

Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid – Déficit  
congénital en alpha<sub>1</sub>-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



# Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid – Déficit congénital en alpha<sub>1</sub>-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 au Comité délibératif permanent – remboursement et accès de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 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 scientifique**

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 978-2-550-95007-3 (PDF)

Tous droits réservés  
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid – Déficit congénital en alpha<sub>1</sub> antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisailon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023. 32 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<sup>re</sup> Christine Boudreau**, radiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

**D<sup>r</sup> Jean Bourbeau**, pneumologue, centre universitaire de santé McGill

**D<sup>r</sup> Jonathan Lévesque**, pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

## Comité délibératif permanent – remboursement et accès

### Présidente

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

### Vice-président

**M. Luc Poirier**, pharmacien d'établissement de santé

### Membres

**D<sup>re</sup> Danuta Balicki**, hémato-oncologue

**D<sup>r</sup> David Bloom**, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

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

**M<sup>me</sup> Justine Côté**, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

**D<sup>re</sup> Nathalie Daaboul**, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSSS de la Montérégie Centre, professeure adjointe de clinique, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> France Dumont, M. Sc.**, présidente-directrice générale adjointe, programme santé physique générale et spécialisée, CISSS de l'Outaouais

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

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

**D<sup>re</sup> Emily Gibson McDonald**, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

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

**M<sup>me</sup> Béatrice Godard**, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Alex Halme**, interniste et gériatre, CISSS de la Montérégie-Est, Hôpital Pierre-Boucher chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université McGill

**M<sup>me</sup> Maude Laberge**, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

**M<sup>e</sup> Thérèse Leroux**, professeure honoraire et associée, Faculté de droit, Université de Montréal

**M. Yannick Mélançon Laître**, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

**M<sup>me</sup> Miruna Minea-Burga**, économiste

**D<sup>r</sup> Daniel Rizzo**, médecin de famille, Médi-Clinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

#### Membres citoyens

**M<sup>me</sup> Mélanie Gagnon**

**M. Claude Roy**

### **Déclaration d'intérêts**

Le **D<sup>r</sup> Bourbeau** a reçu des subventions de recherche de plusieurs compagnies privées incluant Grifols, fabricant de Prolastin<sup>MC</sup>. Tous les fonds de recherche sont des fonds d'opération pour la conduite de projets de recherche et le D<sup>r</sup> Bourbeau ne retire aucun revenu personnel. De plus, tous les fonds sont administrés par l'Institut de recherche du CUSM. D<sup>r</sup> 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.....	VII
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 <sub>1</sub> -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 EXACTLE [Dirksen <i>et al.</i> , 2009] .....	7
4.3.2 Étude de bioéquivalence entre Prolastin <sup>MC</sup> et Prolastin <sup>MC</sup> -C [Stocks <i>et al.</i> , 2010] .....	11
4.3.3 Étude de bioéquivalence entre Prolastin <sup>MC</sup> -C et Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid [Barker <i>et al.</i> , 2017].....	13
4.4 Autres considérations cliniques.....	15
4.4.1 Registre sur la mortalité .....	15
4.4.2 Position de la Société canadienne de thoracologie sur les différents AAT.....	15
5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE LA PROLASTIN <sup>MC</sup> -C LIQUID .....	16
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE .....	19
6.1 Gestion des produits d'alpha <sub>1</sub> -antitrypsine .....	19
6.2 Interruptions abruptes de traitement.....	19
6.3 Test compagnon.....	20
6.4 Autres considérations organisationnelles .....	20
7 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	22
7.1 Analyse d'efficience.....	22

7.1.1	Modèle économique utilisé .....	22
7.1.2	Intrants cliniques et économiques.....	22
7.1.3	Résultats de l'analyse d'efficience .....	23
7.2	Analyse d'impact budgétaire .....	24
7.2.1	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire .....	24
8	DIMENSION SOCIOCULTURELLE .....	26
8.1	Politique québécoise pour les maladies rares.....	26
8.2	Précédents (décisions antérieures, niveau d'usage du médicament au Québec).....	26
9	DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS .....	27
	RÉFÉRENCES.....	31

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant .....	1
Tableau 2	Principaux résultats d'efficacité de l'étude EXACTLE.....	9
Tableau 3	Sommaires des effets indésirables observés de l'étude pivot EXACTLE.....	10
Tableau 4	Principaux résultats de bioéquivalence de l'étude de Stock de 2010.....	12
Tableau 5	Sommaires des effets indésirables observés dans l'étude de bioéquivalence de Stocks <i>et al.</i> .....	13
Tableau 6	Principaux résultats de bioéquivalence de l'étude de Barker <i>et al.</i> .....	14
Tableau 7	Sommaires des effets indésirables observés dans l'étude de bioéquivalence de Barker <i>et al.</i> .....	14
Tableau 8	Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique .....	16
Tableau 9	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid à Prolastin <sup>MC</sup> -C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère.....	23
Tableau 10	Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public .....	24
Tableau 11	Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique .....	27

# RÉSUMÉ

## Mandat

À la demande du fabricant Grifols Therapeutics Inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit du système de sang Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid, un inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase humain hautement purifié qui s'administre par voie intraveineuse. Au Canada, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est indiqué pour le traitement de substitution chronique chez les personnes atteintes d'un déficit congénital en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine) lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, et présentant un emphysème sur le plan clinique. L'indication visée pour cette évaluation est la suivante : pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

L'INESSS a réalisé les évaluations des produits Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid, Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup>, tous des alpha<sub>1</sub>-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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid ainsi que les formulations précédentes Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C. 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'alpha<sub>1</sub>-protéinase, ou déficit en alpha<sub>1</sub>-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'alpha<sub>1</sub>-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<sup>MC</sup>-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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid a été basée sur 1 essai contrôlé à répartition aléatoire (étude EXACTLE) et 2 études de bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid.

### Efficacité

- Dans l'étude exploratoire EXACTLE, la Prolastin<sup>MC</sup> apparaît réduire la progression de l'emphysème comparativement au placebo chez les individus atteints de DAAT.
  - La densité pulmonaire des poumons entiers, évaluée par tomodynamométrie, a été utilisée comme paramètre de substitution pour l'évaluation de la progression de l'emphysème. Bien que ce paramètre soit jugé adéquat, il ne corrèle que partiellement avec les manifestations observables d'emphysème.
  - En ce qui concerne les effets sur la qualité de vie liée à la santé, la fréquence des exacerbations et les fonctions respiratoires, l'utilisation de Prolastin<sup>MC</sup> n'a pas démontré de bénéfices cliniques comparativement au placebo.
- Les produits d'AAT plasmatiques humains Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid sont considérés comme bioéquivalents chez les individus atteints de DAAT.

### Innocuité

- Le profil d'innocuité du Prolastin<sup>MC</sup> observé dans l'étude EXACTLE est jugé acceptable.
- Bien qu'évalués sur des périodes plus courtes, les profils d'innocuité de Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid apparaissent comparables à celui de Prolastin<sup>MC</sup>.

## Dimension organisationnelle

La couverture des AAT plasmatiques humains est présentement réalisée par la RAMQ par 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, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid permettrait des économies de ■■■ \$ par semaine comparativement à Prolastin<sup>MC</sup>-C, dont l'efficience n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation.

Lorsque comparé à l'utilisation des meilleurs soins de soutien seuls, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid, en ajout à ceux-ci, n'est pas efficient. Le ratio coût-utilité incrémental a été estimé entre 327 000 et 337 000 \$ par QALY. Une réduction du prix de 86 ou 70 % doit être présumée pour atteindre des seuils d'efficience de 50 000 et 100 000 \$ par QALY, respectivement.

