

# AVIS

## Eloctate<sup>MC</sup> – Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

Transmission au ministre : 12 mai 2017

Publication officielle : 11 juillet 2017

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

# ELOCTATE<sup>MC</sup> – FACTEUR ANTIHÉMOPHILIQUE (RECOMBINANT ET DÉPOURVU DU DOMAINE B), PROTÉINE DE FUSION Fc

Avis d'évaluation publié le 11 juillet 2017

## SOMMAIRE

L'hémophilie A est une maladie récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital du facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations et aux tissus mous.

Eloctate<sup>MC</sup> (facteur antihémophilique [recombinant et dépourvu du domaine B], protéine de fusion Fc) est indiqué chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;
- la prophylaxie périopératoire.

L'innocuité et l'efficacité d'Eloctate<sup>MC</sup> chez des sujets précédemment traités ont été évaluées dans deux études cliniques (A-LONG et Kids A-LONG) et dans une étude de prolongation (ASPIRE), et elles n'ont pas été établies chez des patients non traités précédemment.

### Effacité

- Le taux annualisé médian de saignements était de 1,6 pour les patients âgés de 12 ans et plus recevant la prophylaxie individualisée, alors qu'il était de 3,6 chez ceux ayant reçu un traitement hebdomadaire et de 33,6 chez ceux ayant reçu un traitement sur demande.
- Le taux annualisé médian de saignements était de 0,0 chez les enfants de moins de 6 ans et de 2,01 chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans recevant le traitement prophylactique individualisé.
- Chez la majorité des sujets utilisant Eloctate<sup>MC</sup>, la fréquence de perfusion de facteur VIII a été réduite comparativement à celle au cours de la période précédant l'étude mais la dose hebdomadaire est demeurée similaire.
- Lors des études A-LONG et Kids A-LONG, 97,8 % et 93,0 % des épisodes hémorragiques ont été résolus par l'administration de deux perfusions ou moins d'Eloctate<sup>MC</sup>.

### Innocuité

Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-facteur VIII neutralisant et aucun effet indésirable grave lié au traitement, incluant l'hypersensibilité et les événements thrombotiques, n'a été rapporté. Cependant, la formation d'inhibiteurs de facteur VIII a été observée chez certains patients après la commercialisation du produit.

### Recommandations des organisations d'intérêt

Le traitement prophylactique utilisant de préférence les produits de facteur VIII recombinants est recommandé pour les individus atteints d'hémophilie A grave, notamment, avant de débiter des activités à risque élevé de blessure et avant d'effectuer des procédures diagnostiques invasives.

## 1 INFORMATION GÉNÉRALE

**Nom commercial du produit :** Eloctate<sup>MC</sup>

**Nom du demandeur/fabricant :** Biogen Canada inc.

**Dénomination commune; forme et teneur :** Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc (efmoroctocog alfa); poudre lyophilisée pour solution injectable (250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000 et 3 000 UI/flacon).

**Date initiale de l'avis de conformité de Santé Canada :** 22 août 2014

**Date du dernier avis de conformité de Santé Canada :** 8 juillet 2016

**Identification numérique de drogue (DIN) :** 250 UI : 02430290, 500 UI : 02430304, 750 UI : 02430312, 1 000 UI : 02430320, 1 500 UI : 02430339, 2 000 UI : 02430347, 3 000 UI : 02430355.

**Date de commercialisation du produit au Canada :** 15 janvier 2016

### Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information déposée par le fabricant ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les indications approuvées par Santé Canada et les données disponibles au moment de l'évaluation réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS).

# 1 DESCRIPTION DU PRODUIT SANGUIN

## 1.1 Composition du produit

Eloctate<sup>MC</sup> se présente sous forme de poudre apyrogène stérile et exempte d'agent de conservation. Ce produit se présente dans des flacons à usage unique dont le contenu nominal est de 250 UI, 500 UI, 750 UI, 1 000 UI, 1 500 UI, 2 000 UI et 3 000 UI (unités internationales). Chaque boîte contient :

- un flacon d'Eloctate<sup>MC</sup> munie d'un bouchon et d'une capsule amovible,
- 3 ml de diluant (eau stérile pour préparations injectables) dans une seringue préremplie dotée d'une butée de piston et d'un capuchon détachable et un adaptateur stérile pour faciliter la reconstitution,
- une boîte contenant une tubulure de perfusion, deux tampons imbibés d'alcool, un tampon de gaze et deux pansements [Biogen Canada, 2016].

Le matériel contenu dans la boîte n'est pas certifié sans latex<sup>1</sup>.

Une fois reconstitué avec le diluant fourni, le produit contient le facteur VIII recombinant et cinq excipients. La teneur des excipients du produit est présentée dans le tableau 1.

**Tableau 1 Teneur des excipients après reconstitution d'Eloctate<sup>MC</sup> avec 3 ml d'eau pour préparations injectables**

STABILISANTS ET EXCIPIENTS	TENEUR APRÈS RECONSTITUTION*
L-histidine	■
Saccharose	■
Polysorbate 20	■
Chlorure de calcium dihydraté	■
Chlorure de sodium	■

Source : Communication interne par Biogen Canada (30 mars 2017).

Abréviations : p/v : poids/volume; UI : unités internationales.

\* Les données présentées ne tiennent pas compte du format du produit.

## 1.2 Origine du produit

Eloctate<sup>MC</sup> est produit en appliquant la technologie de l'ADN recombinant à une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Il en résulte l'expression du facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc (rFVIII<sub>1-2</sub>) dans un milieu de culture cellulaire particulier ne contenant aucune protéine d'origine animale ou humaine. Par la suite, Eloctate<sup>MC</sup> est purifié en recourant à une série de techniques chromatographiques n'exigeant pas l'emploi d'un anticorps monoclonal. Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de purification et de formulation [Biogen Canada, 2016].

<sup>1</sup> Communication interne par Biogen Canada (23 mars 2017).

## 2 INDICATION

### 2.1 Indication

Eloctate<sup>MC</sup> est indiqué « chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) pour :

- la prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;
- le traitement et la prévention des saignements;
- la prophylaxie périopératoire.

Eloctate<sup>MC</sup> n'est pas indiqué chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand car il ne contient pas le facteur von Willebrand.

L'innocuité et l'efficacité d'Eloctate<sup>MC</sup> chez des patients non traités auparavant n'ont pas été établies [Biogen Canada, 2016]. »

#### Populations particulières

##### Pédiatrie (< 18 ans)

Eloctate<sup>MC</sup> est indiqué chez les enfants atteints d'hémophilie A. Aucun ajustement de dose n'a été requis lors d'une étude clinique regroupant 13 adolescents (12 ans à 17 ans) traités auparavant. Une clairance plus élevée d'Eloctate<sup>MC</sup> et une demi-vie plus courte ont été observées chez les sujets de moins de 12 ans (n = 71). Ainsi, ces derniers pourraient avoir besoin de doses plus fréquentes ou plus élevées [Biogen Canada, 2016].

##### Femmes enceintes

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant la grossesse. Eloctate<sup>MC</sup> ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère en justifient les risques possibles pour le fœtus [Biogen Canada, 2016].

##### Femmes qui allaitent

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation d'un produit à base de facteur VIII pendant l'allaitement. Eloctate<sup>MC</sup> ne doit être administré aux femmes qui allaitent que s'il est cliniquement indiqué [Biogen Canada, 2016].

##### Gériatrie

Les études cliniques ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour qu'une comparaison de leur réponse au traitement soit faite avec les patients plus jeunes. La posologie doit être individualisée [Biogen Canada, 2016].

### 2.2 Contre-indications et mises en garde

Eloctate<sup>MC</sup> est contre-indiqué chez les personnes ayant présenté des réactions d'hypersensibilité graves, notamment une anaphylaxie, lors de l'exposition au produit ou à l'un de ses composants [Biogen Canada, 2016].

### 2.3 Portrait clinique

L'hémophilie A est une maladie génétique récessive liée au chromosome X caractérisée par un déficit congénital en facteur VIII de coagulation. Ce déficit se traduit par un temps de coagulation prolongé menant à de fréquents épisodes de saignements aux articulations

(hémarthroses) et aux tissus mous [Duan *et al.*, 2014]. On parle d'hémophilie grave lorsque le taux de facteur VIII est inférieur à 1 % (50 % des cas), modérée s'il se trouve entre 1 % et 5 % (10 % à 20 % des cas) ou mineure s'il se trouve entre 6 % et 30 % (30 % à 40 % des cas). L'hémophilie touche essentiellement les garçons. Un garçon sur 5 000 est atteint d'hémophilie A dans le monde. La prévalence varie de 1 sur 18 000 à 1 sur 7 000 personnes de sexe masculin selon les pays<sup>2</sup>.

Dans le plasma humain, le facteur VIII est lié de façon non covalente à une protéine porteuse, le facteur de von Willebrand (FvW) [Pipe *et al.*, 2016]. Le FvW permet de stabiliser le facteur VIII et de le protéger de la protéolyse pour ainsi augmenter sa durée de vie en circulation [Terraube *et al.*, 2010]. Le facteur VIII a une demi-vie d'une heure comparativement à 12 heures lorsque 95 % du facteur VIII est lié au FvW [Oldenburg et Albert, 2014].

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A grave inclut le traitement sur demande des épisodes de saignements et la prophylaxie au moyen de facteur VIII de remplacement pour prévenir les saignements et préserver une fonction musculosquelettique normale [Srivastava *et al.*, 2013].

Diverses stratégies ont été développées pour accroître la durée d'action des facteurs de coagulation de remplacement, dont le facteur VIII (tableau 16, section 9). Ces stratégies incluent la pégylation (liaison covalente à un réactif de polyéthylène glycol) et la fusion avec le fragment Fc des immunoglobulines [Laffan, 2016]. Par ailleurs, pour certains produits de facteur VIII recombinants, la quantité de protéine recombinante produite a été améliorée par l'élimination du domaine B<sup>3</sup>, et ce, sans altérer leurs fonctions *in vivo* [Kessler *et al.*, 2005].

#### 2.4 Avis des agences réglementaires

Au tableau 2 sont présentées les positions des différentes agences réglementaires en ce qui a trait à l'homologation d'Eloctate<sup>MC</sup>.

---

<sup>2</sup> Orphanet, accessible à : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Hemophilie-FRfrPub646.pdf> (consulté le 11 janvier 2017).

<sup>3</sup> *In vivo*, le domaine B est clivé au cours de l'activation du facteur VIII en facteur VIIIa [Pipe, 2009].

**Tableau 2 Positions des agences réglementaires au Canada, aux États-Unis et en Europe**

AGENCES RÉGLEMENTAIRES (DATE D'APPROBATION INITIALE)	INDICATIONS ACTUELLES
Santé Canada (22 août 2014) <sup>*</sup>	Chez les adultes et les enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prophylaxie de routine, afin de prévenir les épisodes hémorragiques ou d'en réduire la fréquence;</li> <li>▪ Traitement et prévention des saignements;</li> <li>▪ Prophylaxie périopératoire.</li> </ul>
FDA (6 juin 2014) <sup>†</sup>	Chez les adultes et enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prophylaxie de routine, afin de réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;</li> <li>▪ Traitement et prévention des saignements;</li> <li>▪ Prophylaxie périopératoire.</li> </ul>
EMA <sup>‡</sup> (19 novembre 2015)	Adultes et enfants atteints d'hémophilie A pour : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Traitement et prévention des saignements.</li> </ul>

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

<sup>\*</sup> En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans et la prise en charge périopératoire chez les adultes et les enfants<sup>4</sup>.

<sup>†</sup> En 2016, l'homologation a été modifiée pour inclure les enfants de moins de 12 ans<sup>5</sup>.

<sup>‡</sup> En Europe, le rFVIII Fc est commercialisé sous le nom d'Elocta<sup>MC6</sup>.

## 2.5 Orientations d'organisations d'intérêt

Le groupe de travail de la Fédération mondiale d'hémophilie recommande :

- l'utilisation de la prophylaxie afin de prévenir les hémorragies et préserver une fonction musculosquelettique normale;
- l'administration prophylactique de concentrés de facteur de coagulation avant de débiter des activités à risque élevé de blessure;
- l'administration prophylactique de concentrés de facteur de coagulation ou d'agents hémostatiques avant d'effectuer des procédures diagnostiques invasives telles que la ponction lombaire, la détermination des gaz sanguins artériels ou toute endoscopie avec biopsie;
- l'utilisation de concentrés de facteur VIII pour le traitement de l'hémophilie A [Srivastava *et al.*, 2013].

