


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

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



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

Rédaction

Richard Bisailon
Christian Kouakou
Alexandre Paré
Rania Saidi

Collaboration


Annie Dubé

Coordination scientifique

Sara Beha
Joël Brabant

Direction

Sylvie Bouchard
Mélanie Caron



Le présent produit de connaissance a été présenté 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 scientifiques

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

Directrice adjointe

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D.

Directrice

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

Équipe de l'édition

Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
ISBN 978-2-550-94983-1 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2023

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Zemaira^{MC} – Déficit congénital en alpha₁-antitrypsine. Avis rédigé par Richard Bisailon, Christian Kouakou, Alexandre Paré et Rania Saidi. Québec, Qc : INESSS; 2023. 35 p.

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

Comité consultatif

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

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

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

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

Comité délibératif permanent – remboursement et accès

Présidente

D^{re} 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^{re} Danuta Balicki, hémato-oncologue

D^r 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^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Nathalie Daaboul, hémato-oncologue, Hôpital Charles Lemoyne, CISSSS de la Montérégie Centre, professeur adjoint de clinique, Université de Sherbrooke

M^{me} France Dumont, 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^r 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^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

D^r 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^{me} Maude Laberge, professeure agrégée, Faculté de médecine, Université Laval

M^e 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^{me} Miruna Minea-Burga, économiste

D^r 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^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Déclaration d'intérêts

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	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.....	2
2 MÉTHODOLOGIE	3
2.1 Démarche d'évaluation	3
2.1.1 Données issues de la littérature et du fabricant.....	3
2.1.2 Données issues du processus de consultation	3
2.2 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	3
3 DIMENSION POPULATIONNELLE.....	4
3.1 Déficit en alpha ₁ -antitrypsine.....	4
3.1.1 Description de la condition	4
3.1.2 Qualité de vie.....	4
3.1.3 Prise en charge.....	5
3.1.4 Perspective des experts.....	6
3.2 Besoin non comblé	7
4 DIMENSION CLINIQUE.....	8
4.1 Description du produit.....	8
4.2 Résultat de la recherche documentaire.....	8
4.3 Études retenues	8
4.3.1 Étude RAPID-RCT [Chapman <i>et al.</i> , 2015].....	8
4.3.2 Étude RAPID-OLE [McElvaney <i>et al.</i> , 2017]	11
4.3.3 Étude de bioéquivalence entre Zemaira ^{MC} et Prolastin ^{MC}	14
4.3.4 Innocuité du produit Zemaira ^{MC}	15
4.4 Autres considérations cliniques.....	16
4.4.1 Registre sur la mortalité	16
4.4.2 Position de la Société canadienne de thoracologie sur les différents AAT.....	17
5 DÉLIBÉRATION SUR LA VALEUR THÉRAPEUTIQUE DE ZEMAIRA ^{MC}	18
6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	21
6.1 Gestion des produits d'alpha ₁ -antitrypsine	21
6.2 Interruptions abruptes de traitement.....	21
6.3 Test compagnon.....	22
6.4 Autres considérations organisationnelles	22
7 DIMENSION ÉCONOMIQUE.....	24
7.1 Analyse d'efficience.....	24

7.1.1	Modèle économique utilisé	24
7.1.2	Intrants cliniques et économiques.....	25
7.1.3	Résultats.....	25
7.2	Analyse d'impact budgétaire	26
7.2.1	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	26
8	DIMENSION SOCIOCULTURELLE	28
8.1	Politique québécoise pour les maladies rares.....	28
8.2	Précédents (décisions antérieures, niveau d'usage du médicament au Québec).....	28
8.3	Position d'autres parties prenantes	28
9	DÉLIBÉRATION SUR L'ENSEMBLE DES DIMENSIONS	30
	RÉFÉRENCES.....	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Informations relatives à la demande d'évaluation du fabricant.....	1
Tableau 2	Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAPID-RCT	10
Tableau 3	Résultats d'efficacité tirés de l'étude RAPID-OLE.....	12
Tableau 4	Résultats principaux tirés de l'étude de bioéquivalence	15
Tableau 5	Sommaires des éléments d'innocuité des études de Zemaira ^{MC}	16
Tableau 6	Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique	18
Tableau 7	Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Zemaira ^{MC} à Prolastin ^{MC} -C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère.....	25
Tableau 8	Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public	27
Tableau 9	Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique	30

RÉSUMÉ

Mandat

À la demande du fabricant CSL Behring Canada inc., l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a procédé à l'évaluation du produit du système du sang Zemaira^{MC}, inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humain hautement purifié qui s'administre par voie intraveineuse. Au Canada, Zemaira^{MC} est indiqué pour le traitement d'entretien/de maintien chez les adultes présentant un déficit sévère en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (phénotypes (Z,Z), (Z, null), (null, null) ou (S, Z)) et une maladie pulmonaire cliniquement avérée. L'indication demandée pour cette évaluation est la suivante : pour le traitement d'entretien des adultes atteints d'un déficit grave en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase (par exemple, génotypes PiZZ, PiZ[nul], Pi[null, null], PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.

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

Démarche d'évaluation

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

Dimension populationnelle

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

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

Dimension clinique

L'évaluation de la valeur thérapeutique du produit Zemaira^{MC} est basée sur 1 essai contrôlé à répartition aléatoire (étude RAPID-RCT) et sa prolongation (RAPID-OLE) ainsi que sur 1 essai de bioéquivalence avec Prolastin^{MC}.

Efficacité

La quantification de la densité pulmonaire par tomодensitométrie est un paramètre de substitution jugé adéquat par les experts consultés pour évaluer la progression de l'emphysème, même si les corrélations avec les manifestations cliniques de l'emphysème sont faibles.

Dans l'étude RAPID-RCT, le traitement par Zemaira^{MC} a significativement ralenti la perte de densité pulmonaire mesurée à la capacité pulmonaire totale par rapport au groupe placebo chez les individus atteints de déficit en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase. Un ralentissement de la dégradation est aussi observé dans le groupe « départ différé » de la prolongation RAPID-OLE. Les résultats de la prolongation suggèrent aussi que l'effet du traitement peut se prolonger sur une période d'au moins 4 ans. 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 Zemaira^{MC} n'a pas démontré de bénéfices cliniques comparativement au placebo.

Le produit Zemaira^{MC} est considéré comme bioéquivalent à Prolastin^{MC} chez les individus atteints de déficit en inhibiteur de l'alpha₁-protéinase.

Innocuité

L'innocuité de Zemaira^{MC} observé dans l'étude RAPID-RCT est comparable à celle du placebo. De plus, aucun nouveau signal important d'innocuité n'a été observé au cours de la prolongation RAPID-OLE.

Dimension organisationnelle

Le remboursement de Prolastin^{MC}-C est présentement offert par la mesure du patient d'exception de la RAMQ et par 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. L'administration à domicile de Prolastin^{MC}-C n'est pas une pratique courante au Québec. Celle-ci se fait généralement en CLSC ou en clinique spécialisée.

Dimension économique

Analyse d'efficacité

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

Lorsque comparé à l'utilisation des meilleurs soins de soutien seuls, Zemaira^{MC}, en ajout à ceux-ci, n'est pas efficace. Le ratio coût-utilité incrémental a été estimé entre 335 000 \$ et 345 000 \$ par QALY. Une réduction du prix de 90 % ou 75 % doit être présumée pour atteindre des seuils d'efficacité de 50 000 \$ et 100 000 \$ par QALY, respectivement.

Analyse d'impact budgétaire

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

Dimension socioculturelle

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

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Zemaira^{MC} est reconnue pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.

