

## EXAMEN EN VUE DU REMBOURSEMENT D'UN MÉDICAMENT

# Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

(finale)

**Facteur de von Willebrand (recombinant) (Vonvendi — Takeda Canada)**

Indication : Le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez l'adulte (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MvW).

**RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement du facteur de von Willebrand (FvW) recombinant (FvWr) dans le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques et dans la prise en charge du saignement périopératoire chez l'adulte (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de MvW, sous réserve des conditions ci-dessous.

**Critère d'instauration**

1. Le patient est un adulte atteint de MvW grave correspondant à l'un des cas de figure ci-dessous :
  - 1.1. Type 1 (FvW:RCo < 20 UI/dl)
  - 1.2. Type 2A (FvW:RCo < 20 UI/dl), type 2B (diagnostic selon le génotype), type 2N (FVIII:C < 10 % et résultats génétiques antérieurs consignés), type 2M
  - 1.3. Type 3 (FvW:Ag ≤ 3 UI/dl)

**Condition de prescription**

1. Le patient est suivi par un hématologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MvW.

**Condition relative au prix**

1. Le cout pour un payeur public du traitement par le FvWr combiné au facteur VIII recombinant (FVIIIr) ne dépasse pas celui du schéma thérapeutique le moins cher remboursé dans la prise en charge de la MvW.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	22 mars 2021
Longueur du rapport :	10 pages

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ou d'un tiers ayant fourni des renseignements.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Facteur de von Willebrand (recombinant) (Vonvendi — Takeda Canada)

Indication : Le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques ainsi que la prise en charge du saignement périopératoire chez l'adulte (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de maladie de von Willebrand (MvW).

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement du facteur de von Willebrand (FvW) recombinant (FvWr) dans le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques et dans la prise en charge du saignement périopératoire chez l'adulte (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de MvW, sous réserve des conditions ci-dessous.

### Conditions de remboursement

#### Critère d'instauration

1. Le patient est un adulte atteint de MvW grave correspondant à l'un des cas de figure ci-dessous :
  - 1.1. Type 1 (FvW:RCo < 20 UI/dl)
  - 1.2. Type 2A (FvW:RCo < 20 UI/dl), type 2B (diagnostic selon le génotype), type 2N (FVIII:C < 10 % et résultats génétiques antérieurs consignés), type 2M
  - 1.3. Type 3 (FvW:Ag ≤ 3 UI/dl)

#### Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un hématologue expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de la MvW.

#### Condition relative au prix

1. Le coût pour un payeur public du traitement par le FvWr combiné au facteur VIII recombinant (FVIIIr) ne dépasse pas celui du schéma thérapeutique le moins cher remboursé dans la prise en charge de la MvW.

### Motifs de la recommandation

1. Le CCEPP se penche sur un essai ouvert non comparatif de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité du FvWr dans le traitement des épisodes hémorragiques chez des adultes ayant un diagnostic de MvW grave de type 3 ou autre (essai 071001). Au cours de cet essai, les 40 patients (100 %) ayant reçu le FvWr, avec ou sans FVIIIr, ont obtenu une réponse thérapeutique, soit un score d'efficacité moyen < 2,5 (intervalle de confiance [IC] exact Clopper-Pearson à 90 % de 84,7 % à 100 %). En outre, l'efficacité hémostatique est qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » pour tous les épisodes hémorragiques traités : 100 % (██████████).
2. Le Comité examine aussi un essai ouvert non comparatif de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité du FvWr, avec ou sans FVIIIr, dans le cadre d'interventions chirurgicales non urgentes majeures ou mineures chez des adultes ayant un diagnostic de MvW grave (essai 071101). Dans cet essai, l'efficacité hémostatique globale est qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » pour les 15 patients traités (100 %, IC exact de Clopper-Pearson à 90 % de 81,9 % à 100 %). Parmi ces patients, 10 ont subi une intervention majeure, 4 une intervention mineure, et 1 une intervention buccale. L'efficacité hémostatique peropératoire est également qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » pour les 15 patients.
3. Le FvWr est le seul traitement de remplacement du FvW approuvé par Santé Canada qui n'est pas dérivé de plasma humain ou animal. Le risque d'infection transmissible par voie sanguine n'est évalué dans aucun des deux essais (071001, 071101), mais le FvWr ne contient aucun élément exogène dérivé de plasma humain ou animal. Il s'agit donc d'une option de traitement potentiellement utile en cas de crainte d'infection transmissible par voie sanguine.
4. On ignore le rapport coût/efficacité du FvWr avec ou sans FVIIIr (FvWr ± FVIIIr) chez la population visée dans le contexte canadien. Si l'on ne regarde que les coûts d'acquisition des produits sanguins, le FvWr ± FVIIIr coûte 4 514 \$ de plus par

