



Canadian Hemophilia Society
Help Stop the Bleeding
Société canadienne de l'hémophilie
Arrêtons l'hémorragie

**Soumission à l'Institut national d'excellence
en santé et en services sociaux (INESSS) par la
Société canadienne de l'hémophilie au sujet de Hemlibra^{MD}**

Nom du médicament et indication	Hemlibra^{MD} (émicizumab)
Nom du groupe de patients	Société canadienne de l'hémophilie (SCH)
Auteurs de la soumission	Membres du Comité de la sûreté du sang et de l'approvisionnement sanguin de la SCH
Nom de la personne à contacter en lien avec cette soumission	David Page, directeur national des politiques de santé, Société canadienne de l'hémophilie
Courriel	dpage@hemophilia.ca
Téléphone	514 848-0503, poste 224

Le 20 juillet 2020

1. À propos de notre groupe de patients

Fondée en 1953, la Société canadienne de l'hémophilie (SCH) est un organisme de bienfaisance bénévole national du domaine de la santé. Sa mission est d'améliorer l'état de santé et la qualité de vie de toutes les personnes atteintes de troubles héréditaires de la coagulation au Canada et, ultimement, de trouver des remèdes définitifs. Sa vision consiste à éradiquer la souffrance et la douleur causées par les troubles héréditaires de la coagulation.

La Société canadienne de l'hémophilie (SCH), dont le [siège social national](#) se trouve à Montréal, est un organisme actif à trois échelons : national, provincial et local. Elle comporte [dix sections provinciales](#) au pays, dont la Section Québec.

Son [conseil d'administration](#) est composé de 16 personnes aux compétences diverses qui représentent ses 10 sections provinciales. Chaque section provinciale est gérée par son propre conseil d'administration. Plusieurs sections sont incorporées de manière distincte et sont enregistrées indépendamment en tant qu'organismes de bienfaisance. Trois provinces, le Québec, l'Ontario et le Manitoba, ont actuellement des bureaux et des employés permanents. L'entité nationale et ses sections partagent la même vision et la même mission. La SCH compte environ 300 bénévoles actifs au pays, qui incluent des personnes affectées par des troubles de la coagulation, des membres de leur famille et des professionnels de la santé des centres de traitement des troubles de la coagulation.

La SCH est affiliée à la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) et à ses plus de 125 organisations nationales membres dans le monde; la FMH est officiellement reconnue par l'Organisation mondiale de la santé. Nous travaillons en collaboration avec les professionnels de la santé des 26 centres de traitement complet des troubles héréditaires de la coagulation, dont les médecins constituent l'Association des directeurs de cliniques d'hémophilie du Canada, les fournisseurs de sang et de produits sanguins (Héma-Québec et la Société canadienne du sang), le Réseau des associations vouées aux troubles sanguins rares, la *Canadian Organization for Rare Diseases*, la communauté vouée à l'hépatite C, la communauté vouée au SIDA et d'autres qui partagent nos intérêts.

Par le biais de son Programme de philanthropie d'entreprises, la SCH bénéficie du soutien financier de plusieurs sociétés pharmaceutiques qui offrent des produits de coagulothérapie sur le marché canadien, telles que Bayer, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sanofi et Takeda. Aucune de ces sociétés n'a participé à la préparation de la présente soumission ni contribué à un quelconque financement à cet effet.

La SCH a des principes directeurs régissant nos relations avec les entreprises de l'industrie pharmaceutique dans le but de ...

- de travailler avec ouverture et transparence avec nos membres, nos commanditaires, tout autre intervenant concerné et le grand public;
- de reconnaître publiquement la contribution de nos commanditaires au bien-être des personnes atteintes de troubles de la coagulation;
- de traiter équitablement tous nos commanditaires;
- de maintenir l'indépendance de notre organisation lorsqu'elle représente ses membres et leurs besoins.

Numéro d'enregistrement d'organisme de bienfaisance : 11883 3094 RR 0001

Site web : www.hemophilia.ca

2. Collecte de renseignements

La SCH s’y est prise de diverses façons pour recueillir des données concernant le point de vue des patients.

Hemlibra^{MD} est utilisé ailleurs dans le monde (essais cliniques, accès humanitaire et traitement approuvé) depuis 2016 chez les patients porteurs ou non d’inhibiteurs dirigés contre le facteur VIII (FVIII). En juin 2020, plus de 6 500 patients utilisaient Hemlibra dans le cadre de traitements prophylactiques. Au cours des quatre dernières années, des représentants de la SCH ont eu l’occasion d’assister à de nombreux symposiums médicaux partout dans le monde et d’obtenir de l’information concrète sur les avantages d’Hemlibra provenant de chercheurs, de cliniciens, de patients et de soignants.

Environ 80 Canadiens atteints d’hémophilie A et porteurs d’inhibiteurs dirigés contre le FVIII reçoivent ce traitement depuis mai 2019. Un groupe de 15 patients canadiens atteints d’hémophilie A sans inhibiteur reçoit Hemlibra pour des raisons humanitaires depuis l’automne 2019. La SCH a entendu parler des expériences de ces Canadiens, que ce soit dans le cadre de conférences ou de rencontres personnelles, et leurs expériences sont relatées à la SECTION 7.

La SCH est en contact constant avec ses membres par le biais des réunions de ses sections, au cours desquelles on aborde souvent la question des traitements, actuels et futurs. Du 23 au 26 mai 2019, la SCH a organisé l’événement *Rendez-vous 2019*, une conférence qui a réuni la communauté canadienne touchée par les troubles de la coagulation, notamment des personnes atteintes d’hémophilie, leurs proches aidants, les médecins et d’autres professionnels de la santé des centres de traitement. Un symposium d’une journée complète, intitulé *L’aube d’une nouvelle ère*, a été consacré à l’évolution des traitements pour les troubles de la coagulation, y compris Hemlibra. De nombreux membres de la SCH ont participé au Sommet mondial de la FMH, qui a été présenté de façon virtuelle du 14 au 19 juin 2020. Les séances ont fait le point sur la recherche en matière de traitement par thérapies de remplacement, notamment par Hemlibra.

Pour recueillir le point de vue spécifique des patients atteints d’hémophilie A et de leurs aidants au sujet du fardeau de la maladie et de sa prise en charge, de leur satisfaction à l’endroit des traitements actuels et des améliorations souhaitées pour les nouveaux traitements, la SCH a réalisé un sondage en ligne entre le 31 mai et le 15 juin 2019. Ce sondage a été publicisé au moyen des différents outils de communication de la SCH et de ses sections, dont le site web de la SCH, par courriels, ou via Facebook, Twitter et Instagram. Les questions du sondage étaient semblables à celles du modèle de commentaires des patients de l’INESSS. Nous avons reçu 52 réponses en provenance de six provinces. Tous les répondants sont affectés par l’hémophilie A sans inhibiteur, 45 souffrent d’hémophilie grave, quatre, d’hémophilie modérée, deux, d’hémophilie légère et un, de type inconnu. Les résultats de ce sondage sont présentés dans les SECTIONS 3, 4, 5 et 6.

De plus, la SCH a collaboré à une étude canadienne sur 20 patients/aidants touchés par l’hémophilie A intitulée *From the voices of people with haemophilia A and their caregivers: Challenges with current treatment, their impact on quality of life and desired improvements in future therapies* (Wiley et coll, *Haemophilia*, <https://doi.org/10.1111/hae.13754>, le 23 avril 2019). Les données de notre sondage plus récent viennent étayer les conclusions de cette étude publiée.

3. Expérience de la maladie

Sommaire des réponses

Les patients et les aidants ont décrit les nombreux impacts de l'hémophilie. En raison du risque hémorragique et des conséquences de saignements passés sur la santé articulaire, l'hémophilie continue de limiter la capacité de bien des gens à participer aux activités normales de la vie courante. L'inquiétude associée au risque de saignements intercurrents (chez les patients sous traitement prophylactique) provoque du stress, de l'anxiété et de la dépression chez les patients et leurs aidants. Des saignements continuent à se produire malgré les traitements prophylactiques actuels. Étant donné la fréquence élevée des perfusions de FVIII, l'accès veineux est difficile et fastidieux pour de nombreux patients. Beaucoup de gens mentionnent la difficulté d'adhérer au schéma prophylactique. C'est un facteur important de résultats non optimaux et une préoccupation majeure pour les patients, les soignants et les professionnels de la santé. La douleur n'est mentionnée que par une minorité, mais est probablement sous-déclarée parce qu'il s'agit d'une réalité quotidienne chronique. Finalement, plusieurs impacts socio-économiques en lien avec le fardeau de la maladie et son traitement sont mentionnés par les répondants.