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 les études RAPID semble justifié et les résultats, bien que de faible niveau de preuve, permettent d'accorder un bénéfice clinique à Zemaira^{MC};
 - 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 Zemaira^{MC} est jugé bioéquivalent au comparateur Prolastin^{MC}. L'ampleur et les intervalles de confiances des diminutions de perte de densité pulmonaire observées lors des études pivots respectives (RAPID et EXACTLE), bien qu'en comparaison naïve, rassurent certains membres sur la conclusion de bioéquivalence.
 - De l'avis des membres, le profil d'innocuité de Zemaira^{MC} est acceptable compte tenu des fréquences comparables d'événements indésirables entre les groupes des études RAPID.
 - Certains membres ont une préoccupation face au sous-diagnostic de la condition et à la prise en charge 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 Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.

Motifs de la position unanime

- Les membres reconnaissent la valeur thérapeutique de Zemaira^{MC} 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 Zemaira^{MC} soit [REDACTED] que Prolastin^{MC}-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficient par rapport aux meilleurs soins de soutien, et qu'une atténuation significative du fardeau économique, de l'ordre de 90 % ou 75 % 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 gestion publique 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 Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une alternative thérapeutique aux autres produits d'AAT inscrits à la *Liste des produits du système du sang* pour la population ciblée par l'indication.
- 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 Zemaira^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande l'ajout de Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.

Précision sur la recommandation

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

Précision pour les décideurs

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

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

- pour le traitement de l'emphysème, chez les adultes :

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

SUMMARY

Zemaira™ – Congenital alpha₁-antitrypsin deficiency

Mandate

At the request of the manufacturer, CSL Behring Canada Inc., the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) conducted an evaluation of the blood system product Zemaira™, a highly purified human alpha₁-proteinase inhibitor administered intravenously. In Canada, Zemaira™ is indicated for the maintenance treatment in adults with severe alpha₁-proteinase inhibitor deficiency (e.g. genotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), PiS Z) and clinical evidence of emphysema. The indication requested for this evaluation is as follows: for the maintenance treatment of adults with severe alpha₁-proteinase inhibitor deficiency (e.g., PiZZ, PiZ[null], Pi[null, null], PiSZ or other deficiency-causing alleles) and presenting clinical signs of emphysema.

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

Assessment Approach

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

Population Dimension

Alpha₁-proteinase inhibitor deficiency, or alpha₁-antitrypsin deficiency (DAAT), is a rare genetic condition with a variable presentation that can lead to severe pulmonary (emphysema, chronic bronchitis, and bronchiectasis) and hepatic symptoms, often with a slow progression. Due to the heterogeneous and often delayed clinical manifestations, 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 alpha₁-antitrypsin (AAT). Augmentation therapy aims to slow the progression of emphysema in individuals with DAAT. Currently, only Prolastin™-C is available in Quebec, and public reimbursement is possible only through the “mesure du patient d'exception.”

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

Clinical Dimension

Assessment of the therapeutic value of Zemaira™ is based on 1 randomized controlled trial (RAPID-RCT) and its extension (RAPID-OLE), as well as 1 bioequivalence trial with Prolastin™.

Efficacy

CT lung density quantification is a surrogate parameter deemed adequate by the experts consulted for evaluating emphysema progression, even if correlations with clinical manifestations of emphysema are weak.

In the RAPID-RCT study, treatment with Zemaira™ significantly slowed the loss of lung density at total lung capacity compared with the placebo group in individuals with alpha₁-proteinase inhibitor deficiency. Slower deterioration was also observed in the "delayed start" group of the RAPID-OLE extension. The results of the extension also suggest that the treatment effect can be maintained over a period of 4 years. Regarding effects on health-related quality of life, frequency of exacerbations and on respiratory function, Zemaira™ has not demonstrated any clinical benefit compared with a placebo.

Zemaira™ is considered bioequivalent to Prolastin™ in individuals with alpha₁-proteinase inhibitor deficiency.

Safety

The safety profile of Zemaira™ observed in the RAPID-RCT study is comparable to that of placebo. Moreover, no significant new safety findings were observed in the RAPID-OLE extension.

Organizational Dimension

Prolastin™-C is currently reimbursed 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. With this change in management, it would be prudent to avoid treatment interruptions and minimize the consequences that could arise. At the moment, home administration of Prolastin™-C is not common practice in Quebec. It is generally administered in CLSCs or specialized clinics.

Economic Dimension

Efficiency Analysis

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

When compared to the use of best supportive care alone, Zemaira™, in addition to best supportive care, is not cost-effective. The incremental cost-utility ratio has been estimated at between \$335,000 and \$345,000 per QALY. A price reduction of 90% or 75% must be adopted to reach efficiency thresholds of \$50,000 and \$100,000 per QALY, respectively.

Budget Impact Analysis

Should Zemaira™ 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 private drug insurance plans to continue their AAT inhibitor treatment through the public plan. This increase in the number of people covered by the public system (■■■ %) would translate into additional costs estimated at over \$8 million over 3 years.

Socio-Cultural Dimension

In 2022, Quebec adopted a policy aimed at optimizing access to quality 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
<p>The members of the “Comité délibératif permanent – Remboursement et accès” unanimously recognize the therapeutic value of Zemaira™ for the maintenance treatment of adults with severe alpha₁-antitrypsin deficiency (e.g., genotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ or other deficiency-causing alleles) and presenting clinical signs of emphysema.</p> <p>Reasons for the unanimous position</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Members recognize the important health needs 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 using clinical parameters considered beneficial to patients, such as lung function, quality of life or survival, within a randomized controlled study design. <p>Thus:</p>

- the lung density deterioration rate endpoint from the RAPID studies seems justified, and the results, although of low evidence level, allow a clinical benefit to be attributed to Zemaira™;
 - 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.
- Zemaira™ is considered bioequivalent to the comparator Prolastin™. The magnitude and confidence intervals of the decreases in lung density loss observed in the respective pivotal studies (RAPID and EXACTLE), albeit in a naïve comparison, reassure some members about the conclusion of bioequivalence.
 - In the opinion of the members, the safety profile of Zemaira™ is acceptable, given the comparable frequencies of adverse events between the groups in the RAPID 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 Zemaira™ be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the maintenance treatment of adults with severe alpha₁-antitrypsin deficiency (e.g., genotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ or other deficiency-causing alleles) and presenting clinical signs of emphysema.

Reasons for the unanimous position

- The members recognize the therapeutic value of Zemaira™ 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 Zemaira™ 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, in the order of 90% or 75% of the asking price, is required to make it an efficient option by 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 Zemaira™ 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 Zemaira™

In light of the information available, INESSS recommends that Zemaira™ be added to the *Liste des produits du système du sang du Québec* for the maintenance treatment of adults with severe alpha₁-antitrypsin deficiency (e.g., PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ or other deficiency-causing alleles) and presenting clinical signs of emphysema.

Recommendation Clarification

Considering the claims of bioequivalence between Prolastin™-C Liquid, Zemaira™ and Glassia™, reimbursement of Zemaira™ 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 alpha₁-antitrypsin on the *Liste des produits du système du sang* should be reserved for the following population:

- for the treatment of emphysema in adults:
 - with a clinical presentation of progressive lung disease;
 - and,
 - with FEV₁ between 25% and 80% of predicted value;
 - and,

- with demonstrated alpha₁-antitrypsin deficiency (plasma concentration \leq 11 μ 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 CSL Behring Canada inc. a déposé une demande d'évaluation à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le produit Zemaira^{MC} (inhibiteur de l'alpha₁-protéinase humaine). L'indication demandée à l'INESSS et les détails relatifs à la demande d'évaluation sont présentés dans le [tableau 1](#) ci-dessous.