### **Analyse d'impact budgétaire**

Advenant l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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<sup>MC</sup>-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

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Prolastin<sup>MC</sup> -C Liquid est reconnue pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé de cette condition rare pour le traitement de l'emphysème secondaire au DAAT.
- Les membres reconnaissent la progression lente de la condition et conviennent de la difficulté de tester la thérapie d'AAT sur des paramètres cliniques considérés bénéfiques pour les patients, telles les fonctions respiratoires, la qualité de vie ou la survie, par un devis d'étude contrôlée à répartition aléatoire. Ainsi :
  - le recours au paramètre du ralentissement de la perte de densité pulmonaire dans l'étude EXACTLE semble justifié et les résultats, bien que de faible niveau de preuve, permettent d'accorder un bénéfice clinique à Prolastin<sup>MC</sup>;
  - certains membres apprécient la complémentarité des données de survie en contexte de vie réelle provenant du registre du *National Heart Lung and Blood Institute* et qui suggèrent une survie prolongée chez les patients sous traitement d'augmentation.
- Le produit Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est jugé bioéquivalent aux produits Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C.
- De l'avis des membres, les profils d'innocuité des produits Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid sont acceptables compte tenu des fréquences comparables d'événements indésirables entre les groupes de l'étude EXACTLE et des études de bioéquivalence.
- Certains membres ont exprimé une préoccupation quant au sous-diagnostic de la condition et de la prise en charge jugée potentiellement sous-optimale d'une population moins sévèrement atteinte qui pourrait également bénéficier du traitement.

### Délibération sur l'ensemble des dimensions

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter Prolastin<sup>MC</sup> -C Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent la valeur thérapeutique de Prolastin<sup>MC</sup> puisque ce dernier procure des bénéfices cliniques, affiche un profil d'innocuité acceptable et répond à un besoin de santé jugé important chez les individus atteints d'un DAAT.

- Les membres rappellent que, bien que Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid soit [REDACTED] que Prolastin<sup>MC</sup>-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficace par rapport aux meilleurs soins de soutien, et qu'une atténuation significative du fardeau économique, de l'ordre de 86 ou 70 % du prix demandé est requise pour en faire une option efficace en permettant d'atteindre des RCUI de 50 000 et 100 000 \$ par QALY, respectivement.
- Les membres sont sensibles à l'augmentation importante de l'incidence budgétaire engendrée par les individus atteints du DAAT qui passeront d'une couverture d'assurances privées à une couverture par Héma-Québec.
- Le fardeau lié à l'administration hebdomadaire d'un produit par voie intraveineuse dans des cliniques spécialisées est reconnu par l'ensemble des membres. 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.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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.
- Les membres appuient la nécessité d'assurer un chevauchement entre la modalité actuelle de gestion administrative par la RAMQ et celle à venir par Héma-Québec afin d'éviter tout bris de traitement chez ces patients.
- Certains membres apprécient l'engagement du Québec dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares. D'autres soutiennent l'inscription à la *Liste des produits du système du sang* afin d'assurer une plus grande équité d'accès au sein de cette population de patients.
- Les membres soulignent l'importance d'une gestion adéquate et d'une utilisation optimale des produits dérivés du sang humain.

### Recommandation de l'INESSS sur Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

#### Précision sur la recommandation

Considérant les assomptions de bioéquivalence entre les produits Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid, Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup>, le remboursement de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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<sup>MC</sup>-C Liquid, Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>-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'alpha<sub>1</sub>-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 alpha<sub>1</sub>-antitrypsine démontré (concentration plasmatique ≤ 11 µmol/L ou génotype cliniquement pertinent);  
et
  - sous traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal.



# SUMMARY

## Prolastin™-C Liquid – Congenital alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency

### Mandate

At the request of the manufacturer, Grifols Therapeutics Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) conducted an evaluation of the Prolastin™-C, a highly purified human alpha<sub>1</sub>-proteinase inhibitor administered intravenously. In Canada, Prolastin™-C Liquid is indicated for chronic replacement therapy in people with congenital alpha<sub>1</sub>-proteinase (alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency) related to the PiZZ, PiZ (null), Pi (null)(null), PiSZ genotypes, or any other deficiency allele, and clinically diagnosed emphysema. The intended indication for this evaluation is as follows: for the treatment of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency related to the PiZZ, PiZ (null), Pi (null)(null), PiSZ genotypes, or any other deficiency allele, in adult patients with clinical emphysema AND an alpha<sub>1</sub>-antitrypsin level  $\leq 11 \mu\text{mol/L}$  AND FEV<sub>1</sub> of 25-80 %.

INESSS conducted simultaneous evaluations of Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™, all human plasma alpha<sub>1</sub>-antitrypsin products. Recommendations for these 3 products were published at the same time.

### Assessment Approach

A data review of the literature and those provided by the manufacturer was carried out to document the efficacy, safety, and cost-effectiveness of Prolastin™-C Liquid as well as previous Prolastin™ and Prolastin™-C formulations. Contextual and experiential data from expert consultation are also presented. Efficiency and budget impact analyses were developed by the INESSS.

### Population Dimension

Alpha<sub>1</sub>-proteinase inhibitor deficiency, or alpha<sub>1</sub>-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 slow progression. Due to the heterogeneous and often delayed clinical manifestations, and 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 alpha<sub>1</sub>-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 sufferers and their families. Facilitating access to augmentation therapy is also desirable.

## **Clinical Dimension**

Assessment of the therapeutic value of Prolastin™-C Liquid was based on 1 randomized controlled trial (EXACTLE study) and 2 bioequivalence studies between Prolastin™, Prolastin™-C and Prolastin™-C Liquid.

### **Efficacy**

- In the EXACTLE exploratory study, Prolastin™ appeared to reduce emphysema progression compared with placebo in individuals with DAAT.
  - Whole-lung lung density, assessed by CT scan, was used as a surrogate endpoint for the evaluation of emphysema progression. Although this parameter is considered adequate, it only partially correlates with observable manifestations of emphysema.
  - Regarding effects on health-related quality of life, frequency of exacerbations and respiratory function, the use of Prolastin™ did not demonstrate any clinical benefit compared with placebo.
- Human plasma AAT products Prolastin™, Prolastin™-C and Prolastin™-C Liquid are considered bioequivalent in individuals with DAAT.

### **Safety**

- The safety profile of Prolastin™ observed in the EXACTLE study is considered acceptable.
- Although evaluated over shorter periods, the safety profiles of Prolastin™-C and Prolastin™-C Liquid appear 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 obtain a call for tenders from Héma-Québec before they can be distributed. During this change of management, 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, Prolastin™-C Liquid would result in savings of [REDACTED] per week compared to Prolastin™-C, whose efficiency has not been evaluated prior to this assessment.

When compared to the use of best supportive care alone, Prolastin™-C Liquid, in addition to best supportive care, is not cost-effective. The incremental cost-utility ratio was estimated at \$327,000 to \$337,000 per QALY. A price reduction of 86% or 70% must be adopted to reach efficiency thresholds of \$50,000 and \$100,000 per QALY, respectively.

### Budget Impact Analysis

Should Prolastin™-C Liquid 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 continuing their AAT inhibitor treatment through the public plan. This increase in the number of people covered by the public system ([REDACTED]) 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 healthcare and services that are adapted to the specific needs of culturally sensitive patients and those with rare diseases. Some experts note that Quebec is at the forefront in the management of several rare diseases, including DAAT, compared to other Canadian provinces.

### Therapeutic Value Decision

The members of the “Comité délibératif permanent – Remboursement et accès” are unanimously of the opinion that the therapeutic value of Prolastin™-C Liquid is recognized for the treatment of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin related to the PiZZ, PiZ (null), Pi (null)(null), PiSZ genotypes, or any other deficiency allele, in adult patients with clinical emphysema AND an alpha<sub>1</sub>-antitrypsin level ≤ 11 μmol/L AND FEV<sub>1</sub> of 25-80 %.

#### Reasons for the unanimous position

- Members recognize the importance of this rare condition for the treatment of emphysema secondary to DAAT.
- Members recognize the slow progression of the condition and agree on the difficulty of testing DAAT therapy on clinical parameters considered beneficial to patients, such as lung function, quality of life or survival, by a randomized controlled study design. Thus:
  - the use of the slowing of lung density loss endpoint in the EXACTLE study seems justified, and the results, although of low evidence level, allow a clinical benefit to be attributed to Prolastin™;
  - some members appreciate the complementary real-life survival data from the *National Heart Lung and Blood Institute registry*, which suggest prolonged survival in patients on augmentation therapy.
- Prolastin™-C Liquid is considered bioequivalent to Prolastin™ and Prolastin™-C.
- In the opinion of the members, the safety profile of Prolastin™, Prolastin™-C and Prolastin™-C Liquid are acceptable given the comparable frequencies of adverse events between the groups in the EXACTLE study and the bioequivalence studies.
- Some members expressed concern about the under-diagnosis of the condition and the potentially suboptimal management of a less severely affected population that could also benefit from treatment.

