


Glassia^{MC} – Déficit congénital en
alpha₁-antitrypsine

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

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



Glassia^{MC} – Déficit congénital en alpha₁-antitrypsine

Rédaction

Richard Bisailon
Christian Kouakou
Alexandre Paré
Rania Saidi

Collaboration

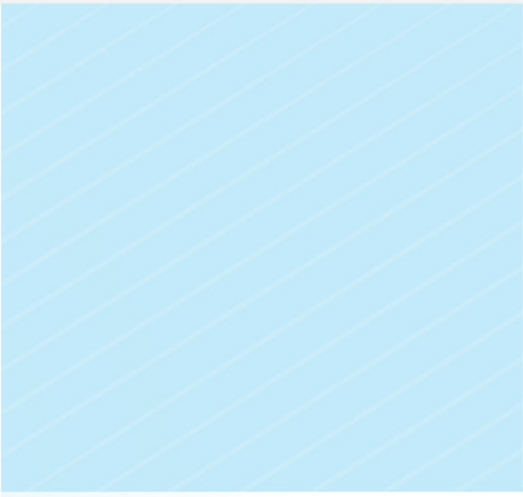
Annie Dubé

Coordination scientifique

Sara Beha
Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard
Mélanie Caron



Le présent produit de connaissance a été présenté pour délibérations à la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors d'une réunion le 29 mars 2013.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteurs principaux

Richard Bisailon, Ph. D.
Christian Kouakou, Ph. D.
Alexandre Paré, Ph. D.
Rania Saidi, M. Sc.

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.
Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Christine Lemire

Collaboratrice interne

Annie Dubé, Ph. D.

Coordonnatrice et coordonnateur scientifiques

Sara Beha, M. Sc.
Joël Brabant, M. Sc.

Directrice adjointe

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D.

Directrice

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

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94903-9 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glassia^{MC} – Déficit congénital en alpha₁ antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisailon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023. 26 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Christine Boudreau, radiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^r Jean Bourbeau, pneumologue, centre universitaire de santé McGill

D^r Jonathan Lévesque, pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Déclaration d'intérêts

Le **D^r Bourbeau** a reçu des subventions de recherche de plusieurs compagnies privées incluant Grifols, fabricant de Prolastin^{MC}. Tous les fonds de recherche sont des fonds d'opération pour la conduite de projets de recherche et le D^r Bourbeau ne retire aucun revenu personnel. De plus, tous les fonds sont administrés par l'Institut de recherche du CUSM. D^r Bourbeau est également l'un des auteurs du guide de pratique clinique de la Société canadienne de thoracologie de 2012.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	VI
1 MANDAT	1
1.1 Information présentée par le fabricant.....	1
1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS.....	1
1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement.....	1
2 MÉTHODOLOGIE	2
2.1 Démarche d'évaluation	2
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	2
2.1.2 Données issues du processus de consultation	2
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	2
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	3
3.1 Déficit en alpha ₁ -antitrypsine.....	3
3.1.1 Description de la condition	3
3.1.2 Qualité de vie.....	3
3.1.3 Prise en charge.....	4
3.1.4 Perspective des experts.....	5
3.2 Besoin non comblé	6
4 DIMENSION CLINIQUE.....	7
4.1 Description du produit.....	7
4.2 Résultat de la recherche documentaire.....	7
4.3 Études retenues	7
4.3.1 Étude de bioéquivalence entre Glassia ^{MC} et Prolastin ^{MC} [Sandhaus <i>et al.</i> , 2014]	7
4.4 Autres considérations cliniques.....	10
4.4.1 Registre sur la mortalité	10
4.4.2 Position de la Société canadienne de thoracologie sur les différents AAT	11
5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE GLASSIA ^{MC}	12
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE	14
6.1 Gestion des produits d'alpha ₁ -antitrypsine	14
6.2 Interruptions abruptes de traitement.....	14
6.3 Test compagnon.....	15
6.4 Autres considérations organisationnelles	15
7 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	17
7.1 Analyse d'efficience.....	17
7.1.1 Modèle économique utilisé	17
7.1.2 Intrants cliniques et économiques.....	17
7.1.3 Résultats.....	18

7.2	Analyse d'impact budgétaire	18
7.2.1	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	19
8	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	21
8.1	Politique québécoise pour les maladies rares.....	21
8.2	Précédents (décisions antérieures, niveau d'usage du médicament au Québec).....	21
9	DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS	22
	RÉFÉRENCES.....	25

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2	Principaux résultats pharmacocinétiques de l'étude de bioéquivalence	10
Tableau 3	Sommaires des effets indésirables observés de l'étude de bioéquivalence	11
Tableau 4	Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique	12
Tableau 5	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Glassia ^{MC} à Prolastin ^{MC} -C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère.....	18
Tableau 6	Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public	19
Tableau 7	Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique	22

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant Takeda Canada Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit du système du sang Glassia^{MC}, un inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humain. Au Canada, Glassia^{MC} est indiqué pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT). L'indication demandée à l'INESSS est la même.

L'INESSS a réalisé les évaluations des produits Prolastin^{MC}-C Liquid, Zemaira^{MC} et Glassia^{MC}, tous des alpha₁-antitrypsine plasmatiques humains, en simultané. Les avis pour ces 3 produits sont publiés au même moment.

Démarche d'évaluation

Une revue des données issues de la littérature et de celles fournies par le fabricant a été réalisée afin de documenter l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de Glassia^{MC}. Des données contextuelles et expérientielles issues de la consultation sont également présentées. Des analyses d'efficience et d'impact budgétaire ont été élaborées par l'INESSS.

Dimension populationnelle

Le déficit en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, ou déficit en alpha₁-antitrypsine (DAAT), est une condition génétique rare à présentation variable qui peut entraîner des symptômes pulmonaires (emphysème, bronchite chronique et bronchectasie) et hépatiques sévères et dont la progression est souvent lente. En raison des manifestations cliniques hétérogènes et souvent tardives et de la découverte de nouveaux variants pathogéniques associés à la maladie, le DAAT est une condition sous-diagnostiquée. Les traitements usuels visent l'atténuation des symptômes respiratoires et incluent les médicaments inhalés, la réhabilitation pulmonaire et, pour certains patients, la thérapie d'augmentation qui consiste en l'administration intraveineuse hebdomadaire d'alpha₁-antitrypsine (AAT) dérivé du plasma. La thérapie d'augmentation a comme objectif de ralentir la progression de l'emphysème chez les individus atteints d'un DAAT. Présentement, seul le produit Prolastin^{MC}-C est disponible au Québec et son remboursement public n'est possible que par la mesure du patient d'exception.

Des traitements qui interrompent ou ralentissent la progression de l'emphysème et la détérioration des fonctions pulmonaires et hépatiques répondraient aux besoins de santé actuels, surtout s'ils permettaient d'améliorer la qualité de vie des individus atteints et de leurs proches. Une facilitation du processus d'accès à la thérapie d'augmentation est également souhaitable.

Dimension clinique

L'évaluation de la valeur thérapeutique de Glassia^{MC} a été basée sur 1 étude de bioéquivalence avec Prolastin^{MC} ainsi que sur une analyse *post hoc* de cette même étude.

Efficacité

- Chez les individus atteints de DAAT, le produit d'AAT plasmatique humain Glassia^{MC} est considéré comme bioéquivalent au Prolastin^{MC} puisqu'il affiche un profil pharmacocinétique comparable à ce dernier.
- Aucune donnée sur la capacité de Glassia^{MC} à ralentir la progression de l'emphysème chez les individus atteints d'un DAAT n'a été soumise par le fabricant ou répertoriée dans la littérature.

Innocuité

- Le profil d'innocuité de Glassia^{MC} est jugé acceptable et comparable à celui du Prolastin^{MC}.

Dimension organisationnelle

La couverture des AAT plasmatiques humains est présentement réalisée par la RAMQ via la mesure du patient d'exception et les régimes d'assurance privés. Dorénavant, les AAT plasmatiques devront être inscrits à la *Liste des produits du système du sang du Québec* et remporter un appel d'offres d'Héma-Québec pour pouvoir être distribués. Lors de ce changement de gestion, il serait prudent d'éviter les interruptions de traitement et minimiser les conséquences qui pourraient s'y lier.

Dimension économique

Analyse d'efficience

Au prix soumis, Glassia^{MC} permettrait des économies de ■■■ \$ par semaine comparativement à Prolastin-C^{MC}, dont l'efficience n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation.

Analyse d'impact budgétaire

Advenant l'ajout de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, une augmentation du nombre de patients peut être attendue en raison des patients utilisant actuellement Prolastin^{MC}-C à travers le régime privé d'assurance médicaments qui poursuivraient leur traitement par inhibiteur d'AAT à travers le régime public. Cette hausse de personnes couvertes par le système public (■■■ %) se traduirait par des coûts supplémentaires estimés à plus de 8 M\$ sur 3 ans.

Dimension socioculturelle

Le Québec s'est doté en 2022 d'une politique visant à optimiser l'accès à des soins et à des services de santé de qualité qui sont adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares, et culturellement sensibles. Certains experts apprécient que le Québec soit à l'avant-garde pour la prise en charge de plusieurs maladies rares, dont le DAAT, par rapport à d'autres provinces canadiennes.