Par ailleurs, aucune recommandation claire n'a été émise par ce groupe de travail à savoir si tous les patients devraient demeurer sous prophylaxie lorsqu'ils atteignent l'âge adulte [Srivastava *et al.*, 2013].

<sup>4</sup> Santé Canada, Médicaments et produits de santé, accessible à : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_eloctate\\_163447-fra.php#smd](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_eloctate_163447-fra.php#smd) (consulté le 24 janvier 2017).

<sup>5</sup> FDA, Vaccines, Blood & Biologics, accessible à : <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm399909.htm> (consulté le 24 janvier 2017).

<sup>6</sup> EMA, Human medicines, accessible à : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human\\_med\\_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human_med_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (24 janvier 2017).

Le groupe de travail du Nordic Hemophilia Council [2015] issu des pays scandinaves recommande l'utilisation de produits de facteur VIII recombinants de préférence aux produits dérivés du plasma.

Le conseil consultatif médical et scientifique (de l'anglais, Medical and Scientific Advisory Council, MASAC) de la National Hemophilia Foundation de New York [2016] recommande le traitement prophylactique pour les individus atteints d'hémophilie A grave (facteur VIII inférieur à 1 %). De plus, il est mentionné qu'aucune recommandation claire n'a été émise quant au moment où la prophylaxie peut être cessée.



### 3 INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Le processus de purification d'Eloctate<sup>MC</sup> comprend une étape d'inactivation du virus par l'ajout d'un détergent et plusieurs étapes de clairance virale, notamment une étape comportant une chromatographie d'affinité et une étape de nanofiltration (15 nm). Aucun adjuvant humain ou animal n'est utilisé dans les processus de purification et de formulation [Biogen Canada, 2016]. Une étude de validation a démontré que la charge virale de trois des quatre virus évalués était réduite sous le niveau de détection et qu'elle était supérieure à 8,3 log<sub>10</sub> pour le virus minute de la souris (tableau 3) [McCue *et al.*, 2015].

**Tableau 3 Réduction de la charge virale lors du processus d'inactivation des pathogènes dans la fabrication d'Eloctate<sup>MC</sup>**

ÉTAPES DU PROCESSUS	RÉDUCTION DE LA CHARGE VIRALE (LOG <sub>10</sub> )			
	VIRUS ENVELOPPÉS		VIRUS NON-ENVELOPPÉS	
	X-MLV	SuHV-1	REO-3	MMV
Détergent	≥ 4,4*	≥ 4,4*	s.o.	s.o.
Chromatographie par affinité	2,4	3,1	2,8	> 4,6*
Chromatographie par échange d'anion	2,7	n.d.	n.d.	1,6
Filtration virale (15 nm)	≥ 5,6*	≥ 4,0*	≥ 5,5*	≥ 5,7*
Réduction totale <sup>†</sup>	≥ 15,1	≥ 11,5	≥ 8,3	≥ 11,9

Source : [McCue *et al.*, 2015]

Abréviations : n.d. : non disponible; REO-3 : réovirus de type 3; s.o. : sans objet; SuHV-1 : herpèsvirus porcin de type 1 (de l'anglais *suid herpesvirus-1*); MMV : virus minute de la souris (tiré de l'anglais *mouse minute virus*); X-MLV : virus de la leucémie murine xénotrope (de l'anglais *Xenotropic murine leukemia virus*).

\* Le symbole > indique que le niveau des virus était sous la limite de détection.

† La réduction totale représente la somme des étapes évaluées pour la réduction de la charge virale.

### 4 ENTREPOSAGE

#### 4.1 Stabilité et conservation

Les flacons d'Eloctate<sup>MC</sup> non entamés doivent être conservés à une température entre 2°C et 8°C jusqu'à la date de péremption ou pour une seule période de six mois à la température ambiante (15°C à 30°C) [Biogen Canada, 2016].

Le produit reconstitué peut être conservé à la température ambiante (15°C à 30°C) pendant 6 heures. La solution doit être incolore et claire ou légèrement opalescente [Biogen Canada, 2016].

#### 4.2 Enjeu d'entreposage

Les flacons non entamés et le produit reconstitué doivent être protégés de la lumière. La seringue préremplie ne doit pas être congelée [Biogen Canada, 2016].

## 5 ADMINISTRATION

### 5.1 Posologie et méthode d'administration

Eloctate<sup>MC</sup> doit être administré par perfusion intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables [Biogen Canada, 2016].

La posologie et la durée du traitement dépendent du degré de déficit en facteur VIII, de l'origine et de la gravité de l'hémorragie, ainsi que de l'état clinique du patient. Si la dose recommandée ne suffit pas à réprimer l'hémorragie, la concentration plasmatique de facteur VIII nécessaire à l'obtention d'une réponse clinique satisfaisante doit être déterminée puis administrée. Il est particulièrement important de gérer de près l'administration d'un facteur de remplacement lors d'une opération importante ou d'un épisode hémorragique mettant la vie en danger [Biogen Canada, 2016].

#### Calcul de la dose initiale

Le calcul de la dose d'Eloctate<sup>MC</sup> se fonde sur un constat empirique qu'une UI d'Eloctate<sup>MC</sup> par kg de poids corporel devrait faire augmenter l'activité circulante du facteur VIII de 2 % (UI/dl). Les formules suivantes peuvent être utilisées pour calculer la dose nécessaire ou l'augmentation maximale prévue du taux d'activité du facteur VIII *in vivo* exprimée en UI/dl (ou % de la normale) :

$$\text{Dose (UI)} = \text{Poids corporel (kg)} \times \text{Augmentation de FVIII désirée} \times 0,5 \text{ UI/kg par UI/dl (UI/dl ou \% de la normale)}$$

$$\text{ou} \quad \begin{array}{l} \text{UI/dl} \\ \text{(ou \% de la normale)} \end{array} = \frac{\text{Dose totale (UI)}}{\text{poids corporel (kg)}} \times 2 \text{ UI/dl par UI/kg}$$

Abréviation : FVIII : facteur VIII

Une modification de la dose pourrait être nécessaire chez les patients âgés de moins de 12 ans mais n'est habituellement pas requise pour les patients âgés de 12 ans et plus [Biogen Canada, 2016].

#### Prophylaxie

La posologie recommandée est de 50 UI/kg tous les trois à cinq jours pour une prophylaxie individualisée. La dose peut être modifiée selon la réponse du patient tout en restant dans l'intervalle de 25 UI/kg à 65 UI/kg. Des doses plus fréquentes ou plus élevées, atteignant 80 UI/kg, peuvent être nécessaires chez les patients âgés de moins de 12 ans [Biogen Canada, 2016].

Pour une prophylaxie hebdomadaire, la dose recommandée est de 65 UI/kg [Biogen Canada, 2016].

#### Traitement et prévention des saignements

Un guide posologique pour le traitement et la prévention des saignements est proposé dans la monographie (tableau 4). Les doses subséquentes et la durée du traitement dépendront de la réponse clinique du patient, du degré de déficit en facteur VIII ainsi que du lieu et de l'ampleur de l'hémorragie [Biogen Canada, 2016].

**Tableau 4 Guide posologique pour le traitement des épisodes hémorragiques avec Eloctate<sup>MC</sup>**

GRAVITÉ DE L'HÉMORRAGIE	TAUX MAXIMAL DE FVIII DÉSIÉ (UI/dl <sup>*</sup> )	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE DES DOSES	
			ÂGE	RÉPÉTITION DE LA DOSE JUSQU'À L'ARRÊT DU SAIGNEMENT
Mineure ou modérée <sup>†</sup>	40 à 60	20 à 30	≥ 12 ans	Toutes les 24 h à 48 h
			< 12 ans	Toutes les 12 h à 24 h
Majeure <sup>‡</sup>	80 à 100	40 à 50	≥ 12 ans	Toutes les 12 h à 24 h
			< 12 ans	Toutes les 8 h à 24 h

Source : Monographie de produit : Eloctate<sup>MC</sup> [Biogen Canada, 2016].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; h : heure; UI : unité internationale.

\* Ou % de la normale.

<sup>†</sup> Exemples : saignement dans une articulation, à la surface d'un muscle sans atteinte neurovasculaire (à l'exception de l'iliopectinaux) ou suite à une lacération profonde et saignement rénal, à la surface des tissus mous ou au niveau des muqueuses.

<sup>‡</sup> Exemples : saignements de l'iliopectinaux et hémorragie profonde d'un muscle avec atteinte neurovasculaire, ou pertes sanguines importantes; épanchement de sang dans la cavité rétro-péritonéale ou dans le système nerveux central, saignement de la gorge et du cou ou gastro-intestinal.

### Prophylaxie périopératoire

Un guide posologique pour la prophylaxie périopératoire est proposé dans la monographie (tableau 5). Une étroite surveillance de la dose et de la durée du traitement est particulièrement importante dans le cas d'interventions chirurgicales majeures. L'atteinte de l'activité coagulante cible doit être vérifiée avant la chirurgie [Biogen Canada, 2016].

**Tableau 5 Guide posologique pour la prophylaxie périopératoire avec Eloctate<sup>MC</sup>**

TYPES DE CHIRURGIE	TAUX DE FVIII CIBLE (UI/dl <sup>*</sup> )	DOSE (UI/kg)	FRÉQUENCE DES DOSES	
			ÂGE	RÉPÉTITION DE LA DOSE
Mineure <sup>†</sup>	50 à 80	25 à 40	≥ 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire. Toutes les 24 h au besoin pour maîtriser le saignement
			< 12 ans	Une seule perfusion pourrait suffire. Toutes les 12 h à 24 h au besoin pour maîtriser le saignement
Majeure <sup>‡</sup>	80 à 120	40 à 50 <sup>§</sup>	≥ 12 ans	Une dose après 8 h à 24 h. Doses subséquentes toutes les 24 h pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles.
			< 12 ans	Une dose après 6 h à 24 h. Doses subséquentes toutes les 24 h pour maintenir l'activité du FVIII dans les limites cibles. <sup>¶</sup>

Source : Monographie de produit : Eloctate<sup>MC</sup> [Biogen Canada, 2016].

Abréviations : FVIII : facteur VIII; h : heure; UI : unité internationale.

\* Ou % de la normale.

<sup>†</sup> Interventions mineures, y compris les extractions dentaires non compliquées.

<sup>‡</sup> Interventions majeures, y compris les chirurgies intra-abdominales et l'arthroplastie.

<sup>§</sup> La dose préopératoire est de 40 UI/kg à 60 UI/kg.

## 5.2 Enjeux liés à la reconstitution et à l'administration

Les patients doivent suivre la méthode de reconstitution et le mode d'emploi recommandés par leur médecin. Les conditions d'asepsie doivent être respectées pendant la reconstitution du produit [Biogen Canada, 2016].

L'administration d'Eloctate<sup>MC</sup> doit se faire avec l'ensemble de perfusion et la seringue de diluant préremplie qui accompagnent le produit [Biogen Canada, 2016].