### Overall Assessment

The members of the “Comité délibératif permanent – Remboursement et accès” unanimously recommend that Prolastin™ -C Liquid be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the treatment of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency related to the PiZZ, PiZ (null), Pi (null)(null), PiSZ, or any other deficit allele, in adult patients with clinical emphysema AND an alpha<sub>1</sub>-antitrypsin level ≤ 11 μmol/L AND FEV<sub>1</sub> of 25-80 %.

#### Reasons for the unanimous position

- The members recognize the therapeutic value of Prolastin™ since it provides clinical benefits, has an acceptable safety profile, and meets a health need deemed important in individuals with DAAT.
- Members reiterated that, although Prolastin™-C Liquid is [REDACTED] than Prolastin™-C at the price submitted by the manufacturer, neither of these AATs is efficient compared to best supportive care, and that a significant reduction in economic burden, of the order of 86 or 70% of the asking price, is required to make it an efficient option in achieving ICERs of \$50,000 and \$100,000 per QALY, respectively.

- Members are sensitive to the significant increase in budgetary impact caused by individuals with DAAT moving from private insurance coverage to public management by Héma-Québec.
- The burden of administering a weekly intravenous product in specialized clinics is recognized by all members. The introduction of a home administration program for patients who so desire would be desirable and would improve their quality of life and reduce the use of dedicated resources.
- In a context of competitive tendering, the addition of Prolastin™-C Liquid 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.
- Members support the need to ensure overlap between the current administrative management by the RAMQ and the future administrative management by Héma-Québec, in order to avoid any interruption of treatment for these patients.
- Some members welcome Quebec's commitment to caring for patients with rare diseases. Others support the *listing of blood system products* to ensure greater equity of access within this patient population.
- Members stressed the importance of proper management and optimal use of human blood derivatives.

#### INESSS Recommendation for Prolastin™-C Liquid

In light of the information available, INESSS recommends that Prolastin™-C Liquid be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the treatment of alpha<sub>1</sub>-antitrypsin related to the PiZZ, PiZ (null), Pi (null)(null), PiSZ genotypes, or any other deficiency allele, in adult patients with clinical emphysema AND an alpha<sub>1</sub>-antitrypsin level ≤ 11 µmol/L AND FEV<sub>1</sub> of 25-80 %.

#### **Recommendation Clarification**

Considering the claims of bioequivalence between Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™, reimbursement Prolastin™-C Liquid 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 DAAT.”

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, the INESSS considers that plasma-derived alpha<sub>1</sub>-antitrypsine 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 FEV<sub>1</sub> between 25 % and 80 % of predicted value;
  - and,

- with demonstrated alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency (plasma concentration  $\leq$  11  $\mu$ mol/L or clinically relevant genotype);  
and;
- under optimal pharmacological and non-pharmacological treatment.

# 1 MANDAT

## 1.1 Information présentée par le fabricant

Le fabricant Grifols Therapeutics inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid (inhibiteur de l'alpha1-protéinase humain, hautement purifié). 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**

<b>Fabricant</b>	Grifols Therapeutics inc.
<b>Marque de commerce</b>	Prolastin-C Liquid
<b>Dénomination commune</b>	Inhibiteur de l'alpha1-protéinase (humain), hautement purifié
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution injectable I.V.
<b>Teneur(s)</b>	1000 mg/flacon
<b>Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada</b>	2019-05-21 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
<b>Indication reconnue par Santé Canada</b>	Pour le traitement de substitution chronique chez les personnes atteintes d'un déficit congénital en inhibiteur de l'alpha1-protéinase (déficit en alpha1-antitrypsine) liée aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, et présentant un emphysème sur le plan clinique.
<b>Indication demandée à l'INESSS</b>	Traitement du déficit en alpha1-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine $\leq 11$ umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.
<b>Liste visée par la demande</b>	<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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid par l'INESSS. L'évaluation de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid a été réalisée en parallèle avec celle des inhibiteurs de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (ou alpha<sub>1</sub>-antitrypsine, AAT) Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup>. L'INESSS a recommandé l'ajout du produit Zemaira<sup>MC</sup> à la *Liste des produits du système du sang du Québec*.

## 1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Selon l'information repérée dans la littérature grise, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid sont homologués aux États-Unis et ont reçu un avis favorable de remboursement en France chez 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**

Pour répondre à la demande d'évaluation du produit, une revue rapide de la littérature a été effectuée afin de compléter l'information soumise par le fabricant. Le repérage de la littérature a été réalisé par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec un professionnel scientifique (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 des études et de l'appréciation de la preuve a aussi été réalisée (Annexes C et D du document *Annexes complémentaires*). Enfin, les recommandations des autres organismes ou agences réglementaires sont présentées (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 regroupant 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 présentées au Comité délibératif permanent – remboursement et accès (CDP-RA) en vue de l'élaboration de recommandations. Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et autres parties prenantes consultés ont déclaré les intérêts ou les rôles qui pouvaient les placer en situation de conflit. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs et indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. Il n'y a eu aucune déclaration de conflit d'intérêts et de rôles par les membres du CDP-RA.



## 3 DIMENSION POPULATIONNELLE

### 3.1 Déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine

#### 3.1.1 Description de la condition

Le déficit en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase, ou déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (DAAT) est une condition génétique autosomale codominante caractérisée par une diminution du niveau plasmatique, ou de l'activité, de l'alpha<sub>1</sub>-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  $\beta_2$  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<sup>MC</sup>-C est restreint par la mesure du patient d'exception de la Régie de l'assurance maladie (RAMQ). Notons que la formulation Prolastin<sup>MC</sup> 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

Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est une préparation pharmacologique constituée de l'inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase, aussi appelée alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (AAT), 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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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 E du document *Annexes complémentaires*. Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est la formulation la plus récente d'AAT plasmatique par la compagnie Grifols Therapeutics inc. Deux autres formulations ont également été homologuées par Santé Canada :

- Prolastin<sup>MC</sup> est une préparation lyophilisée d'AAT humain d'origine plasmatique.
- Prolastin<sup>MC</sup>-C est une préparation lyophilisée dont le processus de fabrication diffère de Prolastin<sup>MC</sup>, lequel se traduit par une plus grande pureté du produit, une concentration plus élevée de la même substance active et une plus grande marge de sécurité démontrée contre le risque de transmission d'agents pathogènes infectieux.

### 4.2 Résultat de la recherche documentaire

Au total, 3 études repérées et soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid [Barker *et al.*, 2017; Stocks *et al.*, 2010; Dirksen *et al.*, 2009] dans la prise en charge de l'emphysème associé à DAAT. L'évaluation de la qualité des études et de l'ensemble de la preuve est présentée aux Annexes C et D du document *Annexes complémentaires*.