patient que le complexe du facteur antihémophilique/FvW dans le traitement ponctuel d'un épisode hémorragique et 19 240 \$ de plus par patient dans la prise en charge périopératoire. Bien que les nouvelles analyses de l'ACMTS indiquent qu'une réduction du prix du FvWr de 40 % est nécessaire pour que le traitement par le FvWr ± FVIIIr ait un coût d'acquisition semblable à celui du complexe du facteur antihémophilique/FvW, la réduction du prix est sensible au prix des produits plasmatiques (c'est-à-dire le FvW d'origine plasmatique, le FVIIIr), et à la proportion de patients qui auront besoin de l'administration concomitante de FVIIIr et de FvWr.

## Points de discussion

- Le CCEPP soulève plusieurs limites dans les données probantes tirées des essais 071001 et 071101 : ces essais ne sont pas randomisés et portent sur de petits échantillons, et le principal critère d'évaluation, soit l'efficacité hémostatique, repose sur une échelle subjective non validée. Bien que le CCEPP et les experts cliniques s'entendent sur les importantes lacunes méthodologiques des essais, ils jugent que les données sont suffisantes pour appuyer l'efficacité du FvWr, celui-ci ayant un mécanisme d'action semblable à celui du FvW d'origine plasmatique.
- À l'heure actuelle, des concentrés d'origine plasmatique contenant le FvW et le FVIII (FVIII-FvW) sont utilisés dans la maîtrise des épisodes hémorragiques et la prise en charge périopératoire des patients atteints de MvW. Les produits d'origine plasmatique peuvent toutefois augmenter le risque d'infections transmissibles par voie sanguine, que ce soit par des pathogènes connus ou par d'éventuels nouveaux pathogènes. Le CCEPP prend acte de ce risque, mais souligne que le risque d'infection par un pathogène connu est actuellement considéré comme extrêmement faible au Canada étant donné les stratégies modernes d'atténuation du risque, et d'après les modélisations faites par la Société canadienne du sang. Des patients soulèvent des réserves quant au risque de contamination virale associé aux concentrés de facteur d'origine plasmatique et disent préférer pour cette raison un traitement de remplacement du FvW qui n'est pas dérivé du plasma.
- Le CCEPP aborde l'éventualité d'une pénurie de produits plasmatiques, mais conclut que le risque est très faible pour le FvW d'origine plasmatique. De même, le Comité convient que, à l'instar de tout traitement fabriqué, les produits recombinants ne sont pas à l'abri d'une pénurie. La chaîne d'approvisionnement des produits de FvW d'origine plasmatique actuellement offerts pourrait être perturbée par des problèmes touchant les réserves de plasma ou un éventuel déséquilibre entre l'offre et la demande de produits plasmatiques purifiés, ce qui ferait augmenter la demande de FvWr. Toutefois, il n'y a pas eu récemment de pénurie de concentré de FvW d'origine plasmatique, et l'offre est suffisante.
- Le FvWr est le seul traitement contre la MvW ne contenant pas de FVIII et il peut donc convenir aux personnes qui n'ont pas besoin d'un supplément de FVIII, comme celles qui présentent un taux élevé de FVIII ou celles qui ont besoin de doses répétées d'un traitement de remplacement du FvW. Bien qu'une association ait été observée entre des taux supratherapeutiques de FVIII et la thrombose, le lien de causalité n'a pas été établi. Dans les essais 071001 et 071101, le FvWr est administré avec ou sans FVIII; cependant, on ignore si les effets thérapeutiques ou néfastes du FvWr seul sont différents de ceux de l'association FVIII/FvW. Les experts cliniques reconnaissent que, dans la majorité des cas, lorsqu'on administre du FvWr, on administrera également du FVIII, ce qui concorde avec les essais 071001 et 071101. Le CCEPP mentionne que l'utilisation concomitante du FvWr et du FVIII complexifie le traitement; cependant, cette complexification est jugée acceptable par les experts cliniques.
- Aucune donnée probante comparative directe ou indirecte sur l'efficacité et l'innocuité du FvWr et du FVIII-FvW d'origine plasmatique (l'actuel traitement usuel) n'a été repérée. Le CCEPP juge qu'il s'agit là d'une lacune importante dans les données probantes, qui l'empêche d'évaluer l'éventuel bénéfice clinique du FvWr comparativement au traitement usuel. Étant donné l'absence de groupe témoin dans les essais ou de quelques données comparatives, rien ne justifie le surcoût du FvWr par rapport aux traitements d'origine plasmatique actuellement offerts dans la maîtrise des épisodes hémorragiques ou dans la prise en charge périopératoire chez le patient atteint de MvW.
- Les experts cliniques laissent entendre que le FvWr pourrait être utilisé chez l'enfant, à l'instar du FvW d'origine plasmatique en pratique clinique. Toutefois, cette pratique sort du cadre de l'indication approuvée par Santé Canada, et le CCEPP souligne que les données probantes présentées n'appuient l'utilisation du FvWr que chez l'adulte. Ainsi, le Comité ne peut se prononcer sur l'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant.