Impacts de l'hémophilie, difficultés clés (nombre de réponses similaires entre parenthèses sur les 52 personnes interrogées)

- Participation moindre aux activités normales de la vie quotidienne (15)
- Inquiétude au sujet des saignements intercurrents (12)
- Stress, anxiété, dépression (11)
- Saignements fréquents malgré la prophylaxie (10)
- Accès veineux difficile (10)
- Temps requis pour les perfusions (9)
- Endommagement des articulations (8)
- Douleur (6)
- Difficulté à adhérer au schéma thérapeutique (5)
- Fréquence élevée des traitements (4)
- Mobilité réduite(3)
- Temps requis pour les déplacements à l'hôpital (3)
- Difficulté à faire de l'exercice (3)
- Contraintes pour les parents (3)
- Difficulté à planifier en raison du fardeau des soins (3)
- Absentéisme au travail (2)
- Capacité réduite à contribuer à la société (2)
- Difficulté à trouver et à conserver un emploi (2)
- Santé veineuse (2)
- Difficulté à voyager avec les fournitures pour les concentrés de facteur (2)
- Impacts financiers des fréquentes visites à l'hôpital (2)
- Absentéisme à l'école
- Inquiétudes au sujet du risque d'inhibiteur
- Brève demi-vie du traitement
- Estime de soi des enfants
- Abandon du travail pour prendre soin de l'enfant

- Entreposage des flacons de concentrés de facteur
- Fardeau pour l'aidant
- Imprévisibilité des saignements
- Inquiétude au sujet du risque d'infection durant les perfusions
- Fastidiosité des perfusions par *Port-a-Cath* le matin avant le travail et l'école
- Impact sur la fratrie

La liste complète des réponses textuelles est disponible sur demande. Il s'agit de commentaires typiques.

« Nombreux traitements chaque semaine, doses massives pour obtenir une bonne protection, préoccupation constante au sujet des inhibiteurs, voir les pairs profiter d'activités ne nécessitant pas de traitement, accès veineux difficile, demi-vie de courte durée avec le traitement actuel, certitude de subir un saignement sans traitement. »

« En tant qu'aidant d'une personne atteinte d'hémophilie grave, les conséquences de la maladie sur notre vie quotidienne sont énormes. Nous avons de la difficulté à faire des projets en raison de l'impossibilité de savoir à quel moment des soins à l'hôpital seront requis à cause d'un saignement (l'hôpital est loin de la maison parce que nous vivons en milieu rural). À cause de tout cela, et surtout lorsqu'il était plus jeune, nous avons pris la décision que l'un de nous deux resterait à la maison pour s'occuper de lui. Nous constatons les répercussions affectives sur notre fils alors qu'il grandit et manque de confiance quant aux activités qu'il peut faire ou ne pas faire en raison des saignements. Les perfusions constituent une des conséquences les plus importantes. Notre fils doit se traiter chaque jour à cause de la brève période de demi-vie, cela est exigeant sur le plan émotif et physique pour chacun d'entre nous, et s'il subit un saignement intercurrent, la frustration et l'épuisement sont aggravés par encore plus de perfusions. »

« Devoir s'administrer un traitement prophylactique tous les deux jours est mentalement très dur, non seulement pour moi, mais pour la personne qui m'aide. Les seules veines que j'arrive à atteindre sont situées sur ma main gauche, ce qui signifie que j'ai besoin de quelqu'un pour s'occuper du garrot et injecter le médicament pendant que je tiens l'aiguille en place. Règle générale, mes traitements durent 30 minutes, aux deux jours. Cela fait une moyenne de 15 minutes par jour, ou environ 1 % de ma journée, ou 1,5 % de mes heures d'éveil. Ainsi, l'administration de mes traitements consomme de 1 à 1,5 % de ma vie. Si je devais vivre jusqu'à 80 ans, ça voudrait dire que 0,8 à 1,2 AN de ma vie, et de celle de mon aidant, sera entièrement consacrée à l'administration de mes traitements. »

« Je dois donner une perfusion à mon fils tous les deux jours. Cela prend beaucoup de temps, sans compter qu'il est parfois difficile de trouver une veine. Il faut parfois un grand nombre d'essais. J'ai toujours peur de faire éclater ses veines. Il résiste parfois aux perfusions. Nous devons toujours garder à l'esprit à quand remonte son dernier traitement chaque fois qu'il participe à des activités à l'école ou avec des amis, chaque fois qu'il a un nouveau saignement inexplicable et chaque fois qu'il subit une blessure/un accident. On lui a parfois interdit de participer à des activités (à l'école et avec des amis), simplement parce qu'il devait recevoir son traitement et que je n'avais pas le temps de le faire immédiatement à cause de mon travail. Il a manqué des cours et a dû également manquer des activités parascolaires à cause de saignements qui le contraignaient à demeurer immobilisé. Il a manqué des entraînements et des parties de basketball, il a dû se retirer d'un tournoi de curling, il a manqué des fêtes d'anniversaire, il a dû abandonner ses cours de karaté et ses cours de ski de fond. Ce sont les aspects les plus difficiles de la maladie. »

« Les perfusions par le biais d'un Port-a-Cath toutes les 24 à 48 heures prennent environ 30 minutes, ce qui transforme nos matins en course contre la montre. Prendre congé pour soigner une blessure, aller à des traitements de physio, etc., tout cela crée des difficultés pour un aidant qui veut conserver un emploi à temps plein. L'enfant hémophile devient frustré à cause des activités qu'il manque lorsqu'il doit soigner une blessure. De nombreuses familles vivent de l'anxiété à cause du diagnostic et des traitements. »

4. Expériences avec les traitements actuellement disponibles

Sommaire des réponses

La plupart des patients atteints d'hémophilie A grave et presque tous les patients ayant répondu à ce sondage déclarent prendre un traitement prophylactique. Les perfusions intraveineuses sont administrées par le patient lui-même ou par un proche aidant de deux à sept fois par semaine. Les principales difficultés décrites sont, bien sûr, l'accès veineux et, pour beaucoup d'entre eux, la distance à parcourir vers le centre de traitement pour les contrôles, les traitements ou la cueillette des fournitures pour l'administration des concentrés de facteur à domicile. L'absentéisme à l'école et au travail est une conséquence de la complexité des schémas thérapeutiques.

Fréquence rapportée des perfusions intraveineuses ou par *Port-a-Cath*, un dispositif inséré de façon chirurgicale sous la peau, sur la cage thoracique, afin de permettre des perfusions intraveineuses fréquentes (Remarque – Il n'y avait aucune question spécifique sur la fréquence des perfusions dans le sondage.)

Tous les jours	10	(365 fois par année)
Quatre fois par semaine	1	(208 fois par année)
Tous les deux jours	13	(183 fois par année)
Trois fois par semaine	6	(156 fois par année)
Tous les trois jours	1	(122 fois par année)
Deux fois par semaine	8	(104 fois par année)
Une fois par semaine	1	(52 fois par année)
À la demande	2	(selon le nombre de saignements du patient)
Pas de réponse	10	
Nombre de personnes interrogées	52	

Bienfaits, effets secondaires et fastidiosité du traitement (nombre de réponses similaires entre parenthèses)

- Accès veineux difficile (24)
- Distance à parcourir pour recevoir le traitement au centre de traitement ou pour y chercher les fournitures nécessaires à l'administration des concentrés de facteur (11)
- Absentéisme au travail pour le patient/son aidant (7)
- Endommagement des veines (5)
- Brève demi-vie du concentré de facteur (5)
- Saignement articulaire intercurrent (5)
- Nécessité d'un *Port-a-Cath* ou d'un *PICC-line* (cathéter central inséré par voie périphérique) (5)
- Absentéisme à l'école (3)
- Multiples traitements hebdomadaires (2)
- Visites fréquentes à l'hôpital (2)
- Stress et anxiété liés aux perfusions (2)
- Endommagement des articulations
- Un des deux parents doit rester à la maison
- L'aidant a dû cesser de travailler pour prendre soin du fils
- Inquiétudes au sujet du risque d'inhibiteur

- Chirurgie articulaire requise
- Fatigue du proche aidant
- Comorbidités (autisme)

La liste complète des réponses textuelles est disponible sur demande. Il s'agit de commentaires typiques.