### 4.3 Études retenues

#### 4.3.1 Étude EXACTLE [Dirksen *et al.*, 2009]

L'étude EXACTLE est un essai clinique exploratoire de phase II, randomisé, contrôlé avec le placebo, à double insu et multicentrique [Dirksen *et al.*, 2009]. L'objectif était d'évaluer l'effet de l'AAT plasmatique humain Prolastin<sup>MC</sup> sur différents paramètres de substitution pour la progression de l'emphysème, en mettant l'accent sur la densitométrie pulmonaire par tomodynamométrie. L'étude a été réalisée sur un total de 77 adultes atteints d'un déficit sévère en AAT (niveau plasmatique d'AAT < 11 µM ou 80 mg/dL, génotypes MS, MZ et SZ exclus) ayant un VEMS ≥ 25 % et ≤ 80 % de la valeur prédite et ayant eu au moins une exacerbation au cours des deux dernières années. Les individus ayant fumé dans les 6 derniers mois (ou positive pour la cotinine

plasmatique) ainsi que ceux ayant reçu une thérapie d'augmentation pendant plus d'un mois dans les 2 dernières années étaient exclus de l'étude. Les participants ont été répartis dans selon un ratio 1:1, stratifié par pays, pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg d'AAT plasmatiques ou de placebo (solution d'albumine 2 % et de glucose 5 %) durant 24 mois avec une possibilité d'extension à 30 mois pour les participants qui le désiraient.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de progression de l'emphysème (ci-après nommée variation de la capacité pulmonaire totale ou CPT), déterminé par le changement du 15<sup>e</sup> percentile de la densité pulmonaire (PD15) dérivé de l'histogramme de distribution des voxels de tomодensitométrie du poumon entier (après 24 ou 30 mois). Puisque différents facteurs sont connus pour influencer la reproductibilité de tomодensitométrie pulmonaire, notamment les inspirations au moment de l'acquisition des images, deux méthodes de correction de volume ont été utilisées pour ajuster la variation entre les scans : l'ajustement physiologique et statistique. L'ajustement physiologique consiste en la correction des valeurs de PD15 d'un patient en fonction du ratio entre le volume pulmonaire total et la capacité pulmonaire totale prédite d'un même de celui-ci (méthodes #1 et #3). L'ajustement statistique comprend le logarithme du volume pulmonaire total comme une covariable dans le modèle statistique (méthodes #2 et #4). L'analyse des données densitométriques a été réalisée selon deux approches statistiques : l'analyse de la pente et l'analyse de la variation totale. Pour l'analyse de la pente, la différence entre les deux traitements a été testée par régression linéaire au moment de la mesure de la PD15 dans un modèle de régression à coefficient aléatoire (méthodes #1 et #2). Pour l'analyse de la variation totale, seuls les premiers (entrée dans l'étude) et derniers (sortie de l'étude) scans ont été considérés (méthodes #3 et #4). Avant la levée de l'insu, la méthode #1 a été désignée comme paramètre d'évaluation principal du taux de progression de l'emphysème et les méthodes #2 à #4 ont été considérées comme paramètres secondaires. Les paramètres secondaires suivants ont également été considérés : paramètres de fonctions pulmonaires (VEMS, capacité de diffusion du monoxyde de carbone ( $D_{LCO}$ ), facteur de transfert du monoxyde de carbone ( $K_{CO}$ )), la fréquence des exacerbations<sup>1</sup>; des données de qualité de vie évaluée par le St-George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). L'évaluation des paramètres de densité pulmonaire a été faite pour la population en intention modifiée, laquelle considérait tous les patients randomisés sauf ceux pour lesquels moins de 2 scans valides étaient disponibles.

Le risque de biais associé à l'étude EXACTLE est jugé faible (détails à l'Annexe C du document *Annexes complémentaires*). L'étude comprend un faible nombre de sujets et n'était pas assez puissante pour démontrer une différence définitive de la thérapie d'augmentation pour aucun des paramètres d'efficacité. La durée de suivi était adéquate (suivi médian de 127 semaines pour le Prolastin<sup>MC</sup> et de 108 semaines pour le placebo) pour évaluer la progression de l'emphysème par la perte de densité pulmonaire. Les

---

<sup>1</sup> Selon les auteurs, une exacerbation modérée était considérée comme si elle requiert un traitement d'antibiotiques ou de corticostéroïdes systémiques. Une exacerbation sévère requérait un traitement à l'urgence ou un séjour à l'hôpital [Dirksen *et al.*, 2009].

caractéristiques de base des patients sont bien détaillées et comparables entre les groupes. Une différence entre les ratios homme/femme a toutefois été observée entre les deux groupes (34 % de femmes dans le groupe Prolastin<sup>MC</sup> versus 59 % pour le placebo). Le comparateur est jugé adéquat considérant qu'aucune évaluation d'ATT plasmatique humain n'a jamais été réalisée par l'INESSS. Au total, 15 scans ont été considérés comme invalides durant la période à l'aveugle (6 participants : 2 sous Prolastin<sup>MC</sup> et 4 sous placebo).

**Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité de l'étude EXACTLE**

Paramètres d'évaluation	Prolastin (n = 36)	Placebo (n = 35)	Différence* (IC95%)	Valeur P
Variation annuelle de la CPT – Méthode #1 <sup>†</sup> , g/L (IC95%)	-1,384 (-2,023 – -0,745)	-2,241 (-2,905 – -1,577)	0,857 (-0,065 – 1,778)	0,068
<i>Paramètres secondaires</i>				
Variation annuelle de la CPT, g/L				
Méthode #2 <sup>†</sup> (IC95%)	-1,114 (-1,618 – -0,611)	-1,814 (-2,339 – -1,289)	0,700 (-0,028 – 1,427)	0,059
Méthode #3 <sup>†</sup> (± ET)	-3,387 ± 4,621	-4,822 ± 3,813	1,596 (-0,220 – 3,412)	0,084
Méthode #4 <sup>†</sup> (± ET)	-2,895 ± 4,739	-4,124 ± 4,147	1,472 (0,009 – 2,935)	0,049
<i>Fonctions pulmonaires<sup>§</sup></i>				
Variation moyenne annuelle du VEMS, L (IC95%)	-0,043 (-0,063 – -0,024)	-0,023 (-0,043 – -0,004)		0,147
Variation moyenne annuelle du DLCO, mmol/min/kPa (IC95%)	-0,460 (-0,603 – -0,317)	-0,343 (-0,489 – -0,196)		0,257
Variation moyenne annuelle du KCO, mmol/min/kPa/L (IC95%)	-0,036 (-0,051 – -0,020)	-0,035 (-0,051 – -0,020)		0,967
Fréquence annuelle moyenne d'exacerbations <sup>§</sup> (ET)	2,55 ± 2,14	2,19 ± 1,33	n.d.	0,265
Exacerbations sévères <sup>¶, §</sup> , n (%)	13 (6,7)	21 (13,5)	n.d.	0,013
Variation moyenne du score total au SGRQ <sup>§, Δ</sup> (ET)	1,48 (■)	2,37 (■)		0,695

**Abréviations** : CPT : capacité pulmonaire totale; DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone; ET : écart-type; g : gramme; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; KCO : facteur de transfert du monoxyde de carbone; L : litre; mmol : millimole; min : minute; kPa : kilopascal; n.d. : non disponible; SGRQ : St-George's Respiratory Questionnaire.

\* Différence de la moyenne des moindres carrés (Prolastin<sup>MC</sup> moins placebo).

† Paramètre d'évaluation principale. Estimation du taux de progression de l'emphysème par tomographie pulmonaire.

Méthode #1 : ajustement physiologique du volume, analyse de la pente. Méthode #2 : ajustement statistique du volume, analyse de la pente. Méthode #3 : ajustement physiologique du volume, analyse de la variation totale. Méthode #4 : ajustement statistique du volume, analyse de la variation totale. Population en intention de traiter modifiée.

§

¶ Analyse *post hoc*.

Δ Une différence positive au SGRQ indique une détérioration de la qualité de vie. Une différence de 4 points est généralement considérée comme cliniquement significative chez les individus atteints de MPOC [Jones, 2005].

‡

Les principaux résultats d'efficacité sont présentés au [tableau 2](#). Pour le paramètre principal (méthode #1), les résultats montrent une réduction de la variation annuelle de la CPT plus faible chez les sujets sous Prolastin<sup>MC</sup> comparativement à ceux recevant le placebo (-1,384 versus -2,241 g/L/année, respectivement). La différence entre les deux groupes n'est toutefois pas statistiquement significative. Des tendances similaires sont observées avec les méthodes #2, #3 et #4 d'estimation de la variation annuelle de la CPT, et seule la méthode #4 présente une différence statistiquement significative (valeur p de 0,049) en faveur de la Prolastin<sup>MC</sup>. Aucune différence aux variations annuelles des paramètres secondaires (fonction pulmonaire, exacerbations et questionnaire SGRQ) n'a été observée entre la Prolastin<sup>MC</sup> et le placebo. Les auteurs de l'étude notent toutefois que la perte annuelle de densité pulmonaire corrèle, bien que faiblement, avec la variation annuelle de VEMS (coefficient de corrélation de 0,316, valeur p de 0,007). Bien que la fréquence annuelle moyenne des exacerbations apparaisse plus élevée chez les sujets ayant reçu la Prolastin<sup>MC</sup>, une analyse *post hoc* révèle que les exacerbations sévères<sup>2</sup> ont été observées à une fréquence environ 2 fois supérieure dans le groupe placebo (6,7 % et 13,5%, respectivement; valeur p de 0,013). Le profil d'innocuité de la Prolastin<sup>MC</sup> est jugé adéquat et apparaît comparable à celui observé chez les sujets traités avec le placebo ([tableau 3](#)).