Délibération sur la valeur thérapeutique

L'INESSS reconnaît une valeur thérapeutique à Glassia^{MC} pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT). Les motifs de cette reconnaissance sont les suivants :

- L'importance du besoin de santé de cette condition rare est reconnue pour le traitement de l'emphysème secondaire au DAAT.
- Le produit Glassia^{MC} est jugé bioéquivalent au Prolastin^{MC}. Il est à noter que la valeur thérapeutique des AAT Prolastin^{MC}, Prolastin^{MC}-C et Prolastin^{MC}-C Liquid a été reconnue par l'INESSS.
- Le profil d'innocuité de Glassia^{MC} apparaît comparable à celui de Prolastin^{MC} compte tenu des fréquences d'événements indésirables entre les groupes de l'étude de bioéquivalence.
- Il existe une préoccupation quant au sous-diagnostic de la condition et de la prise en charge sous-optimale d'une population moins sévèrement atteinte qui pourrait également bénéficier du traitement.

Délibération sur l'ensemble des dimensions

L'INESSS est d'avis qu'il est juste et raisonnable d'ajouter Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT). Les motifs de cette position sont les suivants :

- La valeur thérapeutique de Glassia^{MC} est reconnue basée uniquement sur une conclusion de bioéquivalence avec le produit Prolastin^{MC}.
- Bien que Glassia^{MC} soit [REDACTED] que Prolastin^{MC}-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficient par rapport aux meilleurs soins de soutien. Sur la base des évaluations récentes (Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC}-C Liquid) pour le traitement du déficit en AAT sévère, la thérapie d'augmentation en ajout aux meilleurs soins de soutien (MSS) en comparaison aux MSS seuls devrait faire l'objet d'une réduction de prix entre 86 % et 90 % ou entre 70 % et 75 % pour atteindre des seuils d'efficience de 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY, respectivement.

- L'augmentation de l'incidence budgétaire engendrée par les individus atteints du DAAT qui passeront d'une couverture d'assurances privées à une gestion publique par Héma-Québec est importante.
- Le fardeau lié à l'administration hebdomadaire d'un produit par voie intraveineuse dans des cliniques spécialisées est reconnu. La mise en place d'un programme d'administration à domicile pour les patients qui le désirent serait souhaitable et permettrait d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer l'utilisation des ressources spécialisées.
- Il est important d'assurer un chevauchement entre la modalité actuelle d'accès par la RAMQ et celle à venir par Héma-Québec afin d'éviter tout bris de traitement chez ces patients.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une alternative thérapeutique aux autres produits d'AAT inscrits à la *Liste des produits du système du sang* pour la population ciblée par l'indication.

Recommandation de l'INESSS sur Glassia^{MC}

L'INESSS recommande l'ajout Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT).

Précision sur la recommandation

Considérant les assomptions de bioéquivalence entre les produits Prolastin^{MC}-C Liquid, Zemaira^{MC} et Glassia^{MC}, le remboursement de Glassia^{MC} pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son coût d'utilisation était le moins cher lors du prochain appel d'offres par Héma-Québec.

Précision pour les décideurs

Lors du prochain appel d'offres d'Héma-Québec des AAT, les indications des 3 produits Prolastin^{MC}-C Liquid, Zemaira^{MC} et Glassia^{MC} pourraient être regroupées sous l'indication commune « pour le traitement de l'emphysème chez les adultes atteints d'un DAAT ».

En cohérence avec les recommandations de la Société canadienne de thoracologie, les critères d'accès historiques de la mesure du patient d'exception pour Prolastin^{MC}-C et les perspectives des experts consultés, ainsi que dans un souci d'usage optimal des produits dérivés du sang humain, l'INESSS considère que les produits d'alpha₁-antitrypsine plasmatique inscrits à la *Liste des produits du système du sang* devraient être réservés à la population suivante :

- pour le traitement de l'emphysème, chez les adultes :
 - ayant une présentation clinique de maladie pulmonaire progressive;
 - et

- ayant un VEMS entre 25 % et 80 % de la valeur prédite;
et
- ayant un déficit en alpha₁-antitrypsine démontré (concentration plasmatique $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ ou génotype cliniquement pertinent);
et
- sous traitement pharmacologique et non-pharmacologique optimal.

SUMMARY

Glassia™ – Congenital alpha₁-antitrypsin deficiency

Mandate

At the request of the manufacturer, Takeda Canada Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) assessed Glassia™, a human alpha₁-proteinase inhibitor. In Canada, Glassia™ is indicated for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinically evident emphysema due to severe hereditary deficiency of alpha₁-PI, also known as alpha₁-antitrypsin deficiency. The indication requested from INESSS was the same.

INESSS conducted simultaneous assessments of Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™, all human plasma alpha₁-antitrypsin products. Recommendations for these 3 products were published at the same time.

Assessment Approach

A review of data from the literature and those provided by the manufacturer was conducted to document the efficacy, safety, and cost-effectiveness of Glassia™. In addition, contextual and experiential data from expert consultation were mobilized and integrated. Efficiency and budget impact analyses were developed by INESSS.

Population Dimension

Alpha₁-proteinase inhibitor deficiency, or alpha₁-antitrypsin deficiency (DAAT), is a rare genetic condition with variable presentation that can lead to severe pulmonary (emphysema, chronic bronchitis, and bronchiectasis) and hepatic symptoms, often with a slow progression. Due to the heterogeneous and often delayed clinical manifestations as well as the discovery of new pathogenic variants associated with the disease, DAAT is an under-diagnosed condition. Usual treatments are aimed at alleviating respiratory symptoms and include inhaled medications, pulmonary rehabilitation and, for some patients, augmentation therapy consisting of weekly intravenous administration of plasma-derived alpha₁-antitrypsin (AAT). Augmentation therapy aims to slow the progression of emphysema in individuals with DAAT. Currently, only Prolastin™-C is available in Quebec, and public reimbursement is possible only through the "mesure du patient d'exception".

Treatments that halt or slow the progression of emphysema and the deterioration of lung and liver function would meet current healthcare needs, especially if they were to improve the quality of life of affected individuals and their families. Facilitating access to augmentation therapy is also desired.

Clinical Dimension

Assessment of the therapeutic value of Glassia™ was based on 1 bioequivalence study with Prolastin™ and a *post hoc* analysis of the same study.

Efficacy

- In individuals with DAAT, the human plasma ATT Glassia™ product is considered bioequivalent to Prolastin™ since it has a comparable pharmacokinetic profile.
- No data on the ability of Glassia™ to slow the progression of emphysema in individuals with DAAT have been submitted by the manufacturer or reported in the literature.

Safety

- The safety profile of Glassia™ is considered acceptable and comparable to that of Prolastin™.

Organizational Dimension

Coverage for human plasma AATs is currently provided by the RAMQ through the *mesure du patient d'exception* and private insurance plans. From now on, plasma AATs will have to be registered on the *Liste des produits du système du sang du Québec* and win a tender by Héma-Québec before they can be distributed. During this management change, it would be prudent to avoid treatment interruptions and minimize the consequences that could be associated with them.

Economic Dimension

Efficiency Analysis

At the submitted price, Glassia™ would generate savings of \$ ■■■ per week compared with Prolastin-C™, whose efficiency has not been evaluated prior to this assessment.

Budget Impact Analysis

Should Glassia™ be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec*, an increase in the number of patients can be expected due to patients currently using Prolastin™-C through the private drug insurance plan to continue their AAT inhibitor treatment through the public plan. This increase in the number of people covered by the public system (■■■ %) would translate into additional costs estimated at over \$ 8 million over 3 years.

Socio-Cultural Dimension

In 2022, Quebec adopted a policy aimed at optimizing access to quality health care and services that are adapted to the specific needs of culturally sensitive patients with rare diseases. Some experts recognize that Quebec is at the forefront of care for several rare diseases, including DAAT, compared to other Canadian provinces.

Therapeutic Value Decision

INESSS recognizes the therapeutic value of Glassia™ for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinically evident emphysema due to severe hereditary deficiency of alpha1-PI, also known as alpha₁- antitrypsin deficiency. The reasons for this recognition are as follows:

- The importance of the health needs for this rare condition is recognized for the treatment of emphysema secondary to DAAT.
- Glassia™ is considered bioequivalent to Prolastin™. It should be noted that the therapeutic value of AATs Prolastin™, Prolastin™-C and Prolastin™-C Liquid has been recognized by INESSS.
- The safety profile of Glassia™ appears to be comparable to that of Prolastin™ based on frequencies of adverse events between groups in the bioequivalence study.
- There is concern about under-diagnosis of the condition and suboptimal management of a less severely affected population that could also benefit from treatment.

Overall Assessment

INESSS is of the opinion that it is fair and reasonable to add Glassia™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinically evident emphysema due to severe hereditary deficiency of alpha1-PI, also known as alpha₁- antitrypsin deficiency. The reasons for this position are as follows:

- The therapeutic value of Glassia™ is recognized solely based on a conclusion of bioequivalence with Prolastin™.
- Although Glassia™ is [REDACTED] than Prolastin™-C at the price submitted by the manufacturer, neither of these AATs is effective compared to best supportive care. Based on recent assessments (Zemaira™ and Prolastin™-C Liquid) for the treatment of severe AAT deficiency, augmentation therapy in addition to best supportive care (BSC) compared to BSC alone would require a price reduction of between 86 % and 90 % or between 70 % and 75 % to achieve efficiency thresholds of \$ 50,000 and \$ 100,000 per QALY, respectively.
- The increase in the budgetary impact due to individuals with DAAT switching from private insurance coverage to public management by Héma-Québec is significant.
- The burden of administering a weekly intravenous product in specialized clinics is recognized. The implementation of a home administration program for patients who want so would be desirable and would improve their quality of life and reduce the use of specialized resources.

