose donc un fardeau considérable à certains patients et à leurs proches. Par ailleurs, des problèmes d'accès veineux peuvent nécessiter un dispositif d'accès veineux central, une situation particulièrement fréquente chez les jeunes enfants (jusqu'à l'âge d'environ 12 ans) et les personnes obèses. Ces dispositifs entraînent de l'inconfort et 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 douleurs et de handicap qui a un impact significatif sur la qualité de vie.

## Perspective des patients

Certains hémophiles de type A consultés ont rapporté des difficultés relatives à l'administration des traitements actuels, ce qui peut affecter leur adhésion au traitement. Certains patients et proches ont d'ailleurs indiqué que l'observance thérapeutique est une source de stress et d'anxiété. Les patients ont également mentionné que les visites fréquentes aux centres d'hémophilie ou à l'hôpital ainsi que l'absentéisme au travail ou à l'école constituent d'importants irritants, qui affectent leur qualité de vie. Tandis que plusieurs répondants se sont dits satisfaits de leur traitement actuel (prophylaxie par FVIII), ceux-ci ont manifesté le souhait d'un traitement ayant une demi-vie plus longue, d'une meilleure protection ainsi que d'une voie d'administration plus simple et moins invasive.

## Efficacité

- Les données disponibles montrent que la prophylaxie par l'émicizumab, aux doses de 1,5 mg/kg par semaine et de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines, pourrait permettre de réduire le taux annualisé de saignement de 96 % et 97 %, respectivement, par rapport à l'absence de prophylaxie (niveau de preuve faible).
- Cependant, au Québec, la prise en charge des patients repose sur une prophylaxie par FVIII bien établie. Une comparaison intra-patient effectuée selon un devis sans répartition aléatoire et non interventionnel, a rapporté que la prophylaxie par l'émicizumab (dose hebdomadaire de 1,5 mg/kg) permettait de réduire le taux annualisé de saignements de 68 % par rapport à la prophylaxie par FVIII. Le risque de biais est très élevé. Certains experts consultés ont soulevé le fait que les taux de saignements obtenus lors de la prophylaxie par FVIII étaient plus élevés que ceux observés en contexte réel de soins au Québec, questionnant la validité externe de ces résultats (niveau de preuve très faible).

## Innocuité

- Les réactions indésirables le plus fréquemment rencontrées ( $\geq 1$  %) lors des études cliniques étaient : réaction au point d'injection (21 %), arthralgie (16 %), céphalée (14 %), pyrexie (6 %), diarrhée (5 %) et myalgie (4 %).
- Depuis la mise en garde sur l'utilisation de fortes doses de concentré de complexe de prothrombine activé (mieux connu sous sa désignation en anglais *activated prothrombin complex concentrate* ou aPCC) pour le traitement des saignements perthérapeutiques chez les patients traités par l'émicizumab, aucun événement de thrombose n'a été rapporté.

## Qualité de vie

- Les données disponibles sur la prophylaxie par FVIII ne permettent pas de se prononcer sur les effets de l'émicizumab sur la qualité de vie.

## Perspective des experts

Selon certains des experts consultés, l'émicizumab serait probablement au moins aussi efficace que ses comparateurs, soit les FVIII de remplacement. Toutefois, certains ont déploré l'absence de répartition aléatoire dans les groupes, laquelle aurait permis une comparaison directe avec la prophylaxie par FVIII, ce qui empêche de conclure à la non-infériorité du produit. Certains soulignent par ailleurs que le traitement de l'hémophilie A en prophylaxie par FVIII de remplacement s'avère très efficace et sécuritaire pour les patients. Ils notent cependant que la commodité associée à l'administration par voie sous-cutanée de l'émicizumab à des fréquences plus faibles a le potentiel de réduire le fardeau thérapeutique de l'hémophilie A sévère.

Certains des experts consultés ont mentionné les limites suivantes advenant l'introduction de la prophylaxie par l'émicizumab au Québec :

- l'utilisation de FVIII demeurera nécessaire pour le traitement des épisodes de saignement perthérapeutiques;
- considérant les niveaux de protection que procure l'émicizumab, l'utilisation de FVIII demeurera nécessaire pour la gestion périopératoire et lors de la pratique d'activités qui comportent un risque;
- l'introduction des FVIII chez les jeunes enfants traités en prophylaxie par l'émicizumab devra faire l'objet d'une attention particulière pour prévenir le développement d'inhibiteurs contre les FVIII.

### Délibération sur l'émicizumab

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) n'est pas démontrée dans la prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII.

### Motifs de la position unanime

Les membres du Comité ont reconnu l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils ont également reconnu que l'administration par voie sous-cutanée et la fréquence réduite des injections représentent des avantages significatifs. Néanmoins, après un examen minutieux de l'ensemble de la preuve, les constats suivants sont établis :

- Le traitement actuellement offert aux patients atteints d'hémophilie A sévère (sans inhibiteur du FVIII), soit la prophylaxie par FVIII de remplacement, est efficace et sécuritaire. Les études disponibles ne permettent pas de garantir, advenant la distribution de l'émicizumab pour l'indication proposée, que les patients québécois auront accès à une thérapie non inférieure à celles qui sont actuellement disponibles.

- L'absence de traitement comparateur pertinent au contexte québécois (FVIII en prophylaxie) dans les volets de l'étude où les sujets sont répartis de façon aléatoire dans les groupes ainsi que le faible nombre de sujets rendent difficile l'arbitrage entre les avantages et les risques potentiels difficiles. Les données disponibles, à haut risque de biais, ne tiennent pas compte de tous les facteurs confusionnels potentiels. Les plans d'étude proposés auraient pu être considérés comme acceptables dans le contexte d'une atteinte ou d'une maladie dont la prévalence est nettement inférieure ou de besoins non comblés très importants.
- L'émicizumab ne reproduit que partiellement l'activité coagulante du FVIII.
- L'injection de facteurs VIII demeurera nécessaire et exigera de pondérer, de façon journalière, les risques et bénéfices du recours à l'un ou l'autre des produits. Par ailleurs, la familiarité des patients avec les injections par voie intraveineuse pourrait être affectée, ce qui rend difficile l'évaluation des répercussions à long terme sur les patients et sur l'organisation des soins.
- L'incertitude associée au risque de développer des anticorps contre le produit ainsi que l'importance sur le plan clinique de ceux-ci à moyen et à long terme demeurent une préoccupation.
- Globalement, l'innocuité de l'émicizumab semble acceptable et ses effets indésirables sont considérés comme mineurs.
- Considérant que l'émicizumab représente une option thérapeutique aux FVIII de remplacement, dont l'usage historique témoigne de leur efficacité et de leur innocuité, en vertu du principe de non-malfaisance, les membres du Comité jugent primordial que la décision soit fondée sur des données probantes plus robustes, qui témoignent de la non-infériorité de ce produit.

#### **Recommandation de l'INESSS sur l'émicizumab**

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande de ne pas offrir Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) comme option de traitement pour les patients atteints d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII (FVIII). Davantage de données sont requises pour soutenir l'appréciation de la valeur thérapeutique dans l'indication proposée.

# SUMMARY

## Hemlibra™ (emicizumab) – Hemophilia A

### Mandate

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) evaluated emicizumab (Hemlibra™), a bispecific monoclonal antibody indicated for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patient with or without factor VIII inhibitors as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes.

Emicizumab was previously evaluated by INESSS and is listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the following indication: routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients of all ages with hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII (FVIII) inhibitors.

The recombinant FVIIIs Advate™, Adynovate™, Eloctate™, Kovaltry™, Nuwiq™, Xyntha™ (including Xyntha Solofuse™) and Zonovate™, all of which are listed on the *Liste des produits du système du sang du Québec*, were used as comparators. Nuwiq™ and Zonovate™ are currently distributed by Héma-Québec, and Eloctate™ is available under an MSSS directive.

### Evaluation process

Data from literature and provided by the manufacturer were reviewed to document the efficacy and safety of emicizumab. Experiential and contextual data from expert and patient consultations are also presented.

### Health needs

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

In some patients, daily doses of FVIII will be administered to achieve treatment goals. Prophylactic treatment therefore imposes a considerable burden on certain patients and their families. In addition, venous access problems may require the use of a central venous access device, a situation that is particularly common among young children (up to about 12 years of age) and obese individuals. These devices cause discomfort and carry an increased risk of infection and thrombosis in these populations. In adult patients who have not received preventive treatment since childhood, polyarthropathy is a source of pain and disability that has a significant impact on their quality of life.

### Patient perspective

Some of the persons living with hemophilia A who have been consulted report difficulties administering the current treatment, which may affect their adherence to the treatment. Some patients and family members indicated that therapeutic compliance is a source of

stress and anxiety. Patients also mentioned that frequent visits to a hemophilia centre or a hospital and missed days of work or school are major irritants that affect their quality of life. While a number of respondents expressed satisfaction with their current treatment (FVIII prophylaxis), they expressed a desire for a treatment with a longer half-life, better protection and a simpler, less invasive route of administration.

### **Efficacy**

- Available data show that emicizumab prophylaxis at doses of 1.5 mg/kg per week and 3.0 mg/kg every 2 weeks could reduce annualized bleeding rates by 96% and 97%, respectively, compared to no prophylaxis (low level of evidence).
- However, in Quebec, patient management is based on well-established FVIII prophylaxis. An intra-patient comparison based on a non-randomized and non-interventional design reported that emicizumab prophylaxis (weekly dose of 1.5 mg/kg) reduced the annualized bleeding rate by 68% compared to FVIII prophylaxis. The risk of bias is very high. Some of the experts consulted pointed out that the bleeding rates observed during FVIII prophylaxis were higher than those observed in real-world care settings in Québec, which calls into question the external validity of these results (very low level of evidence).