## Contexte

Le FvWr a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques et dans la prise en charge du saignement périopératoire chez l'adulte (18 ans et plus) ayant reçu un diagnostic de MvW. Il s'agit d'un traitement de remplacement du FvW produit et formulé sans protéines plasmatiques exogènes dérivées de sources humaines ou animales. Il est offert sous forme de poudre lyophilisée pour solution injectable en fioles de 650 et de 1 300 UI de cofacteur de la ristocétine du FvW (FvW:RCo). La posologie de FvWr est déterminée selon le jugement clinique et dépend du poids du patient, du type et la gravité des épisodes hémorragiques, du risque d'hémorragie associé à l'intervention chirurgicale ainsi que de mesures de laboratoires et de paramètres cliniques.

**Dans le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques :** La première dose de FvWr est de 40 UI/kg à 80 UI/kg de poids corporel. On s'attend à ce qu'une seule perfusion de FvWr fasse augmenter l'activité du facteur VIII coagulant (FVIII:C) de plus de 40 % dans les six heures chez la majorité des patients, le tout dépendant du taux de FVIII:C de départ. Si le taux de départ est de moins de 40 % ou s'il est inconnu, une dose de FVIII recombinant (FVIIIr) doit être administrée avec la première perfusion de FvWr afin d'obtenir un taux plasmatique de FVIII:C pouvant assurer l'hémostase. Ensuite, on administre de 40 UI/kg à 60 UI/kg de FvWr toutes les 8 à 24 heures pour préserver l'effet hémostatique, la posologie dépendant de la gravité des saignements.

**Dans la prise en charge du saignement périopératoire :** Avant le début d'une intervention chirurgicale, on évalue les taux de FvW:RCo et de FVIII:C. Le taux de FVIII:C minimal recommandé avant l'amorce de l'intervention est de 30 UI/dl pour une intervention mineure, et de 60 UI/dl pour une intervention majeure. En cas de saignements abondants ou d'intervention chirurgicale majeure exigeant plusieurs perfusions, il est recommandé de surveiller les taux de FVIII afin de décider s'il faut administrer du FVIIIr lors des perfusions suivantes, et pour éviter une hausse excessive de FVIII.