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

Fabricant	CSL Behring Canada inc.
Marque de commerce	Zemaira ^{MC}
Dénomination commune	Inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase humaine
Forme pharmaceutique	Poudre lyophilisée et solvant pour solution injectable par voie I.V.
Teneur(s)	1000, 4000 et 5000 mg/flacon
Date d'émission de l'Avis de conformité par Santé Canada	Zemaira ^{MC} : délivré le 2016-09-21; Introduction de 2 formats : 2019-12-16 <input type="checkbox"/> Avec condition(s) <input checked="" type="checkbox"/> Sans condition
Indication reconnue par Santé Canada	Pour le traitement d'entretien/de maintien chez les adultes présentant un déficit sévère en inhibiteur de l'alpha ₁ -protéinase (phénotypes (Z, Z), (Z, null), (null, null) ou (S, Z)) et une maladie pulmonaire cliniquement avérée.
Indication demandée à l'INESSS	Pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha ₁ -antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ[null], Pi[null,null], PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.
Liste visée par la demande	<i>Liste des produits du système du sang du Québec</i>

1.2 Historique d'évaluation du produit par l'INESSS

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

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

1.3 Avis des agences réglementaires et de remboursement

Selon l'information repérée dans la littérature grise, Zemaira^{MC} est homologué aux États-Unis et en Europe. Le produit a également reçu un avis favorable de remboursement par l'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada et par la Haute Autorité de santé 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 également 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*).

Le fabricant a soumis une lettre de clinicien, une lettre de l'Association canadienne de thoracologie et une lettre de l'association de patients « Alpha-1 antitrypsin deficiency Canada » en appui aux données provenant des études cliniques. Le compte-rendu de ces lettres se trouve à l'Annexe F du document *Annexes complémentaires* et une synthèse narrative de ces communications a été réalisée et est présentée à la [section 8.3](#).

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 alpha₁-antitrypsine

3.1.1 Description de la condition

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

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

3.1.2 Qualité de vie

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

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

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

3.1.3 Prise en charge

Diagnostic

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

Traitements

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

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

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

3.1.4 Perspective des experts

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

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

3.2 Besoin non comblé

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

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

4 DIMENSION CLINIQUE

4.1 Description du produit

Zemaira^{MC} est une préparation pharmacologique constituée de l'inhibiteur de l'alpha₁-protéinase, aussi appelée alpha₁-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 Zemaira^{MC} sur une base régulière permettrait d'élever les niveaux plasmatiques de l'AAT et de prévenir la dégradation précoce de l'interstitium pulmonaire. Les caractéristiques principales du produit, incluant les processus de purification et d'inactivation des agents pathogènes, sont disponibles à l'Annexe E du document *Annexes complémentaires*.

4.2 Résultat de la recherche documentaire

Au total, 3 études repérées et soumises par le fabricant ont été retenues pour l'évaluation des bénéfices cliniques de Zemaira^{MC} dans la prise en charge du DAAT : l'étude RAPID-RCT, la prolongation RAPID-OLE et une étude de bioéquivalence [McElvaney *et al.*, 2017; Chapman *et al.*, 2015; Stocks *et al.*, 2006]. Des données provenant d'une étude rétrospective réalisée à partir du registre de patients du *National Heart Lung and Blood Institute* ont également été considérées [Group, 1998].

Certaines publications soumises par le fabricant n'ont pas été retenues puisque les analyses *post hoc* rapportées n'ont pas été jugées pertinentes pour cette évaluation [Greulich *et al.*, 2018; Tortorici *et al.*, 2017; Ma *et al.*, 2016].

4.3 Études retenues

4.3.1 Étude RAPID-RCT [Chapman *et al.*, 2015]

C'est un essai clinique de phase III/IV multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Il a pour but d'évaluer l'efficacité de Zemaira^{MC} par rapport au placebo sur la progression de l'emphysème pulmonaire. L'essai est réalisé sur 180 adultes atteints d'un déficit congénital en AAT, caractérisés par un niveau plasmatique d'AAT inférieur à 11 µM déterminés par néphélobimétrie et présentant un emphysème pulmonaire avec un VEMS compris entre 35 et 70 % de la valeur prédite. Les individus ayant préalablement reçu une greffe ou une chirurgie pulmonaire, avec un déficit sélectif en IgA, ayant consommé du tabac au cours des 6 mois précédents ou avec un historique d'allergie ou de réaction d'hypersensibilité aux produits dérivés du sang ou au mannitol étaient exclus de l'étude. Les participants étaient répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 stratifié par centre pour recevoir par perfusion intraveineuse une dose hebdomadaire de 60 mg/kg de Zemaira^{MC}, ou un placebo, sur une période de 24 mois. Certaines circonstances exceptionnelles, comme les vacances, justifiaient l'administration d'une dose hebdomadaire de 120 mg/kg afin de couvrir une période de 2 semaines. Les participants

ayant complété l'étude à double insu étaient invités à poursuivre le traitement Zemaira^{MC} dans l'étude RAPID-OLE d'une durée additionnelle de 24 mois.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude RAPID-RCT est la variation de la densité pulmonaire déterminée par tomодensitométrie sur une population en intention de traiter modifiée, qui comprend les individus randomisés ayant un scan valide à au moins 2 temps différents. La densité pulmonaire est mesurée à la capacité pulmonaire totale (CPT) et à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) combinées et est ajustée pour le volume physiologique selon la méthode du 15^e percentile (PD15) et la variation annuelle est estimée selon une analyse de la pente dans le temps. La densité pulmonaire mesurée à la CPT et à la CRF, individuellement, constituent des paramètres primaires de soutien. La variation de la capacité de marche au test de navette, la variation du résultat de la dimension « symptômes » du questionnaire St-Georges pour les troubles respiratoires (SGRQ) et le taux annuel d'exacerbations constituaient les paramètres secondaires clés. La comparaison statistique de la pente est réalisée à partir d'un modèle de régression linéaire mixte, composé d'effets fixes (CPT/CRF, pays, intervalle de temps depuis randomisation, intervention, interaction traitement-temps) et de coefficients aléatoires (patients, interaction patient-temps) avec un alpha bilatéral à 0,05 pour rejeter l'hypothèse nulle ($\text{pente}_{\text{placebo}} = \text{pente}_{\text{AAT}}$). Une analyse ANCOVA bilatérale composée de covariables fixes (pays, traitement, valeur de base) est réalisée pour estimer les différences au niveau des principaux paramètres secondaires.

L'étude RAPID-RCT est de bonne qualité méthodologique, mais comporte quelques limites. Aucune correction n'est réalisée pour les comparaisons multiples du paramètre principal, ce qui augmente le risque d'erreur de type 1. Mis à part une différence de 3,4 g/l de densité pulmonaire moyenne au niveau de base, les caractéristiques initiales des patients sont généralement similaires entre les groupes. Bien qu'il n'y ait pas de différence minimale cliniquement significative établie, le paramètre principal de substitution est adéquat dans la mesure où une évaluation basée sur des paramètres qui procurent des bénéfices aux patients comme la qualité de vie, les fonctions respiratoires ou la survie soulève des enjeux de faisabilité et des enjeux éthiques importants [Schluchter *et al.*, 2000; Dirksen *et al.*, 1999]. Par ailleurs, il est établi que la densité pulmonaire est sensible pour surveiller la progression de l'emphysème pulmonaire dans un contexte de recherche, en plus d'être corrélée, faiblement, mais significativement, avec certaines fonctions respiratoires, la qualité de vie et la survie [Dawkins *et al.*, 2003; Dowson *et al.*, 2001]. Le suivi de 2 ans est adéquat pour l'évaluation du paramètre principal et la taille des groupes est relativement importante compte tenu de la rareté de la condition.