### **Safety**

- The most common adverse reactions ( $\geq 1\%$ ) observed in clinical studies were injection site reaction (21%), joint pain (16%), headache (14%), fever (6%), diarrhea (5%) and muscle pain (4%).
- Ever since the warning was issued concerning the use of high doses of activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the treatment of breakthrough bleeding in patients treated with emicizumab, no thrombotic events have been reported.

### **Quality of life**

- The available data on FVIII prophylaxis is insufficient to determine the impact of emicizumab on quality of life.

### **Expert perspective**

According to some of the experts consulted, emicizumab is probably at least as effective as its comparators, i.e., replacement FVIII. However, some regretted the absence of randomization in the groups, which would have permitted a direct comparison with FVIII prophylaxis. Hence, a non-inferiority conclusion cannot be drawn for this product. Some also pointed out that prophylactic treatment of hemophilia A with a replacement FVIII is very effective and safe for patients. However, they noted that the convenience associated with the subcutaneous administration of emicizumab at lower frequencies has the potential to reduce the therapeutic burden of severe hemophilia A.

Some of the experts consulted mentioned the following limitations in the event that emicizumab prophylaxis is introduced in Quebec:

- The use of FVIII will continue to be necessary for the treatment of breakthrough bleeding episodes;
- Considering the level of protection provided by emicizumab, the use of FVIII will still be necessary for perioperative management and when engaging in at-risk activities;
- The introduction of FVIII treatments in young children under emicizumab prophylaxis should be carefully planned to prevent the development of FVIII inhibitors.

#### **Deliberation concerning emicizumab**

The members of the Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) are unanimously of the opinion that the therapeutic value of Hemlibra™ (emicizumab) as routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes for hemophilia A (congenital factor VIII deficiency) patients without inhibitors has not been demonstrated.

#### **Reasons for the unanimous position**

The Committee's members recognized the burden associated with managing the disease. They also recognized that subcutaneous administration and less frequent injections are significant benefits. Nevertheless, after a careful examination of all the evidence, the following observations were made:

- The treatment currently available to patients with severe hemophilia A (without FVIII inhibitors), replacement FVIII prophylaxis, is effective and safe. On the basis of the available studies, it cannot be ensured, in the event that emicizumab is distributed for the proposed indication that Quebec patients will have access to a therapy that is non-inferior to those currently available.
- The absence of a comparator treatment relevant to the Quebec context (FVIII prophylaxis) in the phases of the study where the subjects were randomized, and the small number of subjects make it difficult to weigh the potential benefits and risks. The available data, which are at high risk for bias, do not take all the potential confounding factors into account. The proposed study designs might have been considered acceptable in the context of a disorder or disease whose prevalence is significantly lower or of very significant unmet needs.
- Emicizumab only partially reproduces the coagulant activity of FVIII.
- Injecting factor VIII will continue to be necessary and will require weighing, on a daily basis, the risks and benefits of using a given product. In addition, patients' familiarity with intravenous injections may be affected, which makes it difficult to assess the long-term impact on patients and the organization of care.
- The uncertainty associated with the risk of developing antibodies to the drug and their clinical significance in the medium and long term are still a concern.

- Overall, the safety of emicizumab seems acceptable, and its adverse effects are considered minor.
- Considering that emicizumab constitutes a therapeutic alternative to replacement FVIII, whose historical use bears out their efficacy and safety, in accordance with the principle of do no harm, the Committee's members consider it essential that the decision be based on more robust evidence that demonstrates the non-inferiority of this product.

**INESSS's recommendation regarding emicizumab**

In light of the available data, INESSS recommends that Hemlibra™ (emicizumab) should not be offered as a treatment option for patients with hemophilia A without factor VIII (FVIII) inhibitors. Additional data are required to support the therapeutic value for the proposed indication.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AEM	Agence Européenne du Médicament
aPCC	<i>activated prothrombin complex concentrate</i>
CHU	centre hospitalier universitaire
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FVIII	facteur VIII
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
PSS	produits du système du sang
WFH	World Federation of Hemophilia

# GLOSSAIRE

## Creux plasmatique

Le creux plasmatique est la concentration plasmatique la plus faible d'un agent thérapeutique, laquelle survient juste avant l'administration de la prochaine dose de ce même agent<sup>1</sup>.

## 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.)<sup>2</sup>.

## Hémarthrose

L'hémarthrose (*haemarthrosis*) est un épanchement de sang dans une articulation, ou plus précisément dans une cavité articulaire (le plus souvent le genou)<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Encyclopédie libre Wikipedia. Trough level [site Web]. Disponible à : [https://en.wikipedia.org/wiki/Trough\\_level](https://en.wikipedia.org/wiki/Trough_level) (consulté le 2 mai 2019).

<sup>2</sup> Vulgaris Médical. Hémostase [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemostase> (consulté le 2 mai 2019).

<sup>3</sup> Vulgaris Médical. Hémarthrose [site Web]. Disponible à : <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemarthrose> (consulté le 2 mai 2019).

# 1. MANDAT

Le fabricant, Hoffmann-La Roche Limitée, a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour l'émicizumab, pour l'indication suivante : prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII.

L'émicizumab a déjà été évalué par l'INESSS et il est inscrit à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour l'indication suivante : la prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients de tout âge atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII (FVIII) [INESSS, 2019]. L'évaluation de l'INESSS s'appuie donc sur l'évaluation déjà effectuée, en y ajoutant les éléments pertinents concernant les patients qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII.

Les informations relatives à la demande d'évaluation déposée par le fabricant sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous. Précisons que les caractéristiques du produit sont décrites en détail dans la monographie du produit [Hoffmann-La Roche, 2019].

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

<b>Fabricant</b>	Hoffmann-La Roche Limitée
<b>Marque de commerce</b>	Hemlibra <sup>MC</sup>
<b>Ingrédient actif</b>	Émicizumab, anticorps monoclonaux modifiés d'immunoglobuline G4 (IgG4)
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution pour injection sous-cutanée
<b>Teneurs(s)</b>	30 mg/ml et 150 mg/ml
<b>Posologie</b>	Semaine 1 à 4 : 3 mg/kg par semaine Semaine 5 et + : 1,5 mg/kg par semaine ou 3 mg/kg toutes les 2 semaines ou 6 mg/kg toutes les 4 semaines
<b>Indication(s) reconnue(s) par Santé Canada</b>	Prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII
<b>Indication(s) demandée(s) à l'INESSS</b>	Identique à celle actuellement reconnue par Santé Canada
<b>Liste(s) pour laquelle (lesquelles) la demande a été faite</b>	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

## 2. MÉTHODOLOGIE

### 2.1 Démarche d'évaluation

#### 2.1.1 Données issues de la littérature et données du fabricant

- Mise à jour de la recherche documentaire sur les patients qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII concernant les aspects cliniques et la perspective du patient pour compléter l'information soumise par le fabricant (voir l'annexe A)
- Mise à jour de l'extraction des données et évaluation de la qualité des études cliniques ainsi qu'une appréciation de la preuve concernant les patients qui ne présentent pas d'inhibiteur (voir les annexes B, C et D)
- Extraction des données sur les comparateurs inscrits sur la *Liste de produits du système du sang du Québec* (voir l'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 d'un comité consultatif (groupe d'experts en produits du système du sang);
- lors de consultations auprès d'experts hématologues et d'hémato-oncologues;
- lors de consultations auprès de représentants d'associations de patients;
- grâce à un sondage réalisé et distribué par la SCH (voir l'annexe F) à des patients atteints d'hémophilie A.

### 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 multicritères afin de guider certains 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, chacun des membres de ce comité et du groupe d'experts a déclaré ses intérêts ou son rôle. Les conflits d'intérêts et de rôle, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis de même que la liste des membres du comité et du groupe d'experts. Les conflits d'intérêts ou de rôle déclarés par les membres ont été évalués et jugés indirects par rapport à l'objet d'évaluation; ils n'empêchent donc pas la participation de ces membres. La grande majorité de personnes ayant participé au processus d'élaboration de cet avis n'avaient aucun conflit d'intérêts ou de rôle à déclarer relativement à l'objet d'évaluation.

## 3. BESOIN DE SANTÉ

### 3.1 Hémophilie A

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 dans la section 4). 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 pays<sup>4</sup>.

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 sévères suite d'un traumatisme majeur ou d'une chirurgie majeure

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

#### Perspective des patients

Selon les patients et les proches consultés, les activités quotidiennes limitées ainsi que le stress, l'anxiété et la dépression que peut engendrer la maladie contribuent au fardeau qu'elle impose. À ce sujet, certains ont mentionné leur inquiétude concernant les saignements spontanés. Par ailleurs, des patients ont rapporté des saignements fréquents malgré la prophylaxie. Certains ont également identifié la douleur et les restrictions dues aux dommages articulaires, comme des éléments ayant un effet négatif sur leur qualité de vie.

<sup>4</sup> Encyclopédie Orphanet Grand Public. L'hémophilie. Mai 2006. Disponible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf>.

Les parents d'enfants atteints d'hémophilie sévères ont rapporté que la maladie pouvait avoir un effet contraignant sur leur vie de famille. Certains ont mentionné que leur enfant devait se restreindre dans ses activités et demeurer très prudent. À ce sujet, certains parents d'enfants plus actifs ont partagé l'anxiété ressentie face aux risques de blessure.

