

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>- protéinase (humain) (Zemaira)

**Indication** : Dans le traitement d'entretien du déficit grave en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase, par exemple les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) et PiSZ, chez l'adulte qui présente des signes cliniques d'emphysème.

**Promoteur** : CSL Behring Canada

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

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

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

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

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

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

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

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

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

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

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

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

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Zemaira?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Zemaira dans le traitement du déficit grave en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase (IA<sub>1</sub>-P), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Zemaira ne doit être remboursé que chez les patients atteints d'un déficit grave en IA<sub>1</sub>-P, par exemple les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ, qui présentent des signes cliniques d'emphysème et sont non-fumeurs depuis au moins six mois.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Zemaira ne doit être remboursé que s'il est prescrit par un pneumologue, et si son coût est réduit.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes d'un essai clinique révèlent qu'après 24 mois de traitement, les patients recevant Zemaira montrent un ralentissement du déclin de la densité pulmonaire comparativement à ceux qui reçoivent le placebo, ce qui donne à penser que le traitement par Zemaira pourrait ralentir la destruction sous-jacente du tissu pulmonaire.
- Zemaira répondrait à certains besoins importants aux yeux des patients, car il pourrait ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez l'adulte présentant un déficit grave en IA<sub>1</sub>-P.
- Selon les prix courants accessibles au public, Zemaira n'est pas considéré comme une option rentable chez la population indiquée à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement au traitement de référence actuel et nécessiterait une réduction de prix d'au moins 93 % pour assurer sa rentabilité à ce seuil.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, l'impact budgétaire sur trois ans serait de 165 249 851 \$ selon le point de vue de la Société canadienne du sang.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le déficit grave en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase?

Le patient atteint d'un déficit en IA<sub>1</sub>-P ne produit pas assez de cet inhibiteur, une protéine qui contribue à protéger les poumons contre l'inflammation, ce qui peut provoquer des lésions pulmonaires évolutives et de l'emphysème. En général, la progression de la maladie pulmonaire chez le patient présentant un tel déficit est graduelle. De façon générale, on considère que la prévalence du génotype associé au déficit en IA<sub>1</sub>-P se situe autour de 1 personne sur 5 000, mais la présence combinée du génotype et de signes cliniques d'emphysème est rare.

### Besoins non comblés en contexte de déficit grave en inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase

Un besoin est à combler en matière de traitement qui freine ou ralentit le déclin de la fonction pulmonaire.

### Combien coûte Zemaira?

Le traitement par Zemaira devrait coûter annuellement environ 101 748 \$ par patient.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'IA<sub>1</sub>-P (humain) (Zemaira) dans le traitement d'entretien du déficit grave en IA<sub>1</sub>-P, par exemple les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ, chez l'adulte qui présente des signes cliniques d'emphysème, sous réserve des conditions énumérées au [tableau 1](#).

## Justification

Dans un essai clinique randomisé mené à double insu chez des adultes présentant un déficit en IA<sub>1</sub>-P, de l'emphysème et un déclin de la fonction pulmonaire (l'essai RAPID), Zemaira est associé à un ralentissement du déclin de la densité pulmonaire après 24 mois de traitement par rapport au placebo lorsque les tomographies sont obtenus en inspiration complète (0,74 g/l; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,06 à 1,42; valeur de P unilatérale = 0,017). Ce résultat signifie que le traitement par Zemaira pourrait ralentir la destruction sous-jacente du tissu pulmonaire telle qu'elle est révélée à la tomographie. Les observations des patients obtenues dans le cadre de cet examen expriment clairement le besoin d'un traitement modificateur de la maladie qui pourrait freiner ou ralentir le déclin de la fonction pulmonaire chez les adultes présentant un déficit grave en IA<sub>1</sub>-P.