Les principaux résultats d'efficacité après un suivi d'environ 2 ans sont présentés au [tableau 2](#) et indiquent que le traitement d'augmentation par Zemaira^{MC} ralentit la perte de densité pulmonaire par rapport au placebo lorsqu'elle est mesurée à la CPT et à la CRF en combinaison ainsi qu'à la CPT et à la CRF individuellement. Toutefois, ce ralentissement n'est statistiquement significatif que lorsque la densité est mesurée individuellement à la CPT, avec une différence annuelle de 0,74 g/l et une valeur p de 0,03. Puisque le résultat du paramètre CPT+CRF n'est pas significatif, toutes les

analyses subséquentes sont considérées comme exploratoires. Aucune différence entre les 2 groupes n'a été observée pour la variation de la distance au test de marche ni pour la variation du résultat de la dimension « symptômes » du SGRQ. Bien que le taux d'exacerbations soit numériquement plus élevé dans le groupe Zemaira^{MC}, la différence n'est pas statistiquement significative. Les résultats des tests de fonction respiratoire varient peu au sein de chaque groupe, mais une analyse *post hoc* révèle que la densité pulmonaire corrèle, bien que faiblement, avec le VEMS prédit (coefficient de corrélation de 0,31, valeur p < 0,001) et la capacité de diffusion (0,44, p < 0,001).

Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité de l'étude RAPID-RCT

Paramètre principal	Zemaira N = 92	Placebo N = 85	Différence (IC95%)	Valeur p
Variation annuelle de densité pulmonaire CPT+CRF*, g/l (ET)	-1,50 (0,22)	-2,12 (0,24)	0,62 (-0,02-1,26)	0,06
CPT*, g/L (ET)	-1,45 (0,23)	-2,19 (0,25)	0,74 (0,06-1,42)	0,03
CRF*, g/L (ET)	-1,54 (0,24)	-2,02 (0,26)	0,48 (-0,22-1,18)	0,18
Paramètres secondaires	n = 93	n = 87	Différence (IC95%) [†]	Valeur p
Variation totale de capacité de marche au test de navette, m (ET) ^{‡¶}	10,8 (139,8)	16,1 (101,6)	-13,09 (n.d.)	0,48
Variation totale du score SGRQ ^{‡¶} Symptômes, (ET)	-1,4 (16,7)	2,0 (20,1)	-1,11 (■)	0,67
Taux annuel d'exacerbations (IC95%)	1,70 (1,51-1,89)	1,42 (1,23-1,61)	1,26 (0,92, 1,74)**	■

Abréviations : CPT : capacité pulmonaire totale; CRF : capacité résiduelle fonctionnelle; ET : écart-type; g : Gramme; IC95% : intervalle de confiance à 95 %; L : Litre; m : Mètre; μM : Micromolaire; n.d. : non disponible; SGRQ : St-Georges Respiratory Questionnaire;

* Coefficient de régression linéaire aléatoire à effets mixtes estimé à partir de l'ajustement PD15 du volume physiologique et analyse de la pente

† Moyenne des moindres carrés estimée à partir d'un test ANCOVA bilatéral dans lequel le pays, le traitement et la valeur de base sont des covariables fixes.

‡ Variation entre le niveau de base et après 24 mois de traitement.

¶ Évalué par le *Incremental shuttle walk test* (ISWT)

|| Un résultat plus élevé est indicateur d'une détérioration de l'état


** Ratio estimé à partir d'une régression binomiale négative sur les taux d'exacerbations survenant dans les 24 premiers mois.

4.3.2 Étude RAPID-OLE [McElvaney *et al.*, 2017]

L'objectif de la prolongation RAPID-OLE est la collecte de données d'innocuité et d'efficacité à plus long terme du traitement d'augmentation à base de Zemaira^{MC}. À l'instar de RAPID-RCT, le paramètre principal d'évaluation est la variation de la densité pulmonaire déterminée par tomодensitométrie à la CPT (amendé) et ajustée selon la méthode PD15 sur la population en intention de traiter. La variation absolue et relative de densité pulmonaire entre différents intervalles de temps (niveau de base, 24 mois et 48 mois), la variation de la qualité de vie liée à la santé selon le SGRQ; la variation des tests de fonction respiratoire (VEMS prédit, VEMS, ratio VEMS/CVF), les exacerbations (fréquence, sévérité, survie sans exacerbation, durée), et l'innocuité constituent les principaux paramètres secondaires. Tous les participants de RAPID-OLE reçoivent Zemaira^{MC}; ceux qui le recevaient déjà dans RCT font partie du groupe « départ précoce », tandis que ceux qui recevaient un placebo font partie du groupe « départ différé ». La variation de la densité pulmonaire est obtenue à partir d'un modèle de régression linéaire mixte, et la différence du coefficient des pentes représente l'effet du traitement sur la densité pulmonaire. Les paramètres secondaires sont principalement analysés au moyen de modèles ANCOVA à effets fixes (pays, traitement, valeur de base) à partir des valeurs du mois 48 par rapport à celles de base.

Parmi les limites méthodologiques de la prolongation, on note qu'aucune hypothèse statistique n'a été définie *a priori*. Toutes les analyses sont considérées comme exploratoires. De plus, compte tenu du fait que la proportion de patients qui n'a pas complété l'étude RAPID-RCT est 2 fois plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe Zemaira^{MC}, un biais d'attrition est possible, ce qui peut mener à une surestimation de l'efficacité du traitement dans RAPID-OLE. Parmi les patients admissibles, un seul a renoncé à participer à la prolongation.

Tableau 3 Résultats d'efficacité tirés de l'étude RAPID-OLE

Paramètre principal	Départ précoce N = 75 [†]	Départ différé N = 64	Différence (IC95%)
Variation annuelle de densité pulmonaire* J1 au M24, g/L (et) M24 à M48, g/L (et)	-1,51 (0,25) -1,63 (0,27)	-2,26 (0,27) -1,26 (0,29)	0,75 (0,03, 1,47)[‡] -0,37 (-1,16, 0,42)
Paramètres secondaires			
Variation de densité pulmonaire moyenne du J1 au M48 [‡] Absolue, g/L (et) Relative, % (et)	-5,62 (0,62) -12,2 (1,48)	-6,28 (0,65) -15,0 (1,54)	0,67 (-1,09, 2,42) 2,77 (-1,37, 6,92)
Variation du score SGRQ moyen du J1 au M48 (ET) [‡] Symptômes Activité Impact Total	n=76 5,1 (20,9) 3,3 (15,8) 2,2 (17,6) 2,7 (15,2)	n=64 0,8 (18,7) 4,7 (14,7) 2,9 (15,3) 2,5 (12,8)	Symptômes : 
Variation de la fonction respiratoire du J1 au M48, % (et) [‡] VEMS VEMS prédit CVF Ratio VEMS/CVF	n=69 -13,3 (1,61) -11,8 (1,63) -9,48 (1,68) -2,66 (1,58)	n=58 à 59 -11,6 (1,75) -10,3 (1,77) -4,94 (1,85) -6,89 (1,72)	-1,73 (-6,32, 2,86) -1,53 (-6,17, 3,12) -4,54 (-9,40, 0,31) 4,23 (-0,29, 8,74)
Exacerbations entre M24 et M48 Taux annuel moyen (IC95%) Temps à la 1 ^{ère} , année (IC95%)	1,71 (1,49, 1,92) 0,41 (0,32, 0,69)	1,39 (1,18, 1,59) 0,60 (0,29, 0,84)	n.d.

Abréviations : CPT : Capacité pulmonaire totale; CVF : Capacité vitale forcée; et : Erreur type; ET : Écart-type; g : Gramme; IC95% : Intervalle de confiance à 95%; J : Jour; L : Litre; M : Mois; SGRQ : St Georges Respiratory Questionnaire; VEMS : Volume expiratoire maximal en une seconde;

* Coefficient de régression linéaire aléatoire mixte estimé à partir de l'ajustement PD15 du volume physiologique et analyse de la pente. Test unilatéral avec alpha = 0,025.

† Un patient exclu pour CT manquant

‡ Modèle ANCOVA à effets mixtes (pays, traitement, valeur de base = effet fixe); n < population ITT. Test bilatéral avec alpha = 0,05.