## **Traitement**

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 modérée, 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.

### **3.1.1 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 novembre 2018, l'émicizumab est disponible pour traiter les patients atteints d'hémophilie A qui présentent des inhibiteurs du FVIII [INESSS, 2019].

## 3.2 Contexte québécois

Au Québec, quatre centres surspécialisés effectuent le suivi des patients atteints d'hémophilie afin d'assurer une concentration de l'expertise, l'uniformisation du traitement ainsi qu'une accessibilité accrue des soins pour les hémophiles<sup>5</sup>. Le centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, le centre universitaire de santé McGill (CUSM), le CHU de Québec-Université Laval ainsi que le CHU de Sherbrooke (CHUS) accueillent les centres de l'hémophilie. Les patients hémophiles 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 avec inhibiteurs a également été créé au sein du CHU Sainte-Justine pour le suivi et le traitement de cette population aux besoins spécifiques.

Le nombre d'hémophiles de type A est estimé par les experts environ 700 personnes au Québec, dont un peu plus de 200 nécessite un traitement de prévention (prophylaxie). 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 atteints d'hémophilie A sévère ou aux personnes atteintes de la forme modérée, dont 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. Pour les patients âgés de 18 ans et plus, différents facteurs tels que la fréquence des 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.

## 3.3 Besoin non comblé

### Perspective des experts

Selon certains des experts consultés, 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. 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

---

<sup>5</sup> 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).

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.

### **Perspective des patients**

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 consultés<sup>6</sup> 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.

Concernant l'efficacité des traitements actuels, tandis que certains répondants se sont dit 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.

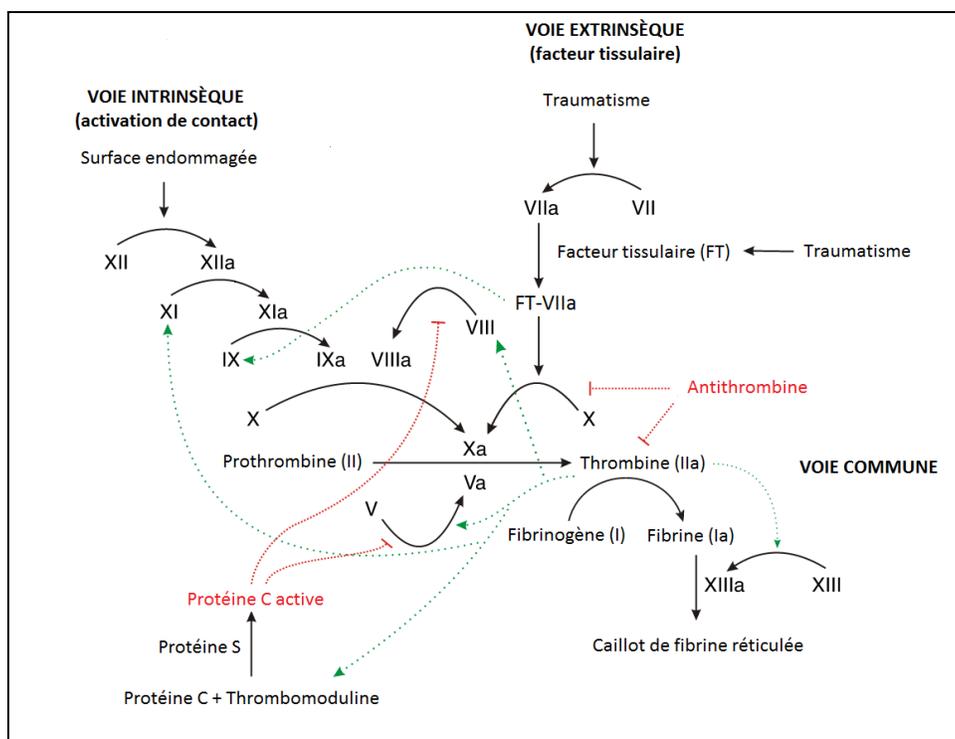
---

<sup>6</sup> Sondage en ligne réalisé par la Société canadienne d'hémophilie (SCH), du 31 mai au 15 juin 2019, auprès de 52 répondants. Voir les détails dans l'annexe F.

## 4. DESCRIPTION DU PRODUIT – ÉMICIZUMAB

### 4.1 Mode d'action

L'émicizumab est une solution stérile d'anticorps monoclonaux humanisés de type immunoglobuline G4 (IgG4) modifiée ayant une structure d'anticorps bispécifique liant le facteur IXa et le facteur X. Les caractéristiques du produit sont disponibles dans la monographie officielle du produit [Hoffmann-La Roche, 2019].



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

Source : Illustration inspirée et traduite de celle présentée dans l'encyclopédie libre Wikipédia, disponible à : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation\\_sanguine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine) (consulté le 6 mars 2019).

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

Le rôle central du FVIII dans la coagulation est illustré dans la figure 1 ci-dessus. Le FVIII, 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 saignement<sup>7</sup>.

L'émicizumab a un mécanisme d'action qui lie le facteur IXa et le facteur X afin de restaurer la fonction naturelle du facteur VIIIa manquant, nécessaire à une hémostasie efficace.

<sup>7</sup> Encyclopédie libre Wikipédia. Facteur VIII [site Web]. Disponible à : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur\\_VIII](https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII) (consulté le 11 mars 2019).

L'émicizumab n'a aucune relation structurelle ou homologie de séquence avec le FVIII et, donc, elle n'induit pas la formation d'inhibiteurs dirigés directement contre le FVIII.

## 4.2 Avis des agences réglementaires sur l'émicizumab

En Europe et aux États-Unis, l'indication de l'émicizumab reconnue par les agences réglementaires est le traitement en prophylaxie des patients atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteurs.

Au Canada, l'émicizumab a reçu une première approbation en août 2018 pour le traitement prophylactique systématique pour prévenir les saignements ou les raréfier chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII. L'indication pour tous les patients atteints d'hémophilie A a été obtenue le 14 juin 2019.

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

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)		INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada	2 août 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement prophylactique systématique pour prévenir les saignements ou les raréfier chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII.</li> <li>Pour tous les groupes d'âge.</li> </ul>
	14 juin 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) présentant ou non des inhibiteurs du facteur VIII</li> </ul>
FDA <sup>8</sup>	15 novembre 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs du facteur VIII.</li> </ul>
	4 octobre 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec ou sans inhibiteur du facteur VIII.</li> </ul>
EMA <sup>9</sup>	1 <sup>er</sup> mars 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A avec des inhibiteurs du facteur VIII.</li> <li>Pour tous les groupes d'âge.</li> </ul>
	31 janvier 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extension de l'indication pour inclure la prophylaxie de routine pour prévenir les épisodes de saignement chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (défiance congénitale en facteur VIII, FVIII&lt;1%) sans inhibiteur du FVIII.</li> <li>Deux posologies supplémentaires pour les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A avec ou sans inhibiteur du FVIII sont recommandées.</li> </ul>

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

<sup>8</sup> Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products – Labels for BLA 761083 [site Web]. Hemlibra – Full prescribing information. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761083s002s004lbl.pdf) (consulté le 14 mai 2019).

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA). Hemlibra [site Web]. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra> (consulté le 3 mai 2019).

## 5. RÉSULTATS VOLET THÉRAPEUTIQUE - ÉMICIZUMAB

### 5.1 Résultats de la recherche documentaire

Pour la période allant de 2013 à 2019, deux études sur les patients atteints d'hémophilie A qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII ont été repérées [Pipe *et al.*, 2019; Mahlangu *et al.*, 2018]. Ces études s'ajoutent aux trois publications retenues dans la précédente évaluation de l'émicizumab indiqué chez les patients qui présentent des inhibiteurs [Oldenburg *et al.*, 2017; Shima *et al.*, 2017; Shima *et al.*, 2016]. L'étude HAVEN 3 [Mahlangu *et al.*, 2018] présente les résultats d'efficacité, d'innocuité et de pharmacocinétique de l'émicizumab administré à des patients atteints d'hémophilie A qui ne présentent pas d'inhibiteur du FVIII. Des résultats exploratoires sur la qualité de vie sont également rapportés. Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique, ouverte, de phase 3. L'étude HAVEN 4 [Pipe *et al.*, 2019] présente les résultats d'efficacité, d'innocuité et de pharmacocinétique de l'émicizumab administré à des patients atteints d'hémophilie A sévère (36 participants; 88 %) ou présentant des inhibiteurs du FVIII (5 participants; 12 %) à une dose de 6,0 mg/kg administrée toutes les quatre semaines. Il s'agit d'une étude de phase 3, ouverte, non randomisée. Des données intermédiaires non publiées provenant d'études sur l'émicizumab ont également été fournies par le fabricant.