**Tableau 3** Sommaires des effets indésirables observés de l'étude pivot EXACTLE

Événements indésirables	Prolastin (N = 38)	Placebo (N = 39)
Tous types, n (% des sujets)	■ (97,4)	■ (97,4)
Légers, n (% des sujets)	■	■
Modérés, n (% des sujets)	■	■
Sévères, n (% des sujets)	■	■
Liés au produit, n (% des sujets)	14 (28,9)	35 (38,5)
Graves, n (% des sujets)	28 (26,3)	40 (46,1)
Liés au produit*, n (% des sujets)	1 (2,6)	1 (2,6)
Menant à l'abandon de l'étude <sup>†</sup> , n (% des sujets)	0 (0)	2 (5,1)

\* Un cas de psoriasis (Prolastin<sup>MC</sup>) et un cas d'embolie pulmonaire (placebo) ont été considérés comme des événements indésirables graves liés aux traitements.

† Deux sujets attirés au groupe placebo se sont retirés de l'étude en raison d'événements indésirables (■).

<sup>2</sup> Selon les auteurs, une exacerbation était considérée comme sévère si elle requérait un traitement à l'urgence ou un séjour à l'hôpital [Dirksen *et al.*, 2009].



## Perspective des experts

Certains des experts consultés précisent que les données actuelles ne suggèrent pas de différence entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les manifestations cliniques du DAAT ou la réponse des patients aux différents traitements. La différence de ratios homme-femme entre les deux groupes ne devrait pas avoir de conséquences sur les résultats de l'étude EXACTLE.

Les différentes méthodes de correction de volume pulmonaire et d'analyses de données densitométriques apparaissent adéquates, mais demeurent, selon certains experts, du domaine expérimental. De plus, les méthodes d'acquisition et de calibration des appareils apparaissent adéquates. Selon les experts, la variation de la densité pulmonaire par tomодensitométrie est un paramètre sensible, quantitatif, standardisé et représentatif de la progression de l'emphysème chez les individus atteints de DAAT. Son utilisation comme paramètre principal d'efficacité dans l'étude EXACTLE est donc appropriée. Certains experts ont d'ailleurs précisé que cette étude fait partie des essais pionniers dans l'inclusion de la tomодensitométrie pulmonaire comme paramètre d'évaluation de la progression de l'emphysème. Les paramètres secondaires rapportés sont jugés adéquats et complémentaires à ceux de tomодensitométrie.

Bien que la réduction de la destruction du parenchyme pulmonaire qui se dégage de l'utilisation de l'AAT Prolastin<sup>MC</sup> dans cette étude apparait faible, ce résultat s'apprécie davantage à long terme. En effet, comme le DAAT est une maladie progressive lente, plusieurs dizaines de grammes de tissus pulmonaires pourraient être préservés après quelques décennies. Certains experts jugent ainsi le devis acceptable pour l'évaluation de la densité pulmonaire, mais pas suffisant pour conclure sur les effets de la Prolastin<sup>MC</sup> sur le VEMS, la qualité de vie ou, à l'extrême, sur la mortalité.

### 4.3.2 Étude de bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C [Stocks *et al.*, 2010]

L'étude de bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C est un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, à double insu, croisé et multicentrique [Stocks *et al.*, 2010]. L'objectif était d'investiguer les caractéristiques pharmacocinétiques de la Prolastin<sup>MC</sup>-C comparativement à la Prolastin<sup>MC</sup> chez les individus atteints d'un DAAT dans le but de commercialiser la Prolastin<sup>MC</sup>-C. L'étude a été réalisée sur un total de 24 adultes atteints d'un déficit congénital en AAT (niveau plasmatique d'AAT < 11 µM, génotype PiZZ, PiZ Null, Pi Null Null ou autres allèles prédéfinis « à risque »), ayant un VEMS ≥ 20 % et ≤ 80 % de la valeur prédite dans les derniers 6 mois et recevant une thérapie d'augmentation depuis au moins 1 mois. Les individus ayant eu une exacerbation dans le dernier mois, ayant une pathologie sévère concomitante (incluant la cirrhose), ayant un historique de réaction anaphylactique en réponse à un produit sanguin ou un déficit connu en IgA étaient exclus. Les participants ont été répartis selon un ratio 1:1, pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg (dosage fonctionnel) de Prolastin<sup>MC</sup> ou Prolastin<sup>MC</sup>-C durant une période initiale à double insu de 16 semaines (1 période de 8 semaines suivie d'une seconde période de 8 semaines

avec le traitement alternatif) ainsi qu'une période de 8 semaines en phase ouverte avec la Prolastin<sup>MC</sup>-C seulement.

Le paramètre d'évaluation principal était la bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C, déterminé par le l'aire sous la courbe de la concentration en AAT entre les jours 0 et 7 à la fin de la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> période de 8 semaines (AUC<sub>0-7 jrs</sub>). Le critère de bioéquivalence était satisfait si l'intervalle de confiance à 90% de l'estimation ponctuelle du ratio de l'AUC<sub>0-7 jrs</sub> était compris entre 0,80 et 1,25 (critère de la Food and Drug Administration [CDER, 2001]. D'autres paramètres pharmacocinétiques secondaires ont également été considérés ainsi que les événements indésirables qui sont survenus sous traitement.

Les principaux résultats de bioéquivalence sont présentés au [tableau 4](#). Pour les paramètres principaux, autant les quantifications antigéniques que fonctionnelles de la Prolastin<sup>MC</sup> et de la Prolastin<sup>MC</sup>-C ont satisfait au critère de bioéquivalence prédéfini. Les paramètres pharmacocinétiques secondaires appuient également la conclusion de bioéquivalence entre les deux produits. De plus, tous les participants ont réussi à atteindre le niveau seuil de 11 µM sous les deux traitements. Malgré le suivi court, le profil d'innocuité de la Prolastin<sup>MC</sup>-C est jugé comparable à celui de la Prolastin<sup>MC</sup> ([tableau 5](#)).

**Tableau 4 Principaux résultats de bioéquivalence de l'étude de Stock de 2010**

Paramètres d'évaluation	Prolastin <sup>MC</sup> (n = 23)	Prolastin <sup>MC</sup> -C (n = 23)	Ratio* (IC90%)
AUC <sub>0-7 jrs</sub> <sup>†</sup> , mg x h/mL (CV)	194,8 (■)	190,1 (■)	0,98 (0,95-1,02)
AUC <sub>0-7 jrs</sub> <sup>§</sup> , mg x h/mL (CV)	152,4 <sup>Δ</sup> (16)	155,9 (17)	1,03 (0,97-1,09)
<i>Paramètres secondaires</i>			
C <sub>min</sub> moyen <sup>†</sup> , µM (CV)	16,7 <sup>‡</sup> (16)	16,9 (14)	n.d.
Patients ayant un C <sub>min</sub> ≥ 11 µM <sup>†</sup> , n/N (%)	24/24 <sup>‡</sup> (100)	23/23 (100)	n.d.
C <sub>max</sub> moyenne <sup>†</sup> , mg/mL (CV)	■	■	n.d.
C <sub>max</sub> moyenne <sup>§</sup> , mg/mL (CV)	1,848 (15)	1,797 <sup>Δ</sup> (10)	n.d. (0,92-1,04)
Demi-vie moyenne <sup>†</sup> , h (CV)	■	■	n.d.
Demi-vie moyenne <sup>§</sup> , h (CV)	139,3 <sup>Δ</sup> (18)	146,3 <sup>Δ</sup> (16)	n.d.