[‡] Valeur p = 0,021. Les autres différences ne sont pas statistiquement significatives.

Les résultats de l'étude de prolongation indiquent que l'administration de Zemaira^{MC} a permis au groupe « départ précoce » de maintenir la variation annuelle de densité pulmonaire observée dans l'étude RAPID-RCT tandis que le groupe « départ différé » a vu un ralentissement de la perte annuelle de densité pulmonaire, ce qui rend la différence initialement observée entre les 2 groupes non significative ([tableau 3](#)). La variation totale de densité pulmonaire entre le mois 48 et le niveau de base, plus importante dans le groupe « départ différé », suggère que Zemaira^{MC} n'a pas permis de combler l'écart creusé lors de l'étude RAPID-RCT et soutient la notion que la perte de tissu pulmonaire est irréversible. Les résultats de fonction respiratoire et de qualité de vie selon le SGRQ ne révèlent pas de différences importantes et statistiquement significatives, bien qu'une détérioration accrue de l'état lié à la dimension « symptômes »

soit observée dans le groupe « départ précoce ». Les taux d'exacerbations ont peu fluctué par rapport à ceux observés lors de RAPID-RCT.

Perspective des experts sur l'efficacité de Zemaira^{MC} dans les études RAPID

Les experts sont d'avis que la différence de densité pulmonaire entre les groupes au niveau de base ne semble pas très importante et que les effets d'une telle différence sur le profil clinique des patients ne sont pas bien établis. Les experts estiment que la cohorte de l'étude RAPID-RCT est représentative de la population qui recevrait le traitement d'augmentation au Québec.

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 RAPID est donc appropriée. Concernant la phase respiratoire pour la tomодensitométrie, les experts indiquent qu'il a depuis été établi que la mesure à la CPT était la plus stable. Les paramètres secondaires 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 Zemaira^{MC} apparaisse 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 insuffisant (suivi, taille de cohorte) pour évaluer l'effet de Zemaira^{MC} sur le VEMS, la qualité de vie ou la survie. Les experts soutiennent que les intervalles de confiance et la variation de la densité pulmonaire dans le temps illustrent davantage l'ampleur de la réponse positive au traitement d'augmentation que les valeurs P, y compris pour le paramètre [CPT+CRF] combiné. Bien que RAPID-OLE soit à devis ouvert, les experts jugent que les résultats sont cliniquement pertinents, particulièrement au niveau de la réponse du groupe « départ différé », laquelle suit la même tendance que le groupe Zemaira^{MC} de l'étude RAPID-RCT. Ce résultat ajoute une valeur aux résultats obtenus dans l'étude randomisée à double insu.

Selon les experts, il n'y a rien dans le mécanisme d'action du produit qui pourrait expliquer l'augmentation du taux d'exacerbations chez les patients qui reçoivent un traitement d'AAT plasmatique. Les exacerbations font partie de la maladie et un patient qui en a déjà subi va avoir tendance à en faire d'autres.

4.3.3 Étude de bioéquivalence entre Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC}

Il s'agit d'un essai clinique de phase III multicentrique à répartition aléatoire, partiellement croisé et à double insu. Il a pour but d'évaluer la bioéquivalence de Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC} sur la concentration plasmatique de l'AAT. L'essai est réalisé sur 43 adultes avec un diagnostic de DAAT, défini par une concentration plasmatique d'AAT inférieure à 11 µM, un génotype PiZZ, PiZ(null) ou Pi(null)(null), de l'emphysème pulmonaire démontré par tomodensitométrie et une autre indication de dégradation pulmonaire comme une radiographie thoracique ou des résultats anormaux de fonction respiratoire (VEMS inférieur ou égal à 80 % de la valeur prédite, déclin du VEMS d'au moins 35 mL par année). Les individus avec un déficit sélectif en IgA, consommateurs de tabac ou avec un historique de réactions allergiques aux produits dérivés du sang ou au mannitol étaient exclus de l'étude. Les participants étaient répartis aléatoirement selon un ratio 2:1 pour recevoir par perfusion intraveineuse une dose hebdomadaire de 60 mg/kg de Zemaira^{MC} ou de Prolastin^{MC} sur une période de 10 semaines. Le groupe Prolastin^{MC} était ensuite croisé en devis ouvert et tous les participants recevaient Zemaira^{MC} pendant 14 semaines additionnelles.

Le paramètre d'évaluation principal est la bioéquivalence telle que définie par la concentration plasmatique minimale moyenne (C_{min}) à l'état d'équilibre entre les semaines 7 à 11 de traitement sur la population *per protocol*. Le critère de bioéquivalence était satisfait si la différence entre l'intervention à l'étude et le groupe comparateur était inférieure ou égale à -3 µM et si l'administration hebdomadaire de Zemaira^{MC} entraînait une C_{min} supérieure au seuil historique de 11 µM. L'innocuité et la concentration d'AAT dans le liquide de l'épithélium pulmonaire des lobes inférieurs constituent les paramètres secondaires. La comparaison statistique des C_{min} est réalisée par tests t unilatéraux avec un alpha égal à 5 %. Si la borne inférieure d'un intervalle de confiance à 90 % (IC90%) de la différence entre les 2 produits est supérieure à -3 µM, la première hypothèse nulle est rejetée et la bioéquivalence est inférée. De même, si la borne inférieure d'un IC90% déterminé par un test t unilatéral réalisé sur le C_{min} de Zemaira^{MC} est supérieure à 11 µM, la seconde hypothèse nulle est rejetée.

La qualité méthodologique est adéquate et suit les recommandations alors émises par la FDA pour la reconnaissance de l'efficacité clinique de l'administration intraveineuse d'AAT.¹ Cependant, le seuil différentiel de 3 µM pour la concentration plasmatique de l'AAT ne semble pas appuyé par la littérature scientifique et des lignes directrices publiées par la FDA en 2001 recommandent plutôt l'analyse des paramètres d'aire sous la courbe et de concentration maximale dans la détermination de la bioéquivalence [CDER, 2001].

¹ *Transcript of proceedings – Blood products advisory committee 59th meeting*. Disponible au <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404123708/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3431t2.pdf>. (Consulté le 3 mars 2023).

Les principaux résultats de bioéquivalence sont présentés au [tableau 4](#). Pour les paramètres principaux, la quantification antigénique de Zemaira^{MC} et de Prolastin^{MC} a satisfait aux critères de bioéquivalence prédéfinis. Le paramètre secondaire appuie également la conclusion de bioéquivalence entre les 2 produits.

Tableau 4 Résultats principaux tirés de l'étude de bioéquivalence

Paramètre principal	Zemaira ^{MC} N = 29	Prolastin ^{MC} N = 14	Différence moyenne	Valeur P
C _{min} moyenne*, µM (ET) [IC90%]	17,67		-1,45 [-2,77, -0,13]	0,0722
Paramètre secondaire	N = 10	N = 5		
Variation C _{LEP} entre sem.11 et niveau de base, nM [IC90%]	1429 (798, 2061) [†]	982,0 (509, 1456) [†]	447,5 [-471,5–1366,4] [§]	0,4041

Abréviations : C_{LEP} : Concentration d'AAT dans le liquide épithélial pulmonaire ; C_{min} : creux plasmatique d'AAT; ET : Écart-type; IC90% : Intervalle de confiance à 90 %; n.d. : non disponible ; nM : nanomolaire ; sem. : semaine.

* C_{min} à l'état d'équilibre entre semaine 7 et 11 sur population, méthode antigénique. La bioéquivalence est inférée si la différence entre les groupes n'est pas supérieure à 3 mM.

[†] Différence intragroupe significative.

[§] ANOVA

Perspective des experts sur la bioéquivalence de Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC}

Les experts consultés s'en remettent aux exigences méthodologiques et à l'expertise d'évaluation des agences gouvernementales 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 Zemaira^{MC} et Prolastin^{MC}.