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Il est recommandé d'effectuer des analyses de laboratoire de routine, en recourant notamment à des méthodes de dosage de l'activité du facteur VIII pour calculer la dose à administrer [Biogen Canada, 2016]

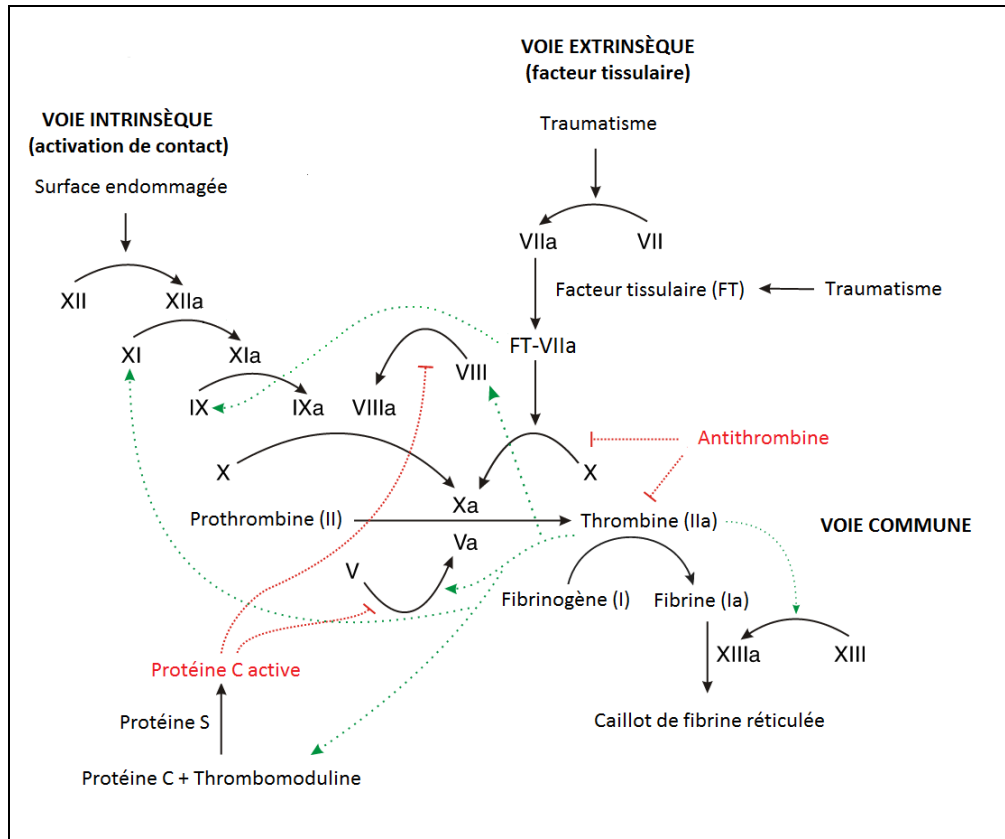
## **6 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **6.1 Mode d'action**

Le rôle central du facteur VIII dans la coagulation est illustré à la figure 1. Le facteur VIII, activé par la [thrombine](#), devient le [catalyseur](#) de la réaction d'activation du [facteur X](#) par le [facteur IX](#) activé. Le [facteur X](#) activé acquiert une activité catalytique qui lui permet de transformer la [prothrombine](#) en thrombine. Celle-ci transforme le [fibrinogène](#) en [fibrine](#). Le caillot ainsi formé sera stabilisé par le facteur XIII, ce qui permet l'arrêt du saignement<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> Encyclopédie libre Wikipédia, accessible à : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur\\_VIII](https://fr.wikipedia.org/wiki/Facteur_VIII) (consulté le 6 mars 2017)



**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, accessible à : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation\\_sanguine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine) (consulté le 11 mai 2016).

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

Eloctate<sup>MC</sup> est utilisé comme traitement substitutif pour accroître les taux plasmatiques de facteur VIII, permettant ainsi de corriger temporairement le manque de ce facteur de coagulation et la prédisposition aux saignements [Biogen Canada, 2016].

Eloctate<sup>MC</sup> est une protéine de fusion recombinante constituée du facteur VIII de coagulation humain lié par covalence à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1). La portion facteur VIII comporte une séquence primaire d'acides aminés et des modifications post-traductionnelles semblables à la forme dépourvue du domaine B du facteur de coagulation endogène et la portion Fc comprend la région charnière de l'IgG1 qui peut se lier au récepteur néonatal Fc (RnFc). Ce récepteur est exprimé la vie durant et fait partie d'une voie naturelle qui protège les immunoglobulines de la dégradation lysosomale en les remettant en circulation, donnant lieu à la longue demi-vie plasmatique des immunoglobulines. Cette voie naturelle confère au produit Eloctate<sup>MC</sup> une demi-vie plasmatique plus longue que celle du facteur VIII endogène [Biogen Canada, 2016].

## 6.2 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique d'Eloctate<sup>MC</sup> a été évalué lors de trois études cliniques chez des sujets de différents groupes d'âge [Young *et al.*, 2015; Mahlangu *et al.*, 2014; Powell *et al.*, 2012]<sup>8</sup>.

### Profil pharmacocinétique chez les adultes

Les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> ont été analysés au cours d'une étude de phase I/IIa chez 15 hommes adultes atteints d'hémophilie A grave<sup>9</sup> traités précédemment pendant au moins 100 jours. Ces derniers étaient âgés de 23 ans à 61 ans et étaient répartis en deux groupes selon la dose de facteur VIII à recevoir, soit 25 UI/kg (n = 6) et 65 UI/kg (n = 9). Une dose d'un facteur VIII recombinant comparateur (rFVIII) a été administrée suivie d'une dose équivalente d'Eloctate<sup>MC</sup> trois à quatre jours plus tard [Powell *et al.*, 2012].

L'activité du facteur VIII a été mesurée par dosage chromométrique en un temps<sup>10</sup> à différents moments suite à l'injection d'Eloctate<sup>MC</sup> et les résultats ont servi à estimer les paramètres pharmacocinétiques (tableau 6). Le temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ), le temps de résidence moyen (TRM), la clairance pondérée en fonction du poids corporel (CL) et le volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel ( $V_{\text{éq}}$ ) étaient tous indépendants de la dose d'Eloctate<sup>MC</sup> administrée. À dose équivalente, le  $t_{1/2}$  d'Eloctate<sup>MC</sup> était 1,54 à 1,70 fois plus long que celui du comparateur ( $p < 0,001$ ). De plus, alors que la CL était plus courte pour Eloctate<sup>MC</sup> ( $p = 0,002$  pour 25 UI/kg et  $p < 0,001$  pour 65 UI/kg), l'exposition systémique totale ( $p = 0,002$  pour 25 UI/kg et  $p < 0,001$  pour 65 UI/kg) et le temps de retour à une activité de facteur VIII égale à 1 % étaient plus longs ( $p < 0,001$ ) [Powell *et al.*, 2012].

---

<sup>8</sup> Les données pharmacocinétiques ont aussi servi à faire des études de pharmacocinétiques populationnelles simulées pour démontrer la supériorité d'Eloctate<sup>MC</sup> relativement à d'autres facteurs VIII recombinants [Berntorp *et al.*, 2016; Nestorov *et al.*, 2015]. Ces publications ne sont toutefois pas traitées dans le présent document compte tenu de leur nature théorique.

<sup>9</sup> Activité du facteur VIII inférieure à 1 %.

<sup>10</sup> Le profil pharmacocinétique d'Eloctate<sup>MC</sup> était similaire lorsqu'un essai chromogène était utilisé. Cependant, la concentration maximale et l'aire sous la courbe étaient un peu plus élevées.

**Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> suivant l'administration d'une dose de 25 UI/kg ou de 65 UI/kg chez les sujets atteints d'hémophilie A grave\* âgés de 18 ans et plus**

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	25 UI/Kg <sup>†</sup> (n = 6)		65 UI/Kg <sup>‡</sup> (n = 9)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	2,44	2,12 à 2,81	1,83	1,59 à 2,10
C <sub>max</sub> (UI/dl)	60,5	53,1 à 69,0	119	103 à 136
ASC <sub>0-inf</sub> (h x UI/dl)	1480	1160 à 1880	2800	1980 à 3970
t <sub>1/2</sub> (h)	18,8	14,8 à 23,8	18,8	14,3 à 24,5
TRM (h)	27,0	21,3 à 34,2	27,0	20,6 à 35,3
CL (ml/h/kg)	1,68	1,31 à 2,15	2,32	1,64 à 3,29
V <sub>éq</sub> (ml/kg)	45,4	39,3 à 52,5	62,8	55,2 à 71,5

Source : [Powell *et al.*, 2012]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C<sub>max</sub> : concentration maximale; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; RP : récupération progressive; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V<sub>éq</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

\* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 %.

<sup>†</sup> L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate<sup>MC</sup>, puis 10 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h et 168 h (7 jours) après l'injection.

<sup>‡</sup> L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate<sup>MC</sup>, puis 10 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 9 h, 24 h, 48 h, 72 h, 96 h, 120 h, 168 h, 192 h, 216 h et 240 h (10 jours) après l'injection.

### Profil pharmacocinétique chez les adolescents et les adultes (étude A-LONG)

Un des objectifs de l'étude de phase III de Mahlangu et ses collaborateurs [Mahlangu *et al.*, 2014] était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> chez des adolescents et des hommes adultes (12 ans et plus) atteints d'hémophilie A grave<sup>11</sup> précédemment traités pendant au moins 50 jours. Les 28 sujets ont reçu une dose de 50 UI/kg de facteur VIII recombinant comparateur suivie d'une dose équivalente d'Eloctate<sup>MC</sup> au moins quatre jours plus tard. Ces paramètres ont été évalués à l'aide du dosage chronométrique en un temps<sup>12</sup> (tableau 7). Le t<sub>1/2</sub> d'Eloctate<sup>MC</sup> était plus long que celui du comparateur (19,0 h comparativement à 12,4 h; p < 0,001) tout comme le temps de retour à une activité de facteur VIII inférieure à 1 % (4,9 jours et 3,3 jours respectivement; p < 0,001). Cependant, la récupération progressive a été similaire pour les deux facteurs VIII (2,2 UI/dl comparativement à 2,4 UI/dl; p = 0,025) [Biogen Canada, 2016; Mahlangu *et al.*, 2014].

<sup>11</sup> Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

<sup>12</sup> Les résultats ont été confirmés par le dosage chronométrique en deux temps.

**Tableau 7 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez les patients atteints d'hémophilie A grave\* âgés de 15 ans et plus**

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES <sup>†</sup>	COHORTE ENTIÈRE (15 ANS À 65 ANS) (n = 28)		SOUS-COHORTE (15 ANS À MOINS DE 18 ANS) (n = 11)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	2,2	2,1 à 2,4	1,81	1,56 à 2,09
C <sub>max</sub> (UI/dl)	108,0	101,0 à 115,0	n.d.	n.d.
ASC <sub>0-inf</sub> (UI x h/dl par UI/kg)	51,2	45,0 à 58,4	38,2	34,0 à 42,9
t <sub>1/2</sub> (h)	19,0	17,0 à 21,1	16,0	13,9 à 18,5
TRM (h)	25,2	22,7 à 27,9	22,7	19,7 à 26,1
CL (ml/h/kg)	2,0	1,7 à 2,2	2,62	2,33 à 2,95
V <sub>éq</sub> (ml/kg)	49,1	46,6 à 51,7	59,4	52,7 à 67,0

Sources : Monographie de produit : Eloctate<sup>MC</sup> [Biogen Canada, 2016] et [Mahlangu *et al.*, 2014]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; C<sub>max</sub> : concentration maximale; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible; RP : récupération progressive; n : nombre; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V<sub>éq</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

\* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou un génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

<sup>†</sup> L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate<sup>MC</sup>, puis à sept moments précis au cours des 120 h suivant la dose. Une évaluation a aussi été effectuée après 14 semaines chez 27 sujets.

### Profil pharmacocinétique chez les enfants (étude Kids A-LONG)

Les paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> ont été évalués dans une étude de phase III chez des enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'hémophilie A grave<sup>13</sup> précédemment traités pendant au moins 50 jours. Les 54 sujets ont reçu une dose de 50 UI/kg de facteur VIII recombinant comparateur (différents produits) suivie d'une dose équivalente d'Eloctate<sup>MC</sup> au moins trois jours plus tard. Ces paramètres ont été évalués à l'aide du dosage chronométrique en un temps<sup>14</sup> (tableau 8). La CL était plus grande chez les patients âgés de moins de 6 ans que chez ceux âgés de 6 ans à moins de 12 ans, mais la récupération progressive était similaire [Young *et al.*, 2015].

Selon la monographie, le t<sub>1/2</sub> d'Eloctate<sup>MC</sup> était 1,5 fois plus long que celui du comparateur chez 15 sujets évaluable. De plus, la CL d'Eloctate<sup>MC</sup> était plus élevée et sa demi-vie plus courte chez les sujets âgés de moins de 12 ans (tableau 8) comparativement aux adolescents et aux adultes (tableau 7). Ces résultats suggèrent la possibilité que des modifications posologiques soient nécessaires chez les enfants [Biogen Canada, 2016].

<sup>13</sup> Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

<sup>14</sup> Les résultats ont été confirmés par le dosage chronométrique en deux temps.



**Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques d'Eloctate<sup>MC</sup> suivant l'administration d'une dose de 50 UI/kg chez les patients atteints d'hémophilie A grave\* âgés de moins de 12 ans**

PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES	MOINS DE 6 ANS (n = 23)		6 ANS À MOINS DE 12 ANS (n = 31)	
	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %	MOYENNE GÉOMÉTRIQUE	IC95 %
RP (UI/dl par UI/kg)	1,90	1,79 à 2,02	2,30	2,04 à 2,59
ASC <sub>0-inf</sub> (UI x h/dl par UI/kg)	28,9	25,6 à 32,7	38,4	33,2 à 44,4
t <sub>1/2</sub> (h)	12,3	11,0 à 13,7	13,5	11,4 à 15,8
TRM (h)	16,8	15,1 à 18,6	19,0	16,2 à 22,3
CL (ml/h/kg)	3,46	3,06 à 3,91	2,61	2,26 à 3,01
V <sub>éq</sub> (ml/kg)	57,9	54,1 à 62,0	49,5	44,1 à 55,6

Sources : Monographie de produit : Eloctate<sup>MC</sup> [Biogen Canada, 2016]

Abréviations : ASC : aire sous la courbe de l'activité FVIII en fonction du temps; CL : clairance pondérée en fonction du poids corporel; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; RP : récupération progressive; t<sub>1/2</sub> : demi-vie; TRM : temps de résidence moyen; UI : unité internationale; V<sub>éq</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre pondéré en fonction du poids corporel.

\* Patients ayant une activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou un génotype associé à la forme grave de l'hémophilie A.

† L'activité du facteur VIII a été mesurée avant l'injection d'Eloctate<sup>MC</sup>, puis à des moments précis au cours des 72 h suivant la dose.

## 7 EFFICACITÉ ET INNOCUITÉ

Douze études cliniques concernant Eloctate<sup>MC</sup> sont enregistrées sur le site de ClinicalTrials.gov<sup>15</sup>. Parmi celles-ci<sup>16</sup>, quatre ont servi à démontrer l'efficacité et l'innocuité de ce produit chez les patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités (tableau 9). Notons qu'une étude en cours de recrutement a comme objectif d'évaluer Eloctate<sup>MC</sup> chez les sujets atteints d'hémophilie A grave non traités (PUPS A-LONG; NCT02234323).

**Tableau 9 Études cliniques ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> chez les patients atteints d'hémophilie A grave précédemment traités**

ÉTUDE* (NOM)	STATUT (PHASE)	OBJECTIFS	RÉFÉRENCE
NCT01027377 (s.o.)	Complétée (I/IIa)	Innocuité et paramètres de PK chez les sujets âgés de 18 ans et plus	Powell <i>et al.</i> 2012
NCT01181128 (A-LONG)	Complétée (III)	Innocuité et efficacité chez les sujets âgés de 12 ans et plus	Mahlangu <i>et al.</i> 2014 <sup>†</sup> Mahlangu <i>et al.</i> 2016
NCT01458106 (Kids A-LONG)	Complétée (III)	Innocuité et efficacité chez les sujets âgés de moins de 12 ans	Young <i>et al.</i> 2015 <sup>‡</sup> Mahlangu <i>et al.</i> 2016
NCT01454739 (ASPIRE)	Continue (III)	Innocuité et efficacité à long terme (prolongation d'A-LONG et Kids A-LONG)	Nolan <i>et al.</i> 2016 <sup>§</sup> Mahlangu <i>et al.</i> 2016 <sup>§</sup>

Abréviations : PK : pharmacocinétique; s.o. : sans objet.

\* Clinical Trial, accessible à : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 9 février 2017).

<sup>†</sup> Trois analyses *post hoc* ont aussi été publiées [Quon *et al.*, 2016; Wyrwich *et al.*, 2016; Shapiro *et al.*, 2014].

<sup>‡</sup> Deux analyses *post hoc* ont aussi été publiées [Quon *et al.*, 2016; Wyrwich *et al.*, 2016].

<sup>§</sup> Données intermédiaires (coupure le 6 janvier 2014).

Les forces et limites des études retenues pour la présente évaluation sont présentées à l'annexe A.

### 7.1 Efficacité de la prophylaxie et du traitement des saignements aigus

#### Étude A-LONG (adolescents et adultes)

L'étude internationale A-LONG à devis ouvert et partiellement randomisée visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> pour la prophylaxie et le traitement des saignements aigus chez les patients atteints d'hémophilie A grave<sup>17</sup>. Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, être âgés d'au moins 12 ans et avoir été exposés à un autre traitement à base de facteur VIII pendant 50 jours ou plus. Les 165 patients ont été assignés aux trois groupes suivants<sup>18</sup> (temps maximal de suivi de 54 semaines) :

<sup>15</sup> Clinical Trial, accessible à : <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le 9 février 2017).

<sup>16</sup> Les autres études cliniques concernent des changements liés à la production (deux études) et des études observationnelles d'efficacité et de changement de consommation de facteur VIII (trois études). Une étude a été abandonnée suite à la difficulté de recruter des participants et une étude portant sur la prévention de la formation d'inhibiteurs du facteur VIII chez les enfants n'est pas encore débutée.

<sup>17</sup> Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

<sup>18</sup> Les sujets qui recevaient un traitement prophylactique avant l'admission à l'étude ont été assignés au groupe de prophylaxie individualisée alors que ceux qui recevaient un traitement sur demande étaient soit inscrits au groupe de prophylaxie individualisée ou randomisés au groupe de traitement prophylactique hebdomadaire ou au groupe de traitement sur demande.

- groupe 1 : traitement prophylactique individualisé selon les paramètres pharmacocinétiques (25 UI/kg au jour 1 et 50 UI/kg au jour 4 puis 25 UI/kg à 65 UI/kg à tous les 3 à 5 jours; n = 117);
- groupe 2 : traitement prophylactique hebdomadaire (65 UI/kg une fois par semaine; n = 24)
- groupe 3 : traitement sur demande (10 UI/kg à 50 UI/kg selon la sévérité des saignements; n = 23) [Mahlangu *et al.*, 2014].

Les paramètres d'efficacité primaires étaient le taux annualisé de saignements par patient chez les sujets recevant le traitement prophylactique individualisé comparativement à ceux recevant le traitement sur demande (groupe 1 c. groupe 3) et l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques (voir la section 7.2). Les paramètres d'efficacité secondaires incluaient le taux annualisé de saignements par patient chez les sujets recevant le traitement hebdomadaire comparativement à ceux recevant le traitement sur demande (groupe 2 c. groupe 3), le nombre d'injections et la dose par injection d'Eloctate<sup>MC</sup> requis pour résoudre un épisode de saignement [Mahlangu *et al.*, 2014].

Le taux annualisé de saignements des sujets recevant la prophylaxie individuelle (2,9; IC95 % de 2,3 à 3,7) et celui du groupe recevant la prophylaxie hebdomadaire (8,9; IC95 % de 5,5 à 14,5) étaient significativement inférieurs à celui du groupe de traitement sur demande (37,3; IC95 % de 24,0 à 57,7) ( $p < 0,001$  pour les deux groupes) (tableau 10). De plus, 53 sujets (45,3 %) du groupe recevant la prophylaxie individuelle et 4 sujets (17,4 %) du groupe recevant la prophylaxie hebdomadaire n'ont eu aucun épisode de saignement [Mahlangu *et al.*, 2014].

**Tableau 10 Taux médian de saignements annualisé des patients âgés de 12 ans et plus participant à l'étude A-LONG**

TYPES DE SAIGNEMENTS	PROPHYLAXIE		TRAITEMENT SUR DEMANDE (n = 23) MÉDIANE (EIQ)
	INDIVIDUALISÉE (n = 117) MÉDIANE (EIQ)	HEBDOMADAIRE (n = 23) MÉDIANE (EIQ)	
Articulaire			
Spontané	0,0 (0,0 à 1,7)	0,0 (0,0 à 3,8)	18,6 (7,6 à 29,6)
Traumatique	0,0 (0,0 à 1,2)	0,0 (0,0 à 2,0)	3,9 (0,0 à 8,6)
Musculaire			
Spontané	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 0,0)	5,1 (1,8 à 6,8)
Traumatique	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 0,0)	0,0 (0,0 à 2,0)
Global			
Spontané	1,6 (0,0 à 4,7)	3,6 (1,9 à 8,4)	33,6 (21,1 à 48,7)
Traumatique	0,0 (0,0 à 2,0)	1,9 (0,0 à 4,8)	20,2 (12,2 à 36,8)
	0,0 (0,0 à 1,8)	1,7 (0,0 à 3,3)	9,3 (1,7 à 11,9)

Source : [Mahlangu *et al.*, 2014]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre.

Les patients recevant une prophylaxie individualisée depuis au moins six mois ont eu un intervalle de dose médian de 3,5 jours (2,9 jours à 5,7 jours). De plus, près de 30 % de ces patients ont atteint un intervalle de traitement d'au moins cinq jours dans les trois derniers mois de l'étude [Mahlangu *et al.*, 2014].

Des 757 épisodes de saignements traités pendant la période d'évaluation de l'efficacité, 87,3 % ont été résolus à l'aide d'une injection d'Eloctate<sup>MC</sup> et 10,5 % ont nécessité deux injections [Mahlangu *et al.*, 2014].

Les auteurs ont conclu que le traitement prophylactique avec Eloctate<sup>MC</sup> résulte en un taux annualisé de saignements bas, lorsqu'il est administré une à deux fois par semaine chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave. De plus, ils ont souligné que l'utilisation d'Eloctate<sup>MC</sup> permet de réduire la fréquence des injections jusqu'à 50 % comparativement à d'autres produits de facteur VIII [Mahlangu *et al.*, 2014].

#### **Comparaison des doses d'Eloctate<sup>MC</sup> administrées pendant l'étude A-LONG à celles du produit de facteur VIII utilisé avant l'admission des participants dans l'étude**

L'analyse *post hoc* par Shapiro et ses collaborateurs [Shapiro *et al.*, 2014] visait à comparer les doses d'Eloctate<sup>MC</sup> administrées pendant l'étude A-LONG à celles du produit de facteur VIII utilisé avant l'admission des participants dans l'étude. Les produits précédents incluaient des facteurs VIII recombinants de différentes marques et du facteur VIII dérivé de plasma. Au total, 96 sujets ont été inclus dans l'analyse; 80 sujets recevant la prophylaxie individualisée et 16 sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire.

Tous les sujets sauf un (79/80; 98,8 %) du groupe recevant la prophylaxie individualisée ont diminué la fréquence de perfusions de facteur VIII hebdomadaire par rapport à la période d'avant l'étude. La majorité des sujets traités trois fois par semaine avant l'étude avaient réduit la fréquence de leurs perfusions aux trois jours (24/65; 36,9 %), deux fois par semaine (22/65; 33,8 %) ou à tous les cinq jours (15/65; 23,1 %) à la fin de l'étude. Toutefois, la dose hebdomadaire de facteur VIII était similaire avant et à la fin de l'étude A-LONG pour les sujets recevant la prophylaxie individualisée alors qu'elle était inférieure pour les sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire (tableau 11). Par ailleurs, le taux annualisé de saignements était significativement plus bas pour les patients recevant la prophylaxie individualisée ( $p < 0,001$ ) et ceux recevant la prophylaxie hebdomadaire ( $p = 0,003$ ) comparativement au taux noté avant le début de l'étude. Les auteurs ont conclu que l'utilisation d'Eloctate<sup>MC</sup> peut réduire la fréquence des perfusions tout en maintenant un faible taux annualisé de saignements [Shapiro *et al.*, 2014].

**Tableau 11 Consommation hebdomadaire de facteur VIII avant et à la fin de l'étude A-LONG**

GROUPES DE SUJETS	DOSE HEBDOMADAIRE DE FACTEUR VIII MÉDIANE (EIQ) UI/kg	
	AVANT A-LONG*	FIN DE A-LONG†
Prophylaxie individualisée	78,01 (60,0 à 102,5)	79,2 (72,1 à 111,5)
Prophylaxie hebdomadaire	n.d.	65,9 (63,6 à 67,8)

Source : [Shapiro *et al.*, 2014]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre; n.d. : non disponible; UI : unité internationale.

\* Médiante des valeurs d'une année.

† Médiante des valeurs des trois derniers mois de l'étude.

## Étude Kids A-LONG

L'étude internationale Kids A-LONG à devis ouvert visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> pour la prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A grave<sup>19</sup>. Les patients admissibles devaient être de sexe masculin, être âgés de moins de 12 ans et avoir été exposés à un autre traitement à base de facteur VIII pendant 50 jours ou plus. Des 71 garçons ayant participé à l'étude, 69 l'ont complétée ; 36 étaient âgés de moins de 6 ans et 35 étaient âgés de 6 ans à moins de 12 ans (âge médian de 5 ans [1 an à 11 ans]). Le traitement prophylactique consistait en deux perfusions hebdomadaires d'Eloctate<sup>MC</sup> (25 UI/kg au jour 1 et 50 UI/kg au jour 4)<sup>20</sup> et le temps médian de l'étude était de 26,3 semaines [Young *et al.*, 2015].