### 5.2 Efficacité clinique

#### Étude HAVEN 3, patients âgés de 12 ans et plus

L'étude HAVEN 3 comportait plusieurs groupes d'intervention ainsi que deux phases de suivi. Tout d'abord, 89 hommes ont été répartis de façon aléatoire, selon un ratio 2:2:1, dans le groupe A (prophylaxie par l'émicizumab à une dose de 1,5 mg/kg par semaine), le groupe B (prophylaxie par l'émicizumab à une dose de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines) ou le groupe C (groupe témoin : aucune prophylaxie). À la fin de la période d'évaluation d'une durée minimale de 24 semaines, les sujets ayant reçu un traitement en prophylaxie par l'émicizumab, soit le groupe A et le groupe B, ont vu leur taux annualisé de saignements (tous types) diminuer de 95 % ( $p < 0,001$ ) et 94 % ( $p < 0,001$ ) respectivement, par rapport au taux observé dans le groupe C. La prophylaxie par l'émicizumab a par ailleurs permis aux sujets des groupes A et B d'atteindre un taux de saignements annualisé de 2,5 et de 2,6 respectivement, alors que les sujets du groupe C présentaient un taux de 47,6. De plus, les pourcentages de sujets n'ayant présenté aucun saignement durant la période d'évaluation étaient de 50 % et 40 % respectivement chez les sujets du groupe A (intervalle de confiance (IC) à 95 % : 33 % à 67 %) et du groupe B (IC à 95 % : 24 % à 58 %). Tous les patients du groupe C ont présenté au moins 1 saignement (IC à 95 % : 0 % à 18 %).

Un quatrième groupe de l'étude, le groupe D, comprenait 63 sujets de sexe masculin de 12 ans ou plus assignés de façon non aléatoire à recevoir un traitement prophylactique par l'émicizumab à une dose de 1,5 mg/kg par semaine. Les données de 48 des 63 sujets du groupe D qui ont été préalablement traités en prophylaxie par un FVIII de remplacement ont été utilisées pour effectuer des comparaisons d'efficacité intra-patient entre la prophylaxie par FVIII et celle par l'émicizumab. Le passage de FVIII à émicizumab a permis

une réduction du taux de saignements traités de 68 % et une réduction de 63 % de tous les saignements suite à la période d'évaluation de 24 semaines. Les taux de saignements traités annualisés ainsi obtenus sont en effet passés de 4,8 (traitement prophylactique par FVIII) à 1,5 (traitement prophylactique par l'émicizumab).

**Tableau 4 Taux de saignements annualisé dans chacun des groupes des essais cliniques\***

	HAVEN 3				HAVEN 4	
	GROUPE A Prophylaxie émicizumab 1,5 mg/kg par semaine	GROUPE B Prophylaxie émicizumab 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines	GROUPE C Aucune prophylaxie	GROUPE D Comparaison intra-patient		Prophylaxie par l'émicizumab 6,0 mg/kg toutes les 4 semaines
				Prophylaxie FVIII	Prophylaxie émicizumab 1,5 mg/kg par semaine	
Nombre de participants	36	35	18	48	48	41
<b>Tous les saignements</b>						
TSA <sup>†</sup> (IC à 95 %)	2,5 (1,63 - 3,90)	2,6 (1,63 - 4,29)	47,6 (28,45 - 79,59)	8,9 (5,72 - 13,87)	3,3 (2,17 - 5,06)	4,5 (3,1 - 6,6)
Réduction (%) Valeur de p	95 p < 0,001	94 p < 0,001	n. d.	n. d.	63 p = 0,002	n. d.
<b>Saignements traités</b>						
TSA <sup>†</sup> (IC à 95 %)	1,5 (0,89 - 2,47)	1,3 (0,75 - 2,25)	38,2 (22,9 - 63,8)	4,8 (3,22 - 7,09)	1,5 (0,98 - 2,33)	2,4 (1,4 - 4,3)
Réduction (%) Valeur de p	96 p < 0,001	97 p < 0,001	n. d.	n. d.	68 p < 0,001	n. d.
<b>Aucun saignement</b>						
% (IC à 95 %)	50 (33 - 67)	40 (24 - 58)	0 (0 - 18)	40 (26 - 55)	54 (39 - 69)	56 (39,7 - 71,5)

Sources : Mahlangu *et al.*, 2018 et F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2018.

**Abréviations :** IC : intervalle de confiance; n.d. : données non disponibles; TSA : taux de saignements annualisé

\* Groupe A : les sujets reçoivent le traitement prophylactique par l'émicizumab par voie sous-cutanée, à une dose de 3 mg/kg 1 fois par semaine durant 4 semaines puis de 1,5 mg/kg 1 fois par semaine. Groupe B : les sujets reçoivent la prophylaxie par l'émicizumab par voie sous-cutanée, à une dose de 3,0 mg/kg 1 fois par semaine durant 4 semaines puis de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines. Groupe C : sans prophylaxie, Groupe D : les sujets ont reçu précédemment une prophylaxie par FVIII et aillant ont reçu une dose de 3 mg/kg 1 fois par semaine durant 4 semaines puis de 1,5 mg/kg 1 fois par semaine durant l'étude.

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

### Étude HAVEN 4, sujets âgés de 12 ans et plus qui présentent ou non des inhibiteurs

La cohorte d'expansion de l'étude HAVEN 4 visait à démontrer l'efficacité, l'innocuité et les bénéfices sur la qualité de vie du régime posologique de l'émicizumab de 6,0 mg/kg administré toutes les quatre semaines. Cette posologie était mise en place à la suite de l'administration de quatre doses de charge de 3,0 mg/kg, 1 fois par semaine. Les 41 sujets de l'étude ont été suivis pendant au moins 24 semaines. Précisons que 25 sujets (61 %) ont reçu un traitement relié à l'hémophilie A (FVIII ou agent de contournement) durant l'étude. Ces traitements ont été administrés en prévention avant la participation à une activité pouvant entraîner des saignements (16 instances = 39 %), pour traiter un saignement perthérapeutique (18 instances = 44 %) ou en prévention avant une chirurgie (1 instance = 2 %). Le taux de saignements annualisé observé chez les patients était de 2,4, une valeur légèrement supérieure à celle obtenue avec les régimes posologiques de 1,5 mg/kg par semaine et de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines.

## Perspective des experts

L'efficacité de l'émicizumab à réduire les taux de saignements annualisés chez les patients atteints d'hémophilie A sévère a principalement été évaluée lors de l'étude HAVEN 3. Bien qu'une partie de cette étude comporte un devis randomisé, les experts consultés déplorent l'absence de randomisation pour les groupes, ce qui aurait permis une comparaison entre la prophylaxie par FVIII et la prophylaxie par l'émicizumab. Dans l'étude HAVEN 3, seules les données du groupe D, un groupe non randomisé, permettent une comparaison entre la prophylaxie par FVIII et la prophylaxie par émicizumab. Par ailleurs, certains experts notent que les taux des saignements obtenus chez ces patients durant la prophylaxie par FVIII sont plus élevés que les taux de saignements habituellement atteints au Québec. Le taux de saignements traités rapporté, qui est de 4,8, pourrait entraîner un biais dans l'évaluation de l'efficacité du traitement, en surestimant l'effet. Toutefois, bien que le devis et le contexte de l'étude clinique ainsi que la présence de biais puissent influencer les résultats d'efficacité, les experts consultés reconnaissent que la prophylaxie par l'émicizumab permet de réduire les taux de saignements, comparativement à l'absence de prophylaxie.

### **Diminution du taux de saignements traités annualisé**

Selon une comparaison intra-patient comprenant de nombreuses limites, la prophylaxie par l'émicizumab (1,5 mg/kg par semaine) a réduit le taux annualisé des saignements traités de 68 % et de tous les saignements de 63 %, comparativement à la prophylaxie par FVIII.

*Force de la preuve très faible*

## 5.3 Résultats d'innocuité

### **Étude HAVEN 3, sujets âgés de 12 ans et plus**

Sur les 150 sujets de l'étude HAVEN 3 ayant reçu une prophylaxie par l'émicizumab, 127 ont rapporté des événements indésirables (EI) soit 543 EI au total. Une description des EI les plus communs est présentée dans le tableau 5. L'EI le plus commun, une réaction au site d'injection, a été rapporté par 38 sujets. Le traitement par l'émicizumab d'un sujet a été interrompu en raison de plusieurs EI de faible intensité, lesquels ont été associés au traitement par l'investigateur. Aucun des EI graves rapportés n'a été considéré comme étant associé à l'émicizumab par l'investigateur. Les EI graves incluent; des saignements (quatre sujets), un problème cardiaque (un sujet), une infection (trois sujets), un problème musculosquelettique (trois sujets), un relâchement d'un appareil orthopédique (un sujet), un problème de nature psychiatrique (un sujet) et un traumatisme (un sujet). Un événement de néphrolithiase est survenu chez un sujet lorsque la dose a été augmentée à 3 mg/kg par semaine.

**Tableau 5 Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie par l'émicizumab, dans chacun des groupes de l'essai clinique**

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	GROUPE A (N = 36)	GROUPE B (N = 35)	GROUPE C* (N = 16)	GROUPE D (N = 63)	TOTAL (N = 150)
Exposition à l'émicizumab (n. de semaines), médiane (intervalle)	29,3 (17,3 - 49,1)	30,1 (6,1 - 50,1)	7,1 (0,1 - 26,1)	33,1 (18,0 - 48,1)	29,0 (0,1 - 50,1)
Nombre d'événements indésirables	143	145	19	236	543
Événement indésirable commun <sup>†</sup> , n (%)					
Réaction au site d'injection	9 (25)	7 (20)	2 (12)	20 (32)	38 (25)
Infection des voies respiratoires supérieures	4 (11)	4 (11)	0	8 (13)	16 (11)
Nasopharyngite	2 (6)	6 (17)	0	10 (16)	18 (12)
Arthralgie	7 (19)	6 (17)	1 (6)	14 (22)	28 (19)
Céphalée	3 (8)	4 (11)	1 (6)	8 (13)	16 (11)
Influenza	1 (3)	3 (9)	0	5 (8)	9 (6)
Nombre d'événements indésirables sévères	1	3	0	10	14
Événements indésirables nécessitant l'arrêt du traitement, n (%)	0	1 (3) <sup>‡</sup>	0	0	1 (1)

Abréviation : n : nombre

\* Données pour la période de prophylaxie par l'émicizumab seulement. Les sujets du groupe C ont eu l'opportunité de recevoir la prophylaxie par l'émicizumab après avoir participé à l'étude pendant au moins 24 semaines.