## Résumé des preuves

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique de deux essais cliniques non comparatifs et non randomisés sur le FvWr et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion d'experts cliniques expérimentés dans le traitement de la MvW et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

## Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, la Société canadienne de l'hémophilie (SCH), a fourni des observations dans le cadre de la présente évaluation. Les points de vue des patients ont été recueillis au moyen d'une enquête menée en ligne en janvier 2020 auprès de personnes touchées par la MvW. La SCH a également consulté des médecins spécialisés dans le traitement de cette affection. Voici un résumé des principales observations recueillies :

- Les répondants au sondage décrivent la MvW comme une maladie qui peut être très incapacitante et avoir de vastes effets négatifs touchant plusieurs aspects de la vie. La MvW peut occasionner des saignements de nez (épistaxis), des ecchymoses et des saignements articulaires fréquents, et entraîner un œdème douloureux des membres, des muscles, des ligaments et des articulations. Chez les femmes, on constate des saignements menstruels prolongés et abondants et des saignements postpartum accrus. Les patients mentionnent que les douleurs articulaires et les problèmes menstruels augmentent avec l'âge. Ainsi, de nombreuses personnes doivent s'absenter du travail et de l'école, et déplorent une qualité de vie grandement réduite.
- Les répondants indiquent que leurs traitements actuels à base de concentrés de facteur d'origine plasmatique sont efficaces pour freiner et prévenir les saignements, mais qu'ils s'accompagnent parfois de divers effets indésirables courants avec ce type de traitements.
- Les patients atteints de MvW souhaitent des médicaments faciles à se procurer et à administrer qui procurent des bénéfices durables, s'accompagnent d'effets indésirables moindres et diminuent l'absentéisme au travail ou à l'école. Ils sont prêts à essayer un traitement recombinant, s'il est associé à un risque réduit de contamination virale, une complication signalée antérieurement en lien avec des concentrés de facteurs d'origine plasmatique. De plus, comme le FvWr est le premier traitement ne contenant que le FvW, sans FVIII, il pourrait répondre à un besoin non comblé, soit les cas où les patients n'ont pas besoin d'un supplément de FVIII ou où ce traitement serait contraindiqué.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux essais cliniques non comparatifs de phase III, à devis ouvert, menés auprès de patients atteints de MvW grave (l'essai 071001 sur le traitement et la maîtrise des épisodes hémorragiques, N = 37; et l'essai 071101 sur la prise en charge périopératoire, N = 15).

### Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques (essai 071001)

L'essai 071001 est un essai multicentrique ouvert de phase III, à groupes parallèles, non comparatif, évaluant l'efficacité, l'innocuité et les caractéristiques pharmacocinétiques (ci-après abrégé PK, de l'anglais *pharmacokinetics*) du FvWr avec ou sans FVIIIr (FvWr ± FVIIIr) dans le traitement des épisodes hémorragiques chez l'adulte ayant un diagnostic de MvW grave de type 3 ou autre. À la discrétion du chercheur, les patients admissibles sont placés dans un des quatre groupes d'intervention suivants :

1. PK50 (évaluation pharmacocinétique du FvWr à 50 UI/kg de FvW:RCo avec 38,5 UI/kg de FVIIIr ou du FvWr à 50 UI/kg de FvW:RCo avec placebo) et 12 mois de traitement sur demande en cas d'épisode hémorragique, n = 9
2. PK50 seulement (évaluation pharmacocinétique du FvWr à 50 UI/kg de FvW:RCo), n = 9
3. PK80 (évaluation pharmacocinétique du FvWr à 80 UI/kg de FvW:RCo) et 12 mois de traitement sur demande en cas d'épisode hémorragique, n = 16
4. 12 mois de traitement sur demande en cas d'épisode hémorragique seulement, n = 6

Le critère d'évaluation principal de l'essai est le nombre de patients obtenant une réponse thérapeutique lors des épisodes hémorragiques traités à la fin de l'étude. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont le nombre d'épisodes hémorragiques traités où l'efficacité du médicament a été qualifiée d'« excellente » ou de « bonne », et le nombre de perfusions et d'unités de FvWr ± FVIIIr par épisode. Le profil pharmacocinétique du FvWr est également étudié. Dans cet essai, l'âge moyen des patients est de 37 ans, et la plupart sont de race blanche (■). La majorité des participants (78 %) sont atteints de MvW de type 3 et recevaient seulement des traitements sur demande durant les 24 mois précédant leur inscription à l'étude et au début de l'étude (■ et ■).