L'ACMTS n'a pas pu dériver une estimation du scénario de référence économique étant donné les limites de l'information clinique et du modèle du promoteur. Elle a réalisé une analyse exploratoire pour examiner des aspects de l'incertitude du modèle. D'après le prix indiqué par le promoteur pour Zemaira et les prix accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de Zemaira combiné au traitement de référence est de 664 549 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au traitement de référence seul. Ainsi, Zemaira n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ dans le traitement du déficit grave en inhibiteur de l'IA<sub>1</sub>-P. Une réduction du prix d'au moins 93 % est nécessaire pour que le médicament soit considéré comme rentable.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Zemaira n'est remboursé que chez les adultes atteints d'un déficit grave en IA <sub>1</sub> -P, par exemple les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ, présentant des signes cliniques d'emphysème.	Dans l'essai RAPID, le traitement par Zemaira montre un effet important chez les adultes (de 18 à 65 ans) présentant un déficit en IA <sub>1</sub> -P, de l'emphysème et un VEMS de 35 % à 70 %.	<p>Les cliniciens experts indiquent que le déficit grave en IA<sub>1</sub>-P est confirmé par une concentration sérique faible d'IA<sub>1</sub>-P et des signes de MPOC révélés par spirométrie ou d'emphysème révélés par tomographie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le déficit en IA<sub>1</sub>-P se définit par une concentration sérique d'IA<sub>1</sub>-P inférieure à 11 µM/l ou inférieure à 80 mg/dl avant le début du traitement.</li> <li>Les patients présentant une concentration sérique d'IA<sub>1</sub>-P inférieure à 11 µM/l doivent subir un génotypage pour établir la présence des génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ ou d'autres variants rares considérés comme équivalents.</li> </ul>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
		<ul style="list-style-type: none"> <li>L'emphysème d'importance clinique n'est pas défini par la présence d'emphysème à la tomographie densitométrique seulement, bien que les évaluations de la densité pulmonaire jouent un rôle de plus en plus important. L'emphysème d'importance physiologique est établi généralement par les analyses habituelles de la fonction pulmonaire. La Société canadienne de thoracologie suggère l'obstruction comme critère (rapport VEMS/CVF inférieur à 0,70 et VEMS inférieur à 80 % de la valeur prévue).</li> </ul>
2. Le patient est non-fumeur depuis au moins six mois.	Dans l'essai RAPID, Zemaira montre un bénéfice thérapeutique chez les patients qui étaient non-fumeurs depuis au moins six mois avant le début de l'essai.	—
<b>Arrêt</b>		
3. Le remboursement de Zemaira prend fin chez le patient qui subit une greffe de poumon.	Aucune donnée probante ne montre que Zemaira procure un bénéfice clinique après avoir subi une greffe de poumon.	—
<b>Prescription</b>		
4. Le patient est suivi par un pneumologue.	Il est important de poser un diagnostic précis et d'assurer le suivi du patient atteint d'un déficit grave en IA <sub>1</sub> -P, par exemple les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) et PiSZ, et présentant des signes cliniques d'emphysème pour veiller à ce que Zemaira soit prescrit aux patients chez lesquels il est le plus approprié.	Des consultations virtuelles pourraient être jugées acceptables afin d'assurer un accès équitable à Zemaira dans les collectivités où il n'y a pas de pneumologues.
<b>Prix</b>		
5. Une réduction du prix.	Étant donné les données probantes cliniques, le rapport coût/efficacité de Zemaira est éminemment incertain.  L'ACMTS a entrepris une analyse de réduction de prix reposant sur une analyse exploratoire. Selon cette analyse, une réduction de prix d'au moins 93 % est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
6. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, on s'attend à ce que l'impact budgétaire de Zemaira soit supérieur à 40 millions de dollars la troisième année, pour un total sur trois ans de 165 249 851 \$ du point de vue de la SCS.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CVF = capacité vitale forcée; IA<sub>1</sub>-P = inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SCS = Société canadienne du sang; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

## Points de discussion

- Zemaira est associé à un ralentissement du critère d'évaluation principal validé correspondant au déclin de la densité pulmonaire après 24 mois de traitement comparativement au placebo. Ce résultat montre que le traitement par Zemaira pourrait préserver le tissu pulmonaire chez les patients atteints d'un déficit grave en IA<sub>1</sub>-P; toutefois, on ignore à quel point le ralentissement du déclin de la densité pulmonaire constaté dans l'essai RAPID entraîne une amélioration des symptômes des patients et de l'effet qui en découle sur la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Bien que la fonction pulmonaire évaluée par la spirométrie soit utilisée dans la pratique clinique pour suivre la progression de la maladie, les cliniciens experts consultés par l'ACMTS font remarquer que son utilisation résulte de l'habitude et de l'accessibilité plutôt que de sa précision à prédire les résultats cliniques à venir du déficit en IA<sub>1</sub>-P. Par conséquent, le déclin de la densité pulmonaire est vraisemblablement un indicateur de substitution approprié pour évaluer la progression de la maladie.
- Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre Zemaira et le placebo pour ce qui est des critères d'évaluation cliniques de l'essai RAPID, comme les symptômes et la fonction, la fonction pulmonaire, l'exacerbation et la greffe du poumon ainsi que les données relatives à la survie. Cela pourrait être attribuable à la petite taille de l'échantillon, à la durée relativement courte de l'essai et à la lente progression de la maladie.
- On reconnaît que la présence combinée du génotype associé au déficit en IA<sub>1</sub>-P et de signes cliniques d'emphysème est rare, et la progression graduelle de la maladie pulmonaire est prise en considération par le CCEPP dans l'évaluation de l'incertitude des données probantes disponibles.
- Le modèle économique du promoteur montre une incertitude clinique et selon l'analyse du promoteur, Zemaira entraîne un gain de survie de 7,74 ans, alors qu'on ne constate aucun bénéfice de survie sur la base des essais cliniques. Étant donné le coût du médicament, une réduction de prix minimale de 93 % serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.
- Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP que dans certains cas rares, une modification posologique qui consiste à passer de 60 mg/kg une fois par semaine à 120 mg/kg une fois toutes les deux semaines pourrait s'avérer nécessaire pour compenser les oublis de doses. Le remboursement de Zemaira ne devrait pas être associé à une limite posologique.