« Protection limitée, nombreux traitements hebdomadaires, fortes doses requises, accès veineux difficile, absentéisme au travail en raison de saignements, dommages aux articulations, besoin de nombreuses veines. »

« Mon fils a une demi-vie de courte durée et il doit donc recevoir une grande quantité de facteur et puisque nous n'avons pas accès à un produit de facteur à demi-vie prolongée comparable à Eloctate, nous avons été obligés de revenir à Kovaltry. Même avec Eloctate, il devait être traité presque chaque jour. Mon fils s'administre maintenant ses propres traitements avant d'aller à l'école. Il arrive parfois en retard à l'école lorsqu'il a de la difficulté à trouver une veine pour sa perfusion. Lorsqu'il était plus jeune, il arrivait souvent en retard à l'école parce qu'il devait faire jusqu'à trois tentatives avant de trouver une veine. C'est bien d'avoir accès à un traitement qui lui permet de participer à des activités physiques. Notre fils s'administre ses propres traitements à la maison, mais lorsqu'il était plus jeune, il fallait faire une heure et demie de route pour se rendre au centre de traitement. Nous faisons donc au moins trois heures de route par semaine mais, la plupart du temps, c'était deux à trois visites par semaine au centre de traitement. Cet horaire a directement influencé notre décision d'avoir un parent à la maison pour prendre en charge ses traitements. Le coût des déplacements était passablement élevé. Au fil des années, son accès veineux connaissait des hauts et des bas. Il avait des marques sur les veines de ses mains, là où il s'injectait, et ses contusions sur ses mains sont visibles. À plusieurs reprises, il a dû s'administrer des traitements quotidiens, jusqu'à six semaines de suite, en se piquant les veines si souvent qu'elles devenaient de plus en plus difficiles d'accès et nécessitaient plus d'une piqûre par jour, ce qui a fini par endommager considérablement ses veines et qui les rendait plus difficiles à utiliser. Même dans des conditions normales de traitement, les traitements sont difficiles à administrer à cause de ses veines endommagées. »

« Nous avons traité notre fils par accès veineux trois fois par semaine, mais ses veines étaient extrêmement difficiles à trouver et cela nécessitait de quatre à six piqûres chaque fois pour arriver à trouver une veine et administrer son traitement. C'était également difficile parce que nous devions nous rendre à l'hôpital au moins trois fois par semaine pour ses traitements et qu'il a subi de nombreux saignements dans les articulations. Il a été immobilisé dans un plâtre à plusieurs reprises pendant une période de deux ans. On lui a inséré un Port-a-Cath en juillet dernier, mais l'opération s'est soldée par un échec (une artère a été perforée); une autre intervention a été tentée en novembre et celle-ci a été un succès. Ce fut une chirurgie traumatisante pour lui et l'ajustement au Port-a-Cath a été très difficile. Depuis janvier, il reçoit quatre traitements par semaine par le biais de son Port-a-Cath. Le cathéter doit être mis en place une fois par semaine et doit demeurer ainsi le reste de la semaine pour ses trois autres traitements, ce qui signifie que pour la majeure partie de la semaine, il ne peut pas prendre un bain ou faire de la natation. Ce n'est qu'à la fin mars que nous avons pu faire la transition aux traitements à domicile. Il a quand même subi un saignement grave à une cheville en avril, ce qui l'a obligé à faire de nombreuses visites à l'hôpital. »

« En ce moment, mes parents me donnent un coup de main avec les perfusions et ils travaillent tous les deux sur des quarts de travail variables, et doivent parfois s'absenter du travail pour m'aider. J'ai consulté le service infirmier sur le campus à quelques reprises, mais les séances

duraient plus d'une heure et ils n'arrivaient pas à trouver une veine, et ils ne semblaient pas trop savoir ce qu'ils faisaient. »

« J'ai dû quitter mon travail pour rester à la maison parce que le service de garde ne voulait pas prendre mon fils. J'ai été dans l'obligation de déménager dans un logement moins coûteux parce que nous devons vivre avec un seul revenu. Il est parfois difficile d'accéder à son Port-a-Cath et il faut parfois faire plus d'une ponction. »

« Mon fils de 6 ans reçoit de 3 à 4 injections de 1 000 UI par semaine. Je dois coordonner chaque activité sportive et cours de gym à l'école en conséquence, et ce, en me basant sur son niveau approximatif de facteur VIII dans le sang; cela est très laborieux. Parfois, nous n'arrivons pas à l'injecter et nous devons nous rendre à l'hôpital. Il s'absente donc de l'école et mon mari ou moi l'accompagnons à l'hôpital. Cela impute une journée entière de travail et occasionne des frais de stationnement. Il nous est arrivé de devoir revenir le lendemain car l'accès veineux était impraticable. En 6 ans nous avons travaillé très dur pour que notre fils accepte de nous permettre de l'injecter à domicile, mais malheureusement, dû à la fréquence élevée d'injections par semaine, il lui arrive de refuser parfois qu'on l'injecte. Nous le gardons alors à la maison et nous faisons une nouvelle tentative le lendemain. »

5. Satisfaction à l'endroit du traitement actuel

Satisfaction à l'endroit du traitement

Très satisfait	5
Assez satisfait	13
Relativement satisfait	15
Insatisfait	5
Très insatisfait	3
Pas de réponse	11
Nombre de personnes interrogées	52

Sommaire des réponses

La plupart des patients et des aidants disent que les traitements actuels par facteur de remplacement sont passablement efficaces pour arrêter/prévenir les saignements. Toutefois, leur brève demi-vie moyenne (environ 12 heures) signifie que les taux de FVIII reviennent très rapidement aux valeurs de base (moins de 1 % de la normale) en deux à trois jours et des saignements intercurrents se produisent malgré le traitement prophylactique. Augmenter la fréquence des perfusions peut être une solution, mais au prix de difficultés croissantes en matière d'accès veineux ainsi que d'un coût accru.

Commentaires sur les traitements actuels (nombre de réponses similaires)

- Bonne efficacité à enrayer/prévenir les saignements (13)
- Ne dure pas assez longtemps (demi-vie brève), fréquence élevée des traitements (12)
- Saignements intercurrents malgré la prophylaxie, protection insuffisante (taux de facteur) (6)
- Difficulté/fastidiosité de l'administration (3)
- Risque constant de présenter une articulation cible

La liste complète des réponses textuelles est disponible sur demande. Il s'agit de commentaires typiques.

« *Quelque peu. Je suis tellement heureux qu'il existe un tel type de traitement qui permet à notre fils de vivre une certaine normalité dans le cadre de ses activités scolaires et avec ses amis, et lorsqu'il a un saignement, il y a quelque chose que nous pouvons faire pour y remédier, mais je suis frustré qu'il y ait tellement de perfusions.* »

« *Pas très satisfaite. Frustrée par les saignements intercurrents. Très frustrant.* »

« *Plutôt satisfait. C'est certainement mieux que ce à quoi je m'attendais lorsqu'il a eu son diagnostic, mais il subit encore des saignements intercurrents, même avec des traitements quotidiens.* »

« *Moyennement satisfait. Dix saignements au cours de la dernière année malgré la prophylaxie.* »

« *Très satisfait. Notre enfant répond très bien au traitement.* »

« *Moyen, malgré tout, il a quand même des hémorragies inexplicables.* »

6. Résultats améliorés

Sommaire des réponses

Une grande majorité des répondants souhaite clairement que les traitements soient moins fréquents, que la voie d'administration ne soit pas intraveineuse et que la protection contre les saignements soit plus efficace. Selon eux, de tels progrès réduiraient les inquiétudes et le stress, leur permettraient d'être plus actifs et moins dépendants des services de santé et entraîneraient moins d'absentéisme à l'école et au travail pour les patients et pour les aidants.