Les paramètres d'efficacité étaient les données pharmacocinétiques (voir la section 7.2), le taux annualisé de saignements par patient et la dose d'Eloctate<sup>MC</sup> par injection requise pour résoudre les épisodes de saignements [Young *et al.*, 2015].

La médiane du taux annualisé de saignements était de 1,96 (écart interquartile [EIQ] de 0,00 à 3,96) pendant les trois derniers mois de l'étude; ce taux était de 0,00 (EIQ de 0,00 à 3,96) pour les enfants âgés de moins de 6 ans et de 2,01 (EIQ de 0,00 à 4,04) pour les enfants âgés entre 6 ans et moins de 12 ans. Près de la moitié des sujets (46,4 %) n'ont eu aucun épisode de saignement. De plus, le taux annualisé de saignements articulaires a diminué après l'utilisation d'Eloctate<sup>MC</sup> (tableau 12). La médiane de l'intervalle de dose moyenne était de 3,5 jours. En comparaison avec la prophylaxie utilisée avant l'étude, 46 (74,2%) des 62 sujets pour qui l'information était disponible ont réduit leur fréquence d'administration. La dose hebdomadaire moyenne était de 88,11 UI/kg (EIQ de 80,29 UI/kg à 103,08 UI/kg) [Young *et al.*, 2015].

**Tableau 12 Taux annualisé de saignements médian des patients âgés de moins de 12 ans participant à l'étude Kids A-LONG**

GROUPES DE SUJETS	TAUX DE SAIGNEMENTS, MÉDIANE (EIQ)	
	AVANT L'ÉTUDE	PENDANT L'ÉTUDE
Au moins un saignement articulaire cible (n = 13)	8,00 (4,00 à 11,00)	0,00 (0,00 à 5,83)
Aucun saignement articulaire cible (n = 56)	2,00 (1,00 à 4,00)	1,97 (0,00 à 3,87)

Source : [Young *et al.*, 2015]

Abréviations : EIQ : écart interquartile; n : nombre.

Au total, 86 épisodes de saignements ont eu lieu chez 37 sujets. Une perfusion d'Eloctate<sup>MC</sup> a été suffisante pour interrompre le saignement chez 81,4 % des sujets alors que 11,6 % des sujets ont eu besoin de deux perfusions. Parmi les perfusions dont la réponse a été évaluée par les sujets, la réponse hémostatique<sup>21</sup> a été jugée bonne ou excellente pour 89,4 %. La dose médiane d'Eloctate<sup>MC</sup> par perfusion était de 49,7 UI/kg [Young *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate<sup>MC</sup> administré deux fois par semaine résulte en un taux de saignements bas chez les enfants atteints d'hémophilie A grave [Young *et al.*, 2015].

<sup>19</sup> Activité du facteur VIII inférieure à 1 % ou génotype associé à la forme grave.

<sup>20</sup> Un ajustement de dose (jusqu'à un maximum de 80 UI/kg) et d'intervalle (minimum à tous les deux jours) basé sur les données pharmacocinétiques et le profil de saignements était possible. La majorité des sujets (69,6 %) ont suivi la dose et l'intervalle prescrits.

<sup>21</sup> Les critères pour définir une réponse hémostatique bonne et une réponse excellente ne sont pas précisés dans l'article.

### Étude ASPIRE (étude à long terme)

L'étude ASPIRE est la prolongation des études A-LONG et Kids A-LONG. Cette étude n'est pas complétée mais les résultats intermédiaires (coupure le 6 janvier 2014) ont été publiés [Nolan *et al.*, 2016]

Au total, 150 sujets âgés de 12 ans et plus et 61 sujets de moins de 12 ans ont participé à cette étude. Les sujets adolescents et adultes avaient le choix de quatre groupes de traitement : la prophylaxie individualisée (25 UI/kg à 65 UI/kg d'Eloctate<sup>MC</sup> à tous les trois à cinq jours ou deux fois par semaine), la prophylaxie hebdomadaire (65 UI/kg d'Eloctate<sup>MC</sup> à tous les sept jours), la prophylaxie modifiée (pour les sujets chez qui un traitement optimal ne pouvait pas être atteint par la prophylaxie individualisée ou hebdomadaire) et le traitement sur demande. Les patients ayant moins de 12 ans pouvaient participer au groupe recevant la prophylaxie individualisée ou à celui recevant la prophylaxie modifiée. Au moment du rapport intermédiaire, le temps médian d'exposition à Eloctate<sup>MC</sup> était de 111,7 semaines chez les adolescents et les adultes (A-LONG et ASPIRE) et de 51,1 semaines chez les enfants (Kids A-LONG et ASPIRE).

Le paramètre d'évaluation primaire était le développement d'inhibiteurs<sup>22</sup>. Les paramètres d'évaluation secondaire incluaient le taux annualisé de saignements par sujet, l'incidence des effets indésirables, le nombre de perfusions d'Eloctate<sup>MC</sup> et la dose requise pour contrôler un saignement [Nolan *et al.*, 2016].

La dose prophylactique hebdomadaire est restée généralement constante pendant la phase de prolongation. Chez les 128 sujets ayant reçu un traitement prophylactique pendant l'étude A-LONG, 64 % ont maintenu la même posologie d'Eloctate<sup>MC</sup>, alors que 20,3 % ont réduit leur posologie hebdomadaire et 15,6 % l'ont augmentée. Chez les enfants, 78,7 % ont maintenu la même posologie, 11,5 % l'ont réduite et 9,8 % l'ont augmentée [Nolan *et al.*, 2016].

Chez les adolescents et adultes, aucun saignement n'a été observé chez 38,9 % des sujets du groupe de prophylaxie individualisée, 22,2 % des sujets du groupe de prophylaxie hebdomadaire et 23,5 % des sujets du groupe de prophylaxie modifiée. De plus, pour l'ensemble des sujets âgés de 12 ans et plus recevant un traitement prophylactique pendant ASPIRE, le taux annualisé de saignements était inférieur à celui des sujets recevant le traitement sur demande (tableau 13). Par ailleurs, 59,3 % des sujets âgés de moins de 12 ans du groupe de prophylaxie individualisée et 50 % du groupe de prophylaxie modifiée n'ont eu aucun saignement [Nolan *et al.*, 2016].

---

<sup>22</sup> Un test positif d'inhibiteurs était défini comme une valeur égale ou supérieure à 0,6 UB/ml (méthode Nijmegen-Bethesda) et confirmé suite à un autre test deux à quatre semaines plus tard.

**Tableau 13 Taux annualisé de saignements médian pendant l'étude de prolongation ASPIRE**

TRAITEMENTS ET COHORTES	TYPES DE SAIGNEMENTS, MÉDIANE (EIQ)			
	SPONTANÉ	SPONTANÉ AUX ARTICULATIONS	TRAUMATIQUE	GLOBAL
Prophylaxie individualisée				
12 ans et plus (n = 108)	0,00 (0,00 à 1,23)	0,00 (0,00 à 0,64)	0,00 (0,00 à 1,28)	0,66 (0,00 à 2,63)
6 ans à moins de 12 ans (n = 30)	0,00 (0,00 à 1,75)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 1,82)	1,54 (0,00 à 3,41)
Moins de 6 ans (n = 29)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 0,00)	0,00 (0,00 à 2,00)
Prophylaxie hebdomadaire				
12 ans et plus (n = 27)	0,76 (0,00 à 2,66)	0,00 (0,00 à 2,66)	0,66 (0,00 à 1,94)	2,03 (0,60 à 4,39)
Prophylaxie modifiée				
12 ans et plus (n = 17)*	0,96 (0,00 à 5,51)	0,00 (0,00 à 3,84)	0,65 (0,00 à 2,51)	1,97 (0,96 à 7,03)
6 ans à moins de 12 ans (n = 1)†	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)	0,00 (s.o.)
Moins de 6 ans (n = 1)	6,55 (s.o.)	6,55 (s.o.)	0,00 (s.o.)	6,55 (s.o.)
Traitement sur demande				
12 ans et plus (n = 14)	13,27 (1,39 à 16,60)	11,15 (1,39 à 15,11)	2,36 (0,00 à 9,05)	18,36 (10,45 à 30,46)

Source : [Nolan *et al.*, 2016]

\* Deux sujets étaient dans le groupe de traitement sur demande pendant l'étude A-LONG et n'avaient pas de routine définie de traitement prophylactique pendant ASPIRE.

† Le sujet était inclus dans l'étude pour 0,31 an et a subi deux saignements spontanés aux articulations pendant ce temps.

Au total, 566 épisodes de saignements ont été rapportés chez les adolescents et adultes recevant un traitement prophylactique pendant ASPIRE et 262 ont été rapportés chez les sujets recevant le traitement sur demande. En tout, 90,8 % des saignements ont été contrôlés par l'administration d'une perfusion d'Eloctate<sup>MC</sup> et 6,1 % par celle de deux perfusions. Parmi les premières perfusions dont la réponse a été évaluée<sup>23</sup>, 83,8% ont été jugées bonnes ou excellentes. Chez les enfants de moins de 6 ans, 23 épisodes de saignements ont été observés dont 82,6% ont été contrôlés par l'administration d'une perfusion d'Eloctate<sup>MC</sup> et 13,1 % par celle de deux perfusions. De plus, chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, 28 épisodes de saignements ont été observés dont 82,1% ont nécessité l'administration d'une perfusion et 7,2 % de deux perfusions. Parmi les premières perfusions dont la réponse a été évaluée<sup>23</sup>, 91,3 % (moins de 6 ans) et 92,6 % (6 ans à moins de 12 ans) ont été jugées bonnes ou excellentes [Nolan *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que leur étude confirme l'efficacité à long terme d'Eloctate<sup>MC</sup> pour le traitement et la prévention des saignements chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave traités auparavant [Nolan *et al.*, 2016].

## 7.2 Efficacité hémostatique périopératoire

L'objectif de Mahlangu et ses collaborateurs [Mahlangu *et al.*, 2016] était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> lors des chirurgies chez les sujets atteints d'hémophilie A grave. Les sujets inclus dans l'étude étaient ceux des études A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE<sup>24</sup>. La posologie d'Eloctate<sup>MC</sup> utilisée était basée sur le type de chirurgie, le statut clinique et le profil pharmacocinétique des sujets. En tout, 21 sujets ont subi 22 chirurgies majeures<sup>25</sup> évaluables (aucun sujet âgé de moins de 12 ans) et 38 sujets ont subi 49 chirurgies mineures<sup>26</sup> évaluables (10 enfants âgés de moins de 12 ans).

Les paramètres d'évaluation de l'efficacité incluaient la dose d'Eloctate<sup>MC</sup> par perfusion et le nombre de perfusions nécessaire pour maintenir l'hémostase périopératoire, la perte de sang estimée pendant la chirurgie, le nombre de transfusions requises et l'incidence de saignements après l'opération. L'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> a aussi été évaluée chez les patients ayant subi une chirurgie majeure<sup>27</sup> [Mahlangu *et al.*, 2016]

Le type le plus commun de chirurgie majeure était les chirurgies orthopédiques (n = 16). Chaque sujet a reçu une dose d'Eloctate<sup>MC</sup> avant le début de la chirurgie. Pendant la chirurgie, une seule perfusion d'Eloctate<sup>MC</sup> a suffi à maintenir l'hémostase pour 22 chirurgies et deux ont été requises pour l'autre chirurgie. La dose médiane d'Eloctate<sup>MC</sup> nécessaire par perfusion pour maintenir l'hémostase pendant la chirurgie était de 58,3 UI/kg (45 UI/kg à 102 UI/kg) et la dose médiane totale incluant les doses préopératoire et intraopératoire était de 58,8 UI/kg (50 UI/kg à 102 UI/kg). Le tableau 14 résume la consommation d'Eloctate<sup>MC</sup> pour les patients ayant subi les chirurgies majeures les plus communes. La réponse hémostatique<sup>28</sup> a été jugée excellente (n = 19) ou bonne (n =3) par l'investigateur et le chirurgien. Pour 20 chirurgies évaluables, la perte sanguine estimée

---

<sup>23</sup> Les critères pour définir une réponse hémostatique bonne et une réponse excellente ne sont pas précisés dans l'article.

<sup>24</sup> Date de coupure le 6 janvier 2014.

<sup>25</sup> Une chirurgie majeure était définie comme une procédure chirurgicale impliquant, mais pas toujours, une anesthésie générale et/ou une assistance respiratoire ou pour laquelle une atteinte des fonctions physiques et physiologiques était considérable.