**Abréviations** : AUC<sub>0-7 jrs</sub> : aire sous la courbe entre les jours 0 et 7; C<sub>min</sub> : creux plasmatique d'AAT; CV : coefficient de variation exprimé en %; IC90% : Intervalle de confiance à 90 %; n.d. : non disponible.

\* Moyenne des moindres carrés géométrique. Le critère de bioéquivalence était satisfait si l'IC90% de la moyenne des moindres carrés géométrique du ratio est comprise dans l'intervalle de 0,80 – 1,25 [(CDER), 2001].

† Méthode antigénique de quantification de l'AAT.

§ Méthode fonctionnelle de quantification de l'AAT.

Δ n = 22.

‡ n = 24.

**Tableau 5 Sommaires des effets indésirables observés dans l'étude de bioéquivalence de Stocks *et al.***

Événements indésirables	Prolastin <sup>MC</sup> (n=24)	Prolastin <sup>MC</sup> -C (n=24)
Tous types, n (% des sujets)	22 (37,5)	15 (45,8)
Liés au produit, n (% des sujets)	0 (0)	1 <sup>†</sup> (4,2)
Graves, n (% des sujets)	2 <sup>§</sup> (8,3)	0 (0)
Menant à l'abandon de l'étude, n (% des sujets)	0 (0)	0 (0)

\* Seuls les événements indésirables observés lors de la phase à double insu sont présentés dans ce tableau.

† Un épisode de prurit a été considéré lié au traitement durant sa période sous Prolastin<sup>MC</sup>-C.

§ Un cas d'arthrose rachidienne et un cas de sténose rachidienne cervicale sévère ont été observés chez un sujet sous Prolastin<sup>MC</sup>.

#### 4.3.3 Étude de bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid [Barker *et al.*, 2017]

L'étude de bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est un essai clinique de phase II/III, randomisé, contrôlé, à double insu, croisé et multicentrique [Barker *et al.*, 2017]. L'objectif était d'évaluer la bioéquivalence, l'innocuité et l'immunogénicité de la nouvelle présentation de Prolastin<sup>MC</sup>-C, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid chez les individus atteints d'un DAAT. L'étude a été réalisée sur un total de 32 adultes (entre 18 et 70 ans) atteints d'un déficit congénital en AAT (niveau plasmatique d'AAT < 11 µM, génotype PiZZ, SZ, Z (null), (null)(null), S(null) ou autres allèles prédéfinis « à risque »), ayant un VEMS ≥ 30 % et < 80 % de la valeur prédite. Les individus ayant eu une exacerbation modérée ou sévère dans le dernier mois, ayant une pathologie sévère concomitante (incluant la cirrhose), ayant un historique de transplantation pulmonaire ou hépatique, ayant fumé dans les 6 derniers mois ou ayant un déficit connu en IgA étaient exclus. Les participants ont été répartis dans selon un ratio 1:1, pour recevoir une dose intraveineuse hebdomadaire de 60 mg/kg (dosage fonctionnel) de Prolastin<sup>MC</sup>-Cou Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid durant une période initiale à double insu de 16 semaines (1 période de 8 semaines suivie d'une seconde période de 8 semaines avec le traitement alternatif) ainsi qu'une période additionnelle de 4 semaines sans traitement pour colliger des données d'innocuité et de pharmacocinétique.

Le paramètre d'évaluation principal était la bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C, déterminé par l'aire sous la courbe de la concentration en AAT entre les jours 0 et 7 à la fin de la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> période de 8 semaines (AUC<sub>0-7 jrs</sub>). Le critère de bioéquivalence était satisfait si l'intervalle de confiance à 90% de l'estimation ponctuelle du ratio de l'AUC<sub>0-7 jrs</sub> était compris entre 0,80 et 1,25 (critère de la Food and Drug Administration [CDER, 2001]. D'autres paramètres pharmacocinétiques secondaires ont également été considérés ainsi que les événements indésirables qui sont survenus sous traitement.

Les principaux résultats de bioéquivalence sont présentés au [tableau 6](#). Notons qu'un sujet a discontinué le traitement en raison de manque de soins de santé à domicile et a été exclu des analyses pharmacocinétiques. Pour les paramètres principaux, autant les

quantifications antigéniques que fonctionnelles de la Prolastin<sup>MC</sup>-C et de la Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid ont satisfait au critère de bioéquivalence prédéfini. Les paramètres pharmacocinétiques secondaires appuient également la conclusion de bioéquivalence entre les deux produits. De plus, [REDACTED] ont réussi à atteindre le niveau seuil de 11 µM [REDACTED]. Malgré le suivi de 20 semaines au total, le profil d'innocuité de la Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est jugé comparable à celui de la Prolastin<sup>MC</sup>-C (tableau 7).

**Tableau 6 Principaux résultats de bioéquivalence de l'étude de Barker et al.**

Paramètres d'évaluation	Prolastin <sup>MC</sup> -C (n = 31)	Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid (n = 31)	Ratio* (IC90%)
AUC <sub>0-7 jrs</sub> <sup>†</sup> , mg x h/mL (CV)	198,38 (12,7)	203,20 (11,3)	1,05 (1,03-1,08)
AUC <sub>0-7 jrs</sub> <sup>§</sup> , mg x h/mL (CV)	139,10 (17,0)	153,49 (14,2)	[REDACTED]
<i>Paramètres secondaires</i>			
C <sub>min</sub> moyen <sup>†</sup> , µM (CV)	[REDACTED]	[REDACTED]	n.d.
Patients ayant un C <sub>min</sub> ≥ 11 µM <sup>†</sup> , n/N (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	n.d.
C <sub>max</sub> moyenne <sup>†</sup> , mg/mL (CV)	2,54 (15,3)	2,49 (20,0)	1,04 (1,00-1,09)
C <sub>max</sub> moyenne <sup>§</sup> , mg/mL (CV)	2,04 (17,0)	2,08 (14,2)	[REDACTED]
Demi-vie moyenne <sup>†</sup> , h (CV)	164,10 (21,1)	156,39 (18,0)	n.d.
Demi-vie moyenne <sup>§</sup> , h (CV)	126,82 (26,7)	126,57 (20,7)	n.d.

**Abréviations :** AUC<sub>0-7 jrs</sub> : aire sous la courbe entre les jours 0 et 7; C<sub>min</sub> : creux plasmatique d'AAT; CV : coefficient de variation exprimé en %; IC90% : Intervalle de confiance à 90 %; n.d. : non disponible.

\* Moyenne des moindres carrés géométrique. Le critère de bioéquivalence était satisfait si l'IC90% de la moyenne des moindres carrés géométrique du ratio est comprise dans l'intervalle de 0,80 – 1,25 [(CDER), 2001].

† Méthode antigénique de quantification de l'AAT.

§ Méthode fonctionnelle de quantification de l'AAT.

Δ [REDACTED]

**Tableau 7 Sommaires des effets indésirables observés dans l'étude de bioéquivalence de Barker et al.**

Événements indésirables	Étude de Barker 2017	
	Prolastin <sup>MC</sup> -C (n=32)	Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid (n=31)
Tous types, n (% des sujets)	25 (42)	31 (59)
Liés au produit, n (% des sujets)	[REDACTED]	[REDACTED]
Graves, n (% des sujets)	1 <sup>†</sup> (3,1)	0 (0)
Menant à l'abandon de l'étude, n (% des sujets)	0 (0)	0 (0)

\* [REDACTED]

† Un cas modéré d'exacerbation de MPOC a été observé chez un sujet durant sa période sous Prolastin<sup>MC</sup>-C.

## **Perspective des experts sur les deux études de bioéquivalence**

Les experts consultés s'en remettent aux exigences méthodologiques et à l'expertise d'évaluation des agences gouvernementales (ici la FDA et Santé Canada) pour apprécier les données de bioéquivalence de produits dérivés du plasma humain. Ceux-ci ne remettent donc pas en question les conclusions de bioéquivalence entre les produits Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid. Les experts sont également confortables à transposer les résultats d'efficacité clinique de l'étude EXACTLE à la Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid. Bien que les périodes de suivi soient courtes, les profils d'innocuité des deux autres formulations de la Prolastin<sup>MC</sup> apparaissent adéquats et similaires.