Améliorations souhaitées (nombre de réponses similaires entre parenthèses sur 52 personnes interrogées)

- Traitement à plus longue durée d'action (demi-vie), administration moins fréquente (30)
- Meilleure protection contre les saignements (taux plus élevé au moment du creux plasmatique) (15)
- Accès veineux non requis (10)
- Plus grande facilité d'administration (10)
- Traitement hebdomadaire (5)
- Traitement sous-cutané (5)
- Traitement sous forme de comprimé (3)
- Maintien des taux de facteur (3)
- Traitement mensuel (2)

Différences pour la qualité de vie

- Moins d'inquiétudes et de stress (7)
- Capacité d'être plus actif (5)
- Moins de dépendance à l'endroit des services de santé (5)
- Moins d'endommagement des veines (3)
- Moins de visites au centre de traitement (3)
- Moins de temps requis pour les traitements (3)
- Moins d'absentéisme au travail (2)
- Capacité de contribuer davantage à la société (2)
- Capacité de voyager, en famille ou autrement (2)
- Inquiétudes persistantes face aux nouveaux traitements, hésitation à changer (2)
- Allègement du fardeau pour les aidants
- Accès aux traitements plus près du domicile
- Observance thérapeutique facilitée
- Moins d'impact sur la fratrie
- Amélioration de la qualité de vie de la famille
- Moins de douleur

La liste complète des réponses textuelles est disponible sur demande. Il s'agit de commentaires typiques.

« Résultats supérieurs et plus durables. Options de traitement plus faciles, j'aimerais énormément avoir la possibilité d'administrer les traitements sans passer par les veines!! Ce serait un ÉNORME pas en avant!! Je serais davantage un intervenant qu'une personne à charge. Je dépendrais moins des services de santé. Je pourrais profiter de la vie et faire des activités pour lesquelles je ne suis que spectateur. Je pourrais enfin vivre la vie dont j'ai

toujours rêvé. Les mots me manquent pour exprimer clairement les améliorations que ce nouveau traitement pourrait apporter. Je vivrais un rêve!!! »

« J'aimerais vraiment être en mesure de recevoir des produits de coagulation une seule fois par semaine au lieu de chaque jour. Cela ferait une différence énorme dans ma vie de tous les jours. »

« Moins de perfusions! Une hausse prolongée de ses taux de facteur qui se traduirait par une meilleure protection. Notre mode de vie serait radicalement transformé si les taux de facteur de notre fils étaient plus constants! La crainte permanente qu'il subisse un saignement à cause d'un faible taux de facteur qui le rendrait vulnérable serait un élément déterminant dans notre prise de décision. Nous aurions la liberté de lui permettre de participer à des activités à l'extérieur de la maison, comme des voyages scolaires. Ne pas être de garde 24 heures sur 24 signifierait que je pourrais retourner travailler et même m'engager dans des activités avec plus de confiance. Nous serions plus libres de décider de faire des voyages en famille et de nous éloigner de notre centre de traitement. Chaque fois que nous voudrions faire quelque chose de divertissant, nous n'aurons plus à nous préoccuper de donner une perfusion à notre fils et lui demander de faire attention de ne pas s'infliger un saignement parce que son taux de facteur serait trop bas. »

« Un traitement sous-cutané une fois par semaine serait notre souhait le plus cher. »

« Un traitement plus simple serait une chose incroyable. L'accès à un Port-a-Cath (particulièrement avec un enfant autiste) nécessite l'intervention de deux personnes dans les meilleures conditions, sans compter que ça prend une formation pour réussir à accomplir cette tâche. La responsabilité incombe entièrement au papa et à la maman. Maman pourrait avoir un horaire de travail plus adéquat s'il y avait un traitement plus facile à administrer. »

« Produit avec une plus longue durée d'action qui augmente de façon significative le taux de facteur VIII contribuerait à améliorer notre qualité de vie. Il y aurait moins de stress relié à l'injection répétitive donc plus de collaboration de l'enfant, moins de stress que mon enfant se blesse, car son taux de facteur serait plus acceptable, moins de stress d'effectuer l'injection, moins de jalousie de la part de mon autre enfant qui ressent moins d'attention, moins de rendez-vous médicaux et une meilleure ambiance familiale générale. Globalement, je dirais que la majorité des décisions reliées aux activités et permission octroyées aux enfants dans notre foyer sont gérées par l'hémophilie. »

7. Expérience avec le médicament à l'étude

À ce jour, au Canada, l'accès à Hemlibra a été limité aux personnes atteintes d'hémophilie A porteuses d'inhibiteurs et à un petit groupe d'environ 15 personnes atteintes d'hémophilie A sans inhibiteurs qui ont obtenu un accès humanitaire à partir de l'automne 2019. L'amélioration de leurs paramètres de santé et de qualité de vie a été substantielle.

L'Association canadienne des directeurs de cliniques d'hémophilie (ACDCH) a réalisé un sondage en juin 2020. Des questionnaires ont été envoyés à des professionnels de la santé dans 12 centres de traitement des troubles de la coagulation à l'intention de 14 patients. Treize (13) sondages ont été retournés.

Résultats du traitement

L'âge médian des patients au moment de la mise en œuvre du programme était de 11 ans, le plus jeune patient étant âgé de 13 mois et le plus vieux de 65 ans.

Traitement avant de passer à Hemlibra :

- Huit (8) patients sur FVIII à demi-vie standard, sous prophylaxie, moyenne de 3,7 perfusions par semaine
- Trois (3) patients sur FVIII à demi-vie prolongée, sous prophylaxie, moyenne de 2,6 perfusions par semaine
- Deux (2) patients sur FVIII à demi-vie prolongée, perfusions à la demande

Onze (11) articulations cibles ont été signalées chez huit (8) patients avant le début du traitement avec Hemlibra.

Le taux annualisé moyen de saignement (ABR) avant le début du traitement avec Hemlibra était de 5,46, avec une médiane de 3. (En omettant les deux patients sur perfusions à la demande, le taux annualisé moyen de saignement était de 3,5.)

Le temps cumulé sur Hemlibra au moment des réponses au sondage était de 1 731 patient-jours (moyenne de 133 jours, médiane de 147 jours).

Neuf (9) des 13 patients n'ont eu aucun saignement avec Hemlibra.

Trois (3) saignements confirmés ont été signalés avec Hemlibra, deux (2) de ceux-ci ont été causés par des traumatismes; deux (2) traitements par FVIII ont été administrés pour des événements jugés discutables, mais il ne s'agissait probablement pas de saignements.

Observations des professionnels de la santé et commentaires sur la qualité de vie du patient/de la famille

« Le patient et sa conjointe en profitent tous les deux. Ils ont la possibilité de faire de l'exercice ensemble. Ils jouissent tous les deux de la liberté de ne pas planifier la journée en fonction d'une perfusion. La vie semble moins stressante, l'hémophilie n'est plus la priorité de tous les jours. »

« Il est heureux qu'on lui ait retiré le cathéter veineux central et il ne se préoccupe plus des aiguilles. Il a moins de contacts et d'interventions avec l'équipe soignante et le psychologue. »

« Les parents se sentent moins vulnérables, plus confiants et en contrôle. Moins de visites à l'hôpital. »

« Il est plus autonome. On lui retirera son Port-a-Cath. »

« Il se traite maintenant lui-même sans être stressé. Il a une meilleure estime de lui-même. »

« Il a une meilleure qualité de vie et moins de douleur, il est moins préoccupé par les saignements aigus et sa mobilité s'est améliorée. Avant Hemlibra, les saignements étaient un élément important de sa vie. Il prévoit s'inscrire à des cours en informatique cet automne. »

« Il collabore mieux. Les parents sont moins anxieux, ils font moins d'appels à la clinique. »

« Qualité de vie grandement améliorée! Moins de douleurs dans les articulations et d'inconfort. Les irrigations du cathéter sont moins traumatisantes. »

« L'enseignante et la travailleuse sociale ont dit à la mère qu'il était maintenant un enfant différent. Il n'est plus angoissé et il n'a plus d'attaques de panique à chaque blessure, comme c'était le cas auparavant. »

« Il y a moins de conflits familiaux. Le patient se sent plus en confiance, est moins angoissé et plus autonome. La dynamique familiale s'est améliorée. »

« Cela a radicalement changé leur vie et a profondément modifié la vie familiale. Hemlibra leur a permis de se débarrasser du fardeau permanent de l'hémophilie et relégué l'hémophilie à l'arrière-plan de leur vie familiale. »

« Le patient et la famille avaient des craintes à l'égard de l'abandon du facteur VIII, mais ils en constatent maintenant les bénéfices. »

Témoignages soumis à la SCH

« En plus d'être atteint d'hémophilie A grave, mon fils souffre d'un trouble du spectre de l'autisme et d'un grave retard global de développement. Depuis l'âge de 10 mois, il reçoit un produit de facteur VIII recombinant par le biais d'un Port-a-Cath. Et à l'âge de deux ans, il a commencé à recevoir des perfusions à tous les deux jours.