- It is important to ensure overlap between the current RAMQ access model and the future Héma-Québec model, in order to avoid treatment disruption for these patients.
- In a competitive tendering context, the addition of Glassia™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* represents a therapeutic alternative to other AAT products on the *Liste des produits du système du sang* for the population targeted by the indication.

INESSS RECOMMENDATION FOR Glassia™

In light of the available data, INESSS recommends the addition of Glassia™ to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for chronic augmentation and maintenance therapy in adults with clinically evident emphysema due to severe hereditary deficiency of alpha1-PI, also known as alpha₁- antitrypsin deficiency.

Recommendation Clarification

Considering the claims of bioequivalence between Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™, reimbursement of Glassia™ for the requested indication would be a responsible, fair, and equitable decision, if its cost were the lowest during the next call for tenders by Héma-Québec.

Clarification for Decision-Makers

In Héma-Québec's next call for tenders for AATs, the indications for the 3 products Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™ could be grouped under the common indication "for the treatment of emphysema in adults with AATs."

Consistent with the recommendations of the Canadian Thoracic Society, the historical access criteria of the *mesure du patient d'exception* for Prolastin™-C and the perspectives of the experts consulted, as well as in the interest of optimal use of human blood-derived products, INESSS considers that plasma alpha₁-antitrypsin on the *Liste des produits du système du sang* should be reserved for the following population:

- for the treatment of emphysema in adults:
 - with a clinical presentation of progressive lung disease;
 - and
 - with FEV₁ between 25 % and 80 % of predicted value;
 - and
 - with demonstrated alpha₁-antitrypsin deficiency (plasma concentration ≤ 11 µmol/L or clinically relevant genotype) ;
 - and
 - under optimal pharmacological and non-pharmacological treatment.

1 MANDAT

1.1 Information présentée par le fabricant

Le fabricant Takeda Canada inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Glassia^{MC} (inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humain). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

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

Fabricant	Takeda Canada inc.
Marque de commerce	Glassia
Dénomination commune	Inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase (humain) injectable
Forme pharmaceutique	Solution injectable I.V.
Teneur(s)	1000 mg/flacon
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	2021-11-12 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
Indication reconnue par Santé Canada	Pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha ₁ -antitrypsine (AAT).
Indication demandée à l'INESSS	Idem
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

Il s'agit de la première évaluation du produit Glassia^{MC} par l'INESSS. L'évaluation de Glassia^{MC} a été réalisée en parallèle avec celle des inhibiteurs de l'alpha₁-protéinase (ou alpha₁-antitrypsine, AAT) Prolastin^{MC}-C Liquid et Zemaira^{MC}.

L'INESSS a recommandé l'ajout des produits Prolastin^{MC}-C Liquid et Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. L'INESSS a également reconnu la bioéquivalence entre les produits Prolastin^{MC}, Prolastin^{MC}-C, Prolastin^{MC}-C Liquid et Zemaira^{MC}.

1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Selon l'information repérée dans la littérature grise, Glassia^{MC} est homologué aux États-Unis pour les individus atteints d'un déficit congénital en AAT (détails à l'Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Démarche d'évaluation

2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant

Une revue rapide de la littérature a été effectuée par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique afin de compléter l'information soumise par le fabricant. Le repérage de la littérature a été réalisé (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les bases de données bibliographiques suivantes ont été consultées : MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database). Une évaluation de la qualité méthodologique des études a aussi été réalisée (Annexe C du document *Annexes complémentaires*). Enfin, une recherche dans la littérature grise a été réalisée pour inclure notamment les recommandations des autres organismes ou agences réglementaires (Annexe A du document *Annexes complémentaires*).

2.1.2 Données issues du processus de consultation

Une collecte de données contextuelles et expérientielles auprès d'experts a été réalisée par l'entremise d'un comité consultatif constitué de deux pneumologues et d'une radiologiste.

2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'INESSS utilise une approche multidimensionnelle qui tient compte de l'évaluation de 5 dimensions : populationnelle, socioculturelle, clinique, organisationnelle et économique. Les données probantes (issues de la littérature), contextuelles et expérientielles (issues des différentes consultations) sont intégrées pour chaque dimension et sont appréciées par la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'INESSS en vue de l'élaboration de recommandations. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis.

3 DIMENSION POPULATIONNELLE

3.1 Déficit en alpha₁-antitrypsine

3.1.1 Description de la condition

Le déficit en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, ou déficit en alpha₁-antitrypsine (DAAT), est une condition génétique autosomale codominante caractérisée par une diminution du niveau plasmatique, ou de l'activité, de l'alpha₁-antitrypsine (AAT). Celle-ci est sécrétée dans le sang en grande partie par les hépatocytes et ses fonctions principales consistent à réguler l'activité de protéases à sérine pro-inflammatoires. Le déficit est causé par diverses mutations dans le gène codant pour l'AAT, *SERPIN1A*; ces dernières pouvant entraîner soit un mauvais repliement et la rétention par les hépatocytes de l'AAT, soit une absence d'expression (allèle « *null* »). À ce jour, des centaines de mutations causales ont été répertoriées. Les formes les plus sévères du déficit sont généralement associées à l'allèle *null* et à la forme Z, cette dernière représentant à elle seule la grande majorité des cas sévères [Stoller *et al.*, 1993].

L'évolution du DAAT est cliniquement hétérogène et varie en fonction du génotype de l'individu, des niveaux sériques d'AAT et de facteurs environnementaux tels que le tabagisme ou l'exposition professionnelle à des fumées ou des poussières [Rangaraju et Turner, 2020]. L'une des cibles de l'AAT, l'élastase produite par les neutrophiles, agit au niveau des poumons et il est présumé qu'un déséquilibre de son activité contribue à la dégradation de l'interstitium pulmonaire et favorise le développement de troubles respiratoires tels que l'emphysème. De plus, les mutations associées à une perturbation de la maturation et de la sécrétion de l'AAT par le foie peuvent mener à l'apoptose des hépatocytes et à la formation de lésions hépatiques [Miravittles *et al.*, 2017; Marciniuk *et al.*, 2012]. Ainsi, les présentations cliniques les plus fréquentes du déficit sont les symptômes pulmonaires de type maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC; emphysème, bronchite chronique et bronchectasie) et les symptômes hépatiques (cholestase et cirrhose). La forme PiZZ est associée à une surmortalité causée par des maladies respiratoires et hépatiques, à la diverticulite et aux embolies pulmonaires par rapport à la population générale [Tanash *et al.*, 2016; Dawkins *et al.*, 2009].

3.1.2 Qualité de vie

La découverte de la condition chez un individu peut apporter des chamboulements dans sa vie et celle de sa famille, d'ordre financier, social et professionnel. Un patient peut par exemple être appelé à s'absenter souvent du travail pour recevoir des traitements [Anzueto, 2015]. L'impact de la condition sur la qualité de vie liée à la santé des patients peut être estimé au moyen de plusieurs outils ou questionnaires spécifiques aux conditions respiratoires. Parmi ceux-ci, le St-George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) est le plus fréquemment employé [Manca *et al.*, 2014]. Les résultats obtenus à partir de ces questionnaires suggèrent une aggravation de l'état de santé des patients atteints qui est associée à la fréquence des exacerbations, la présence de symptômes de

MPOC au moment du diagnostic, le tabagisme, les expectorations chroniques ou un indice de masse corporelle élevé [Miravittles *et al.*, 2022]. Une étude française rapporte également une association entre la dyspnée, la bronchite chronique et la respiration sifflante sur la qualité de vie [Gauvain *et al.*, 2015]. La corrélation entre les résultats sur la qualité de vie mesurés par le SGRQ et le VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde) varie selon l'outil utilisé et il ne semble pas y avoir de consensus sur la différence entre l'état de santé de patients avec MPOC et ceux avec MPOC secondaire au DAAT [Miravittles *et al.*, 2022].

L'aspect de la santé mentale est moins documenté. Une prévalence de dépression et d'anxiété de 16 % est rapportée chez les patients PiZZ, PiZ(null) et PiSZ [Mobeen *et al.*, 2021]. De plus, de l'anxiété, du stress, du désespoir et de la culpabilité sont rapportés par des proches aidants d'individus atteints de DAAT. Ils déplorent également une diminution de flexibilité dans leur vie professionnelle et sociale, une pression financière de même qu'un manque de sensibilisation envers cette condition génétique dans la communauté médicale.

3.1.3 Prise en charge

Diagnostic

La prévalence du DAAT est estimée à 1 individu sur 5 000-7 000 en Amérique du Nord et cette condition est généralement sous-diagnostiquée [Stoller *et al.*, 1993]. Le parcours diagnostique du DAAT s'étale habituellement sur plusieurs années [Stoller *et al.*, 2005]. Le dernier guide de pratique clinique de la Société canadienne de thoracologie publié en 2012 recommande le dépistage du déficit en AAT chez les personnes atteintes de MPOC diagnostiquée avant l'âge de 65 ans ou ayant des antécédents de tabagisme de < 20 paquets-années [Marciniuk *et al.*, 2012]. Le guide ne recommande pas le dépistage chez les individus atteints de bronchectasies ou d'asthme. À l'international, le dépistage de la pathologie est recommandé notamment pour les patients avec une MPOC et/ou une obstruction fixe du flux d'air (ratio VEMS [volume expiratoire maximal par seconde] ÷ VRE [volume de réserve expiratoire] < 0,70), pour les patients avec une bronchectasie ou une maladie hépatique inexplicquée, ainsi que les patients avec une panniculite [Attaway *et al.*, 2019].