### Prise en charge du saignement périopératoire (essai 071101)

L'essai 071101 est un essai non randomisé non comparatif de phase III à devis ouvert évaluant l'efficacité et l'innocuité du FvWr ± FVIIIr dans le cadre d'interventions chirurgicales non urgentes majeures et mineures chez des patients adultes atteints de MvW grave (N = 15 : 10 interventions majeures; 4 interventions mineures; 1 intervention buccale). Les personnes admissibles à l'étude qui devaient subir une intervention majeure ont été soumises à une évaluation pharmacocinétique du FvWr sur une période de 72 heures dans les 42 jours précédant l'intervention. Une dose d'attaque de FvWr de 40 UI/kg à 60 UI/kg est administrée entre 12 et 24 heures avant l'intervention, afin de laisser le taux de FVIII endogène augmenter jusqu'à la valeur cible avant la dose initiale de FvWr ± FVIIIr. Dans l'heure précédant l'intervention, une dose initiale de FvWr est administrée, avec ou sans FVIIIr (selon le taux de FVIII:C). La posologie peropératoire et postopératoire est personnalisée en fonction des résultats pharmacocinétiques, de l'intensité et de la durée des problèmes hémostatiques et des soins usuels de l'établissement. La personne recevait le FvWr soit seul, soit avec FVIIIr, selon les taux de FvW et de FVIII.

■. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est le pourcentage des patients dans chacune des catégories d'efficacité hémostatique selon le chercheur (soit « excellente », « bonne », « passable » et « nulle ») 24 heures après la dernière perfusion périopératoire ou à la fin de l'étude, selon la première occurrence. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont la perte sanguine durant et après l'intervention chirurgicale et la dose de FvWr requise pour la prise en charge périopératoire dans la population à l'étude. Le profil pharmacocinétique du FvWr est également étudié. L'âge moyen des patients de l'essai est de 39 ans. Plus de la moitié des participants (53 %) sont atteints de MvW de type 3. Des 15 patients, 10 ont subi une intervention majeure.

Les principales lacunes des deux essais sont leur nature non randomisée et non comparative, le petit nombre de patients et l'absence de comparaison statistique entre le médicament à l'étude et d'autres traitements actifs. Dans les deux essais, les patients comme les médecins traitants connaissaient le traitement reçu, et l'effet thérapeutique est mesuré à l'aide d'une échelle subjective; il est donc possible que les résultats soient biaisés.

## Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique.

### Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques (essai 071001)

Parmi les critères d'évaluation de l'essai 071001, le Comité se penche sur la proportion des patients obtenant une réponse thérapeutique, la proportion des épisodes hémorragiques traités pour lesquels l'efficacité est qualifiée d'« excellente » ou de « bonne », la dose totale de médicament utilisée par épisode, le nombre de perfusions requises pour traiter un épisode et la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

Le critère d'évaluation principal de l'essai 071001 est la proportion de patients manifestant une réponse thérapeutique. Cette dernière est définie comme étant un score d'efficacité moyen de moins de 2,5, tenant compte de tous les épisodes hémorragiques et mesuré par le médecin à l'aide d'une échelle d'efficacité hémostatique. Le score d'efficacité repose sur une échelle en quatre points définie par le nombre de perfusions nécessaires estimé au préalable par le chercheur comparativement au nombre utilisé en réalité pour traiter l'épisode hémorragique : 1 = excellente, 2 = bonne, 3 = passable, 4 = nulle. Soulignons que cette échelle n'a pas été validée et qu'aucune différence minimale d'importance clinique n'a été établie dans la population à l'étude.