Même s'il reçoit la fréquence la plus élevée recommandée de perfusions, il a eu plusieurs saignements articulaires au genou droit, d'importantes ecchymoses, de gros hématomes inquiétants à la tête, plusieurs saignements de bouche et deux complications impliquant son Port-a-Cath. Je dirais qu'au cours de ses premières années de vie, nous avons dû l'amener une centaine de fois à l'urgence, malgré le traitement à domicile. Mon fils a commencé à montrer des signes d'anxiété grave à la moindre blessure ou à l'idée de recevoir une perfusion; d'ailleurs, chacune devenait un véritable cauchemar. Il lui est arrivé d'aggraver ses saignements articulaires et ses ecchymoses du simple fait qu'il devait être maintenu pour recevoir son concentré de facteur. La situation a atteint un sommet en octobre 2019 : il a fallu lui administrer une sédation simplement pour lui administrer sa perfusion à l'urgence, parce que ni l'équipe du CTH ni la famille n'avaient réussi à le garder calme et suffisamment immobile pour qu'il reçoive son injection sans danger.

Il souffre de douleur chronique aux genoux et nous cache souvent ses blessures pour éviter de recevoir des traitements. Sa santé mentale s'en ressent beaucoup. Il était triste ou en colère la plupart du temps, ses crises de panique aiguë se sont multipliées, même à la moindre blessure, il faisait de mauvaises nuits et son développement en a souffert. On l'a inscrit à un programme de soutien préscolaire intensif avec une aide-enseignante spécialisée, mais il a dû s'absenter souvent en raison de ses blessures et de son anxiété. Nous avons essayé la psychothérapie, l'ergothérapie et toutes les autres stratégies suggérées; rien ne venait à bout de ses problèmes. C'est à ce moment que l'équipe du CTH a suggéré de l'inscrire au programme d'accès humanitaire de Roche pour qu'il puisse essayer Hemlibra.

On nous a répondu très rapidement qu'il était accepté et, en janvier 2020, il a commencé à prendre ce produit. Les injections sous-cutanées sont administrées seulement toutes les deux semaines et son cathéter est irrigué une fois par mois. Pendant les six mois écoulés depuis le début, il n'a présenté aucun saignement, n'a eu besoin qu'une seule fois du concentré de facteur pour une légère commotion. On ne l'a amené à l'urgence qu'une fois, le CTH a été très peu sollicité et nous avons pu gérer entièrement les injections nous-mêmes, à la maison.

Mais les améliorations les plus substantielles que nous avons observées concernent sa santé mentale et son développement. Depuis le début du traitement par Hemlibra, mon fils est devenu actif, il a appris à courir, à sauter, à grimper comme les autres enfants de quatre ans. Il est devenu extrêmement social et son anxiété ne se manifeste plus que très brièvement maintenant au moment de ses traitements et elle est beaucoup plus facile à contrôler. Il nous dit qu'il n'a plus de douleur, qu'il aime jouer avec ses amis et sa sœur. Il ne passe plus son temps à pleurer et à se débattre. Il s'occupe maintenant de nouveaux jeux et apprend de nouvelles choses. Il continue de résister à ses traitements, mais il commence à s'exprimer sur son hémophilie et sur les traitements dont il a besoin sans manifester d'anxiété extrême du simple fait d'y penser. Depuis six mois, il a été capable de franchir presque toutes les étapes de son développement normal et il est en avance pour son âge dans plusieurs secteurs. Il n'est plus en colère contre sa famille depuis que nous ne sommes plus obligés de l'immobiliser pour le piquer tous les deux jours, nous avons donc été capables de rétablir le lien avec lui et nous constatons à quel point le traitement lui a fait du bien.

L'an dernier, tous les deux jours, nous faisons face à des crises d'anxiété de deux à quatre heures et, chaque nuit, la douleur chronique tenait notre enfant éveillé. À présent, nos journées sont celles d'une famille normale. Notre fils a même pu participer à sa première sortie de camping cette année, ce qui aurait été impossible avant le début du traitement par Hemlibra. Nous avons hâte à septembre. Il commencera la maternelle et il pourra appliquer ses nouvelles habiletés et ses apprentissages en classe; il pourra se faire des amis et essayer de nouvelles choses sans souffrir de douleur et d'anxiété constantes. »

- Soumis le 27 juin 2020 par la mère d'un enfant de quatre ans de la Saskatchewan

Enfin libre...

« Je suis enfin libre et je découvre ce qu'est la spontanéité dans la vie. De me lancer dans une activité sans avoir à penser si je dois m'injecter avant de la commencer est toute une délivrance de l'épée de Damoclès qui plane sur ma tête depuis ma naissance.

Quelle surprise, l'autre jour, de me cogner solidement le coude. Je n'ai rien fait pour éviter l'hémorragie à part de me frotter pour enlever la douleur. Et, surprise, le lendemain, pas d'hémorragie. Le Hemlibra avait fait son effet protecteur à mon insu!

INCROYABLE, je suis enfin libéré du joug des piqûres et des veines durcies après 32 années de prophylaxie. Ce n'est vraiment pas agréable de se faire des intraveineuses soi-même. Et que dire des **cathéters** que l'on nous pose avec beaucoup de difficulté et qui, même pour un vieux routier endurci comme moi, **sont douloureux et désagréables**.

Jamais je n'avais été préparé à me lancer dans une activité physique sans me demander si je devais avoir à portée de main des concentrés de facteur de la coagulation.

Dans ma jeunesse, une hémorragie impliquait 3 semaines d'hospitalisation avec des transfusions continue de sang comme traitement! En 3^e année du primaire, j'ai manqué 3 mois de classe selon nom bulletin scolaire.

Très jeune, mes parents m'ont appris à me responsabiliser et faire attention à moi. Âgé de cinq ou six ans, je me souviens très bien qu'un matin, dans une chaloupe d'un camp de chasse, mon père m'a donné un canif. Il m'a dit : « André, je sais que tu voudras prendre mes couteaux un jour. Je te donne ce canif à toi, pour que tu t'en serves de façon sécuritaire ». Puis il m'a montré à barrer la lame, à toujours pousser sur la lame, jamais ne tirer la lame vers soi, et à le refermer.

Avec l'hémophilie, le VIH, et l'hépatite C, c'est toute l'ARMÉE DE DAMOCLÈS qui me pendait sur la tête. Si au moins, j'avais eu un traitement comme le Hemlibra pour m'offrir un semblant de vie normale.

Mes parents ont eu l'intelligence de me laisser juger (en partie) des activités que je voulais faire. Ainsi, j'ai pu jouer au tennis, au badminton (jusqu'à l'université) et autres activités sans contact physique comme le portage de canot, d'aller à la chasse et la pêche, de façon sécuritaire et sans concentrés de facteur de la coagulation avec moi. Et je n'ai jamais eu d'accident regrettable autre qu'une hémorragie de temps à autre.

J'ai maintenant 62 ans. Malgré toutes les embuches que l'on m'a posées dans ma vie, j'ai réussi malgré tout de me rendre à être grand-père. Mon petit fils a malheureusement hérité de mon hémophilie de type A sévère et mérite d'avoir une vie normale et ne pas, comme moi, se retrouver dans un coma tout un été après être tombé sur un morceau de bois et m'être perforé le tube digestif, provoquant ainsi une hémorragie abdominale généralisée incontrôlable avec des transfusions sanguines.

*Mon petit fils a reçu du Humate-P au Centre Mère-Enfant de Québec et les infirmières ont dû se reprendre **à 3 fois avant de réussir à lui poser le cathéter nécessaire** au volume important de la perfusion! Pour un bébé de 10 mois, ça peut **devenir traumatisant de se faire torturer de la sorte** et finir par lui faire développer une peur compréhensible des hôpitaux, ce qui serait regrettable vu son état d'hémophile sévère!*

Ne devrions-nous pas offrir aux parents d'hémophiles, le meilleur traitement disponible, car d'avoir un enfant handicapé est déjà une lourde tâche en soi?