Traitements

À ce jour, les principaux traitements offerts aux individus atteints de DAAT ciblent les symptômes qui découlent de la maladie et permettent d'en réduire les effets. Les symptômes typiquement associés à la MPOC peuvent être traités avec des corticostéroïdes inhalés, des agonistes β_2 à longue action, des antimuscariniques à longue action, la réhabilitation pulmonaire, la supplémentation en oxygène et la vaccination. La transplantation de poumons ou de foie peut être considérée pour les cas les plus sévères [Stoller *et al.*, 1993].

Depuis une trentaine d'années, un traitement consistant en des perfusions intraveineuses d'AAT plasmatique humain, aussi appelé thérapie d'augmentation, est prescrit à certains patients atteints d'un DAAT avec un emphysème cliniquement manifeste en vue de ralentir la progression de la maladie. L'AAT plasmatique humain s'administre généralement à une dose hebdomadaire de 60 mg/kg. Son utilité clinique fait toutefois l'objet de discussions. Alors que certains guides de pratique clinique, dont un guide canadien, rapportent que la thérapie d'augmentation est associée à une réduction de la mortalité, une réduction du déclin du VEMS ou un bénéfice sur la densité pulmonaire [Sandhaus *et al.*, 2016; Marciniuk *et al.*, 2012], la Société respiratoire européenne mentionne que le niveau de preuve associé à ces bénéfices est sous le seuil de ce qui est attendu pour des paramètres respiratoires [Miravittles *et al.*, 2017].

Il n'y a actuellement aucun AAT plasmatique humain inscrit aux listes de médicaments ni à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. En raison de l'absence d'évaluation du produit et de son coût important, l'accès à Prolastin^{MC}-C est restreint par la mesure du patient d'exception de la Régie de l'assurance maladie (RAMQ). Notons que la formulation Prolastin^{MC} n'est plus commercialisée au Canada.

3.1.4 Perspective des experts

Les experts rapportent que le DAAT a souvent la même présentation clinique que la MPOC, incluant des symptômes comme l'essoufflement, la toux et les expectorations. L'emphysème peut être asymptomatique ou confondu avec le vieillissement normal, par exemple si le VEMS est peu altéré ou s'il y a une légère dyspnée à l'effort. Ainsi, la prévalence du DAAT est sous-estimée selon les experts et son diagnostic survient souvent plus tardivement après la manifestation des premiers signes cliniques. D'ailleurs, certains experts notent que le VEMS corrèle peu avec le degré d'emphysème. Selon les recommandations canadiennes, l'analyse de l'AAT plasmatique est indiquée pour les individus avec une MPOC diagnostiquée avant l'âge de 65 ans ou qui ont fumé moins de 20 paquets-années. Une analyse génétique est offerte aux individus dont le niveau plasmatique d'AAT est inférieur à environ 1,1 g/L ou 20 µM.

À l'instar de la MPOC, les individus atteints de DAAT sont encouragés à arrêter de fumer, à avoir un mode de vie actif et à se faire vacciner. Certains experts précisent que contrairement à la MPOC, le fait d'arrêter de fumer ne ralentit pas la dégradation normale de la fonction pulmonaire chez les gens atteints de DAAT, laquelle se détériore de façon accélérée. La thérapie d'augmentation est utilisée en DAAT pour ralentir cette détérioration accélérée et retarder ou éviter une éventuelle greffe pulmonaire.

3.2 Besoin non comblé

Le DAAT est une condition génétique rare pour laquelle les traitements usuels tels que les médicaments inhalés et la thérapie d'augmentation, lorsque disponibles, ne comblent que partiellement les besoins. Ces besoins sont d'autant plus importants chez les patients sévèrement atteints, particulièrement ceux qui ne sont pas admissibles à la greffe. De plus, la thérapie d'augmentation n'a jamais fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS et n'est présentement disponible que pour certains patients par la mesure du patient d'exception de la RAMQ. Aucun AAT plasmatique humain n'est inscrit aux *Listes de médicaments* ou à la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Ainsi, il y a un important besoin de santé à combler.

Idéalement, les traitements permettraient de corriger le déficit en AAT des patients et même de restaurer les fonctions pulmonaires et hépatiques perdues. Des traitements qui interrompent ou ralentissent la progression de l'emphysème et la détérioration des fonctions pulmonaire et hépatique seraient souhaitables, surtout s'ils permettent d'améliorer la qualité de vie des individus atteints et celle de leurs proches. La nécessité d'assurer l'accès à un traitement par AAT pour tous les patients qui pourraient en bénéficier au moment opportun a également été identifiée comme un besoin à combler.

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du produit

Glassia^{MC} est une préparation pharmacologique constituée de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase purifié à partir de pools de plasma humain. Les fonctions de cette protéine incluent l'inhibition de protéases à sérine, dont l'élastase des neutrophiles, qui agissent notamment au niveau du tissu pulmonaire. L'administration de Glassia^{MC} sur une base régulière permettrait d'élever les niveaux plasmatiques de l'AAT et de prévenir la dégradation précoce de l'interstitium pulmonaire. Les caractéristiques principales du produit, incluant les processus de purification et d'inactivation des agents pathogènes, sont disponibles à l'Annexe D du document *Annexes complémentaires*.

4.2 Résultat de la recherche documentaire

Au total, 1 étude soumise par le fabricant a été retenue pour l'évaluation de Glassia^{MC} [Sandhaus *et al.*, 2014] dans la prise en charge du DAAT. Certains résultats d'une analyse rétrospective de l'étude de Sandhaus *et al.*, ont également été considérés [Li *et al.*, 2022]. L'évaluation de la qualité de l'étude principale est présentée à l'Annexe C du document *Annexes complémentaires*.

4.3 Études retenues

4.3.1 Étude de bioéquivalence entre Glassia^{MC} et Prolastin^{MC} [Sandhaus *et al.*, 2014]

L'étude de bioéquivalence entre Glassia^{MC} et Prolastin^{MC} est un essai clinique de phase II/III, randomisé, contrôlé, à double insu, partiellement croisé et multicentrique [Sandhaus *et al.*, 2014]. L'objectif était d'évaluer la non-infériorité biochimique (ou bioéquivalence) de Glassia^{MC} comparativement à Prolastin^{MC} chez les individus atteints d'un DAAT. L'étude a été réalisée sur un total de 50 adultes atteints d'un déficit congénital en AAT (niveau plasmatique d'AAT < 11 µM, allèles *SERPINA1* « à risque ») et une preuve de maladie pulmonaire¹. Les individus atteints d'hépatite (B ou C) ou au VIH (1 ou 2), ayant une infection respiratoire aiguë ou une exacerbation de MPOC requérant des antibiotiques et/ou stéroïdes systémiques durant les 6 semaines précédant l'entrée dans l'étude, ayant des antécédents de réaction allergique en réponse à un produit sanguin ou un déficit connu en IgA étaient exclus. Les participants étaient répartis selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg (dosage fonctionnel) de Glassia^{MC} ou Prolastin^{MC} durant une période initiale à double insu

¹ Au moins un parmi les suivants : 1) un VEMS post-bronchodilatateur < 80 % de la valeur prédite; 2) une perte de fonction pulmonaire > 35 mL au VEMS sur une période d'un an ou ; 3) une preuve d'emphysème pulmonaire par tomographie à haute définition [Sandhaus *et al.*, 2014].

de 12 semaines suivie d'une seconde période optionnelle de 12 semaines en devis ouvert où tous les participants recevaient Glassia^{MC} seulement.

Le paramètre d'évaluation principal était la bioéquivalence entre Glassia^{MC} et Prolastin^{MC}, déterminée par la différence des creux plasmatiques (C_{\min}) de l'AAT (quantifications antigénique et fonctionnelle) entre les semaines 7 et 12. Le critère de bioéquivalence était satisfait si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence au paramètre principal (Glassia^{MC} et Prolastin^{MC}) était $\leq 3 \mu\text{M}$. D'autres paramètres pharmacocinétiques et des données d'innocuité ont également été inclus comme paramètres secondaires.

Le risque de biais associé à l'étude de Sandhaus *et al.* est jugé faible (détails à l'Annexe C du document *Annexes complémentaires*). Le comparateur est jugé adéquat en considérant que Prolastin^{MC}-C (une formulation plus récente de Prolastin^{MC}) est présentement utilisé au Québec et les deux produits ont été jugés bioéquivalents par l'INESSS². L'étude comprend un faible nombre de participants et la durée de suivi est faible pour l'évaluation des événements indésirables. Une différence au niveau des participants [REDACTED] à l'entrée dans l'étude ([REDACTED]), de [REDACTED] ([REDACTED]) et de niveaux de C4 (26,6 mg/dL contre 21,4, valeur p de 0,046) a été remarquée entre les deux groupes (Glassia^{MC} et Prolastin^{MC}, respectivement). L'étude de Li *et al.* est une analyse *post hoc* sur une population *per protocol*, ce qui limite la portée des conclusions.