La QVLS est mesurée à l'aide de

- [REDACTED]
- [REDACTED]

### Prise en charge du saignement périopératoire (essai 071101)

Parmi les critères d'évaluation de l'essai 071101, le Comité se penche sur l'efficacité hémostatique générale, l'efficacité hémostatique peropératoire, la perte sanguine réelle totale comparativement à la perte prévue et la QVLS.

Dans l'essai 071101, l'efficacité hémostatique est évaluée par le médecin à l'aide d'une échelle composée des niveaux suivants : « excellente », « bonne », « passable », « nulle ». On ne trouve dans la documentation aucune étude évaluant la fiabilité, la validité ou l'efficacité de cette échelle chez les patients atteints de MvW, ni aucune information concernant la différence minimale d'importance pour cette échelle. Celle-ci est donc utilisée à titre de guide pour évaluer l'efficacité hémostatique globale du médicament à l'étude.

Les résultats touchant l'efficacité hémostatique sont présentés comme suit :

- L'efficacité hémostatique évaluée par un médecin 24 heures après la dernière perfusion périopératoire du médicament à l'étude ou à la visite du 14<sup>e</sup> jour, selon la première occurrence. L'étude fait état de la proportion de patients chez lesquels l'efficacité hémostatique est « excellente » ou « bonne ». Il s'agit du critère d'évaluation principal de l'essai 071101. En ce qui concerne l'évaluation primaire de l'efficacité, les éléments suivants sont pris en compte : gravité des saignements durant l'intervention, besoin d'autres médicaments hémostatiques, perte sanguine durant l'intervention et saignements postopératoires.
- La perte sanguine peropératoire réelle comparativement à la perte prévue (d'après l'évaluation du chirurgien) à la fin de l'étude. Il s'agit du critère d'évaluation secondaire de l'essai.

Les critères d'évaluation de la QVLS sont le [REDACTED] et le [REDACTED], comme il est mentionné précédemment.



## Efficacité

Plusieurs critères d'évaluation de l'efficacité sont présentés de façon descriptive, sans faire l'objet d'une analyse statistique. Mentionnons la quantité de médicament nécessaire pour traiter les épisodes hémorragiques et le nombre de perfusions nécessaires par épisode hémorragique dans l'essai 071001, la perte sanguine peropératoire réelle et la quantité de médicament dans l'essai 071101, ainsi que la QVLS et toute analyse par sous-groupes, dans les deux essais.

### Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques (essai 071001)

#### *Efficacité hémostatique*

Tous les patients ont connu une réponse thérapeutique (principal critère d'évaluation de l'efficacité) lorsqu'ils ont reçu le FvWr ± FVIIIr pendant l'étude. Le traitement a été efficace chez 100 % (18 sur 18) des patients qui ont été traités pour un épisode hémorragique (intervalle de confiance [IC] exact de Clopper-Pearson à [ ] de [ ]). De plus, l'efficacité hémostatique du médicament est qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » (critère d'évaluation secondaire de l'efficacité) pour [ ] des épisodes hémorragiques traités (IC exact de Clopper-Pearson à [ ]). Ces résultats reposent sur une échelle d'évaluation subjective remplie par le médecin, dont l'exactitude n'est pas claire.

#### *Dose totale de FvWr ± FVIIIr par épisode hémorragique*

La dose totale moyenne de FvWr ± FVIIIr est de 57,4 UI/kg (écart type [ÉT] = 30,3) par épisode hémorragique. [ ]

#### *Nombre de perfusions nécessaires au traitement d'un épisode hémorragique*

Sur 192 épisodes hémorragiques, la moyenne est de 1,2 (ÉT = 0,6) perfusion pour traiter un épisode, la médiane étant de 1,0 (étendue = de 1 à 6). Pour 81,8 % (157/192) des épisodes hémorragiques, une seule perfusion de FvWr + FVIIIr ou de FvWr a été nécessaire. Parmi ces épisodes, 94,8 % ont été maîtrisés par une perfusion de FvWr + FVIIIr.