D'avoir un enfant hémophile sévère est déjà une tâche accablante, alors pourquoi la compliquer avec des intraveineuses et des cathéters douloureux et agressants.

J'espère que comme société, nous offrirons ce qu'il y a de mieux pour les enfants hémophiles et leurs parents. »

*- Soumis par une personne de 62 ans atteinte d'hémophilie A grave
Québec, le 19 juin 2020.*

« Mon conjoint est hémophile sévère facteur VIII. Il utilise maintenant du Hemlibra depuis cinq mois.

Comme conjointe depuis plus de trente-cinq ans, j'ai été témoin de bien des hémorragies, petites, grosses, sévères, graves, avec toutes les conséquences destructrices sur ses articulations. Nous avons élevé nos enfants avec des périodes où le papa était en béquilles,

souffrant, et même une dizaine d'années en fauteuil roulant. Je ne vous parlerai pas du désastre du sida et de l'hépatite C et des conséquences sur toute la famille, puisque ce n'est pas l'objectif de mon écrit.

*Depuis cinq mois, grâce au Hemlibra, **pas une seule** hémorragie, pas même une ecchymose! Du jamais vécu! Une épée de Damoclès de moins sur sa tête, sur la mienne, sur celle de nos filles qui ont toujours connu leur père souffrant ou malade. Malheureusement, dans son cas, ce traitement est arrivé bien tard pour ses articulations sévèrement attaquées. Il vit accompagné de douleurs, jour et nuit. Je vis avec quelqu'un qui souffre, sans arrêt. Pouvez-vous vous imaginer les conséquences sur une vie de couple et sur une vie de famille?*

Je vous partage cela parce que nous avons depuis peu, un petit fils, hémophile sévère, comme son grand-papa. Il commencera à marcher sous peu avec la perspective de visites plus fréquentes à l'hôpital, surtout quand il commencera la prophylaxie. Seulement deux fois jusqu'à maintenant, ses parents ont dû l'amener pour une injection pour stopper une hémorragie. Cinq heures à chaque fois, c'est beaucoup mieux que les semaines d'hospitalisation qu'a vécues mon conjoint quand il était petit. La médecine a beaucoup progressé. C'est quand même cinq heures d'attente avec un bébé, pendant lesquelles les médecins à l'urgence posent bien des questions sur les « bleu s » un peu suspects, où les parents ne sont pas toujours écoutés quand ils expliquent l'importance d'intervenir rapidement pour arrêter l'épanchement sanguin.

*Jeune couple, nous voulions avoir des enfants. Mais je me sentais coupable en imaginant que si nous avions des filles, elles auraient la lourde décision de risquer d'avoir un garçon hémophile sévère. À l'époque, mon conjoint m'avait rassurée qu'il y aurait de nouveaux traitements pour les hémophiles dans trente ans. Et bien voilà. Nous y sommes. Je pense à notre petit-fils qui, grâce à Hemlibra, ne connaîtrait pas les ecchymoses parsemées partout sur son corps, les douleurs, les béquilles, les déformations articulaires, les heures passées à l'hôpital, les absences scolaires, les interdictions de toutes sortes. C'est mon souhait le plus cher, que notre fille et son conjoint **ne vivent jamais cela** avec leur fils.*

Vous avez le pouvoir de changer des vies avec l'accès au Hemlibra. La vie des hémophiles et la vie de toutes les familles, frères, sœurs, pères, mères et même grands-parents.

Le Système du sang a passé à côté de ses responsabilités dans les années 1980 avec le VIH et l'hépatite C. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux pourrait en 2020 se démarquer en permettant des vies plus normales aux hémophiles.

Pour tout le système de santé, ce serait aussi un gain remarquable.

Merci de l'attention que vous porterez à ma demande. »

- Soumis par la conjointe d'un hémophile sévère, mère d'une fille qui vit beaucoup d'inquiétudes et grand-mère d'un adorable petit garçon.

Québec, le 19 juin 2020.

8. Test diagnostique « compagnon »

Aucun commentaire.

9. Points forts de la recherche

La littérature médicale indique clairement une réduction de la fréquence des épisodes de saignement dans les articulations et les muscles avec Hemlibra, comparativement au traitement prophylactique traditionnel par concentrés de FVIII. Cela s'explique par 1) le mode d'action d'Hemlibra, qui assure un taux constant du FVIII mimétique contrairement aux cycles de pics et de creux du FVIII, et 2) l'injection sous-cutanée plus facile une fois par semaine, ou au deux ou quatre semaines, comparativement aux perfusions intraveineuses périphériques de FVIII, ou via un dispositif d'accès veineux central, de deux à sept fois par semaine. Cela favorise grandement une meilleure observance thérapeutique. La recherche ainsi que l'expérience concrète indiquent que l'observance thérapeutique avec Hemlibra est beaucoup plus facile que celle avec les concentrés de FVIII. Une meilleure observance se traduit par une efficacité supérieure et des résultats améliorés.

Le traitement prophylactique par concentrés de FVIII n'offre pas une protection complète contre les dommages aux articulations

Dans les cas d'hémophilie A grave, le traitement prophylactique primaire (précoce) offre une protection continue contre les dommages aux articulations tout au long de l'enfance, comparativement au traitement prophylactique secondaire (tardif), mais la prophylaxie primaire ne suffit pas à empêcher totalement les dommages. À la fin de l'étude *Joint Outcome Continuation Study*, les tests d'IRM ont démontré des dommages ostéo-cartilagineux chez 77 % des patients sous traitement prophylactique secondaire et 35 % des patients sous traitement prophylactique primaire. (Beth Boulden Warren, Marilyn J. Manco-Johnson et al. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001311>, Blood Adv (2020) 4 (11): 2451–2459.)

Faible taux annualisé de saignement avec Hemlibra

La phase III de l'essai HAVEN 3 indique un faible taux de saignement de 1,5 (intervalle de confiance [IC] de 95 %, 0,9 à 2,5) avec une injection hebdomadaire et 1,3 (IC de 95 %, 0,8 à 2,3) avec une injection aux deux semaines chez 152 participants (Mahlangu J et al. *NEJM* 379;9 nejm.org August 30, 2018).

Taux annualisé de saignement plus faible comparativement au traitement prophylactique par concentrés de FVIII

La même étude a indiqué une comparaison intra-individuelle de 48 patients entre Hemlibra et le traitement prophylactique par concentrés de FVIII. Concrètement, les patients agissaient comme leur propre contrôle. Le taux annualisé de saignement s'établissait à 1,5 événement (IC de 95 %, 1,0 à 2,3) avec un traitement hebdomadaire avec Hemlibra, comparativement à 4,8 événements (IC de 95 %, 3,2 à 7,1) pendant le traitement prophylactique par concentrés de FVIII, un taux 68 % plus faible en faveur du traitement avec Hemlibra (ratio des taux, 0,32; IC de 95 %, 0,20 à 0,51; P<0.001). Même chez les patients qui avaient administré 80 % des doses de FVIII prescrites (une mesure de bonne observance), le taux annualisé de saignement était de 4,3. (Mahlangu J et al. *NEJM* 379;9 nejm.org August 30, 2018).

Taux annualisé de saignement chez les patients canadiens atteints d'hémophilie A grave

Le taux annualisé de saignement pour le traitement prophylactique par concentrés de FVIII dans le cadre de l'étude HAVEN 3 est très semblable à celui des données concrètes canadiennes de l'étude PROBE (probestudy.org). Entre juillet 2019 et mai 2020, 179 patients canadiens atteints d'hémophilie A grave sans inhibiteur suivant un traitement prophylactique par concentrés de FVIII ont affiché un taux annualisé de saignement de 4,8. Seulement 33 % des 159 patients ont

signalé 0 ou 1 saignement au cours de l'année précédente, comparativement à 55 % des 152 sujets recevant du Hemlibra dans le cadre de l'étude HAVEN 3. (Les données brutes sont disponibles sur demande.)