† Les événements indésirables sont ceux qui surviennent chez au moins 5 % des sujets qui ont reçu la prophylaxie par l'émicizumab.

‡ Un patient du groupe B a cessé le traitement à la suite de multiples événements indésirables de faible intensité (insomnie, alopecie, cauchemar, léthargie, prurit, céphalée, humeur dépressive) qui ont été considérés comme reliés au traitement par l'investigateur.

### Étude HAVEN 4 : patients âgés de 12 ans et plus qui présentent ou non des inhibiteurs

La majorité des EI rapportés dans de l'étude HAVEN 4 étaient de faible intensité et semblables à ceux rapportés dans les autres études HAVEN. Un seul événement indésirable sévère a été rapporté. Il s'agit d'une rhabdomyolyse non reliée au traitement. Aucun EI n'a mené à l'interruption du traitement.

**Tableau 6 Événements indésirables chez les sujets recevant la prophylaxie par l'émicizumab dans l'essai clinique HAVEN 4**

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	HAVEN 4 (N = 41)
Exposition à l'émicizumab (hebdomadaire)	Minimum de 24 semaines
Nombre (n) d'événements indésirables	148
Événements indésirables communs, n* (%)	
Nasopharyngite	11 (27)
Réaction au site d'injection	9 (22)
Arthralgie	8 (20)
Céphalée	5 (12)
Douleur aux extrémités	4 (10)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (7)
Nombre d'événements indésirables graves <sup>†</sup>	1
Événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement, n (%)	0 (0)

\* Les événements indésirables sont ceux qui surviennent chez au moins 5 % des sujets qui ont reçu la prophylaxie par l'émicizumab.

† L'événement indésirable sévère (rhabdomyolyse) a été jugé comme n'étant pas associé au traitement par l'investigateur.

## Compilations de toutes les données d'innocuité disponibles

Les données sur l'innocuité du traitement par l'émicizumab rapportées dans la monographie du produit ont été collectées au cours de quatre essais cliniques [Hoffmann-La Roche, 2019]. Les études ont été effectuées chez des adultes et des enfants qui présentent des inhibiteurs (HAVEN 1 et 2 respectivement) et chez des adultes et des adolescents qui ne présentent pas d'inhibiteur (HAVEN 3 et 4). Au total, 373 sujets ont reçu au moins une dose d'émicizumab pendant une durée médiane d'exposition de 34,1 semaines.

Un résumé des EI rapportés par au moins un pourcent des sujets des différentes études est présenté dans le tableau 7 ci-dessous.

**Tableau 7 Résumé des réactions indésirables au médicament signalées chez au moins 1 % des sujets dans les essais cliniques regroupés sur l'émicizumab**

ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	NOMBRE DE PATIENTS (n total = 373) n (%)
Réaction au point d'injection	77 (21)
Pyrexie	22 (6)
Céphalée	52 (14)
Diarrhée	19 (5)
Arthralgie	58 (16)
Myalgie	13 (4)

Source : monographie du produit [Hoffmann-La Roche, 2019].

Tel que rapporté dans l'avis d'évaluation de l'INESSS sur l'émicizumab pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital du facteur VIII) présentant des inhibiteurs du facteur VIII [INESSS, 2019], des événements thrombotiques ont été associés au traitement par l'émicizumab lorsque les sujets avaient reçu au moins une dose de complexe de prothrombine activé (aPCC). Aucun événement thrombotique n'a été rapporté chez les sujets qui n'ont pas reçu d'aPCC.

Moins de 5 % des sujets ayant participé aux études HAVEN 1 à 4 ont obtenu des résultats positifs au test de détection des anticorps contre l'émicizumab et moins de 1 % avaient un potentiel neutralisant. En effet, un patient pédiatrique de l'étude HAVEN 2 a développé, après cinq semaines de traitement, des anticorps contre l'émicizumab entraînant une perte d'efficacité et l'arrêt du traitement.

### Majorité des événements indésirables de faible intensité

Aucun événement de thrombose

*Force de la preuve faible*

## Perspective des experts

Les experts consultés notent que les EI mentionnés semblent mineurs et ne remettent pas en doute l'innocuité du produit. Par ailleurs, le risque de développement d'anticorps neutralisants contre l'émicizumab demeure présent, quoique faible, mais ne constitue pas un enjeu majeur pour les experts consultés. Certains d'entre eux ont ajouté qu'il existe un risque théorique que de fortes doses d'émicizumab puissent avoir un effet thrombotique chez certains patients qui ont une prédisposition génétique à la thrombose. Toutefois, aucune manifestation de ce risque théorique n'a à ce jour été observée.

## 5.4 Qualité de vie

Les sujets âgés de 18 ans et plus de l'étude HAVEN 3 ont rempli les questionnaires Haem-A-QoL et EQ-5D-5L au début de l'étude ainsi qu'après un suivi de 25 semaines. À la suite du traitement, on remarque une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie chez les sujets du groupe B qui ont reçu une prophylaxie par l'émicizumab à une dose de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines (tableau 8). De plus, la proportion de sujets qui rapportent une amélioration de leur qualité de vie dépassant le seuil de 7 points à la semaine 25 était plus élevée chez les sujets sous prophylaxie par l'émicizumab (groupe A : ■ % et groupe B : ■ %) que chez les sujets traités sur demande (groupe C : ■ %; résultats confidentiels fournis par le fabricant).

**Tableau 8 Résultats sur la qualité de vie de l'étude HAVEN 3**

	<b>GROUPE A</b> Prophylaxie émicizumab 1,5 mg/kg par semaine	<b>GROUPE B</b> Prophylaxie émicizumab 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines	<b>GROUPE C</b> Aucune prophylaxie
<b>Haem-A-QoL – Santé physique</b> (semaine 25)			
Nombre	34	29	13
Moyenne ajustée (risque relatif)	31,81 (12,51)	28,35 (15,97)	44,32 -
Valeur de p	p = 0,0891	p = 0,0349	-
<b>Haem-A-QoL – Total</b> (semaine 25)			
Nombre	34	29	13
Moyenne ajustée (risque relatif)	24,04 (5,91)	21,39 (8,56)	29,95 -
Valeur de p	p = 0,1269	p = 0,0317	-
<b>EQ-5D-5L Échelle visuelle analogue</b> (semaine 25)			
Nombre	34	29	14
Moyenne ajustée (risque relatif)	76,61 (-4,04)	81,72 (-9,15)	72,57 -
Valeur de p	p = 0,3402	p = 0,0373	-
<b>EQ-5D-5L index du score d'utilité</b> (semaine 25)			
Nombre	34	29	14
Moyenne ajustée (risque relatif)	0,76 (-0,13)	0,76 (-0,13)	0,63 -
Valeur de p	p = 0,0060	p = 0,0059	-

Les résultats du questionnaire EQ-5D-5L indiquent également une meilleure qualité de vie chez les sujets qui ont reçu la prophylaxie par l'émicizumab (tableau 8). Toutefois, cette amélioration est principalement le résultat d'une détérioration de la qualité de vie des sujets qui n'ont reçu aucune prophylaxie (traitement sur demande) plutôt que d'une augmentation de la qualité de vie des patients qui ont reçu la prophylactique par l'émicizumab [F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2018].

Les données sur la qualité de vie des sujets du groupe D et permettant une comparaison intra-patient entre le traitement en prophylaxie par FVIII et le traitement en prophylaxie par l'émicizumab ont été compilées par le fabricant, sans faire l'objet d'analyses (annexe C). Les données disponibles tirées des questionnaires EQ-5D et Haem-A-QoL ne permettent toutefois pas de confirmer une amélioration de la qualité de vie chez ces sujets, et ce, 25 semaines après le passage à la prophylaxie par l'émicizumab.

Les participants de l'étude HAVEN 4 ont obtenu une amélioration de leur score de qualité de vie [Pipe *et al.*, 2019] supérieure au seuil de sept points, indiquant que le régime posologique de 6,0 mg/kg toutes les quatre semaines semble avoir un impact positif sur la qualité de vie. Il est à noter que 73 % des sujets de cette étude étaient préalablement sous traitement en prophylaxie par FVIII et que 12 % des sujets présentaient des inhibiteurs de FVIII.