Les principaux résultats de bioéquivalence sont présentés au [tableau 2](#). Pour les paramètres principaux, autant les quantifications antigéniques que fonctionnelles de Glassia^{MC} ont satisfait au critère de bioéquivalence prédéfini avec Prolastin^{MC}. Tous les participants recevant Glassia^{MC} et 75 % de ceux recevant Prolastin^{MC} ont atteint un seuil moyen d'ATT de 11 μM . Ces proportions étaient [REDACTED] et la différence entre les groupes d'intervention [REDACTED] pour la quantification fonctionnelle. Près de 2 fois plus de participants sous Prolastin^{MC} ont rapporté des exacerbations comparativement au groupe sous Glassia^{MC}. Malgré le suivi court, le profil d'innocuité de Glassia^{MC} est jugé adéquat et comparable à celui de Prolastin^{MC} ([tableau 3](#)).

L'étude rétrospective de Li *et al.* a réanalysé les résultats de bioéquivalence en utilisant la méthodologie recommandée par la Food and Drug Administration (« FDA »), soit que l'intervalle de confiance à 90 % du ratio de l'estimation ponctuelle d'un paramètre pharmacocinétique pertinent doit être compris entre 0,80 et 1,25 [Li *et al.*, 2022; CDER, 2001]. Alors que l'organisme propose les paramètres pharmacocinétiques d'aires sous la courbe ou de concentration maximale, l'étude de Li *et al.* utilise les C_{\min} collectées sur la population *per protocol*. Comme présenté au [tableau 2](#), Glassia^{MC} répond à ce critère de bioéquivalence au Prolastin^{MC}, à la fois pour la quantification antigénique et fonctionnelle.

² L'INESSS réalise simultanément les évaluations de Glassia^{MC} et de Prolastin^{MC}-C Liquid. L'INESSS a accepté les conclusions de bioéquivalence entre les produits Prolastin^{MC}, Prolastin^{MC}-C et Prolastin^{MC}-C Liquid dans son avis.

Données supplémentaires de l'étude de Sandhaus

Des données sur les [REDACTED] au niveau du fluide de revêtement épithélial ont été également collectées lors de l'étude. Toutefois, cette analyse a été réalisée sur une faible proportion des participants ([REDACTED]) et [REDACTED].

À titre d'information, les membres du CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) et BPAC (*Blood Products Advisory Committee*) de la FDA ont majoritairement voté à l'effet que le maintien d'un niveau plasmatique d'AAT > 11 µM en conjonction avec la démonstration appropriée d'une augmentation des niveaux d'analytes liés à l'AAT/neutrophile élastase au niveau du fluide de revêtement épithélial sont suffisants pour démontrer l'efficacité clinique d'un AAT plasmatique administré par voie intraveineuse dans une étude pivot de phase III³.

Perspective des experts

Les experts consultés s'en remettent aux exigences méthodologiques et à l'expertise d'évaluation des agences gouvernementales pour apprécier les données de bioéquivalence des produits dérivés du plasma humain. Les experts notent également que l'inclusion de participants sous oxygène témoigne d'un stade plus avancé de leur maladie et que ce ne serait pas nécessairement la population qui serait recrutée dans une étude contrôlée randomisée ayant comme objectif de démontrer un bénéfice clinique de la thérapie d'augmentation.

Certains experts étaient surpris que seulement 75 % des participants recevant le Prolastin^{MC} aient pu atteindre le seuil de 11 µM (quantification antigénique) à la dose hebdomadaire de 60 mg/kg. En comparaison, les experts citent l'étude de bioéquivalence pharmacocinétique entre Prolastin^{MC} et Prolastin^{MC}-C [Stocks *et al.*, 2010] dans laquelle 100 % des participants ont atteint le seuil moyen de 11 µM à la même dose. Ainsi, les experts se questionnent sur la réalisation adéquate de l'étude et l'adhérence des participants.

Bien que le suivi des participants soit court, le profil d'innocuité de Glassia^{MC} apparaît satisfaisant et comparable à celui de Prolastin^{MC}. Certains experts ont exprimé leur inconfort à prescrire une thérapie en première intention dont les seules évidences d'efficacité reposent sur des données pharmacocinétiques, particulièrement dans le contexte où des alternatives thérapeutiques sont disponibles avec des données de meilleure qualité et un historique d'utilisation supérieur (Prolastin^{MC}-C).

³ Summary Basis of Approval – Zemaira™. Disponible au : <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723023324/https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM244464.pdf> (consulté le 31 mars 2013).

Tableau 2 Principaux résultats pharmacocinétiques de l'étude de bioéquivalence

Paramètres d'évaluation	Glassia ^{MC} (n = 33)	Prolastin ^{MC} (n = 16)	Différence (IC95%)
C _{min} moyen ^{*, †} , µM (ET)	14,7 (1,9)	13,1 (2,5)	n.d. (0,29 – 3,05) [¶]
C _{min} moyen ^{*, §} , µM (ET)	12,0 (1,9)	11,4 (2,6)	n.d. (-0,30 – 1,88) [¶]
<i>Paramètres secondaires</i>			
Patients ayant un C _{min} moyen ≥ 11 µM ^{*, †} , n/N (%)	33/33 (100)	12/16 (75,0)	n.d.
Patients ayant un C _{min} moyen ≥ 11 µM ^{*, §} , n/N (%)	■	■	n.d.
Patients avec exacerbations (phase à double insu), n (%)	4 (12)	5 (29)	n.d.
Analyse <i>post hoc</i> , <i>per protocol</i> [Li <i>et al.</i> , 2022]	n = 29	n = 12	Ratio [‡] (IC90%)
C _{min} ^{*, †, Δ} , µM	14,6	12,8	114,2 (109,2 – 119,5)
C _{min} ^{*, §, Δ} , µM	11,9	11,1	107,8 (102,3 – 113,5)

Abréviations : C_{min} : creux plasmatique d'AAT; ET : écart-type; IC90% : Intervalle de confiance à 90 %; IC95% : Intervalle de confiance à 95 %; n.d. : non disponible.

* Évaluation durant les semaines 7 à 12.

† Méthode antigénique de quantification de l'AAT.

§ Méthode fonctionnelle de quantification de l'AAT.

¶ L'IC95% est dérivé du test de somme des rangs de Wilcoxon à deux échantillons, stratifié par centre. Le test a été inversé pour produire un IC95% permettant d'évaluer la bioéquivalence. La bioéquivalence est démontrée si la borne inférieure de l'IC95% est ≤ 3 µM.

Δ Moyenne géométrique des moindres carrés, valeurs non corrigées.

‡ Ratio des moyennes géométriques (Glassia^{MC}/Prolastin^{MC}) exprimé en % (IC90%). La bioéquivalence est démontrée si l'IC90% du ratio est compris entre 80 et 125% [(CDER), 2001].

4.4 Autres considérations cliniques

4.4.1 Registre sur la mortalité

L'INESSS a également apprécié l'analyse rétrospective d'une étude de cohorte réalisée à partir du registre de patients du National Heart Lung and Blood Institute regroupant 1129 participants atteints de DAAT et recevant ou non une thérapie d'augmentation entre 1988 et 1996 [Group, 1998]. La conclusion générale de cette analyse rétrospective est que la thérapie d'augmentation (parfois ou toujours) est associée à une réduction de la mortalité pour les patients atteints de DAAT ayant des valeurs de VEMS à leur entrée dans le registre entre 10 % et 60 % de celles prédites comparativement à l'absence de thérapie [Rahaghi *et al.*, 2020].

4.4.2 Position de la Société canadienne de thoracologie sur les différents AAT

L'INESSS note également que dans une lettre⁴ transmise à l'Agence des médicaments et des technologies de la santé du Canada au sujet de l'AAT Zemaira^{MC}, la Société canadienne de thoracologie a mentionné qu'en l'absence d'essais cliniques comparatifs, il n'y avait aucune raison de conclure qu'il existe des différences substantielles d'efficacité ou d'innocuité entre les diverses purifications d'un constituant normal du sang humain.

Tableau 3 Sommaires des effets indésirables observés de l'étude de bioéquivalence

Événements indésirables	Phase à double insu (semaines 1 à 12)			Phase ouverte* (semaines 13 à 24)		
	Glassia (n=33)	Prolastin (n=17)	Valeur de p	Glassia (n=33)	Prolastin (n=17)	Valeur de p
Participants avec ≥ 1 EI, n (%)	■	■	■	■	■	■
Participants avec ≥ EI lié au produit, n (%)	■	■	■	■	■	■
Participants avec ≥ 1 EI d'intensité :						
Légère	■	■	■	■	■	■
Modérée	■	■	■	■	■	■
Sévère	■	■	■	■	■	■
Participants avec ≥ 1 EI grave†, n (%)	■	■	■	■	■	■
Participants ayant abandonné l'étude en raison d'un EI‡, n (%)	■	■	■	■	■	■

Abréviations : EI : effet indésirable; n.d : non disponible.

* Durant la phase ouverte, tous les participants étaient traités avec Glassia^{MC}. Les participants sont répartis selon le groupe auquel ils étaient attribués durant la phase à double insu.

† Les EI sévères suivants ont été observés : cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, exacerbation de MPOC et pneumothorax pour Glassia^{MC} et embolie pulmonaire pour Prolastin^{MC}.

‡ Deux EI ont mené à l'abandon de deux participants de l'étude : un cas d'urticaire (Glassia^{MC}) et un cas d'embolie pulmonaire (Prolastin^{MC}).