Preuve concrète de faible taux de saignement chez les enfants

Les données déclarées en 2020 par trois centres nord-américains sur 93 patients pédiatriques atteints d'hémophilie A grave (19 avec inhibiteurs), dotés d'un âge médian de 8,6 ans, ont affiché un taux annualisé de saignement qui a chuté de 4,4 (avec inhibiteurs) et 1,6 (sans inhibiteur) à 0,4 (dans les deux groupes) après être passé à Hemlibra ($P=.0012$ et $.0025$, respectivement). De plus, 89 % des enfants traités avec Hemlibra n'ont signalé aucun saignement. Il y a eu 28 interventions chirurgicales mineures (dont 21 retraits de *Port-a-Cath* qui n'étaient plus nécessaires puisque les enfants ne recevaient plus de facteur de remplacement par voie intraveineuse) et deux interventions majeures. Trois patients ont reçu 1 à 2 doses de concentrés de facteur après l'intervention afin de traiter des saignements mineurs. Aucun patient n'a cessé son traitement avec Hemlibra. (McCary I et al. *Haemophilia*. 2020;00:1–6.)

Faible taux annualisé de saignements traités chez les adultes recevant une injection par mois

L'étude HAVEN 4 portant sur 48 patients adultes (40 sur 48 sans inhibiteur), dont 41 avaient des articulations cibles, recevant du Hemlibra une fois par mois, a indiqué un taux annualisé de saignements traités de 2,4. Seulement 26 % des saignements traités étaient spontanés, ce qui démontre une efficacité dans la protection contre les saignements spontanés. Quarante-cinq pour cent (85 %) des participants n'ont signalé aucun saignement dans les articulations malgré la présence d'articulations cibles déjà existantes. (Pipe S et al. *Lancet Haematol* 2019; 6: e295–305.)

Les patients canadiens plus âgés ont un taux annualisé de saignements élevé malgré le traitement prophylactique par concentrés de FVIII

Cette étude canadienne révèle qu'un nombre considérable de Canadiens plus âgés atteints d'hémophilie A suivent un traitement prophylactique par concentrés de FVIII avec une consommation annuelle de 3 347 UI/kg par patient par année, ou approximativement 250 000 UI par patient par année. Malgré le traitement prophylactique par concentrés de FVIII, leur taux annualisé de saignements demeure élevé à 12, probablement en raison de la propension élevée de saignements dans les articulations reliés à l'arthropathie hémophilique et à la protection limitée occasionnée par les creux du taux de FVIII. Le faible taux annualisé de saignements observé pour Hemlibra représente donc une occasion de réduire considérablement la morbidité. (Jackson S et al. *BMCHematology* (2015) 15:4 DOI 10.1186/s12878-015-0022-8.)

Les patients préfèrent Hemlibra au traitement prophylactique par concentrés de FVIII

Une étude des patients des essais HAVEN 3 et HAVEN 4 a révélé que 99 % (75/76) des patients préféraient Hemlibra à leur ancien traitement prophylactique par concentrés de FVIII. Ils ont invoqué la fréquence réduite des traitements, la facilité à administrer le traitement et l'inquiétude réduite quant aux saignements intercurrents pour justifier leur préférence. (Jiminez-Juste V et al. Affiche à ASH AGM, 2018.)

Résultats de santé physique améliorés et réduction de l'absentéisme avec Hemlibra

Une analyse des données des essais HAVEN 3 et HAVEN 4 a démontré des améliorations cliniques importantes des résultats de santé physique tels que mesurés par Haem-A-QoL : de

38,8 à l'inclusion, à 27,7 à la semaine 73 et 47,0 à l'inclusion, à 26,4 à la semaine 61 pour les patients dans les études HAVEN 3 et HAVEN 4 respectivement (des résultats plus faibles indiquent une meilleure qualité de vie). De plus, le pourcentage de personne n'ayant pas eu à s'absenter du travail au cours de mois précédent est passé de 76 % avant Hemlibra à 91 % à la semaine 74, et de 79 % avant Hemlibra à 100 % à la semaine 61 chez les patients ayant participé aux essais HAVEN 3 et HAVEN 4 respectivement. (Skinner et al. Affiche au Congrès de l'ISTH, 2019.)

Efficacité démontrée chez quelque 400 patients

Les quatre essais cliniques d'Hemlibra — HAVEN 1, 2, 3 et 4 — présentent d'excellentes données d'efficacité chez 400 patients, avec un taux annualisé de saignement de 1,5 (IC de 95 %, 1,20–1,84) pendant 83 semaines et un taux annualisé de saignement conjoint de 1,0 (IC de 95 %, 0,8–1,3), indépendamment de l'âge, de la posologie ou de la présence d'inhibiteurs. (Callaghan C et al. <http://bit.ly/2X6FE9I>)

Résultats observés chez les patients de l'étude PROBE (Voir probestudy.org)

Ces données ont été recueillies en ligne dans le cadre de l'étude PROBE entre juillet 2019 et juin 2020. Un total de 181 garçons et hommes canadiens âgés de 11 ans et plus atteints d'hémophilie A grave ont répondu au questionnaire. Cela représente environ 20 pour cent de la population canadienne atteinte de cette maladie. Quatre-vingt-neuf pour cent (161/181, 89 %) recevaient un traitement prophylactique régulier (52 semaines par année), cinq pour cent (10/181, 5 %) recevaient un traitement prophylactique intermittent (moins de 45 semaines par année), et cinq pour cent (10/181, 5 %) recevaient un traitement à la demande. On peut comparer les résultats aux 107 témoins du même groupe d'âge recrutés au sein de l'ensemble de la population. Ces données démontrent le fardeau considérable de la maladie et les conséquences de l'hémophilie A grave sur la vie quotidienne au sein de tous les groupes d'âge, et ce, malgré l'accès généralisé et le recours au traitement prophylactique moderne par FVIII.

	Hémophilie A grave		Contrôles	
Utilisation d'appareil d'aide à la mobilité au cours des 12 derniers mois (tous les âges)	51/181	28 %	7/107	7 %
Difficultés avec les activités de la vie quotidienne (tous les âges)	51/181	28 %	13/107	13 %
Utilisation de médicaments anti-douleur au cours des 12 derniers mois	128/181	71 %	53/107	49 %
Réduction de l'amplitude des mouvements dans au moins une articulation	142/181	78 %	N/A	N/A
Travail à temps plein ou à temps partiel (22 à 64 ans)	98/151	68 %	70/87	80 %
Retraité, sans emploi ou en congé d'invalidité longue durée (22 à 64 ans)	40/151	26 %	11/87	13 %

Accès à Hemlibra

Ce tableau montre l'accès à Hemlibra dans certains pays sondés par la SCH.

Pays	Remboursé pour patients sans inhibiteurs	Date de la décision	Critères d'accès	Restrictions (p. ex. âge)	Communication des données
Royaume-Uni	Oui	Le 1 ^{er} août 2019	Hémophilie A grave	Aucune	Les patients doivent communiquer les données dans <i>Haemtrack</i> (semblable au RCTC au Canada)
France	Oui	Le 11 mars 2020	Hémophilie A grave	Aucune	Modification à la prescription consignée dans le registre national (France Coag)
Irlande	Oui	Décembre 2019	Hémophilie A grave	Aucune	Communication des données dans une application de traitement à domicile
Allemagne	Oui	Février 2019	Hémophilie A grave	Aucune	Aucune

Prévalence de l'hémophilie A*

- L'hémophilie A grave est définie comme un taux de FVIII inférieur à 1 % de la normale. Au Canada, il y a 995 personnes atteintes d'hémophilie A (35 % de tous les cas d'hémophilie A).
- L'hémophilie modérée est définie comme un taux de FVIII de 1 à 5 % de la normale. Il est à noter qu'il y a une légère différence clinique entre un taux de facteur de 0,9 % et un autre de 1,1 %. La différence se situe probablement dans la marge d'erreur de l'épreuve biologique. De plus, des facteurs autres que le taux de FVIII ont une incidence sur la gravité clinique. Il y a 303 personnes atteintes d'hémophilie A modérée au Canada (10 % de l'ensemble des cas).
- L'hémophilie légère est définie comme un taux de facteur de 5 à 40 % de la normale. Il y a 1 567 personnes atteintes d'hémophilie A légère au Canada (55 % de l'ensemble des cas).