**Tableau 9 Résultats de l'étude HAVEN 4 relatifs à la qualité de vie**

<b>Haem-A-QoL – Santé physique</b> (semaine 25)	
Nombre	37
Moyenne ajustée	32,43
Différence niveau de base	-15,41
IC 95 %	-22,44; -7,83
<b>Haem-A-QoL – Total</b> (semaine 25)	
Nombre	37
Moyenne ajustée	26,32
Différence niveau de base	-13,62
IC 95 %	-18,36; -8,88

**L'impact de l'émicizumab sur la qualité de vie est modeste mais soutient une amélioration**

Le domaine de la santé physique du questionnaire Haem-A-QoL connaît la plus grande amélioration

*Force de la preuve très faible*

## 5.5 Produits comparables inscrits à la liste des produits du système du sang du Québec

Plusieurs options de traitement sont inscrites sur la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour les patients atteints d'hémophilie A. Tous les FVIII recombinants disponibles présentement sont administrés en injection par voie intraveineuse. Les produits Advate<sup>MC</sup>, Adynovate<sup>MC</sup>, Eloctate<sup>MC</sup>, Helixate<sup>MC</sup> FS, Kovaltry<sup>MC</sup>, Nuwiq<sup>MC</sup>, Xyntha<sup>MC</sup> (inclus Xyntha Solofuse<sup>MC</sup>) et Zonovate<sup>MC</sup> sont les comparateurs directs de l'émicizumab. 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<sup>MC</sup> FS, tous les FVIII mentionnés plus haut ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS dans le passé [INESSS, 2017a; INESSS, 2017b]. Puisque le produit Helixate<sup>MC</sup> n'est plus distribué au Canada<sup>10</sup> 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.

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<sup>MC</sup>, Kovaltry<sup>MC</sup>, Nuwiq<sup>MC</sup>, Xyntha<sup>MC</sup> et Zonovate<sup>MC</sup>) et de 25 UI/kg à 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours dans le cas des produits à longue actions (Adynovate<sup>MC</sup>, Eloctate<sup>MC</sup>). 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.

---

<sup>10</sup> Helixate<sup>MC</sup> FS n'est plus distribué par CSL Behring (communication écrite de CSL Behring Canada du 10 février 2017).

**Tableau 10 Description des comparateurs inscrits sur la *Liste des produits du système du sang du Québec***

Marque de commerce	Advate <sup>MC</sup>	Kovaltry <sup>MC</sup>	Nuwiq <sup>MC</sup>	Xyntha <sup>MC</sup>	Zonovate <sup>MC</sup>	Adynovate <sup>MC*</sup>	Eloctate <sup>MC*</sup>
<b>Ingrédient actif</b>	Octocog alfa	Octocog alfa	Simoctocog alfa	Moroctocog alfa	Turoctocog alfa	Rurioctocog alfa	Efmoroctocog alfa
<b>Posologie</b>	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, tous les 2 jrs. < 12 ans : 25-50 UI/kg, tous les 2 jrs. <b>Sur demande</b> 10-50 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 20-40 UI/kg, 2-3 fois/sem. < 12 ans : 20-50 UI/kg, 2-3 fois/sem. <b>Sur demande</b> 10-30 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2 jrs. < 12 ans : 30-40 UI/kg, tous les 2-3 jrs. <b>Sur demande</b> 10-50 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. < 12 ans : 25-35 UI/kg, 3 fois/sem. <b>Sur demande</b> 10-50 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 20-50 UI/kg, tous les 2-3 jrs. < 12 ans : 25-60 UI/kg, tous les 2-3 jrs. <b>Sur demande</b> 10-50 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 40-50 UI/kg, 2 fois/sem. < 12 ans : 40-60 UI/kg, 2 fois/ sem. <b>Sur demande</b> 10-60 UI/kg	<b>Prophylaxie</b> ≥ 12 ans : 25-65 UI/kg, tous les 3-5 jrs. < 12 ans : 25-80 UI/kg, tous les 3-5 jrs. <b>Sur demande</b> 20-50 UI/kg
<b>Indications reconnues par Santé Canada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la prophylaxie systématique pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A (hémophilie classique);</li> <li>la prévention et la maîtrise des épisodes hémorragiques chez les personnes atteintes d'hémophilie A;</li> <li>la prise en charge périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>traitement systématique pour la prévention ou la réduction de la fréquence des hémorragies</li> <li>maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques</li> <li>gestion périopératoire (prophylaxie chirurgicale).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nuwiq<sup>MC</sup> est indiqué pour le traitement et la prophylaxie des hémorragies chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).</li> <li>Nuwiq<sup>MC</sup> est également indiqué pour le traitement périopératoire des patients atteints d'hémophilie A.</li> </ul>	Le facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) Xyntha est indiqué pour le traitement et la prévention des hémorragies et pour la prophylaxie régulière ou périopératoire chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	<ul style="list-style-type: none"> <li>le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques,</li> <li>la prise en charge périopératoire,</li> <li>la prophylaxie régulière afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la maîtrise et la prévention des épisodes hémorragiques;</li> <li>la prophylaxie visant à prévenir ou à réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;</li> <li>la prise en charge périopératoire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;</li> <li>le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques;</li> <li>la prophylaxie périopératoire.</li> </ul>

Sources : Advate<sup>MC</sup> [Shire Pharma Canada, 2019]; Adynovate [Shire Pharma Canada, 2018]; Eloctate<sup>MC</sup> [Bioverativ Canada, 2017]; Kovaltry<sup>MC</sup> [Bayer, 2019]; Nuwiq<sup>MC</sup> [Octapharma Canada, 2018]; Xyntha<sup>MC</sup> [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate<sup>MC</sup> [Novo Nordisk Canada, 2017].

Abréviations : jrs : jours; kg : kilogramme; sem. : semaine; UI : unités internationales.

\* Produit à demi-vie prolongée (longue action)

### 5.5.1 Posologies et administration des comparateurs

Tous les comparateurs sont des FVIII recombinants administrés par voie intraveineuse. De plus, les comparateurs ont des indications reconnues par Santé Canada très similaires (tableau 10). Les posologies des différents comparateurs présentent également plusieurs similitudes. En effet, chez les individus de 12 ans et plus, les posologies de prophylaxie recommandées, selon le comparateur, sont de 20 UI/kg à 50 UI/kg tous les 2 à 3 jours dans le cas des FVIII à action standard (Advate<sup>MC</sup>, Kovaltry<sup>MC</sup>, Nuwiq<sup>MC</sup>, Xyntha<sup>MC</sup> et Zonovate<sup>MC</sup>) et de 25 UI/kg à 65 UI/kg tous les 3 à 5 jours dans le cas des produits à longues actions (Adynovate<sup>MC</sup> et Eloctate<sup>MC</sup>).

### 5.5.2 Efficacité hémostatique

Les patients 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 aux résultats obtenus par un traitement sur demande (tableau 11). Le TSA médian de l'émicizumab en prophylaxie était de 0,0 à 1,6 dans tous les groupes à l'étude.

**Tableau 11 Efficacité clinique des comparateurs inscrits sur la Liste des produits du système du sang du Québec**

Marque de commerce	TSA médian en prophylaxie	Réduction* (%) vs sur demande	T <sub>1/2</sub> , moyenne en heures (ET)			
			0-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	≥18 ans
Demi-vie standard (action standard)						
Advate <sup>MC</sup>	1,0	97,7*	8,67 <sup>†</sup> (1,43) 10,22 <sup>‡</sup> (2,72)		12,00 <sup>§</sup> (2,92)	12,96 <sup>  </sup> (4,02)
Kovaltry <sup>MC</sup>	1,97 <sup>¶</sup>	96,7 <sup>¶</sup>	11,8 (3,19 <sup>**</sup> )	11,9 (1,98 <sup>**</sup> )	13,4 (3,48 <sup>**</sup> )	
Nuwiq <sup>MC</sup>	0,9	N.D.	11,91 (5,36)	13,08 (2,59)	17,05 (11,23)	
Xyntha <sup>MC</sup>	1,9	N.D.	N.D.	N.D.	11,8 (6,2)	
Zonovate <sup>MC</sup>	1,7	N.D.	7,65 (1,84)	8,02 (1,89)	11,96 (9,28)	
Demi-vie prolongée (longue action)						
Adynovate <sup>MC</sup>	1,9	95,4*	12,4 (1,67)		15,06 (4,08)	16,39 (5,28)
Eloctate <sup>MC</sup>	1,60	95,2	12,3 (N.D.)	13,5 (N.D.)	16,0 (N.D.)	19,0 (N.D.)

Sources : Advate<sup>MC</sup> [Shire Pharma Canada, 2019]; Adynovate<sup>MC</sup> [Shire Pharma Canada, 2018]; Eloctate<sup>MC</sup> [Bioverativ Canada, 2017]; Kovaltry<sup>MC</sup> [Bayer, 2019]; Nuwiq<sup>MC</sup> [Octapharma Canada, 2018]; Xyntha<sup>MC</sup> [Pfizer Canada, 2016]; Zonovate<sup>MC</sup> [Novo Nordisk Canada, 2017].

Abréviations : ET : écart-type; N.D. : non disponible; T<sub>1/2</sub> : temps de demi-vie; TSA : taux de saignement annualisé; vs : versus.

\*Valeur calculée par l'INESSS d'après les valeurs présentées dans la monographie de chacun des produits.

† Valeur mesurée chez les individus de 1 mois à moins de 2 ans.

‡ Valeur mesurée chez les individus de 2 ans à 11 ans.

§ Valeur mesurée chez les individus de 12 à 15 ans.

|| Valeur mesurée chez les individus de plus de 16 ans.

¶ Valeur mesurée chez les adolescents et adultes de plus de 12 ans.

\*\* La valeur de l'écart-type a été calculée par l'INESSS à l'aide de la moyenne et du coefficient de variation fournis dans la monographie du produit.