⁴ CADTH Reimbursement Review –Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human) (Zemaira). Disponible au : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/ST0702-ZemairaCombined.pdf> (consulté le 16 mars 2023).

5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE GLASSIA^{MC}

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse et de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique.

Tableau 4 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique

Constats	Incertitudes
Dimension populationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> • Le DAAT est une condition génétique rare à présentation variable qui peut entraîner des symptômes pulmonaires (emphysème, bronchite chronique et bronchectasie) et hépatiques sévères. La progression des symptômes est souvent lente et est associée à une surmortalité par rapport à la population générale. • Le diagnostic et l'apparition de symptômes peuvent apporter des chamboulements dans la vie personnelle et familiale, d'ordre financier, social et professionnel. Selon la littérature, de l'anxiété, du stress, du désespoir et de la culpabilité sont rapportés par les proches aidants d'individus atteints de DAAT. • Les traitements usuels tels que les inhalateurs et la réhabilitation pulmonaire visent l'atténuation des symptômes respiratoires. • Le standard de soins ayant comme objectif de ralentir la progression de l'emphysème chez les individus atteints d'un DAAT est la thérapie d'augmentation, soit la perfusion hebdomadaire d'AAT plasmatisée humaine. Seul le produit Prolastin^{MC}-C est présentement disponible, via la mesure du patient d'exception. • Le besoin de santé chez les individus atteints de DAAT est jugé important. 	<ul style="list-style-type: none"> • En raison des manifestations cliniques hétérogènes et souvent tardives, de la découverte de nouveaux variants pathogéniques ainsi que des méthodes de séquençages utilisées au Québec, le DAAT est une maladie sous-diagnostiquée. La population totale pouvant bénéficier de la thérapie d'augmentation est probablement sous-estimée. • Selon les experts, les tests disponibles pour le suivi des patients en contexte clinique sont souvent imprécis (par exemple les tests de fonction respiratoires) ou subjectifs (tomodensitométrie), et les corrélations entre les différents paramètres et l'emphysème sont encore incertaines. • Bien que plusieurs sociétés savantes recommandent la thérapie d'augmentation dans le traitement du DAAT, certaines soutiennent que le niveau de preuve observé est en deçà des seuils attendus.

Constats	Incertitudes
Dimension clinique	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucune donnée n'a été soumise par le fabricant ou répertoriée pour l'évaluation de l'efficacité clinique de Glassia^{MC} dans le traitement de l'emphysème chez les adultes atteints de DAAT. ▪ Glassia^{MC} répond au critère préétabli de bioéquivalence avec Prolastin^{MC}, à la fois par les méthodes de quantification antigénique et fonctionnelle. ▪ Dans une analyse <i>post hoc</i> et <i>per protocol</i>, Glassia^{MC} répond au critère de bioéquivalence basé sur l'intervalle de confiance à 90 %, à la fois par les méthodes de quantification antigénique et fonctionnelle. ▪ Le profil d'effets indésirables de Glassia^{MC} est jugé acceptable et comparable à celui de la Prolastin^{MC}. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'efficacité clinique de Glassia^{MC} repose sur l'hypothèse qu'un profil pharmacocinétique jugé bioéquivalent avec Prolastin^{MC} se traduit par une efficacité au moins non inférieure à ralentir la progression de l'emphysème (données de l'étude EXACTLE, [Dirksen <i>et al.</i>, 2009]). ▪ Le critère de bioéquivalence utilisé dans l'étude pivot n'était pas à jour au moment de la réalisation de l'étude. Ce critère a toutefois satisfait aux exigences de Santé Canada en matière de bioéquivalence. ▪ Le critère de bioéquivalence basé sur les recommandations les plus récentes de la FDA a été évalué <i>post hoc</i> sur une population <i>per protocol</i>. ▪ Tous les participants recevant le produit comparateur n'ont pas atteint le niveau seuil de 11 µM dans l'étude pivot. ▪ La période de suivi pour l'évaluation de l'innocuité comparative entre les produits Glassia^{MC} et Prolastin^{MC} est courte.

Délibération sur la valeur thérapeutique
<p>L'INESSS reconnaît une valeur thérapeutique à Glassia^{MC} pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT). Les motifs de cette reconnaissance sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'importance du besoin de santé de cette condition rare est reconnue pour le traitement de l'emphysème secondaire au DAAT. ▪ Le produit Glassia^{MC} est jugé bioéquivalent au Prolastin^{MC}. Il est à noter que la valeur thérapeutique des AAT Prolastin^{MC}, Prolastin^{MC}-C et Prolastin^{MC}-C Liquid a été reconnue par l'INESSS. ▪ Le profil d'innocuité de Glassia^{MC} apparaît comparable à celui de Prolastin^{MC} compte tenu des fréquences d'événements indésirables entre les groupes de l'étude de bioéquivalence. ▪ Il existe une préoccupation quant au sous-diagnostic de la condition et de la prise en charge sous-optimale d'une population moins sévèrement atteinte qui pourrait également bénéficier du traitement.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

6.1 Gestion des produits d'alpha₁-antitrypsine

Étant donnée leur nature, les AAT dérivés du plasma humain seront désormais destinés à la *Liste de produits du système du sang*. Ils feront ainsi l'objet d'un appel d'offres par Héma-Québec qui tiendra compte des recommandations du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT). Héma-Québec demeure l'unique responsable en approvisionnement de produits sanguins et s'occupe de distribuer les produits aux établissements qui opèrent une banque de sang. Les banques de sang reçoivent habituellement les produits d'Héma-Québec, les entreposent et les distribuent selon les besoins de l'établissement. Le remboursement des AAT plasmatiques humains ne se ferait donc plus par la RAMQ (via la mesure du patient d'exception) ou les assureurs privés. Les détails de cette transition ne sont pas connus, mais une période d'adaptation est à prévoir avant que la gestion de ces produits soit optimale.

Considérant que les AAT plasmatiques devront passer par le processus d'appels d'offres d'Héma-Québec, il est possible que les patients qui reçoivent présentement Prolastin^{MC}-C doivent faire la transition vers une autre formulation d'AAT.

6.2 Interruptions abruptes de traitement

L'INESSS a considéré une lettre à l'éditeur parue dans le *New England Journal of Medicine* en 2020, laquelle rapporte l'expérience irlandaise de patients pour lesquels la couverture publique de l'AAT (Zemaira^{MC}) a été interrompue [McElvaney *et al.*, 2020]. Selon les auteurs, environ 2 mois suivant l'interruption de traitement, 2 patients sur 19 (10,5 %) sont décédés d'insuffisance respiratoire lors d'une exacerbation. Le nombre d'exacerbations et d'hospitalisations a augmenté significativement suivant l'arrêt de la thérapie d'augmentation. Les constats qui se dégagent de cette lettre laissent croire qu'il serait judicieux :

- de considérer une interruption progressive de la thérapie d'augmentation en cas de non-renouvellement;
- d'éviter les interruptions de traitement lors du transfert de la gestion vers les banques de sang.

Perspective des experts

Les experts consultés précisent que la qualité des données présentées dans cette lettre à l'éditeur est très faible et que les résultats publiés sont difficiles à expliquer d'un point de vue pathophysiologique. Toutefois, ceux-ci préconisent la prudence et ne recommandent pas une interruption abrupte de la thérapie d'augmentation.

6.3 Test compagnon

Plusieurs analyses sont disponibles pour diagnostiquer le déficit en AAT, incluant : le niveau sérique plasmatique d'AAT, le génotypage des allèles S et Z et le séquençage du gène *SERPINA1* afin de détecter d'autres variants ou l'allèle *null*. À titre d'information, entre 12 000 et 18 000 analyses de l'AAT sérique (code 30065⁵) ont été réalisées annuellement au Québec entre 2017 et 2022. Lors de la même période, entre 620 et 940 génotypages du gène *SERPINA1* (code 55198) ont été réalisés annuellement. Deux centres sont désignés au Québec pour l'analyse du gène *SERPINA1*. Alors que le laboratoire du CUSM séquence tout le gène, celui du CHUM cible des variants pathogéniques connus.

Perspectives des experts consultés

Les recommandations de la Société canadienne de thoracologie [2012] sont claires en matière de populations à dépister et éligibles à la thérapie d'augmentation. Ainsi, les experts consultés sont d'avis que le nombre de génotypages et le nombre de patients sous AAT plasmatique ne devraient pas augmenter advenant la distribution d'un ou plusieurs AAT plasmatiques par Héma-Québec.

Certains experts sont d'avis que le génotypage du gène *SERPINA1* devrait toujours se faire par séquençage, et non par analyse de certaines mutations ponctuelles, pour identifier les nouvelles mutations reconnues comme pathogéniques. Considérant que le DAAT n'est pas une maladie aiguë, des délais de 3 mois pour obtenir les résultats de séquençage sont considérés comme adéquats.

6.4 Autres considérations organisationnelles

Perspectives des experts consultés

Glassia^{MC} est disponible sous forme reconstituée. Selon les experts, cette dernière pourrait potentiellement réduire les temps de préparation du produit comparativement aux formulations lyophilisées.

Les experts consultés mentionnent que les données disponibles présentement ne justifient pas l'administration d'une dose hebdomadaire de 120 mg/kg ni une initiation précoce de la thérapie d'augmentation avant la confirmation d'un emphyème.