4.3.4 Innocuité du produit Zemaira^{MC}

Le profil d'effets indésirables (EI) apparaît relativement comparable entre Zemaira^{MC} et le placebo ou Prolastin^{MC} ([tableau 5](#)). Davantage d'EI menant à l'abandon sont rapportés dans le groupe placebo de l'étude RAPID-RCT. Les effets indésirables avec un lien de causalité ou de temporalité les plus fréquemment rapportés étaient les MPOC dans le groupe Zemaira^{MC} et les céphalées dans le groupe placebo, suivis des infections des voies respiratoires inférieures, de l'aggravation de la maladie et de la rhinopharyngite dans les deux groupes. Il n'y a pas eu de nouveaux signaux relatifs à l'innocuité rapportés durant la prolongation RAPID-OLE. Finalement, il n'y a pas eu d'immunogénicité induite par l'administration d'AAT, la fréquence de réaction d'hypersensibilité est faible dans les 2 groupes et la fréquence des nouvelles infections virales était comparable entre tous les groupes des 3 études.

Tableau 5 Sommaires des éléments d'innocuité des études de Zemaira^{MC}

Catégorie d'événements	RAPID-RCT		RAPID-OLE		Bioéquivalence [†]	
	Zemaira n=93	Placebo n=87	Départ précoce n=76	Départ différé n=64	Zemaira n=30	Prolastin n=14
Tous types, n (%)	92 (99)	86 (99)	76 (100)	62 (96,9)	27 (90)	14 (100)
Liés au produit, n (%)	21 (23)	21(24)	11 (14,5)	7 (10,9)	2 (7)	3 (21)
Graves, n (%)	28 (30)	28 (32)	28 (36,8)	23 (35,9)	■	■
Menant à l'abandon de l'étude, n (%)	1 (1)	4 (5)	1 (1,3)	1 (1,6)	0	1 (7)
Décès, n (%)	1 (1)	3 (3)	1 (1,3)	0	0	1 (7)
MPOC, n (%)	30 (32)	20 (23)	35 (46)	21 (33)	■	■
Céphalée, n (%)	37 (40)	33 (38)	15 (20)	13 (20)	■	■
Infection VRI, n (%)	18 (19)	17 (20)	11 (14)	9 (14)	■	■
Aggravation état, n (%)	20 (22)	14 (16)	16 (21)	11 (17)	■	■
Rhinopharyngite, n (%)	30 (32)	26 (30)	24 (32)	16 (25)	■	■

Abréviations : AAT : Alpha₁ antitrypsine; ■ : ■ VRI : Voies respiratoires inférieures.

† Phase à double insu.

Perspective des experts sur l'innocuité de Zemaira^{MC}

Les experts mentionnent que les enjeux principaux de ce type de produit concernent surtout l'administration et le risque d'infections, étant donné la nature sanguine du produit et la provenance des donneurs. En ce sens, les données des études et celles des registres soutiennent bien la perception que ce produit est très sécuritaire. Pour les autres éléments d'innocuité, les experts n'ont pas d'inquiétude particulière liée à l'utilisation du produit. La fréquence plus élevée d'EI de type MPOC chez les patients du groupe Zemaira^{MC} et du groupe « départ précoce » viendrait possiblement des exacerbations, dont l'origine est discutée plus haut. En somme, le profil d'innocuité apparaît adéquat.

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, 2020].

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

L'INESSS note également que dans une lettre² transmise à l'Agence des médicaments et des technologies de la santé du Canada au sujet de l'AAT Zemaira^{MC}, la Société canadienne de thoracologie a mentionné qu'en l'absence d'essais cliniques comparatifs, il n'y avait aucune raison de conclure qu'il existe des différences substantielles d'efficacité ou d'innocuité entre les diverses purifications d'un constituant normal du sang humain.

² CADTH Reimbursement Review –*Alpha₁-Proteinase Inhibitor (Human) (Zemaira)*. Disponible au : <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/ST0702-ZemairaCombined.pdf> (consulté le 16 mars 2023).

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

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

Tableau 6 Principaux constats et incertitudes – Dimensions populationnelle et clinique

Constats	Incertitudes
Dimension populationnelle	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le DAAT est une condition génétique rare à présentation variable qui peut entraîner des symptômes pulmonaires (emphysème, bronchite chronique et bronchectasie) et hépatiques sévères. La progression des symptômes est souvent lente et est associée à une surmortalité par rapport à la population générale. ▪ 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. ▪ Les traitements usuels tels que les inhalateurs et la réhabilitation pulmonaire visent l'atténuation des symptômes respiratoires. ▪ Le standard de soins ayant comme objectif de ralentir la progression de l'emphysème chez les individus atteints d'un DAAT est la thérapie d'augmentation, soit la perfusion hebdomadaire d'alpha1-antitrypsine plasmatique humaine. Seul le produit Prolastin^{MC}-C est présentement disponible, via la mesure du patient d'exception. ▪ Le besoin de santé chez les individus atteints de DAAT est jugé important. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En raison des manifestations cliniques hétérogènes et souvent tardives, de la découverte de nouveaux variants pathogéniques ainsi que des méthodes de séquençages utilisées au Québec, le DAAT est une maladie sous-diagnostiquée. La population totale pouvant bénéficier de la thérapie d'augmentation est donc probablement sous-estimée. ▪ 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. ▪ Bien que plusieurs sociétés savantes recommandent la thérapie d'augmentation dans le traitement du DAAT, certaines soutiennent que le niveau de preuve observé est en deçà des seuils attendus.

Constats	Incertitudes
Dimension clinique	
<p><u>Méthodologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les principaux résultats d'efficacité proviennent d'une étude de phase III/IV de 180 patients de bonne qualité méthodologique, selon l'outil ROB 2, et de sa prolongation. Peu de risques de biais ont été identifiés. ▪ La cohorte à l'étude est relativement grande considérant la rareté de la condition et est représentative des patients québécois susceptibles de recevoir la thérapie d'augmentation. ▪ La tomодensitométrie pulmonaire est un paramètre de substitution adéquat, considéré sensible, quantitatif, standardisé et représentatif de la progression de l'emphysème. La mesure à la capacité pulmonaire totale (CPT) est comme plus fiable que celle à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Le suivi de près de 2 ans pour l'essai randomisé est considéré comme suffisant pour l'appréciation du paramètre principal. <p><u>Résultats des études RAPID</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le traitement par l'AAT plasmatisée a significativement ralenti la perte de densité pulmonaire à la CPT par rapport au groupe placebo. Un ralentissement de la dégradation est aussi observé dans le groupe « départ différé » de la prolongation. ▪ Les résultats de la prolongation suggèrent que l'effet du traitement peut se prolonger dans le temps, sur une période d'au moins 4 ans. Selon les experts, ces résultats sont cliniquement significatifs, surtout lorsqu'extrapolés à long terme. ▪ Les données probantes ne permettent pas de détecter un bénéfice ou un préjudice du traitement en ce qui concerne les effets sur la qualité de vie liée à la santé ou les fonctions respiratoires. ▪ Selon les experts consultés, il n'y a pas de signaux dans les données d'innocuité qui laissent croire que le produit n'est pas sécuritaire. 	<p><u>Méthodologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Il n'y a pas de correction pour comparaisons multiples concernant les analyses du paramètre de densité pulmonaire (CPT, CRF, CPT+CRF). La combinaison CPT+CRF aurait été proposée par les agences réglementaires. ▪ La tomодensitométrie pulmonaire, utile pour surveiller 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 (MCID) utilisable. ▪ Le seuil du critère de bioéquivalence (3 µM) ne semble pas appuyé par la littérature scientifique et aurait été suggéré par la FDA. Ce même critère a ensuite été utilisé dans une étude comparant le produit Glassia^{MC} à Prolastin^{MC} [Sandhaus <i>et al.</i>, 2014]. <p><u>Résultats des études RAPID</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ À l'exception du ratio VEMS/VRE, aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les paramètres secondaires (capacité de marche, qualité de vie, exacerbations, spirométrie), et les résultats tendent à favoriser le placebo. Les différences sont considérées comme petites et l'étude randomisée n'a ni la puissance statistique ni la durée nécessaire pour évaluer adéquatement ces paramètres. ▪ La corrélation entre la perte de densité pulmonaire et le VEMS est faible, mais statistiquement significative. ▪ Le profil d'innocuité comporte certains événements indésirables (EI) dont la fréquence est numériquement plus élevée dans le groupe Zemaira^{MC}. Les experts estiment que ces EI font partie de la maladie et qu'il n'y a rien dans le mécanisme d'action du produit qui puisse expliquer ces différences.