**Taux de saignements annuel médian de 0,9 à 1,97  
pour les comparateurs évalués**

## 6. APPRÉCIATION DE LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### 6.1 Efficacité hémostatique

Les régimes posologiques de l'émicizumab en prophylaxie utilisées lors de l'étude HAVEN 3 ont montré une réduction des saignements annuels de plus de 96 %, comparativement au taux obtenu dans le groupe traité sur demande. Toutefois, puisque la grande majorité des patients atteints d'hémophilie A sévère du Québec sont traités en prophylaxie, il aurait été opportun que l'efficacité hémostatique de l'émicizumab soit directement comparée à celle de la prophylaxie par FVIII plutôt qu'à celle du traitement sur demande. En l'absence d'une telle comparaison, il est néanmoins possible d'utiliser les données intra-patients compilées au sein du groupe D. Chez ces patients, la réduction du taux de saignements traités annualisé obtenu en comparant la prophylaxie par l'émicizumab (1,5 mg/kg par semaine) à la prophylaxie par FVIII est de 68 %. De plus, le pourcentage de participants n'ayant éprouvé aucun saignement traité est passé de 40 % sous prophylaxie par FVIII à 54 % avec l'émicizumab. Cependant, certains experts ont soulevé le fait que les taux annualisés de saignements observés durant la thérapie par FVIII rapportés dans l'étude sont beaucoup plus élevés que ceux obtenus en contexte réel de soin au Québec, ce qui pourrait limiter la portée de l'analyse pour les patients québécois. Par ailleurs, une comparaison indirecte entre les résultats obtenus durant l'étude HAVEN 3 et les études respectives de chacun des FVIII présentement à la *Liste* suggère que les taux de saignements annualisés médians associés à l'émicizumab (de 0,6 à 1,6) sont comparables à ceux associés aux comparateurs (de 0,9 à 1,97). Il est d'ailleurs important de noter que la majorité des saignements perthérapeutiques chez les patients traités par l'émicizumab en prophylaxie ont été traités par une ou plusieurs perfusions de FVIII à des doses allant jusqu'à 150 UI/kg. Le FVIII résiduel pourrait offrir une protection additionnelle et ainsi affecter l'efficacité de l'émicizumab.

Les données tirées l'étude HAVEN 4 indiquent que la dose de 6,0 mg/kg d'émicizumab, administrée toutes les quatre semaines, permet également de réduire le nombre de saignements, comparativement à l'absence de prophylaxie. Toutefois une hausse non significative des taux annualisés de saignements a été observée. Il est important de mentionner que l'absence de randomisation dans le groupe D de l'étude HAVEN 3 et dans l'étude HAVEN 4 constitue une limite importante de ces études. De plus, les données utilisées pour l'estimation du taux de saignements annuel sous prophylaxie par FVIII sont également une source significative de biais, puisqu'elles proviennent de la partie non interventionnelle de l'étude.

Malgré la courte durée de la période d'observation (24 semaines), la présence de biais et la faible qualité de la preuve, il semble que le traitement en prophylaxie par l'émicizumab, administré chaque semaine ou toutes les deux semaines, soit efficace pour réduire le nombre de saignements spontanés, comparativement à l'absence de prophylaxie. Bien que le taux de saignements annualisé observé soit relativement comparable, le devis des études et le faible niveau de preuve ne permet pas de conclure que l'émicizumab est non inférieur à la prophylaxie par FVIII. En utilisant les résultats des bras randomisés d'HAVEN 3, une étude de méta-analyse en réseau réalisée par le fabricant a avancé

que la prophylaxie par l'émicizumab pour réduire la fréquence de saignements de plus de 60 % par rapport à la prophylaxie par FVIII [Reyes *et al.*, 2019]. Toutefois, le faible nombre d'études incluses dans cette analyse, la grande variabilité des résultats ainsi que le risque important de biais viennent limiter la portée des conclusions rapportées. En ce qui concerne la posologie de 6,0 mg/kg toutes les quatre semaines, son efficacité a été appréciée par les experts consultés, mais celle-ci ne serait pas privilégiée puisque de légers doutes persistent quant à son équivalence par rapport aux autres posologies offertes. De plus, les formats dans lesquels l'émicizumab est présentement disponible ne sont pas adaptés à cette posologie, ce qui pourrait entraîner des pertes importantes de produit. Certains experts ont également exprimé des craintes quant à la possibilité que certains patients oublient des doses.

## 6.2 Innocuité

Au total, 373 sujets ont reçu au moins une dose d'émicizumab pendant une durée médiane d'exposition de 34,1 semaines. La majorité des EI rapportés étaient de faible intensité.

Des risques de thrombose ont été identifiés lorsqu'un aPCC était utilisé durant la prophylaxie par l'émicizumab. Toutefois, aucun événement de thrombose n'a été rapporté lors de la prise de FVIII recombinant durant ce même traitement. Le développement d'anticorps neutralisant contre l'émicizumab demeure une préoccupation, ceux-ci ayant été observés chez quatre participants pédiatriques de l'étude HAVEN 2, ce qui représente moins d'un pourcent de tous les participants aux études HAVEN. Aucun anticorps neutralisant contre l'émicizumab n'a été détecté lors des études HAVEN 3 et 4. Bien qu'aucune donnée à long terme ne soit disponible, l'émicizumab a été jugé sécuritaire à la lumière des études répertoriées (qualité de la preuve faible).

Un rapport récent des décès survenus pendant un traitement par l'émicizumab indique qu'au total, 13 décès ont été rapportés, y compris 7 décès depuis l'approbation par la FDA en 2018<sup>11</sup>. Aucun lien direct entre les décès postcommercialisation et la prise d'émicizumab n'a toutefois été établi.

## 6.3 Impact sur la qualité de vie

Malgré le fait que les scores de qualité de vie rapportés par les hémophiles de type A du Québec soient comparables à ceux de la population en générale [St-Louis *et al.*, 2016], des gains en termes de qualité de vie pourraient être obtenus par l'ajout d'émicizumab à l'offre de service par son administration sous-cutanée et moins fréquente. En effet, selon les experts consultés, l'administration par voie sous-cutanée est plus facile à réaliser par l'utilisateur et moins douloureuse. Par ailleurs, certains experts consultés par l'INESSS ainsi que certains patients (d'après leurs réponses à un questionnaire rempli lors de

---

<sup>11</sup> Site Web américain de l'émicizumab, disponible à : <https://www.emicizumabinfo.com/content/dam/gene/emicizumabinfo/hcp/pdfs/fatalities.pdf>.

l'étude HAVEN 3 et à un questionnaire de la SCH) ont rapporté une grande satisfaction concernant l'émicizumab.

## **6.4 Impact sur le système de santé**

Malgré l'efficacité de l'émicizumab à réduire le nombre de saignements spontanés rapportée dans les études HAVEN, des saignements perthérapeutiques sont à prévoir durant la prophylaxie. Ces saignements nécessitent un traitement sur demande à l'aide de FVIII de remplacement, administré par voie intraveineuse. Durant un traitement en prophylaxie par l'émicizumab, il est donc nécessaire que les patients qui souhaitent demeurer autonomes dans leur gestion de l'hémophilie A aient également en leur possession des produits de FVIII afin d'assurer une intervention rapide en cas de saignement. Dans le cas où un patient n'aurait pas accès aux doses de FVIII nécessaires, les saignements perthérapeutiques pourraient nécessiter une visite à la clinique ou encore au service des urgences. Une augmentation du nombre d'actes d'administration de FVIII par les professionnels de la santé pourrait survenir à la suite de l'introduction à grande échelle de la prophylaxie par l'émicizumab. Les FVIII de remplacement seraient également requis lors d'interventions chirurgicales, puisque l'émicizumab ne permet pas d'atteindre les niveaux recommandés de protection hémostatique. En effet, alors qu'il est estimé par certains experts consultés que la prophylaxie par l'émicizumab correspond à des taux de FVIII de 15 % à 20 %, la WFH recommande des taux préopératoires d'au moins 50 % lors de chirurgies mineures et 80 % lors de chirurgies majeures.

L'utilisation de l'émicizumab pourrait également avoir un impact sur le développement d'anticorps contre le FVIII, en particulier chez les enfants. En effet, l'âge auquel les premiers traitements par FVIII de remplacement sont administrés ainsi que la fréquence et les doses de ceux-ci auront une influence sur le développement d'inhibiteurs du FVIII. Il apparaît alors nécessaire de porter une attention particulière à l'introduction des FVIII dans le plan de traitement des enfants sous prophylaxie par l'émicizumab. L'équipe de soins devrait alors prévoir une stratégie d'introduction appropriée, en fonction de chaque jeune patient.

## **6.5 Impact sur le patient et ses proches**

Bien que la prophylaxie actuelle par FVIII de remplacement soit très efficace et permette un bon contrôle des saignements, elle impose un fardeau considérable à beaucoup de patients et à leurs proches. Chez certains d'entre eux, l'atteinte de la fréquence optimale des injections comporte des défis de faisabilité qui peuvent mener à une réduction de l'adhésion au plan de traitement. C'est le cas notamment chez plusieurs enfants chez lesquels l'accès veineux est difficile. L'installation d'un accès veineux central en permanence permet alors de faciliter les administrations fréquentes de FVIII de remplacement, mais augmente les risques d'infection et de thrombose. Selon la SCH, une meilleure adhésion aux traitements pourrait entraîner une efficacité supérieure de la prophylaxie actuelle.

Dans la population adulte, l'injection par voie intraveineuse peut également s'avérer douloureuse et ardue. Dans certains cas, le patient ou le proche aidant choisira de reporter l'injection ou encore de se présenter à une clinique pour obtenir l'aide d'un professionnel de la santé. Par ailleurs, dans le cas où l'émicizumab deviendrait le traitement privilégié pour une majorité de patients atteints d'hémophilie A, la familiarité des patients avec les injections par voie intraveineuse pourrait être affectée et un certain nombre d'entre eux pourraient préférer faire appel à un professionnel de la santé pour chacune de leurs injections en cas de saignement perthérapeutique.