Les individus atteints de DAAT au Québec et sous thérapie d'augmentation se procurent leur AAT en pharmacie et l'administration est effectuée dans une clinique spécialisée ou dans un CLSC (centres locaux de services communautaires). L'autoadministration par le patient est possible, mais n'est pas pratique courante au Québec. Les experts

⁵ Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – Édition 2022-2023. Disponible au : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003378/?&txt=r%C3%A9pertoire%20qu%C3%A9bécois%20et%20syst%C3%A8me%20de%20mesure%20des%20proc%C3%A9dures%20de%20biologie%20m%C3%A9dicale&msss_valpub&date=DESC (consulté le 30 mars 2023).

n'anticipent pas que l'autoadministration gagne en importance dans les prochaines années.

Les experts mentionnent que les recommandations du guide de pratique clinique de la Société canadienne de thoracologie paru en 2012 semblent avoir guidé la RAMQ dans le remboursement de Prolastin^{MC}-C via la mesure de patient d'exception, ce qu'ils jugent adéquat. Certains experts précisent qu'une mise à jour de ce guide est en cours.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Analyse d'efficience

7.1.1 Modèle économique utilisé

Afin d'évaluer l'efficience de Glassia^{MC} pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère, le fabricant a soumis une étude coût-conséquence non publiée dont l'objectif principal était d'évaluer les coûts et les bénéfices de Glassia^{MC} (en ajout aux meilleurs soins de soutien) comparativement aux meilleurs soins de soutien et à Prolastin^{MC}-C. Elle se base sur les coûts directs et indirects ainsi que sur l'innocuité de Glassia^{MC}, et a été réalisée sur un horizon temporel d'un an. Toutefois, cette étude n'a pas été retenue par l'INESSS. En effet, le comparateur (meilleurs soins de soutien) n'est pas jugé adéquat car selon les experts consultés, tous les patients qui remplissent les critères d'initiation d'une thérapie d'augmentation sont déjà traités par Prolastin^{MC}-C, en ajout aux meilleurs soins de soutien. Par conséquent, aucun patient éligible à un traitement par inhibiteur d'AAT n'est actuellement traité par les meilleurs soins de soutien seuls. Ainsi, le seul comparateur retenu est Prolastin^{MC}-C.

De plus, comme présenté en dimension clinique, l'efficacité et l'innocuité de Glassia^{MC} sont jugées comparables à celles de son comparateur Prolastin^{MC}-C, considérant l'hypothèse de bioéquivalence sur la base de la comparaison des paramètres pharmacocinétiques des produits. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts a été privilégiée par l'INESSS afin d'évaluer l'efficience de Glassia^{MC} comparativement à Prolastin^{MC}-C, selon la perspective du système public de soins de santé du Québec. L'analyse inclut la notion de perte de produit étant donné que, selon les experts consultés, les restants de produits ne sont pas utilisés pour d'autres patients.

7.1.2 Intrants cliniques et économiques

Le prix des produits, obtenu des statistiques de facturation de la RAMQ ou du fabricant, est le principal paramètre économique d'intérêt. Le fabricant a soumis un prix de ■■■ \$ par fiole de 50 mL (1g). Ce coût est inférieur à celui de Prolastin^{MC}-C, qui est de 432,40 \$ par fiole de 50 mL (1g). Les posologies sont tirées des monographies officielles des produits.

Les coûts de traitement ont été calculés à partir d'un poids de 76 kg, soit la moyenne québécoise de poids chez les adultes [INSPQ, 2019].

7.1.3 Résultats

Tableau 5 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Glassia^{MC} à Prolastin^{MC}-C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère

Produit ^a	Coût d'un traitement par semaine ^b	Δ coût
Glassia ^{MC} + MSS	■ \$	-
Prolastin-C ^{MC} + MSS	2 162,00 \$	■ \$

Signe et abréviation : MSS : meilleurs soins de soutien, Δ : variation.

^a Le coût des MSS n'a pas été analysé sur la base de l'hypothèse selon laquelle l'ajout des inhibiteurs de l'alpha₁-protéinase ne modifierait pas l'utilisation des MSS.

^b Le coût de traitement tient compte des pertes en médicament (utilisation de 5 g au lieu de 4,56 g).

Il ressort de cette analyse que dans le cadre de la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère, Glassia^{MC} permettrait des économies de ■ \$ par semaine comparativement à Prolastin^{MC}-C, dont l'efficacité n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation.

À titre informatif, la thérapie d'augmentation en ajout aux MSS par rapport aux MSS seuls a été évaluée entre 327 000 et 345 000 \$ par QALY (*quality-adjusted life year*) dans les évaluations de Prolastin^{MC}-C Liquid et Zemaira^{MC}. À noter que selon ces évaluations récentes, la thérapie d'augmentation en ajout aux MSS par rapport aux MSS seuls doit faire l'objet d'une réduction de prix entre 86 % et 90 % pour atteindre un seuil d'efficacité de 50 000 \$ par QALY. Pour atteindre un seuil de 100 000 \$ par QALY, une réduction du prix entre 70 % et 75 % doit être appliquée.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT, selon la perspective du système de soins québécois.

7.2.1 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Advenant l'ajout de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, une augmentation du nombre de patients projetés est attendue en raison des patients utilisant actuellement Prolastin^{MC}-C à travers le régime privé d'assurance médicaments qui poursuivraient leur traitement par inhibiteur d'AAT à travers le régime public (achats de produits sanguins par les établissements et approvisionnés par Héma-Québec). Ainsi, en tenant compte de la tendance des demandes de remboursement pour Prolastin^{MC}-C effectuées lors des 5 dernières années avec la mesure du patient d'exception selon les statistiques de facturation de la RAMQ, ainsi que du transfert des patients actuellement couverts par le régime privé vers le régime public, le nombre de patients projetés pour les 3 prochaines années a été estimé et est présenté dans le tableau suivant.

Il est pertinent de noter qu'advenant que Glassia^{MC} ne remporte pas l'appel d'offres d'Héma-Québec, il ne détiendrait aucune part de marché et l'impact budgétaire sur le système de soins de santé serait, par conséquent, nul. Advenant qu'il remporte l'appel d'offres, c'est-à-dire qu'il pourrait avoir jusqu'à la totalité du marché des inhibiteurs d'AAT, son coût devrait être inférieur ou égal à celui de son comparateur. Dans ces cas-ci, l'impact budgétaire net engendré serait principalement dû à l'augmentation du nombre de personnes traitées et couvertes par les fonds publics.

Tableau 6 Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public

	AN 1	AN 2	AN 3	Total (3 ans)
Situation actuelle (RGAM-PE)				
Nombre de patients (Prolastin ^{MC} -C)	46	50	54	54
Coût RGAM-PE	5 171 504 \$	5 621 200 \$	6 070 896 \$	16 863 600 \$
Nouveau scénario (transfert du régime privé au public)				
Nombre de patients	■	■	■	■
Coût Établissements, CA 6620 Sécurité transfusionnelle et produits sanguins	7 909 200 \$	8 517 600 \$	9 227 400 \$	25 654 200 \$
Différence				
Nombre de patients	■	■	■	■
RGAM-PE	-5 171 504 \$	-5 621 200 \$	-6 070 896 \$	-16 862 600 \$
Établissements CA6620	+7 909 200 \$	+8 517 600 \$	+9 227 400 \$	+25 654 200 \$
Impact net	2 737 696 \$	2 896 400 \$	3 156 504 \$	8 790 600 \$

Abréviations : CA : centre d'activités ; RGAM : régime général d'assurance médicaments ; PE : patient d'exception.

En considérant qu'environ ■■■ % des patients utilisant Prolastin-C^{MC} sont actuellement assurés par le régime public selon la base de données Pharmastat d'IQVIA, le nombre total de patients éligibles à une thérapie d'augmentation du DAAT sévère, incluant ceux pouvant provenir du régime privé, peut être estimé jusqu'à environ ■■■, ■■■ et ■■■ patients lors des trois premières années ([tableau 6](#)). Cela représente une augmentation de près de ■■■ % par rapport au nombre total actuellement estimé annuellement. Cette hausse se traduirait par des coûts estimés à plus de 8 M\$ sur 3 ans. En considérant cette augmentation possible du nombre de patients assurés par le régime public ainsi que l'éventuel transfert des patients de la RAMQ (mesure du patient d'exception) vers une gestion des produits du système du sang, une augmentation des coûts pris en charge par le régime public est ainsi attendue.

8 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

8.1 Politique québécoise pour les maladies rares

La politique québécoise pour les maladies rares de 2022⁶ vise à optimiser l'accès à des soins et à des services de santé de qualité, sécuritaires, équitables, inclusifs et adaptés aux besoins particuliers des patients atteints de maladies rares, et culturellement sensibles. Ses principes directeurs sont : l'approche centrée sur le patient et la famille, l'équité en santé, l'accès amélioré aux soins et aux services, la pérennité des soins et des services et l'approche apprenante. À cet effet, un accès équitable en moment opportun à des traitements ayant une valeur thérapeutique à tous ceux qui pourraient en bénéficier est souhaité.

Perspective des experts

Certains experts apprécient le fait que le Québec soit à l'avant-garde par rapport à d'autres provinces canadiennes pour la prise en charge de plusieurs maladies rares, dont le DAAT.

8.2 Précédents (décisions antérieures, niveau d'usage du médicament au Québec)

Les recommandations d'autres agences (détails à l'Annexe A du document *Annexes complémentaires*.) et l'utilisation actuelle au Québec (Prolastin^{MC}-C mesure du patient d'exception) pour le traitement du déficit en alpha₁-antitrypsine peuvent entraîner des pressions pour la reconnaissance de la valeur de cette intervention par l'INESSS.