Constats	Incertitudes
<p><u>Étude de bioéquivalence</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les données pharmacocinétiques suggèrent que l'administration du produit à la dose recommandée permet à la majorité des patients d'avoir des niveaux plasmatiques d'AAT au-dessus du seuil de 11 µM. Ces niveaux sont considérés bioéquivalents à ceux observés avec Prolastin^{MC} selon les critères prédéfinis. 	<p><u>Autres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sur la base de ces études, les effets de la thérapie d'augmentation sur la mortalité ou même la greffe de poumons sont incertains.

Délibération sur la valeur thérapeutique
<p>Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Zemaira^{MC} est reconnue pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.</p> <p>Motifs de la position unanime</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 : <ul style="list-style-type: none"> – le recours au paramètre du ralentissement de la perte de densité pulmonaire dans les études RAPID semble justifié et les résultats, bien que de faible niveau de preuve, permettent d'accorder un bénéfice clinique à Zemaira^{MC}; – 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. ▪ Le produit Zemaira^{MC} est jugé bioéquivalent au comparateur Prolastin^{MC}. L'ampleur et les intervalles de confiance des diminutions de perte de densité pulmonaire observées lors des études pivots respectives (RAPID et EXACTLE), bien qu'en comparaison naïve, rassurent certains membres sur la conclusion de bioéquivalence. ▪ De l'avis des membres, le profil d'innocuité de Zemaira^{MC} est acceptable compte tenu des fréquences comparables d'événements indésirables entre les groupes des études RAPID. ▪ Certains membres ont une préoccupation face au sous-diagnostic de la condition et à la prise en charge potentiellement sous-optimale d'une population moins sévèrement atteinte qui pourrait également bénéficier du traitement.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

6.1 Gestion des produits d'alpha₁-antitrypsine

Étant 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^{MC}-C doivent faire la transition vers une autre formulation d'AAT.

6.2 Interruptions abruptes de traitement

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

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

Perspective des experts

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

6.3 Test compagnon

Plusieurs analyses sont disponibles pour diagnostiquer le déficit en AAT, incluant : le niveau sérique plasmatique d'AAT, le génotypage des allèles S et Z et le séquençage du gène *SERPINA1* afin de détecter d'autres variants ou l'allèle *null*. À titre d'information, entre 12 000 et 18 000 analyses de l'AAT sérique (code 30065³) 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

Zemaira^{MC} est disponible sous forme lyophilisée. Selon les experts, les formulations reconstituées d'AAT pourraient 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.

³ Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale – Édition 2022-2023. Disponible au : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003378/?&txt=r%C3%A9pertoire%20qu%C3%A9bécois%20et%20syst%C3%A8me%20de%20mesure%20des%20proc%C3%A9dures%20de%20biologie%20m%C3%A9dicale&msss_valpub&date=DESC (consulté le 30 mars 2023).

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^{MC}-C via la mesure de patient d'exception, ce qu'ils jugent adéquat. Certains experts précisent qu'une mise à jour de ce guide est en cours.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Analyse d'efficience

7.1.1 Modèle économique utilisé

Afin d'évaluer l'efficience de Zemaira^{MC} 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 principal était d'évaluer les coûts et les bénéfices de Zemaira^{MC} (en ajout aux meilleurs soins de soutien) comparativement aux meilleurs soins de soutien. Elle se base sur un modèle de Markov à 5 états de santé (emphysème modéré, emphysème sévère, emphysème très sévère, 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^{MC}-C, en ajout aux meilleurs soins de soutien. Par conséquent, aucun patient éligible à un traitement par inhibiteur d'AAT n'est actuellement traité par les meilleurs soins de soutien seuls. Ainsi, le seul comparateur retenu dans l'analyse principale est Prolastin^{MC}-C.

Comme présenté en dimension clinique, l'efficacité et l'innocuité de Zemaira^{MC} sont jugées comparables à celles de son comparateur Prolastin^{MC}-C, considérant l'hypothèse de bioéquivalence sur la base de la comparaison des paramètres pharmacocinétiques des produits. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts a été privilégiée par l'INESSS afin d'évaluer l'efficience de Zemaira^{MC} comparativement à Prolastin^{MC}-C, selon la perspective du système de soins de santé publique 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. Il demeure plausible que les pertes soient plus importantes avec Prolastin^{MC}-C en raison de la disponibilité d'une teneur comparativement à 3 pour son comparateur dans un contexte d'ajustement des doses au poids du patient.

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 d'information, l'efficience de Zemaira^{MC} 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 (1 g). Ce coût est inférieur à celui de Prolastin^{MC}-C, qui est de 432,40 \$ par fiole de 50 mL (1 g). Les posologies sont tirées des monographies officielles des produits.

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

7.1.3 Résultats

Tableau 7 Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Zemaira^{MC} à Prolastin^{MC}-C pour la thérapie d'augmentation chez les adultes présentant un DAAT sévère

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

Signes et abréviations : MSS : meilleurs soins de soutien, Δ : variation.

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

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

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

Par rapport à l'utilisation des meilleurs soins de soutien seuls, l'efficacité de Zemaira^{MC} 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 335 000 \$ et 345 000 \$ 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'exclusion des exacerbations du modèle, car selon les experts consultés, le traitement ne devrait pas avoir d'effet sur celles-ci,
- les coûts de transplantation de poumons, afin de mieux refléter le contexte québécois,

- et l'ajout d'un âge maximal de 65 ans pour avoir accès à une transplantation de poumons sur la base de la pratique clinique actuelle au Québec selon les experts consultés.

Dans cette deuxième analyse contre les meilleurs soins de soutien, une réduction de prix de 90 % ou 75 % 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 Zemaira^{MC} 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 Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec*, une augmentation du nombre de patients projetés est attendue en raison des patients utilisant actuellement Prolastin^{MC}-C à travers le régime privé d'assurance-médicaments qui poursuivraient leur traitement par inhibiteur d'AAT à travers le régime public (achats de produits sanguins par les établissements et approvisionnés par Héma-Québec). Ainsi, en tenant compte de la tendance des demandes de remboursement pour Prolastin^{MC}-C effectuées lors des 5 dernières années avec la mesure du patient d'exception selon les statistiques de facturation de la RAMQ, ainsi que du transfert des patients actuellement couverts par le régime privé vers le régime public, le nombre de patients projetés pour les 3 prochaines années a été estimé et est présenté dans le tableau suivant.

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

Tableau 8 Impact budgétaire dû au transfert potentiel des patients du régime privé à celui public

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

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

En considérant qu'environ ■ % des patients utilisant Prolastin^{MC}-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 8](#)). 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 2022⁴ 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 de Prolastin^{MC}-C par la mesure du patient d'exception pour le traitement du déficit en alpha₁-antitrypsine, peuvent entraîner des pressions pour la reconnaissance de la valeur de cette intervention par l'INESSS.