<sup>26</sup> Les chirurgies mineures étaient celles qui ne rencontraient pas les critères d'une chirurgie mineure.

<sup>27</sup> L'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> chez les patients ayant subi une chirurgie mineure est incluse dans les données d'innocuité des études A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE [Nolan *et al.*, 2016; Young *et al.*, 2015; Mahlangu *et al.*, 2014].

<sup>28</sup> La réponse hémostatique a été évaluée selon les critères de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].



variait de 0 ml à 1 200 ml<sup>29</sup> pendant la chirurgie et de 0 ml à 1 100 ml<sup>30</sup> après la chirurgie. Une transfusion a été nécessaire pour trois des 23 chirurgies et un sujet a rapporté un épisode de saignement pendant la période postopératoire [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les types les plus communs de chirurgie mineure étaient les procédures dentaires (n = 30), l'endoscopie (n = 7) et la pose ou le retrait d'un cathéter (n = 5). Une à trois perfusions d'Eloctate<sup>MC</sup> ont été nécessaires le jour de la chirurgie (médiane : une perfusion). Pour les 39 chirurgies mineures chez les sujets âgés de 12 ans et plus, la dose médiane totale d'Eloctate<sup>MC</sup> pour maintenir l'hémostase le jour de la chirurgie était de 52,08 UI/kg (23,28 UI/kg à 100,62 UI/kg), alors qu'elle était de 86,87 UI/kg (60,98 UI/kg à 188,68 UI/kg) pour les dix chirurgies mineures chez les sujets âgés de moins de 12 ans. Des 32 chirurgies évaluées pour la réponse hémostatique<sup>31</sup> par l'investigateur, 25 ont été jugées excellentes et 7 bonnes. La chirurgie pour laquelle l'évaluation était moins bonne a eu lieu chez un enfant. Aucune transfusion n'a été requise suite aux chirurgies mineures et aucun épisode de saignement postopératoire n'a été rapporté [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate<sup>MC</sup> est efficace pour maintenir l'hémostase périopératoire et pour la prophylaxie chirurgicale de divers types de chirurgies chez les patients atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2016].

---

<sup>29</sup> La perte sanguine de 1 200 ml est survenue lors d'une arthroplastie du genou gauche qui s'est terminée en amputation au-dessus du genou.

<sup>30</sup> La perte sanguine de 1 100 ml est survenue lors d'une arthroplastie bilatérale du genou sous anesthésie générale.

<sup>31</sup> La réponse hémostatique a été évaluée selon les critères de la World Federation of Hemophilia [Srivastava *et al.*, 2013].

**Tableau 14 Résumé de la consommation d'Eloctate<sup>MC</sup> pendant la période périopératoire pour les patients ayant subi une arthroplastie unilatérale du genou ou une arthrodèse de la cheville**

TYPES DE CHIRURGIE	DOSE PRÉOPÉRATOIRE MÉDIANE (ÉTENDUE) (UI/kg)	PERFUSION LE JOUR DE LA CHIRURGIE n (ÉTENDUE)	CONSOMMATION D'ELOCTATE <sup>MC</sup> MOYENNE (ÉTENDUE) (UI/kg/JOUR)		
			CHIRURGIE*	JOUR 1 À 3	JOUR 4 À 14
Arthroplastie unilatérale du genou (n = 7)	56,37 (49,57 à 76,92)	2 (2 à 2)	80,55 (73,28 à 115,4)	44,83 (22,99 à 79,10)	32,67 (15,37 à 66,26)
Arthrodèse de la cheville (n = 3)	74,54 (53,33 à 101,3)	2 (2 à 2)	103,2 (76,07 à 126,6)	50,63 (36,88 à 54,47)	29,19 (21,87 à 37,97)

Source : [Mahlangu *et al.*, 2016]

Abréviations : n : nombre; UI : unité internationale.

\* Inclut la dose préopératoire, même lorsqu'elle a été administrée le jour précédant la chirurgie.

### 7.3 Innocuité

#### Étude A-LONG (adolescents et adultes)

Les paramètres d'innocuité primaires pour l'étude A-LONG étaient le développement d'inhibiteurs<sup>32</sup> confirmé par la méthode Bethesda-Nijmegen<sup>33</sup> et les effets indésirables. Aucun inhibiteur n'a été détecté chez l'ensemble des sujets, incluant 110 sujets traités avec Eloctate<sup>MC</sup> pendant au moins 50 jours (incidence d'inhibiteur globale de 0 % [IC95 % : 0 % à 2,2 %]). Notons que cinq sujets présentaient des anticorps non neutralisants<sup>34</sup> au début de l'étude et que deux d'entre eux n'en avaient plus à leur dernière visite. De plus, six sujets ont développé des anticorps non neutralisants pendant l'étude, mais seulement deux d'entre eux en avaient encore lors de la visite finale. La présence d'anticorps non neutralisants a eu un effet transitoire sur les paramètres pharmacocinétiques d'un patient sans toutefois avoir d'impact sur le traitement [Mahlangu *et al.*, 2014].

Des 164 sujets exposés à Eloctate<sup>MC</sup>, 108 (65,9 %) ont rapporté au moins un effet indésirable. En tout, dix sujets (6,1 %) ont ressenti un effet indésirable dû à Eloctate<sup>MC</sup>; de ceux-ci, l'arthralgie et le malaise ont été chacun rapportés chez deux sujets. Aucun effet indésirable grave n'a été jugé en lien avec Eloctate<sup>MC</sup> et il n'y a eu aucun incident vasculaire thrombotique grave et aucune réaction d'hypersensibilité grave ou d'anaphylaxie. Les auteurs ont conclu qu'Eloctate<sup>MC</sup> est bien toléré chez les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2014].

Une analyse *post hoc* de l'étude A-LONG visait à évaluer les changements de qualité de vie reliés à la santé, tels que mesurés à l'aide du formulaire Haem-A-QoL (de l'anglais, *Haemophilia-specific Adult Quality of Life*)<sup>35,36</sup>, rempli au début de l'étude et après 28 semaines de traitement avec Eloctate<sup>MC</sup>. L'analyse a inclus 67 sujets de l'étude A-LONG, 57 sujets recevant la prophylaxie individualisée, 3 sujets recevant la prophylaxie hebdomadaire et 7 sujets recevant le traitement sur demande [Wyrwich *et al.*, 2016]. Les domaines relatifs à la santé physique et aux sports et loisirs avaient préalablement été identifiés par les auteurs comme des domaines clés affectant la qualité de vie des patients hémophiles [Wyrwich *et al.*, 2015]<sup>37</sup>.

Après 28 semaines de prophylaxie, une réduction significative de la valeur moyenne du domaine santé physique ( $-7,0 \pm 22,2$ ;  $p 0,0200$ ) et du pointage total ( $-3,2 \pm 9,9$ ;  $p = 0,0336$ ) a été observée chez l'ensemble des sujets recevant la prophylaxie individualisée, mais aucune réduction significative n'a été observée chez les patients recevant les deux autres types de traitement. Précisons qu'une diminution du score représente une amélioration de la qualité de vie. De plus, aucune réduction significative n'a été observée pour le domaine des sports et loisirs pour tous les patients. Au total, 23,9 % des patients recevant la prophylaxie

<sup>32</sup> Les sujets ayant un historique d'anticorps neutralisants étaient exclus de l'étude.

<sup>33</sup> Variante du test Bethesda. Titre d'inhibiteurs d'au moins 0,6 unités Bethesda (UB)/ml.

<sup>34</sup> Anticorps de faible titre dirigés contre la portion du facteur VIII de la protéine recombinante.

<sup>35</sup> Informations supplémentaires sur le site Web de Haemo-QoL (Institute and Clinic for Medical Psychology, University Hospital Hamburg-Eppendorf), disponible à : <http://haemoqol.de/>.

<sup>36</sup> Le formulaire Haem-A-QoL est un outil d'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'hémophilie réservé aux patients de 17 ans et plus. Le formulaire consiste en 46 questions permettant d'évaluer 10 domaines de la qualité de vie reliés à la santé. Le formulaire rend une note de 0 à 100 pour chaque domaine (la note finale représente la moyenne des 10 domaines). Une valeur plus élevée représentant une plus grande atteinte de la qualité de vie, par conséquent, une variation négative par rapport au départ représente une amélioration au cours de l'étude [Von Mackensen, 2007].

<sup>37</sup> Des valeurs de base fixées à une baisse minimale de 10 points pour les domaines de la santé physique et des sports et loisirs et à une baisse minimale de 7 points sur le pointage total représentent une amélioration significative de la qualité de vie [Wyrwich *et al.*, 2015].

individualisée ont démontré une amélioration de leur pointage total<sup>38</sup>, 47,4 % une amélioration du domaine de santé physique<sup>39</sup> et 35,9 % une amélioration du domaine des sports et loisirs<sup>39</sup>. Les données correspondantes n'ont pas été rapportées pour les deux autres groupes de traitement suite au nombre limité de sujets. Les auteurs ont conclu que le traitement prophylactique avec Eloctate<sup>MC</sup> améliore la qualité de vie des patients atteints d'hémophilie A grave de façon significative [Wyrwich *et al.*, 2016].

### Étude Kids A-LONG

Lors de l'étude Kids A-LONG, le développement d'inhibiteurs<sup>40</sup> mesuré par la méthode Bethesda-Nijmegen<sup>41</sup> et confirmé par deux échantillons prélevés entre deux et quatre semaines d'intervalle était le paramètre d'évaluation primaire. L'innocuité clinique a aussi été évaluée [Young *et al.*, 2015].

Aucun sujet n'a développé d'inhibiteur pendant l'étude, dont 61 sujets (88,4%) ont été exposés à ce produit pour une période d'au moins 50 jours (incidence d'inhibiteur globale de 0,00 % [IC95 % : 0,00 % à 5,06 %]). Des anticorps contre Eloctate<sup>MC</sup> étaient présents avant le début de l'étude chez sept sujets, dont trois avaient toujours des anticorps détectés à la fin de l'étude. Cependant, la présence de ces anticorps n'a pas eu d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques, les effets indésirables ou le taux de saignements [Young *et al.*, 2015].

Des 69 sujets traités avec Eloctate<sup>MC</sup>, 59 (85,5 %) ont eu au moins un effet indésirable. Deux des 213 effets indésirables rapportés étaient reliés à Eloctate<sup>MC</sup> (une myalgie et une éruption érythémateuse). Des sept effets indésirables graves<sup>42</sup> survenus pendant l'étude, aucun n'a été jugé en lien avec le produit et aucun incident vasculaire thrombotique ni de réaction anaphylactique n'a été rapporté [Young *et al.*, 2015].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate<sup>MC</sup>, administré deux fois par semaine, est bien toléré chez les enfants atteints d'hémophilie A grave [Young *et al.*, 2015].

### Étude ASPIRE (étude à long terme)

Le paramètre d'évaluation primaire de l'étude ASPIRE était le développement d'inhibiteurs<sup>43</sup> et les paramètres d'évaluation secondaires incluaient l'incidence des effets indésirables [Nolan *et al.*, 2016].

Aucun sujet n'a développé d'inhibiteurs du facteur VIII pendant l'étude ASPIRE. En tout, 138 sujets (65,4 %) ont eu au moins un effet indésirable, dont trois adultes (1,4 %) qui ont subi un effet indésirable relié au traitement par Eloctate<sup>MC</sup>. Un sujet a eu une chromaturie à trois reprises et un sujet a eu une céphalée avec bouffées de chaleur qui se sont tous résolus spontanément. Un sujet a eu un taux de créatinine sanguin élevé 12 jours<sup>44</sup> après avoir reçu sa plus récente dose d'Eloctate<sup>MC</sup> et a été retiré de l'étude. Le sujet avait plusieurs facteurs ayant pu contribuer à cet effet indésirable. Des 29 effets indésirables

<sup>38</sup> Suite à l'application d'une correction de -7 points selon le critère de réponse défini par Wyrwich et ses collaborateurs [Wyrwich *et al.*, 2015].

<sup>39</sup> Suite à l'application d'une correction de -10 points selon le critère de réponse défini par Wyrwich et ses collaborateurs [Wyrwich *et al.*, 2015].

<sup>40</sup> Les sujets avec un historique d'anticorps neutralisant ou une quantité détectable (titre d'au moins 0,6 UB/ml déterminé par la méthode Bethesda-Nijmegen) étaient exclus de l'étude.

<sup>41</sup> Variante du test Bethesda. Titre d'inhibiteur d'au moins 0,6 unités Bethesda (UB)/ml.