## **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 lettre<sup>3</sup> transmise à l'Agence des médicaments et des technologies de la santé du Canada au sujet de l'AAT Zemaira<sup>MC</sup>, 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.

---

<sup>3</sup> CADTH Reimbursement Review –Alpha<sub>1</sub>-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 LA PROLASTIN<sup>MC</sup>-C LIQUID

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 8 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique**

Constats	Incertitudes
<b>Dimension populationnelle</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ La découverte de la condition chez un individu et l'apparition de symptômes peuvent apporter des chamboulements dans sa vie et celle de sa famille, d'ordre financier, social et professionnel. De l'anxiété, du stress, du désespoir et de la culpabilité ont également été rapportés par des proches aidants de patients atteints de DAAT.</li> <li>▪ Les traitements usuels tels que les inhalateurs et la réhabilitation pulmonaire visent l'atténuation des symptômes respiratoires.</li> <li>▪ 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'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine plasmatique humaine. Seul le produit Prolastin<sup>MC</sup>-C est présentement disponible, par la mesure du patient d'exception.</li> <li>▪ Le besoin de santé chez les individus atteints de DAAT est jugé important.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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 donc probablement sous-estimée.</li> <li>▪ Selon les experts, les tests disponibles pour le suivi des patients en contexte clinique sont souvent imprécis (p. ex. tests de fonctions respiratoires) ou subjectifs (tomodensitométrie), et les corrélations entre ces différents paramètres et l'emphysème sont encore incertaines.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>

Constats	Incertitudes
<b>Dimension clinique</b>	
<p><u>Étude pivot EXACTLE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les principaux résultats d'efficacité proviennent d'une étude de phase II de 77 patients de qualité méthodologique acceptable. Peu de risques de biais ont été identifiés.</li> <li>▪ L'étude pivot est exploratoire et n'avait ni l'objectif ni la puissance pour déterminer un bénéfice à la thérapie d'augmentation pour aucun des paramètres d'efficacité.</li> <li>▪ La tomodensitométrie pulmonaire est un paramètre de substitution adéquat, considéré sensible, quantitatif, standardisé et représentatif de la progression de l'emphysème. Le suivi de près de 2 ans est considéré comme suffisant pour l'appréciation du paramètre principal.</li> <li>▪ Une seule des 4 méthodes d'évaluation de la perte de densité pulmonaire (un paramètre secondaire) a montré des bénéfices statistiquement significatifs à la thérapie d'augmentation.</li> <li>▪ Outre le ralentissement de la perte de densité pulmonaire, aucun bénéfice mesurable sur la santé des sujets ne s'est dégagé de l'utilisation de la Prolastin<sup>MC</sup> par rapport au placebo.</li> <li>▪ Le profil d'effets indésirables de la Prolastin<sup>MC</sup> est jugé acceptable.</li> </ul> <p><u>Études de bioéquivalence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La méthodologie utilisée pour établir la bioéquivalence entre Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est basée sur des recommandations de la FDA.</li> <li>▪ Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid répondent tous deux aux critères de bioéquivalence préétablis.</li> <li>▪ Tous les sujets des 2 études de bioéquivalences ont atteint le seuil de 11 µM.</li> <li>▪ Aucune donnée n'a été répertoriée pour l'évaluation de l'efficacité de Prolastin<sup>MC</sup>-C et</li> </ul>	<p><u>Étude pivot EXACTLE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les 4 méthodes utilisées pour l'évaluation de la perte de densité pulmonaire favorisent toutes Prolastin<sup>MC</sup> au placebo.</li> <li>▪ Bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été observée pour les paramètres secondaires (VEMS, fréquence des exacerbations et qualité de vie), les résultats tendent à favoriser le placebo.</li> <li>▪ La tomodensitométrie pulmonaire, utile pour monitorer la progression de l'emphysème, relève du domaine expérimental et demeure peu applicable en clinique. Incidemment, il n'y a pas de différence minimale cliniquement significative utilisable.</li> <li>▪ La corrélation entre perte de densité pulmonaire et VEMS est faible mais statistiquement significative.</li> </ul> <p><u>Études de bioéquivalence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les conclusions d'efficacité de l'étude EXACTLE avec la Prolastin<sup>MC</sup> ont donc été inférées aux produits Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid.</li> <li>▪ La période de suivi pour l'évaluation de l'innocuité clinique des produits Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est courte (16 à 20 semaines).</li> </ul>

Constats	Incertitudes
<p>Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid à ralentir la progression de l'emphysème chez les adultes atteints de DAAT.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les profils d'innocuité de Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid apparaissent comparables à celui de la Prolastin<sup>MC</sup>.</li> </ul>	<p><u>Autres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les effets de l'utilisation de la thérapie d'augmentation sur la mortalité ou même la greffe de poumons sont incertains.</li> </ul>

Délibération sur la valeur thérapeutique
<p>Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Prolastin<sup>MC</sup> -C Liquid est reconnue pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.</p> <p><b>Motifs de la position unanime</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les membres reconnaissent l'importance du besoin de santé de cette condition rare pour le traitement de l'emphysème secondaire au DAAT.</li> <li>▪ Les membres reconnaissent la progression lente de la condition et conviennent de la difficulté de tester la thérapie d'AAT sur des paramètres cliniques considérés bénéfiques pour les patients, telles les fonctions respiratoires, la qualité de vie ou la survie, par un devis d'étude contrôlée à répartition aléatoire. Ainsi : <ul style="list-style-type: none"> <li>– le recours au paramètre du ralentissement de la perte de densité pulmonaire dans l'étude EXACTLE semble justifié et les résultats, bien que de faible niveau de preuve, permettent d'accorder un bénéfice clinique à Prolastin<sup>MC</sup>;</li> <li>– certains membres apprécient la complémentarité des données de survie en contexte de vie réelle provenant du registre du <i>National Heart Lung and Blood Institute</i> et qui suggèrent une survie prolongée chez les patients sous traitement d'augmentation.</li> </ul> </li> <li>▪ Le produit Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est jugé bioéquivalent aux produits Prolastin<sup>MC</sup> et Prolastin<sup>MC</sup>-C.</li> <li>▪ De l'avis des membres, les profils d'innocuité des produits Prolastin<sup>MC</sup>, Prolastin<sup>MC</sup>-C et Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid sont acceptables compte tenu des fréquences comparables d'événements indésirables entre les groupes de l'étude EXACTLE et des études de bioéquivalence.</li> <li>▪ Certains membres ont exprimé une préoccupation quant au sous-diagnostic de la condition et de la prise en charge jugée potentiellement sous-optimale d'une population moins sévèrement atteinte qui pourrait également bénéficier du traitement.</li> </ul>



## 6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

### 6.1 Gestion des produits d'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine

Étant donné 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 (par 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<sup>MC</sup>-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<sup>MC</sup>) 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 30065<sup>4</sup>) 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 canadiennes du Canadian thoracic society [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

Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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.

---

<sup>4</sup> 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](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).

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 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<sup>MC</sup>-C par 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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée dont l'objectif était d'évaluer les coûts et les bénéfices de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid (en ajout aux meilleurs soins de soutien) comparativement aux meilleurs soins de soutien. Elle se base sur un modèle de Markov à 7 états de santé (emphysème léger, emphysème modéré, emphysème sévère, emphysème très sévère, transplantation de poumons, post transplantation de poumons et décès), et a été réalisée sur un horizon temporel de 50 ans. Toutefois cette étude n'a pas été retenue par l'INESSS dans son analyse principale car le comparateur n'est pas jugé adéquat. En effet, selon les experts consultés, tous les patients qui remplissent les critères d'initiation d'une thérapie d'augmentation sont déjà traités par Prolastin<sup>MC</sup>-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 dans l'analyse principale est Prolastin<sup>MC</sup>-C.

Comme présenté en dimension clinique, l'efficacité et l'innocuité de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid sont jugées comparables à celles de son comparateur Prolastin<sup>MC</sup>-C, considérant l'hypothèse de bioéquivalence. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts a été privilégiée par l'INESSS afin d'évaluer l'efficience de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid comparativement à Prolastin<sup>MC</sup>-C, selon la perspective du système public de soins de santé public 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.