8.3 Position d'autres parties prenantes

Le fabricant CSL Behring a joint à sa soumission une lettre de clinicien, une lettre de la Canadian Thoracic Society (Société canadienne de thoracologie) et une lettre de l'association « Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Canada ». Les argumentaires avancés dans ces lettres soutiennent l'inscription du produit Zemaira^{MC} sur la *Liste des produits du système du sang du Québec*. Une synthèse narrative de ces lettres est présentée ci-dessous.

Lettre de clinicien

L'étude RAPID-RCT confirme l'efficacité de la thérapie d'augmentation dans la réduction de la perte du parenchyme pulmonaire. La thérapie est à visée préventive afin de retarder la nécessité d'une transplantation pulmonaire ou le décès et est réservée à des patients chez qui le traitement est optimisé. Le maintien de l'accès à la thérapie, en ligne avec les recommandations canadiennes et internationales, est important et rassurant

⁴ 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).

pour les patients québécois et l'exemple du retrait de l'accès en l'Irlande est cité [McElvaney *et al.*, 2020]. Finalement, la disponibilité de plusieurs produits d'AAT permettrait idéalement d'en réduire les coûts et d'éviter les ruptures de services.

Lettre de la Société canadienne de thoracologie (SCT)

La SCT recommande l'ajustement des interventions basé sur le fardeau des symptômes et la fréquence des exacerbations. Elle supporte la thérapie d'augmentation chez les « non-fumeurs ou ex-fumeurs avec MPOC (VEMS de 25 % à 80 % de la valeur prédite) attribuable à l'emphysème et un déficit en AAT documenté ($\leq 11 \mu\text{mol/L}$), et qui reçoivent des thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques optimales ». L'étude RAPID montre l'efficacité de Zemaira^{MC} chez les patients avec un DAAT sévère dans le ralentissement de la perte de densité pulmonaire comparativement au placebo et précise que la quantification de la densité du parenchyme pulmonaire est un indicateur bien documenté associé à la perte de la structure alvéolaire. Elle ajoute qu'en absence d'étude clinique comparative, il n'y a aucune raison de croire à des différences substantielles en matière d'efficacité et d'innocuité entre les différentes préparations d'AAT plasmatique humaine. La SCT considère l'introduction de Zemaira^{MC} bénéfique pour les patients atteints d'un DAAT pour 1) favoriser la compétition entre les produits; 2) réduire le risque de pénurie pouvant affecter la disponibilité des AAT plasmatiques; 3) réduire les disparités interprovinciales.

Lettre de l'association Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Canada

Les principaux éléments de discussions ont été collectés par le moyen de sondages, et d'entrevues. Tous les répondants ont indiqué que la condition affectait leurs capacités physiques; une majorité a rapporté un effet sur leur santé mentale, leur participation aux activités sociales et leur capacité à travailler. Les participants ont indiqué utiliser plusieurs inhalateurs pour gérer les symptômes respiratoires et disent craindre les exacerbations, qui nécessitent parfois une hospitalisation. La greffe de poumons est une option pour les patients chez lesquels les fonctions pulmonaires se sont gravement détériorées.

Concernant le traitement d'augmentation, la majorité des répondants déplorent l'accès présentement difficile ou limité au Canada et au Québec et rapportent des délais de plusieurs mois pour l'initiation ou le renouvellement du traitement. Ces délais peuvent entraîner une interruption de traitement, générant peur et anxiété chez les utilisateurs, et pendant laquelle les capacités pulmonaires sont irrémédiablement perdues. Un stress financier important incombe également aux individus atteints de DAAT lorsque le traitement n'est pas remboursé. Les attentes des patients envers le traitement portent sur un meilleur accès, une amélioration de la qualité de vie et de la longévité, une meilleure santé mentale ainsi qu'une réduction de l'anxiété. Les patients jugent que le coût de gestion des symptômes, des tests répétés et de la gestion des exacerbations est comparable à celui du traitement d'augmentation. Certains ont exprimé le désir de s'autoadministrer le produit à domicile.

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 9 Principaux constats et incertitudes – Dimensions organisationnelle et économique

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

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

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

Délibération sur l'ensemble des dimensions
<p>Les membres du Comité délibératif permanent – Remboursement et accès sont unanimement d'avis d'ajouter Zemaira^{MC} à la <i>Liste des produits du système du sang du Québec</i> pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.</p> <p>Motifs de la position unanime</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les membres reconnaissent la valeur thérapeutique de Zemaira^{MC} 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 Zemaira^{MC} soit ■ que Prolastin^{MC}-C au prix soumis par le fabricant, aucun de ces AAT n'est efficace par rapport aux meilleurs soins de soutien, et qu'une atténuation significative du fardeau économique, de l'ordre de 90 % ou 75 % 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 gestion publique 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 Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* représente une alternative thérapeutique aux autres produits d'AAT inscrits à la *Liste des produits du système du sang* pour la population ciblée par l'indication.
- 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 Zemaira^{MC}

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande l'ajout de Zemaira^{MC} à la *Liste des produits du système du sang du Québec* pour le traitement d'entretien des adultes atteints du déficit grave en alpha₁-antitrypsine (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou autres allèles causant un déficit) et présentant des signes cliniques d'emphysème.

Précision sur la recommandation

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

Précision pour les décideurs

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

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

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

RÉFÉRENCES

- Anzueto A. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Associated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Family Perspective. *COPD* 2015;12(4):462-7.
- Attaway A, Majumdar U, Sandhaus RA, Nowacki AS, Stoller JK. An analysis of the degree of concordance among international guidelines regarding alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of Copd* 2019;14:2089-101.
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry – statistical approaches to establishing bioequivalence. 2001. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/70958/download>.
- Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9991):360-8.
- 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.
- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003;58(12):1020-6.
- Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1468-72.
- Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001;17(6):1097-104.
- 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.
- Greulich T, Chlumsky J, Wencker M, Vit O, Fries M, Chung T, et al. Safety of biweekly $\alpha(1)$ -antitrypsin treatment in the RAPID programme. *Eur Respir J* 2018;52(5)
- Group A--ADRS. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):49-59.
- 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.
- Ma S, Lin YY, Cantor JO, Chapman KR, Sandhaus RA, Fries M, et al. The Effect of Alpha-1 Proteinase Inhibitor on Biomarkers of Elastin Degradation in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: An Analysis of the RAPID/RAPID Extension Trials. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016;4(1):34-44.

- 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 NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet Respiratory Medicine* 2017;5(1):51-60.
- 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 alpha₁-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal* 2017;50(5):11.
- Miravittles M, Herepath M, Priyendu A, Sharma S, Vilchez T, Vit O, et al. Disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: systematic and structured literature reviews. *Eur Respir Rev* 2022;31(163)
- Mobeen F, Edgar RG, Pye A, Stockley RA, Turner AM. Relationship between Depression and Anxiety, Health Status and Lung Function in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *COPD* 2021;18(6):621-9.
- Rahaghi FF, Monk R, Ramakrishnan V, Beiko T, Strange C. Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy Improves Survival in Severely Deficient Patients with Predicted FEV1 Between 10% and 60%: A Retrospective Analysis of the NHLBI Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:3193-9.
- Rangaraju M et Turner AM. Why is Disease Penetration so Variable in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency? The Contribution of Environmental Factors. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020;7(3):280-9.
- Sandhaus RA, Stocks J, Rouhani FN, Brantly M, Strauss P. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *Copd: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;11(1):17-25.
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases* 2016;3(3):668-82.

- Schluchter MD, Stoller JK, Barker AF, Buist AS, Crystal RG, Donohue JF, et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):796-801.
- Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD* 2006;3(1):17-23.
- 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.
- Tortorici MA, Rogers JA, Vit O, Bexon M, Sandhaus RA, Burdon J, et al. Quantitative disease progression model of α -1 proteinase inhibitor therapy on computed tomography lung density in patients with α -1 antitrypsin deficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(11):2386-97.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