<sup>42</sup> Blessure à la tête (deux enfants), chute, infection par *Bacillus*, infection par *Escherichia*, croup infectieux et infection au metapneumovirus.

<sup>43</sup> Un test positif d'inhibiteur était défini comme une valeur égale ou supérieure à 0,6 UB/ml (méthode Nijmegen-Bethesda) et confirmé suite à un autre test deux à quatre semaines plus tard.

<sup>44</sup> Traitement sur demande.

graves rapportés, aucun n'était relié à Eloctate<sup>MC</sup>. De plus, aucune réaction allergique ou anaphylactique ni incident vasculaire thrombotique n'a été rapporté [Nolan *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu que leur étude confirme l'efficacité et l'innocuité à long terme d'Eloctate<sup>MC</sup> pour le traitement et la prévention des saignements chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints d'hémophilie A grave traités auparavant [Nolan *et al.*, 2016].

### **Prophylaxie périopératoire**

L'innocuité d'Eloctate<sup>MC</sup> a été évaluée pour 22 chirurgies majeures. Aucun des sujets n'a développé d'inhibiteurs et aucun n'a eu de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave ni aucun incident vasculaire thrombotique grave. Au total, 18 effets indésirables ont été rapportés pendant la période périopératoire et aucun n'a été jugé en lien avec Eloctate<sup>MC</sup> [Mahlangu *et al.*, 2016].

Les auteurs ont conclu qu'Eloctate<sup>MC</sup> présente un bon profil d'innocuité pour la prophylaxie chirurgicale de divers types de chirurgies chez les patients atteints d'hémophilie A grave [Mahlangu *et al.*, 2016].

### **Résumé des effets indésirables observés dans les études cliniques**

La monographie résume les effets indésirables du produit Eloctate<sup>MC</sup> rapportés pendant les études cliniques (tableau 15). Des effets indésirables ont été signalés chez 11 des 233 sujets (4,7 %) ayant reçu la prophylaxie de routine ou le traitement sur demande. Les effets indésirables n'étaient pas différents chez les enfants, les adolescents et les adultes. Ils ont tous été peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $1/100$ ) et la plupart ont été d'intensité légère ou modérée. Un patient a été retiré de l'une des études en raison d'une éruption cutanée. Aucun cas de formation d'inhibiteurs n'a été repéré et aucun cas d'anaphylaxie n'a été signalé [Biogen Canada, 2016].

**Tableau 15 Effets indésirables signalés lors de l'utilisation d'Éloctate<sup>MC</sup> pendant les études cliniques**

CLASSIFICATION MedDRA* PAR SYSTÈME ORGANIQUE	TERME MedDRA PRIVILÉGIÉ	SUJETS (n = 233 <sup>†</sup> ) n (%)
Troubles du système nerveux	Céphalée	2 (0,9)
	Étourdissements	1 (0,4)
	Dysgueusie	1 (0,4)
Troubles cardiaques	Bradycardie	1 (0,4)
Troubles vasculaires	Hypertension	1 (0,4)
	Bouffée de chaleur	1 (0,4)
	Angiopathie <sup>‡</sup>	1 (0,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale basse	1 (0,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Éruption	2 (0,9)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	2 (0,9)
	Myalgie	2 (0,9)
	Dorsalgie	1 (0,4)
	Gonflement articulaire	1 (0,4)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Malaise	2 (0,9)
	Douleur thoracique	1 (0,4)
	Sensation de froid	1 (0,4)
	Sensation de chaleur	1 (0,4)
Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention	Hypotension liée à l'intervention	1 (0,4)

Source : [Biogen Canada, 2016]

\* Version 15,0 de MedDRA

<sup>†</sup> Le programme d'essais cliniques d'Eloctate<sup>MC</sup> a regroupé 233 patients ayant été traités précédemment, auxquels une prophylaxie de routine ou le traitement sur demande a été administré dans le cadre de deux études terminées (A-LONG et Kids A-LONG) et d'une étude qui était encore en cours en janvier 2014 (ASPIRE).

<sup>‡</sup> Terme utilisé par le chercheur : douleur vasculaire après l'injection du médicament étudié.

### Effets indésirables d'Eloctate<sup>MC</sup> rapportés suite à sa commercialisation

La formation d'inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII a été observée chez certains patients suite à la commercialisation d'Eloctate<sup>MC</sup>.

## 7.4 Autres considérations d'innocuité

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, dont l'anaphylaxie, sont possibles lors de l'administration de toute thérapie par facteurs de remplacement. L'utilisation d'Eloctate<sup>MC</sup> devrait être arrêtée si des symptômes d'hypersensibilité surviennent [Biogen Canada, 2016].

### Anticorps neutralisants

La présence d'inhibiteurs a été signalée chez des patients recevant un facteur de coagulation de remplacement pour traiter l'hémophilie A dont Eloctate<sup>MC</sup>. Les patients

traités par Eloctate<sup>MC</sup> doivent faire l'objet d'une surveillance fondée sur l'observation clinique et les analyses de laboratoire appropriées afin de déceler toute apparition d'inhibiteurs du facteur VIII. Si le taux plasmatique de facteur VIII n'augmente pas comme prévu ou si l'hémorragie persiste après l'administration d'Eloctate<sup>MC</sup>, la présence d'inhibiteurs (anticorps neutralisants) doit être soupçonnée et les analyses de laboratoire appropriées effectuées [Biogen Canada, 2016].

#### **Interactions médicamenteuses**

Aucune interaction n'a été signalée entre Eloctate<sup>MC</sup> et d'autres médicaments. Aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses possibles n'a été effectuée [Biogen Canada, 2016].

#### **Rapport de surveillance des incidents et accidents transfusionnels survenus au Québec**

L'Institut national de santé publique du Québec publie des rapports sur les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec. Pour l'année 2011, un accident transfusionnel a été associé à un facteur VIII recombinant alors que deux accidents ont été signalés pour les années 2012 et 2013 [INSPQ, 2016a; INSPQ, 2016b; INSPQ, 2014]. Toutefois, aucun détail relatif au type d'accident transfusionnel et au produit en cause n'est disponible dans ces documents.

#### **Héma-Québec et Santé Canada**

Aucun avis concernant l'innocuité spécifique à Eloctate<sup>MC</sup> n'a été émis par Héma-Québec et Santé Canada.

## **8 PRODUIT(S) COMPARABLE(S) INSCRIT(S) SUR LA LISTE DES PRODUITS DU SYSTÈME DU SANG DU QUÉBEC**

Cinq autres facteurs VIII recombinants, Advate<sup>MC</sup>, Helixate<sup>MC</sup> FS<sup>45</sup>, Zonovate<sup>MC</sup>, Nuwiq<sup>MC</sup> et Xyntha<sup>MC</sup> figurent actuellement à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. De plus, Adynovate<sup>MC</sup> fait l'objet d'une évaluation en vue de son introduction sur la *Liste*.

Zonovate<sup>MC</sup> est un facteur VIII à domaine B tronqué, tandis que Nuwiq<sup>MC</sup> et Xyntha<sup>MC</sup> sont dépourvus du domaine B, une portion du facteur VIII qui est éliminée lors de l'activation physiologique durant le processus de coagulation [Pipe, 2009]. Adynovate<sup>MC</sup>, comme Eloctate<sup>MC</sup>, est un facteur VIII recombinant avec une demi-vie prolongée. Adynovate<sup>MC</sup> est dérivé de la protéine Advate<sup>MC</sup> par la technologie de pégylation. Certaines caractéristiques de ces produits, soit les indications et la demi-vie moyenne, sont présentées au tableau 16.

---

<sup>45</sup> Helixate<sup>MC</sup> FS n'est plus distribué par CSL Berhing, communication écrite de CSL Berhing Canada du 10 février 2017.

**Tableau 16 Facteurs VIII homologués par Santé Canada pour le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A**

NOM COMMERCIAL, COMPOSITION ET RÉFÉRENCE	LIGNÉE DE CELLULES	INDICATIONS APPROUVÉES PAR SANTÉ CANADA (PATIENTS ATTEINTS D'HÉMOPHILIE A)	DEMI-VIE MOYENNE (HEURE)	STABILITÉ AVANT RECONSTITUTION	STABILITÉ APRÈS RECONSTITUTION
<i>Facteur VIII recombinant à demi-vie prolongée</i>					
Adynovate <sup>MC</sup> rFVIII (Advate pégylé) [Baxalta Canada Corporation, 2016]	CHO	Chez les patients âgés de 12 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;</li> <li>Maîtrise des épisodes hémorragiques;</li> <li>Prise en charge périopératoire.</li> </ul>	12 ans à < 18 ans : 13,43* ≥ 18 ans : 14,69*	≤ 30 °C ≤ 3 mois	≤ 3 heures **
Eloctate <sup>MC</sup> rFVIII dépourvu du domaine B, protéine de fusion Fc [Biogen Canada, 2016]	HEK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;</li> <li>Traitement et prévention des saignements;</li> <li>Prophylaxie périopératoire.</li> </ul>	< 6 ans : 12,3 <sup>†</sup> 6 ans à < 12 ans : 13,5 <sup>†</sup> 12 ans à < 18 ans : 16,0 <sup>†</sup> ≥ 15 ans : 19,0 <sup>†</sup>	15 à 30 °C ≤ 6 mois	15 à 30 °C ≤ 6 heures
<i>Autres facteur VIII recombinants</i>					
Advate <sup>MC</sup> rFVIII [Baxalta Canada Corporation., 2015]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie systématique de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques chez les adultes et les enfants;</li> <li>Maîtrise et prévention des épisodes hémorragiques;</li> <li>Prise en charge périopératoire.</li> </ul>	1 mois à < 2 ans : 8,67 <sup>‡</sup> 2 ans à < 12 ans : 10,22 <sup>‡</sup> 12 ans à < 16 ans : 12,00 <sup>‡</sup> ≥ 16 ans : 12,96 <sup>‡</sup>	≤ 30 °C ≤ 6 mois	TA ≤ 3 heures
Zonovate <sup>MC</sup> rFVIII à domaine B tronqué (21 résidus d'acide aminé) [Novo Nordisk Canada Inc., 2014]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie de routine pour prévenir ou réduire la fréquence des épisodes hémorragiques;</li> <li>Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques;</li> <li>Prise en charge périopératoire.</li> </ul>	0 an à < 6 ans : 7,65 <sup>§</sup> 6 ans à < 12 ans : 8,02 <sup>§</sup> ≥ 12 ans : 10,69 <sup>§</sup>	≤ 30 °C ≤ 6 mois	≤ 30 °C ≤ 4 heures (2 à 8 °C ≤ 24 heures)
Xyntha <sup>MC</sup> rFVIII dépourvu du domaine B [Pfizer Canada Inc., 2016]	CHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement et prévention des hémorragies;</li> <li>Prophylaxie régulière ou périopératoire.</li> </ul>	≥ 12 ans : 11,8 <sup>  </sup>	≤ 25 °C ≤ 3 mois	TA < 3 heures
Nuwiq <sup>MC</sup> rFVIII dépourvu du domaine B [Octapharma Canada Inc., 2016]	HEK 293F	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxie et traitement des hémorragies.</li> </ul>	2 ans à 5 ans : 11,91 <sup>¶</sup> 6 ans à 12 ans : 13,08 <sup>¶</sup> ≥ 12 ans : 17,05 <sup>¶</sup>	≤ 25 °C ≤ 1 mois	TA ≤ 3 heures

Abréviations : CHO : lignée de cellules épithéliales ovariennes de hamster de Chine (de l'anglais, *chinese hamster ovary*); HEK : lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (de l'anglais, *human embryonic kidney*); rFVIII : Facteur VIII recombinant; TA : température ambiante (degré non spécifié).

\* Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration d'Adynovate<sup>MC</sup> (suite à au moins 50 jours d'exposition, le t<sub>1/2</sub> d'Adynovate<sup>MC</sup> était de 15,06 h chez les adolescents et de 16,39 h chez les adultes).

† Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps effectué après la première administration d'Eloctate<sup>MC</sup> (le t<sub>1/2</sub> était similaire chez les adolescents et les adultes 14 semaines plus tard).

‡ Résultat obtenu suite à un essai de temps de thromboplastine partielle activée en une étape après la première administration d'Advate<sup>MC</sup>.

§ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Zonovate<sup>MC</sup>.

|| Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Xyntha<sup>MC</sup> (le t<sub>1/2</sub> de Xyntha<sup>MC</sup> était similaire chez les adolescents et les adultes six mois plus tard).