De plus, bien que les meilleurs soins de soutien ne représentent pas le comparateur adéquat dans ce contexte, il demeure pertinent d'évaluer l'efficience de la thérapie d'augmentation par rapport à ce comparateur puisque celle-ci n'avait jamais été évaluée précédemment par l'INESSS. Ainsi, à titre informatif, l'efficience de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid en ajout aux meilleurs soins de soutien en comparaison à l'utilisation des meilleurs soins de soutien seuls a également été analysée par l'INESSS à partir du modèle soumis par le fabricant.

#### 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<sup>MC</sup>-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 de l'analyse d'efficience

**Tableau 9 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid à Prolastin<sup>MC</sup>-C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère**

Produit <sup>a</sup>	Coût d'un traitement par semaine <sup>b</sup>	Δ coût
Prolastin <sup>MC</sup> -C Liquid + MSS	■ \$	-
Prolastin <sup>MC</sup> -C + MSS	2 162,00 \$	■ \$

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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, Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid permettrait des économies de ■ \$ par semaine comparativement à Prolastin<sup>MC</sup>-C, dont l'efficience n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation.

Par rapport à l'utilisation des meilleurs soins de soutien seuls, l'efficience de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid en ajout aux meilleurs soins de soutien a été estimée à partir du modèle soumis par le fabricant ainsi que différentes modifications apportées par l'INESSS afin de mieux refléter le contexte québécois. Le ratio coût-utilité incrémental a été estimé entre 327 000 et 337 000 \$ par QALY (*quality-adjusted life year*). Les modifications effectuées concernent :

- les valeurs d'utilité car celles utilisées dans le modèle soumis ont été jugées surestimées dans le contexte de la maladie,
- l'entrée dans le modèle au stade modéré de la maladie de tous les patients afin de mieux représenter le moment du diagnostic dans la pratique clinique,
- les coûts de transplantation de poumons, afin de mieux refléter le contexte québécois,
- et la considération d'un âge maximal de 65 ans pour avoir une transplantation de poumons sur la base de l'opinion d'experts.

Dans cette deuxième analyse contre les meilleurs soins de soutien, une réduction de prix de 86 ou 70 % doit être présumée pour atteindre des seuils d'efficience de 50 000 et 100 000 \$ par QALY, respectivement.

## 7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* comme thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère, selon la perspective du système de soins québécois.

### 7.2.1 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Advenant l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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<sup>MC</sup>-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<sup>MC</sup>-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 Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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 10 Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public**

	AN 1	AN 2	AN 3	Total (3 ans)
<b>Situation actuelle (RGAM-PE)</b>				
Nombre de patients (Prolastin <sup>MC</sup> -C)	46	50	54	54
Coût RGAM-PE	5 171 504 \$	5 621 200 \$	6 070 896 \$	16 863 600 \$
<b>Nouveau scénario (transfert du régime privé au public)</b>				
Nombre de patients				
Coût Établissements, CA 6620 Sécurité transfusionnelle et produits sanguins	7 888 920 \$	8 495 760 \$	9 203 740 \$	25 588 420 \$
<b>Différence</b>				
Nombre de patients				
RGAM-PE	-5 171 504 \$	-5 621 200 \$	-6 070 896 \$	-16 862 600 \$
Établissements CA6620	+7 888 920 \$	+8 495 760 \$	+9 203 740 \$	+25 588 420 \$
Impact net	2 717 416 \$	2 874 560 \$	3 132 844 \$	8 724 820 \$

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

En considérant qu'environ ■ % des patients utilisant Prolastin<sup>MC</sup>-C 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 10](#)). 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 2022<sup>5</sup> 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 et la facilité 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<sup>MC</sup>-C mesure du patient d'exception) pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine peuvent entraîner des pressions pour la reconnaissance de la valeur de cette intervention par l'INESSS.

---

<sup>5</sup> 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 11 Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique**

Constats	Incertitudes
<b>Dimension organisationnelle</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La gestion des AAT plasmatiques humains est présentement réalisée par la RAMQ par 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucun enjeu lié aux formulations (lyophilisées ou reconstituées) d'AAT ou aux paramètres d'entreposages n'a été rapporté pour l'administration en clinique.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les formulations reconstituées (liquides) d'AAT pourraient réduire le temps de préparation comparativement aux formulations lyophilisées.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selon les experts, les critères actuels d'accès aux AAT plasmatiques par la mesure du patient d'exception sont jugés adéquats.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un nouveau guide de pratiques cliniques est en cours de rédaction par la <i>Canadian thoracic society</i>. Il est possible que les algorithmes diagnostiques et de prise en charge recommandée soient modifiés et que les centres désignés s'adaptent à ces nouveaux paramètres.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>
<b>Dimension économique</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le coût d'acquisition de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid est de ■ \$ par semaine.</li> <li>▪ Le traitement par Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid serait moins coûteux de ■ \$ par semaine que celui avec son comparateur Prolastin<sup>MC</sup>-C, dont l'efficacité n'a pas été évaluée avant cette présente évaluation.</li> <li>▪ Si Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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 du nombre de personnes traitées et couvertes par les fonds publics.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>

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

### Délibération sur l'ensemble des dimensions

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter Prolastin<sup>MC</sup> -C Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

#### Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent la valeur thérapeutique de Prolastin<sup>MC</sup> puisque ce dernier procure des bénéfices cliniques, affiche un profil d'innocuité acceptable et répond à un besoin de santé jugé important chez les individus atteints d'un DAAT.
- Les membres rappellent que, bien que Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid soit [REDACTED] que Prolastin<sup>MC</sup>-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficient par rapport aux meilleurs soins de soutien, et qu'une atténuation significative du fardeau économique, de l'ordre de 86 % ou 70 % du prix demandé est requise pour en faire une option efficiente en permettant d'atteindre des RCUI de 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY, respectivement.
- Les membres sont sensibles à l'augmentation importante de l'incidence budgétaire engendrée par les individus atteints du DAAT qui passeront d'une couverture d'assurances privées à une couverture par Héma-Québec.
- Le fardeau lié à l'administration hebdomadaire d'un produit par voie intraveineuse dans des cliniques spécialisées est reconnu par l'ensemble des membres. 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.
- Dans un contexte d'appel d'offres, l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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.
- Les membres appuient la nécessité d'assurer un chevauchement entre la modalité actuelle de gestion administrative par la RAMQ et celle à venir par Héma-Québec afin d'éviter tout bris de traitement chez ces patients.
- Certains membres apprécient l'engagement du Québec dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares. D'autres soutiennent l'inscription à la *Liste des produits du système du sang* afin d'assurer une plus grande équité d'accès au sein de cette population de patients.
- Les membres soulignent l'importance d'une gestion adéquate et d'une utilisation optimale des produits dérivés du sang humain.

#### Recommandation de l'INESSS sur Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande l'ajout de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement du déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine lié aux génotypes PiZZ, PiZ (nul), Pi (nul)(nul), PiSZ, ou tout autre allèle entraînant un déficit, chez les patients adultes présentant un emphysème sur le plan clinique ET un taux en alpha1-antitrypsine ≤ 11 umol/L ET un VEMS de 25 à 80 %.

### **Précision sur la recommandation**

Considérant les assomptions de bioéquivalence entre les produits Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid, Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup>, le remboursement de Prolastin<sup>MC</sup>-C Liquid 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<sup>MC</sup>-C Liquid, Zemaira<sup>MC</sup> et Glassia<sup>MC</sup> 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<sup>MC</sup>-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'alpha<sub>1</sub>-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 alpha<sub>1</sub>-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.
- Barker A, Campos M, Brantly M, Stocks J, Sandhaus RA, Lee D, et al. Comparability of a liquid formulation of alpha1-proteinase inhibitor to prolastin-C: A double-blind, randomized, crossover pharmacokinetic and safety study in alpha1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Conference: American Thoracic Society International Conference, ATS* 2017;195(no pagination)
- 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.
- Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2(1):75-9.
- 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, 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.