* Données provenant du Sondage mondial annuel 2018 de la Fédération mondiale de l'hémophilie, du Registre canadien des troubles de la coagulation et de iCHIP (Colombie-Britannique)

Observations et recommandations de la SCH

La SCH est d'avis que les patients les plus susceptibles de bénéficier d'Hemlibra sont ceux qui souffrent d'hémophilie A grave, ainsi que les cas rares de maladie modérée présentant un phénotype hémorragique grave, dont un nombre élevé possède un taux de FVIII se situant à près de 1 %. Hemlibra sera très bénéfique pour les bébés et les enfants chez qui l'accès veineux est plus difficile, tant au plan physique que psychologique, et plus dérangent pour la vie scolaire, professionnelle et familiale. Il aidera à éviter les multiples interventions chirurgicales pour l'insertion et le retrait des dispositifs d'accès veineux (et la morbidité qui y est associée). Il sera également très bénéfique pour les personnes qui souffrent de saignements intercurrents fréquents et d'atteintes articulaires malgré un traitement prophylactique en concentrés de facteur VIII. Il est essentiel pour les personnes qui ont de la difficulté à respecter un protocole

de perfusions intraveineuses fréquentes (p. ex., enfants, adolescents, personnes âgées). Pour ces personnes, tout indique que ce traitement changera leur vie.

Toutefois, même parmi ceux dont la maladie est grave, nous ne nous attendons pas à un transfert massif du facteur VIII vers Hemlibra à court terme. Dans les pays où Hemlibra est accessible sans restrictions depuis un an ou plus à tous les patients atteints d'hémophilie A grave sans inhibiteur, l'adoption a été graduelle (20 % ou moins par année). Beaucoup hésitent à adopter une nouvelle technologie et préfèrent attendre de voir les résultats d'innocuité/efficacité après quelques années. D'autres préfèrent maintenir la dynamique des pics et des creux plasmatiques associée au traitement par concentrés de facteur VIII, car elle favorise la participation à des activités physiques (perfusions et pics plasmatiques les jours d'activité, suivis de creux plasmatiques les jours plus calmes). Plusieurs autres sont habitués au traitement régulier par voie intraveineuse, maîtrisent la technique, ont un accès veineux adéquat et sont satisfaits de la protection conférée contre les saignements.

Plus susceptibles de passer du FVIII à Hemlibra

- Ceux qui sont exposés à un risque plus élevé d'hémorragie intracrânienne (p. ex., nouveau-nés). Naturellement, étant donné leur petite taille et le fait que la dose d'Hemlibra est déterminée en fonction du poids, ces patients n'utiliseront pas une grande quantité d'Hemlibra.
- Les bambins et les jeunes enfants chez qui l'accès veineux est plus compliqué et plus dérangerant pour la vie scolaire, professionnelle et familiale. Là encore, en raison de leur petite taille, ils n'utiliseront pas une grande quantité d'Hemlibra.
- Les enfants et les adultes qui souffrent de saignements intercurrents fréquents et d'atteintes articulaires malgré un traitement prophylactique
- Les personnes qui ont de la difficulté à adhérer à un protocole de perfusions intraveineuses fréquentes (p. ex., enfants, adolescents, personnes âgées)
- Les adultes résidant dans des établissements de soins de longue durée où il est impossible d'administrer des perfusions intraveineuses

Moins susceptibles de passer du FVIII à Hemlibra

- Ceux qui préfèrent attendre et voir les résultats d'innocuité/efficacité après quelques années
- Ceux qui préfèrent maintenir la dynamique des pics et des creux plasmatiques associée au traitement par facteur VIII, car elle favorise la participation à des activités physiques
- Ceux qui sont habitués au traitement régulier par voie intraveineuse, maîtrisent la technique ont un accès veineux adéquat et sont satisfaits de la protection conférée contre les saignements
- Adoption tardive

Peu susceptibles de passer du FVIII à Hemlibra

- Ceux dont l'intensité de la maladie est légère ou modérée

Il s'agit ici de considérations personnelles. Il revient aux patients, aux proches aidants et au médecin traitant de décider du traitement le plus approprié dans le cadre d'un processus de décision concerté.

Messages clés

1. Le traitement prophylactique par concentrés de FVIII, même lorsqu’amorcé avant le déclenchement d’un saignement intra-articulaire, avec une posologie optimale, et chez des patients ayant une bonne observance au traitement, n’offre pas une protection complète contre les dommages aux articulations à long terme chez les personnes atteintes d’hémophilie A grave. Les résultats sont encore moins favorables lorsque l’observance n’est pas à 100 %, ce qui représente la majorité des personnes. Grâce à une meilleure observance, Hemlibra a le potentiel de réduire les maladies articulaires.
2. Les essais cliniques et l’expérience vécue par plus de 6 500 patients ont produit d’assez bonnes preuves que Hemlibra offre une meilleure protection contre les saignements en maintenant un niveau hémostatique stationnaire plus élevé.
3. L’administration par voie sous-cutanée, comparée à l’administration par voie intraveineuse, se traduit par une meilleure observance des schémas prophylactiques prescrits.
4. L’administration plus facile et moins fréquente de Hemlibra, et une meilleure protection contre les saignements, contribuent à une meilleure qualité de vie.
5. L’adoption de Hemlibra se fera de façon graduelle. En plus des personnes qui choisiront de ne pas changer de traitement, les concentrés de FVIII demeureront nécessaires dans certaines autres situations : induction d’une tolérance immune des patients non traités auparavant (possiblement une faible dose de FVIII combinée à Hemlibra, rare cas de saignement intercurrent et certaines interventions chirurgicales).

RECOMMANDATION

La SCH recommande que Hemlibra soit mis à la disposition de tous les patients atteints d’hémophilie grave, ainsi qu’aux rares cas où une maladie légère ou modérée s’accompagne d’un phénotype hémorragique grave. L’accès à ce traitement pour les personnes dont la maladie est moins grave peut attendre jusqu’à ce que plus de recherche soit réalisée.

ANNEXE : Déclaration de conflits d'intérêts du groupe de patients

Afin de préserver l'objectivité et la crédibilité des programmes de l'ACMTS, du PCEM et du PPEA, tous les participants au processus d'examen des médicaments doivent divulguer tout conflit d'intérêts réel, potentiel ou perçu. Cette Déclaration de conflits d'intérêts du groupe de patients est requise aux fins de la participation. Les déclarations effectuées ne nient pas ou n'excluent pas l'utilisation de commentaires du groupe de patients. L'ACMTS peut communiquer avec votre groupe, au besoin, si elle a d'autres questions.

1. Votre groupe de patients a-t-il reçu une aide extérieure pour préparer cette soumission? Si oui, veuillez décrire l'aide reçue et l'organisme subventionnaire.

Oui. Des médecins de l'Association canadienne des directeurs de clinique d'hémophilie (www.ahcdc.ca) et d'autres professionnels de la santé ont fourni des données sur les résultats du traitement et des commentaires sur les résultats du traitement de 14 des 15 patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur recevant Hemlibra dans le cadre d'un accès humanitaire. (Voir la SECTION 7.)

2. Votre groupe de patients a-t-il reçu une aide extérieure pour recueillir ou analyser les données utilisées dans cette soumission? Si oui, veuillez indiquer qui vous a fourni cette aide et décrire la forme qu'elle a prise.

Oui. Données provenant de l'étude PROBE. Voir <https://probestudy.org>.

3. Énumérez les entreprises ou les organisations qui ont fourni une aide financière à votre groupe au cours des deux dernières années ET qui pourraient avoir un intérêt direct ou indirect pour le médicament de l'étude.

SOCIÉTÉ	Cocher la somme approximative en dollars			
	0 à 5 000 \$	5 001 à 10 000 \$	10 001 to 50 000 \$	Plus de 50 000 \$
Bayer (fabricant de FVIII)				X
CSL Behring (fabricant de FVIII/FVW)				X
Octapharma (fabricant de FVIII)				X
Pfizer (fabricant de FVIII)				X
Roche (fabricant de Hemlibra)				X
Sanofi (fabricant de FVIII)				X
Takeda (fabricant de FVIII)				X

J'atteste par la présente détenir l'autorité nécessaire pour divulguer tous les renseignements pertinents en ce qui concerne l'ensemble des questions qui relient ce groupe de patients à une entreprise, une organisation ou une entité susceptible de placer ce groupe de patients en situation de conflit d'intérêts réel, potentiel ou perçu.

Nom : David Page
Poste : Directeur national des politiques de santé
Groupe de patients : Société canadienne de l'hémophilie
Date : Le 20 juillet 2020