## QVLS

Dans cet essai, la QVLS est étudiée à titre [ ]

[ ]. On ignore donc le bénéfice potentiel du FvWr sur la QVLS.

### Prise en charge du saignement périopératoire (essai 071101)

#### *Efficacité hémostatique*

L'efficacité hémostatique globale est qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » pour les 15 patients traités (100 %; IC exact de Clopper-Pearson à 90 % de 81,9 à 100). L'efficacité hémostatique peropératoire est également qualifiée d'« excellente » ou de « bonne » chez les 15 patients. Comme dans l'essai 071001, le principal critère d'évaluation de l'efficacité repose sur une échelle d'évaluation subjective et non validée remplie par le médecin, et dont l'exactitude n'est pas claire.

#### *Perte sanguine peropératoire*

Durant l'intervention chirurgicale, la perte sanguine évaluée par le chirurgien est moins importante que la perte prévue dans la population à l'étude (perte sanguine réelle = 94,3 ml, perte prévue = 106,1 ml). Les experts cliniques consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen ne considèrent pas que cette différence est d'importance clinique, étant donné que la perte sanguine peropératoire est très difficile à mesurer avec précision et que l'essai repose sur un échantillon de petite taille.



## QVLS

La QVLS est évaluée à titre exploratoire. [REDACTED]; on ne peut donc tirer aucune conclusion, étant donné qu'aucune hypothèse n'a été mise à l'épreuve.

## Effets néfastes (innocuité)

### Traitement et maîtrise des épisodes hémorragiques (essai 071001)

[REDACTED]. Aucun de ces EIG n'est survenu chez plus d'un patient. Une personne a cessé le traitement en raison d'un EI, soit une douleur thoracique et une accélération de la fréquence cardiaque. En ce qui concerne les EI d'intérêt, une personne fait état d'une réaction d'hypersensibilité, et une autre, d'une tachycardie en réaction à la perfusion.

### Prise en charge du saignement périopératoire (essai 071101)

En tout, 12 EI ont été signalés pour six patients ([REDACTED]) pendant ou après la perfusion par le médicament à l'étude, entre autres l'acné, la sécheresse cutanée, l'anémie ferriprive, l'œdème périphérique, la rhinopharyngite, l'œdème articulaire, les étourdissements, les céphalées, les douleurs pelviennes et la thrombose veineuse profonde. Ces EI sont d'intensité légère ou modérée. Des EIG sont survenus chez deux patients (un cas de thrombose veineuse profonde et un de diverticulite). Aucun patient n'a cessé l'essai à cause d'EI, et aucun décès n'est survenu au cours de l'essai. En ce qui concerne les EI d'intérêt, un patient a subi des événements thrombotiques, tandis qu'un autre a fabriqué des anticorps contre le FvW.

## Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. L'ACMTS a réalisé une analyse documentaire visant à repérer d'éventuelles comparaisons indirectes pertinentes chez les patients atteints de MvW. Elle n'a toutefois relevé aucun article pertinent.

## Cout et rapport cout/efficacité

Le prix indiqué par le promoteur est de 1 002,89 \$ le flacon de 650 UI et 2 005,77 \$ le flacon de 1 300 UI. Le schéma posologique recommandé est personnalisé selon le jugement clinique, en fonction du poids de la personne, du type de maladie, de la gravité des épisodes hémorragiques ou du type d'intervention chirurgicale, ainsi que de mesures de laboratoire et de paramètres cliniques. Le cout moyen par jour pour le traitement sur demande va de 5 014 \$ à 17 049 \$ pour des épisodes hémorragiques mineurs et de 6 017 \$ à 22 063 \$ pour des épisodes majeurs. En ce qui concerne la prise en charge périopératoire, le cout va de 2 006 \$ à 3 009 \$ par jour pour une intervention mineure et est d'environ 5 014 \$ pour une intervention majeure.