⁶ Politique québécoise pour les maladies rares – Politique québécoise pour les maladies rares. Disponible au : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003397/> (consulté le 16 mars 2023).

9 DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS

Les constats dégagés et les incertitudes soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des dimensions.

Tableau 7 Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique

Constats	Incertitudes
Dimension organisationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La gestion des AAT plasmatiques humains est présentement réalisée par la RAMQ via la mesure du patient d'exception et les régimes d'assurance privés. Les AAT plasmatiques devront dorénavant être inscrits à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> et remporter un appel d'offres d'Héma-Québec pour pouvoir être distribués. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les détails de l'opérationnalisation de ce transfert ne sont pas encore connus. Certains éléments comme la gestion des inventaires dans les banques de sang et l'accès des AAT aux patients (pharmacie communautaire et/ou banque de sang) pourraient être perturbés pour une période de durée inconnue. ▪ Il serait prudent de considérer le processus de gestion des AAT (opérationnalisation, critères d'accès, etc.) afin d'éviter les interruptions de traitement et minimiser les conséquences qui pourraient s'y lier.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aucun enjeu lié aux formulations (lyophilisées ou reconstituées) d'AAT ou aux paramètres d'entreposages n'a été rapporté pour l'administration en clinique. ▪ Selon les experts, l'administration des AAT se fait généralement en CLSC ou en clinique spécialisée. L'administration à domicile n'est pas une pratique commune au Québec. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les formulations reconstituées (liquides) d'AAT pourraient réduire le temps de préparation comparativement aux formulations lyophilisées.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon les experts, les critères actuels d'accès aux AAT plasmatiques via la mesure du patient d'exception sont jugés adéquats. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un nouveau guide de pratiques cliniques est en cours de rédaction par la Société canadienne de thoracologie. Il est possible que les algorithmes diagnostiques et de prise en charge recommandés soient modifiés et que les centres désignés s'adaptent à ces nouveaux paramètres.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le génotypage du gène <i>SERPINA1</i> au Québec se fait dans 2 centres désignés. L'un utilise le séquençage complet du gène alors que l'autre recherche des mutations précises préalablement identifiées comme pathogéniques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Certains experts sont d'avis que l'analyse du gène <i>SERPINA1</i> devrait toujours se faire par séquençage pour couvrir les nouvelles mutations reconnues comme pathogéniques.

Constats	Incertitudes
Dimension économique	
<ul style="list-style-type: none"> • Le coût d'acquisition de Glassia^{MC} est de ■ \$ par semaine. • Le traitement par Glassia^{MC} serait moins coûteux de ■ \$ par semaine que celui avec son comparateur Prolastin^{MC}-C, dont l'efficacité n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation. • Si Glassia^{MC} remportait l'appel d'offres d'Héma-Québec, l'impact budgétaire net engendré par son inscription à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> serait principalement dû à l'augmentation des personnes traitées et couvertes par les fonds publics. • Une augmentation des coûts pris en charge par le régime public est attendue, principalement en raison d'une hausse possible du nombre de patients couverts par le régime public en provenance de régimes privés d'assurance médicament. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une incertitude demeure quant à l'ampleur des coûts engendrés pour le régime public anticipés sur le système de soins de santé considérant le processus d'appel d'offres d'Héma-Québec ainsi que l'incertitude concernant l'ampleur du transfert des patients du régime privé au public.

Note : Aucun constat ou incertitude significative en lien avec la dimension socioculturelle n'ont été relevés lors de cette évaluation.

Délibération sur l'ensemble des dimensions
<p>L'INESSS est d'avis qu'il est juste et raisonnable d'ajouter Glassia^{MC} à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT). Les motifs de cette position sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La valeur thérapeutique de Glassia^{MC} est reconnue basée uniquement sur une conclusion de bioéquivalence avec le produit Prolastin^{MC}. ▪ Bien que Glassia^{MC} soit ■ que Prolastin^{MC}-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficace par rapport aux meilleurs soins de soutien. Sur la base des évaluations récentes (Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC}-C Liquid) pour le traitement du déficit en AAT sévère, la thérapie d'augmentation en ajout aux meilleurs soins de soutien (MSS) en comparaison aux MSS seuls devrait faire l'objet d'une réduction de prix entre 86 % et 90 % pour atteindre un seuil d'efficacité de 50 000 \$ par QALY ou entre 70 % et 75 % pour atteindre le seuil de 100 000 \$ par QALY. ▪ L'augmentation de l'incidence budgétaire engendrée par les individus atteints du DAAT qui passeront d'une couverture d'assurances privées à une gestion publique par Héma-Québec est importante. ▪ Le fardeau lié à l'administration hebdomadaire d'un produit par voie intraveineuse dans des cliniques spécialisées est reconnu. La mise en place d'un programme d'administration à domicile pour les patients qui le désirent serait souhaitable et permettrait d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer l'utilisation des ressources dédiées.

- Il est important d'assurer un chevauchement entre la modalité actuelle d'accès par la RAMQ et celle à venir par Héma-Québec afin d'éviter tout bris de traitement chez ces patients.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une alternative thérapeutique aux autres produits d'AAT inscrits à la *Liste des produits du système du sang* pour la population ciblée par l'indication.

Recommandation de l'INESSS sur Glassia^{MC}

L'INESSS recommande l'ajout de Glassia^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'augmentation et d'entretien de longue durée chez les adultes présentant un emphysème cliniquement manifeste attribuable à un déficit héréditaire sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (AAT), aussi appelé déficit en alpha₁-antitrypsine (AAT).

Précision sur la recommandation

Considérant les assomptions de bioéquivalence entre les produits Prolastin^{MC}-C Liquid, Zemaira^{MC} et Glassia^{MC}, le remboursement de Glassia^{MC} pour l'indication demandée constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son coût d'utilisation était le moins cher lors du prochain appel d'offres par Héma-Québec.

Précision pour les décideurs

Lors du prochain appel d'offres d'Héma-Québec des AAT, les indications des 3 produits Prolastin^{MC}-C Liquid, Zemaira^{MC} et Glassia^{MC} pourraient être regroupées sous l'indication commune « pour le traitement de l'emphysème chez les adultes atteints d'un DAAT ».

En cohérence avec les recommandations de la Société canadienne de thoracologie, les critères d'accès historiques de la mesure du patient d'exception pour Prolastin^{MC}-C et les perspectives des experts consultés, ainsi que dans un souci d'usage optimal des produits dérivés du sang humain, l'INESSS considère que les produits d'alpha₁-antitrypsine plasmatique inscrits à la *Liste des produits du système du sang* devraient être réservés à la population suivante :

- pour le traitement de l'emphysème, chez les adultes :
 - ayant une présentation clinique de maladie pulmonaire progressive;
et
 - ayant un VEMS entre 25 % et 80 % de la valeur prédite;
et
 - ayant un déficit en alpha₁-antitrypsine démontré (concentration plasmatique ≤ 11 µmol/L ou génotype cliniquement pertinent);
et
 - sous traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal.

RÉFÉRENCES

- Anzueto A. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Family Perspective. *COPD* 2015;12(4):462-7.
- Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, Nowacki AS, Stoller JK. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of Copd* 2019;14:2089-101.
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry – statistical approaches to establishing bioequivalence. 2001. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/70958/download>.
- Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med* 2009;103(10):1540-7.
- Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* 2009;33(6):1345-53.
- Gauvain C, Mornex JF, Pison C, Cuvelier A, Balduyck M, Pujazon MC, et al. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. *COPD* 2015;12 Suppl 1:46-51.
- INSPQ Compilation spéciale réalisée par l'INSPQ, 10 mai 2019, Fichier de microdonnées à grande diffusion de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) - Nutrition, 2015. Ottawa : 2019.
- Li Z, Franke RM, Morris D, Yel L. Comparative biochemical efficacy analysis of an alpha(1)-proteinase inhibitor (Glassia(R)) in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Pulm Pharmacol Ther* 2022;73-74:102124.
- Manca S, Rodriguez E, Huerta A, Torres M, Lazaro L, Curi S, et al. Usefulness of the CAT, LCOPD, EQ-5D and COPDSS scales in understanding the impact of lung disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2014;11(5):480-8.
- Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal* 2012;19(2):109-16.
- McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, Sweeney J, Hobbs BD, Kowlessar V, et al. Consequences of Abrupt Cessation of Alpha(1)-Antitrypsin Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2020;382(15):1478-80.
- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* 2017;50(5):11.

- Miravittles M, Herepath M, Priyendu A, Sharma S, Vilchez T, Vit O, et al. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews. *Eur Respir Rev* 2022;31(163)
- Mobeen F, Edgar RG, Pye A, Stockley RA, Turner AM. Relationship between Depression and Anxiety, Health Status and Lung Function in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD* 2021;18(6):621-9.
- Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:3193-9.
- Rangaraju M et Turner AM. Why is Disease Penetration so Variable in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency? The Contribution of Environmental Factors. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020;7(3):280-9.
- Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;11(1):17-25.
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases* 2016;3(3):668-82.
- Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin R-C to Prolastin R in alpha1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clinical Pharmacology* 2010;10:13.
- Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Dans : Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., éd. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA) : 1993. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301692>.
- Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005;128(4):1989-94.
- Tanash HA, Ekstrom M, Wagner P, Piitulainen E. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1663-9.