## 6.6 Perspective des experts

Les experts consultés reconnaissent l'efficacité de l'émicizumab pour la prévention des épisodes de saignement chez les patients atteints d'hémophilie A qui ne présentent aucun inhibiteur du FVIII. En outre, l'émicizumab a été considéré, par certains experts, comme étant probablement au moins aussi efficace que ses comparateurs, soit les FVIII de remplacement. La commodité associée à l'administration par voie sous-cutanée de l'émicizumab à des fréquences allant d'une fois par semaine à une fois toutes les quatre semaines, par opposition à plusieurs injections intraveineuses hebdomadaires, a toutefois le potentiel de réduire le fardeau thérapeutique de l'hémophilie A sévère.

Toutefois, certains experts rappellent qu'advenant son introduction dans la gamme des produits offerts, l'émicizumab ne pourrait pas remplacer totalement les FVIII, particulièrement en cas de saignements perthérapeutiques et lors de la gestion périopératoire. De plus, les experts soulignent que l'émicizumab ne permet pas de synchroniser l'administration des doses avec les activités jugées plus à risque, ce qui est le cas des FVIII présentement. Ces derniers permettent en effet l'obtention de taux de FVIII plasmatique supérieurs à celui conférés par l'émicizumab, ce qui représente une protection additionnelle. Une attention particulière devra également être portée à l'introduction des FVIII chez les enfants qui reçoivent un traitement par l'émicizumab. En effet, bien que chez certains jeunes patients, un traitement sur demande par FVIII ne soit pas requis, un protocole d'introduction devrait tout de même être mis en place pour limiter les risques de développer des inhibiteurs contre les FVIII de remplacement, lesquels s'accroissent lorsque l'introduction est tardive.

Puisqu'il s'agit d'un nouveau produit sur lequel la quantité de données disponibles est limitée, certains experts soulignent l'importance d'obtenir des données cliniques sur l'efficacité et l'innocuité de l'émicizumab pour en assurer un suivi. À cette fin, la participation des centres d'hémophilie du Québec est suggérée puisque ceux-ci ont déjà des protocoles de suivis mis en place pour leurs patients.

## 7. DÉCISIONS D'AUTRES AGENCES RÉGLEMENTAIRES

Au Royaume-Uni, le National Health Service (NHS) a récemment approuvé le financement de l'émicizumab destiné à la population atteinte d'hémophilie A sévère et ne présentant pas d'inhibiteur sur la base de preuves cliniques [NHS England, 2019]. Les décisions rendues au Canada (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé ou ACMTS), en France (Haute Autorité de Santé ou HAS) et en Australie (Medical Service Advisory Committee ou MSAC) sont attendues prochainement. Aux États-Unis, les soins pour traiter l'hémophilie A, y compris les facteurs de coagulation, sont couverts par Medicare et Medicaid. Au moment de rédiger le présent avis, Hemlibra<sup>MC</sup> est classé dans cette catégorie aux fins de remboursement<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Genentech Inc. Reimbursement [site Web]. Disponible à : <https://www.genentech-access.com/hcp/brands/hemlibra/learn-about-our-services/reimbursement.html> (consulté le 2 août 2019).

## 8. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

### Délibérations sur l'émicizumab

Les membres du Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique d'Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) n'est pas démontrée dans la prophylaxie de routine pour prévenir les hémorragies ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII.

### Motifs de la position unanime

Les membres du Comité ont reconnu l'importance du fardeau associé à la prise en charge de la maladie. Ils ont également reconnu que l'administration par voie sous-cutanée et la fréquence réduite des injections représentent des avantages significatifs. Néanmoins, après un examen minutieux de l'ensemble de la preuve, les constats suivants sont établis :

- Le traitement actuellement offert aux patients atteints d'hémophilie A sévère (sans inhibiteur du FVIII), soit la prophylaxie par FVIII de remplacement, est efficace et sécuritaire. Les études disponibles ne permettent pas de garantir, advenant la distribution de l'émicizumab pour l'indication proposée, que les patients québécois auront accès à une thérapie non inférieure à celles qui sont actuellement disponibles.
- L'absence de traitement comparateur pertinent au contexte québécois (FVIII en prophylaxie) dans les volets de l'étude où les sujets sont répartis de façon aléatoire dans les groupes ainsi que le faible nombre de sujets rendent difficile l'arbitrage entre les avantages et les risques potentiels difficiles. Les données disponibles, à haut risque de biais, ne tiennent pas compte de tous les facteurs confusionnels potentiels. Les plans d'étude proposés auraient pu être considérés comme acceptables dans le contexte d'une atteinte ou d'une maladie dont la prévalence est nettement inférieure ou de besoins non comblés très importants.
- L'émicizumab ne reproduit que partiellement l'activité coagulante du FVIII.
- L'injection de facteurs VIII demeurera nécessaire et exigera de pondérer, de façon journalière, les risques et bénéfices du recours à l'un ou l'autre des produits. Par ailleurs, la familiarité des patients avec les injections par voie intraveineuse pourrait être affectée, ce qui rend difficile l'évaluation des répercussions à long terme sur les patients et sur l'organisation des soins.
- L'incertitude associée au risque de développer des anticorps contre le produit ainsi que l'importance sur le plan clinique de ceux-ci à moyen et à long terme demeurent une préoccupation.
- Globalement, l'innocuité de l'émicizumab semble acceptable et ses effets indésirables sont considérés comme mineurs.

- Considérant que l'émicizumab représente une option thérapeutique aux FVIII de remplacement, dont l'usage historique témoigne de leur efficacité et de leur innocuité, en vertu du principe de non-malfaisance, les membres du Comité jugent primordial que la décision soit fondée sur des données probantes plus robustes, qui témoignent de la non-infériorité de ce produit.

### **Recommandation de l'INESSS sur l'émicizumab**

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande de ne pas offrir Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) comme option de traitement pour les patients atteints d'hémophilie A ne présentant pas d'inhibiteurs du facteur VIII (FVIII). Davantage de données sont requises pour soutenir l'appréciation de la valeur thérapeutique dans l'indication proposée.

## 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>.
- Bayer. Monographie de produit : Kovaltry®. Facteur antihémophilique (recombinant) avec un adaptateur pour flacon. Mississauga, ON : Bayer Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00052224.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052224.PDF).
- Bioverativ Canada. Monographie de produit : Eloctate®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga, ON : Bioverativ Canada Inc.; 2017. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00041936.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041936.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.
- F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BH30071 (HAVEN 3) – A randomized, multicenter, open-label, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors. Report No.1082237. 2018.
- 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.
- Hoffmann-La Roche. Monographie : Hemlibra® - émicizumab injectable. Mississauga, ON : Hoffmann-La Roche Limitée; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00052102.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052102.PDF).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Hemlibra<sup>MC</sup> (émicizumab) – Hémophilie A avec inhibiteurs du facteur VIII. Avis d'introduction à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Rapport rédigé par Simon Bélanger et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Avril\\_2019/INESSS\\_Avis\\_Hemlibra.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Avril_2019/INESSS_Avis_Hemlibra.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Évaluation de 10 produits sanguins stables pour la mise à jour de la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Juillet\\_2017/INESSS-Produits\\_sanguins\\_stables-20170711.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Juillet_2017/INESSS-Produits_sanguins_stables-20170711.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Kovaltry<sup>MC</sup> – Facteur antihémophilique (recombinant). Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits\\_sanguins/Novembre\\_2017/INESSS\\_Kovaltry\\_20171114.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Produits_sanguins/Novembre_2017/INESSS_Kovaltry_20171114.pdf).
- Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379(9):811-22.

- NHS England. Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages). Londres, Angleterre : NHS England; 2019. Disponible à : <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>.
- Novo Nordisk Canada. Monographie de produit : Zonovate®. Facteur antihémophilique recombinant au domaine B tronqué. Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2017. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00039468.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00039468.PDF).
- Octapharma Canada. Monographie de produit : Nuwiq®. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00050488.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00050488.PDF).
- Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377(9):809-18.
- Pfizer Canada. Monographie de produit : Xyntha<sup>MD</sup> et Xyntha<sup>MD</sup> Solofuse<sup>MC</sup>. Facteur antihémophilique recombinant (BDDrFVIII) pour injection intraveineuse. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2016. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00035010.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035010.PDF).
- Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019;6(6):e295-e305.
- Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: Network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019 [Epub ahead of print].
- 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.
- Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv* 2017;1(22):1891-9.
- Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374(21):2044-53.
- Shire Pharma Canada. Monographie : Advate<sup>MC</sup>. Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2019. Disponible à : <https://www.shirecanada.com/-/media/shire/shireglobal/shirecanada/pdf/files/product%20information/advate-pm-fr.pdf>.
- Shire Pharma Canada. Monographie de produit : Adynovate<sup>MC</sup>. Facteur antihémophilique (recombinant) pégylé. Toronto, ON : Shire Pharma Canada ULC; 2018. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00048893.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048893.PDF).
- 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.

St-Louis J, Urajnik DJ, Ménard F, Cloutier S, Klaassen RJ, Ritchie B, et al. Generic and disease-specific quality of life among youth and young men with Hemophilia in Canada. BMC Hematol 2016;16:13.

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://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.

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

**Québec** 

### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

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

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