¶ Résultat obtenu suite à un dosage chronométrique en un temps après la première administration de Nuwiq<sup>MC</sup> (chez les adolescents et les adultes, le t<sub>1/2</sub> de Nuwiq<sup>MC</sup> était de 14,05 six mois plus tard).

\*\* Température non spécifiée.



## 9 ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

L'administration de produits de facteur VIII recombinants ou plasmatiques pour le traitement de l'hémophilie A contribue à améliorer la qualité de vie des patients par la prévention des saignements et des dommages articulaires.

Les produits à action prolongée, comparativement aux produits à courte action, permettraient de réduire la fréquence des perfusions.

Selon le groupe de travail de la Fédération mondiale d'hémophilie [Srivastava *et al.*, 2013], cette maladie impose des contraintes sur plusieurs aspects de la vie courante, notamment au niveau psychosocial, psychologique, physique, émotionnel et économique. Selon ce groupe de travail, un traitement prophylactique à l'aide d'un facteur de remplacement ralentit la progression de la maladie articulaire associée à l'hémophilie et améliore la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, un accès équitable pour l'ensemble de la population du Québec à l'un des quatre centres de traitement de l'hémophilie du Québec<sup>46</sup>, tous situés dans les grandes villes, constitue également un enjeu à considérer.

## 10 CARACTÉRISTIQUES PARTICULIÈRES

La demi-vie prolongée d'Eloctate<sup>MC</sup> permet de réduire la fréquence des injections, et ainsi d'améliorer la qualité de la vie des patients atteints d'hémophilie A [Biogen Canada, 2016].

Contrairement à d'autres facteurs VIII recombinants, Eloctate<sup>MC</sup> ne contient pas de glycane non humain susceptible de susciter une réponse immunitaire (galactose- $\alpha$ 1,3-galactose et acide N-glycolylneuraminic) [McCue *et al.*, 2015].

Des données préliminaires provenant d'études de cas suggèrent que le produit Eloctate<sup>MC</sup> peut être utilisé dans les protocoles d'induction de la tolérance immune [Groomes *et al.*, 2016; Malec *et al.*, 2016; Ragni *et al.*, 2016]. Ceci serait rendu possible par la portion Fc d'Eloctate<sup>MC</sup> qui, en plus d'augmenter la demi-vie du facteur VIII, supporte la tolérance des protéines auxquelles il est fusionné en induisant les cellules T régulatrices [Ragni *et al.*, 2016; De Groot *et al.*, 2008].

---

<sup>46</sup> Les quatre centres de traitement de l'hémophilie au Québec sont situés dans les centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, le Centre universitaire de santé McGill, le CHU de Québec et le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Information tirée du site Internet du ministère de la Santé et des Services sociaux, système du sang du Québec, accessible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/biovigilance/systeme-du-sang-du-quebec/> (consulté le 25 avril 2017).

## 11 RECOMMANDATION DE L'INESSS

Eloctate<sup>MC</sup>- Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc

### La recommandation de l'INESSS

- Maintien à la *Liste des produits du système du sang du Québec*
- Retrait de la *Liste des produits du système du sang du Québec*

### Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ Valeur thérapeutique reconnue;
- ✓ Coût par unité plus élevé;
- ✓ Ce produit offre certains avantages de stabilité et de conservation;
- ✓ Plus grande gamme de teneurs offertes comparativement à d'autres facteurs VIII.

## ANNEXE A

Forces et limites des études retenues selon les professionnels scientifiques responsables de l'évaluation d'Eloctate<sup>MC</sup>

FORCES	LIMITES
Mahlangu et ses collaborateurs [2014] (étude A-LONG)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude multicentrique et internationale</li> <li>▪ Étude de phase III</li> <li>▪ Étude partiellement randomisée</li> <li>▪ 164 sujets âgés de 12 ans et plus</li> <li>▪ Comparaison des données de pharmacocinétique d'Eloctate<sup>MC</sup> avec celles d'un autre Facteur VIII recombinant</li> <li>▪ Puissance statistique nécessaire à la comparaison d'un traitement prophylactique individualisé à celle d'un traitement sur demande</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude ouverte</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII</li> <li>▪ Les sujets qui recevaient un traitement sur demande avant leur admission dans l'étude pouvaient choisir d'être inclus dans le groupe 1 de l'étude ou d'être randomisé dans les groupes 2 et 3</li> <li>▪ Puissance statistique insuffisante pour comparer le traitement prophylactique individualisé au traitement prophylactique hebdomadaire</li> </ul>
Mahlangu et ses collaborateurs [2016]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude <i>post hoc</i> regroupant les sujets ayant participé à A-LONG, Kids A-LONG et ASPIRE et ayant subi une chirurgie</li> <li>▪ 23 chirurgies majeures et 49 chirurgies majeures évaluables</li> <li>▪ 10 chirurgies faites chez les enfants</li> <li>▪ L'âge des sujets impliqués se situait entre 3 ans et 62 ans</li> <li>▪ La prise en charge périopératoire des chirurgies reflète la pratique clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les posologies d'Eloctate<sup>MC</sup> utilisées et la fréquence d'administration étaient variables d'une chirurgie à l'autre</li> <li>▪ Pas de chirurgie majeure faite chez les enfants</li> </ul>
FORCES	LIMITES
Nolan et ses collaborateurs [2016] (étude ASPIRE)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude de prolongation des études A-LONG et Kids A-LONG</li> <li>▪ 150 sujets âgés de 12 ans et plus</li> <li>▪ 61 sujets âgés de moins de 12 ans</li> <li>▪ Étude la plus longue menée utilisant un</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La comparaison directe entre les groupes est difficile car les sujets pouvaient changer de groupe pendant l'étude</li> <li>▪ Peu de sujets dans le groupe de traitement prophylactique hebdomadaire</li> </ul>

<p>facteur VIII à demi-vie prolongée</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le protocole reflète la réalité du milieu clinique en permettant une grande flexibilité de posologie et en incluant différents groupes de traitement</li> <li>▪ 137 adolescents et adultes ont reçu Eloctate<sup>MC</sup> pendant au moins deux ans</li> <li>▪ 23 enfants ont reçu Eloctate<sup>MC</sup> pendant au moins un an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Plusieurs enfants ont participé à l'étude durant moins de 6 mois</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII</li> </ul>
Powell et ses collaborateurs [2012]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude multicentrique</li> <li>▪ Étude à dose croissante</li> <li>▪ Évaluation des effets indésirables sur une période de 28 jours suivant l'administration</li> <li>▪ Comparaison des données de pharmacocinétique d'Eloctate<sup>MC</sup> avec celles d'un autre FVIII recombinant</li> <li>▪ Tous les sujets ont reçu une dose d'Eloctate<sup>MC</sup> et du comparateur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude de phase I/IIa</li> <li>▪ Étude ouverte</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs</li> </ul>
Shapiro et ses collaborateurs [2014]	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 96 sujets âgés de 12 ans ou plus</li> <li>▪ Une analyse statistique des données a été effectuée</li> <li>▪ Analyse <i>post hoc</i> de l'étude A-LONG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Petit nombre de patients inclus dans chacun des groupes</li> <li>▪ Étude basée sur les données rapportées par des sujets</li> <li>▪ Le taux de saignements avant l'admission dans l'étude suggère que certains patients recevaient une posologie de facteur VIII sous-optimale</li> <li>▪ Cette étude n'évalue pas le degré d'observance des patients à la posologie prophylactique avec de longs intervalles entre les doses</li> </ul>

FORCES	LIMITES
Young et ses collaborateurs [2015] (étude Kids A-LONG)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude multicentrique et internationale</li> <li>▪ Étude de phase III</li> <li>▪ 69 sujets âgés de moins de 12 ans</li> <li>▪ Le protocole permettait une flexibilité des doses (meilleure représentation de la population)</li> <li>▪ Sujets répartis en deux cohortes selon leur âge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Étude ouverte</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets n'ayant jamais reçu de traitement qui ont un plus grand risque de développer des inhibiteurs</li> <li>▪ N'inclut pas de sujets ayant un historique d'inhibiteurs du facteur VIII</li> <li>▪ Plusieurs produits comparateurs différents ont été inclus pour l'analyse de pharmacocinétique</li> <li>▪ La fréquence de prélèvements sanguins pour l'évaluation des paramètres cinétiques était restreinte afin de minimiser le volume de sang prélevé</li> <li>▪ Aucun comparateur pour l'efficacité et l'innocuité</li> </ul>

## RÉFÉRENCES

- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Adynovate, facteur VIII antihémophilique recombinant pégylé. Mississauga, ON : Baxalta Canada Corporation; 2016.
- Baxalta Canada Corporation. Monographie de produit: Advate - Facteur antihémophilique (recombinant) non dérivé du plasma ni de l'albumine (FAHr-NDPA). Mississauga ON : Baxalta Canada Corporation; 2015. 21 septembre 2015.
- Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia* 2016;22(3):389-96.
- Biogen Canada. Monographie de produit: Eloctate<sup>MC</sup>. Facteur antihémophilique (recombinant et dépourvu du domaine B), protéine de fusion Fc. Mississauga (Ontario) : Biogen Canada Inc; 2016. 8 juillet 2016. Disponible à : [https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr\\_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016\\_07\\_08-ELOCTATE-PM\\_F.pdf](https://www.biogen.ca/content/dam/corporate/fr_CA/pdfs/products/ELOCTATE/2016_07_08-ELOCTATE-PM_F.pdf).
- De Groot AS, Moise L, McMurry JA, Wambre E, Van Overtvelt L, Moingeon P, et al. Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide "Tregitopes". *Blood* 2008;112(8):3303-11.
- 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.
- Groomes CL, Gianferante DM, Crouch GD, Parekh DS, Scott DW, Lieuw K. Reduction of Factor VIII Inhibitor Titers During Immune Tolerance Induction With Recombinant Factor VIII-Fc Fusion Protein. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(5):922-4.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2012. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016a. juillet 2015. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2016b. Octobre 2016. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- INSPQ. Rapport de surveillance. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2011. Québec, QC : Institut national de santé publique, direction des risques biologiques et de la santé au travail.; 2014. janvier 2014. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca>.
- Kessler CM, Gill JC, White GC, 2nd, Shapiro A, Arkin S, Roth DA, et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: a randomized, three-way crossover study. *Haemophilia* 2005;11(2):84-91.
- Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* 2016;172(1):23-31.

- Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123(3):317-25.
- Mahlangu JN, Ragni M, Gupta N, Rangarajan S, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2016;116(1):1-8.
- Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia* 2016;22(6):e552-e4.
- McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, Lu Q, Zhang M, Mei B, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Biologicals* 2015;43(4):213-9.
- National hemophilia foundation (MASAC). MASAC recommendation concerning prophylaxis, regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding. New York : 2016.
- Nestorov I, Neelakantan S, Ludden TM, Li S, Jiang H, Rogge M. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015;4(3):163-74.
- Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2016;22(1):72-80.
- Nordic hemophilia council guideline working group. Nordic hemophilia guidelines. 2015.
- Novo Nordisk Canada Inc. Monographie de produit: Zonovate, facteur antihémophilique recombinant à domaine B tronqué (Turoctocog alfa). Mississauga, ON : Novo Nordisk Canada Inc.; 2014.
- Octapharma Canada Inc. Monographie de produit: Nuwiq, facteur antihémophilique recombinant dépourvu du domaine B (simoctocog alfa). Toronto, ON : Octapharma Canada, Inc.; 2016.
- Oldenburg J et Albert T. Novel products for haemostasis - current status. *Haemophilia* 2014;20 Suppl 4:23-8.
- Pfizer Canada Inc. Monographie de produit: Xyntha, facteur antihémophilique recombinant. Kirkland, QC : Pfizer Canada Inc.; 2016.
- Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia* 2009;15(6):1187-96.
- Pipe SW, Montgomery RR, Pratt KP, Lenting PJ, Lillicrap D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. *Blood* 2016;
- Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031-7.
- Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, Shapiro AD, Baker RI, Castaman G, et al. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia* 2016;

- Ragni MV, Alabek M, Malec LM. Inhibitor development in two cousins receiving full-length factor VIII (FVIII) and FVIII-Fc fusion protein. *Haemophilia* 2016;22(5):e462-4.
- Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *J Thromb Haemost* 2014;12(11):1788-800.
- 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.
- Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV. Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010;16(1):3-13.
- Von Mackensen S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2007;13 Suppl 2:38-43.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Auguste P, Poon JL, von Maltzahn R, Yu R, et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* 2016;22(6):866-72.
- Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, von Mackensen S. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015;21(5):578-84.
- Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):967-77.