L'analyse cout/utilité présentée par le promoteur compare le FvWr ± FVIIIr au complexe FVIII-FvW (Humate-P), avec stratification selon les scénarios suivants chez l'adulte ayant reçu un diagnostic de MvW : 1) traitement sur demande des épisodes hémorragiques; 2) prise en charge du saignement périopératoire. L'analyse adopte la perspective du système de santé public canadien, et l'horizon temporel correspond à la durée nécessaire à l'atteinte de l'hémostase et à la prise en charge des éventuelles conséquences pour une période de traitement (c.-à-d. 8 jours pour le traitement sur demande d'épisodes hémorragiques et 16 jours pour la prise en charge périopératoire). Dans les deux scénarios (traitement sur demande et prise en charge périopératoire), un arbre décisionnel est utilisé pour refléter une période de traitement. Les patients entrent dans le modèle au début d'un épisode hémorragique ou dans un contexte périopératoire. Après un traitement initial, ils atteignent, ou non, l'hémostase. Chez ceux qui l'atteignent, le saignement se résorbe. On présume que ceux qui n'atteignent pas l'hémostase connaissent une hémorragie incontrôlée exigeant un traitement ultérieur. La mortalité n'est pas prise en compte dans le modèle. Les données d'efficacité, d'innocuité et d'utilisation des ressources qui ont servi dans le modèle proviennent de sources différentes, notamment des essais prospectifs à un seul groupe sur le FvWr ± FVIIIr (essais 071001 et 071101) et plusieurs études d'observation sur le complexe FVIII-FvW. Dans le scénario de référence du promoteur, le FvWr ± FVIIIr est moins cher et plus efficace que le complexe FVIII-FvW (le

FvWr ± FVIIIr est donc dit dominant); dans le scénario de prise en charge périopératoire, le rapport cout/efficacité différentiel du FvWr ± FVIIIr est de 30 997 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée par rapport au complexe FVIII-FvW.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- Il n'y a pas d'étude comparative directe qui pourrait aider à évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives du FvWr ± FVIIIr et du complexe FVIII-FvW ou l'utilisation des ressources associée aux deux types de traitements. Des estimations issues de différentes sources sont utilisées, et elles indiquent que le FvWr ± FVIIIr est supérieur. Les experts cliniques consultés ne s'attendraient toutefois pas à voir une différence entre les produits, ce qui soulève des réserves quant aux différences prévues pour ce qui est des effets cliniques et du gain d'AVAQ attendu.
- Le Wilate (FVIII-FvW) n'est pas inclus à titre de comparateur dans l'analyse.
- Les prix du complexe FVIII-FvW et du FVIIIr sont basés sur les prix américains et ne reflètent vraisemblablement pas les prix canadiens.

En l'absence de données probantes cliniques comparatives appuyant une différence entre le FvWr ± FVIIIr et le complexe FVIII-FvW en ce qui touche l'efficacité, l'innocuité ou l'utilisation des ressources, l'ACMTS présume dans le modèle que ces éléments sont les mêmes pour les deux produits; l'analyse rend donc compte des différences entre les couts d'acquisition. Dans l'analyse de référence de l'ACMTS, le FvWr ± FVIIIr coûte respectivement 4 514 \$ et 19 240 \$ de plus que le complexe FVIII-FvW pour les scénarios du traitement sur demande des épisodes hémorragiques et de la prise en charge périopératoire. Une réduction de 40 % du prix est requise pour que le FvWr ait un cout d'acquisition semblable à celui du FVIII-FvW; cependant, cette variable est sensible au prix des protéines plasmatiques (complexe FVIII-FvW et FVIIIr) et à la proportion de patients recevant le FvWr qui devraient aussi recevoir le FVIIIr.

## Réunion du 16 septembre 2020 (première)

### Membres du CCEPP

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Yvonne Shevchuk, Andrew Shih et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

### Absences

Un membre est absent.

### Conflits d'intérêts

Aucun

## Réunion du 17 février 2021 (reconsidération)

### Membres du CCEPP

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Yvonne Shevchuk, Andrew Shih et Adil Virani, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

### Absences

Aucune

### Conflits d'intérêts

Aucun