## Contexte

Le déficit en IA<sub>1</sub>-P, appelé également déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine (DAAT), est un trouble génétique dont la prévalence du génotype associé au déficit en IA<sub>1</sub>-P se situe généralement autour de 1 personne sur 5 000. Il se caractérise par une faible concentration sérique d'IA<sub>1</sub>-P, une sérine antiprotéase produite dans le foie, mais dont le rôle physiologique le plus important semble être de protéger le parenchyme pulmonaire contre les élastases endogènes libérées par les neutrophiles. Un déficit en IA<sub>1</sub>-P endogène peut exposer la personne qui en est atteinte à une perte progressive de tissu pulmonaire tout au long de sa vie et la prédisposer à une apparition précoce d'emphysème. Toutefois, son expression clinique varie, et ce ne sont pas toutes les personnes atteintes de ce déficit qui manifesteront la maladie. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS dans le cadre de cet examen indiquent que la présence combinée du génotype associé au déficit en IA<sub>1</sub>-P et de signes cliniques d'emphysème est rare. Comme dans les cas de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) qui ne sont pas liés à ce déficit, les patients peuvent manifester de l'essoufflement, de la toux, une respiration sifflante, une diminution de la tolérance à l'effort et des exacerbations importantes.

Habituellement, la progression de la maladie pulmonaire chez le patient présentant un déficit en IA<sub>1</sub>-P est graduelle. En général, un diagnostic précis tarde à être posé et les patients sont souvent traités comme s'ils étaient atteints d'asthme ou d'une MPOC non alpha, ou on ne perçoit chez eux aucun trouble pulmonaire important. Un diagnostic approprié est obtenu par l'intermédiaire de tests génétiques de confirmation des génotypes. Le déficit grave en IA<sub>1</sub>-P comprend, sans s'y limiter, les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) et PiSZ. L'impossibilité de diagnostiquer rapidement le déficit en IA<sub>1</sub>-P peut empêcher l'instauration des traitements appropriés, et ce retard peut entraîner une aggravation des symptômes et une détérioration de l'état fonctionnel, de même qu'une diminution de l'espérance de vie.

L'IA<sub>1</sub>-P (humain) (Zemaira) est une préparation lyophilisée d'IA<sub>1</sub>-P humain hautement purifié. Provenant de pools de plasma humain, il est administré une fois par semaine par voie intraveineuse à la dose recommandée de 60 mg/kg de poids corporel. Zemaira est approuvé par Santé Canada dans le traitement d'entretien du déficit grave en IA<sub>1</sub>-P, chez l'adulte qui présente des signes cliniques d'emphysème. Le déficit grave en IA<sub>1</sub>-P comprend, sans s'y limiter, les génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) et PiSZ. Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire, par exemple la diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) théorique, le déclin de la capacité de diffusion, la réduction de la capacité de marche ou l'augmentation du nombre d'exacerbations, évalués par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de ce déficit.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un essai clinique randomisé mené à double insu contre placebo chez des personnes présentant un déficit en IA<sub>1</sub>-P, de l'emphysème et une diminution de la fonction pulmonaire;

- les points de vue des patients, recueillis par un groupe de défense des intérêts des patients : Alpha-1 Canada;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement du déficit en IA<sub>1</sub>-P;
- les observations d'un groupe de cliniciens : Société canadienne de thoracologie;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations de patients

Dans le cadre de cet examen, les observations des patients ont été transmises par Alpha-1 Canada. Il s'agit d'un organisme national, sans but lucratif, engagé à faire valoir les intérêts des Canadiens touchés par le DAAT et à renseigner et à soutenir les patients, les aidants et les professionnels de la santé. Les observations recueillies proviennent de deux groupes de discussion virtuels menés en mars 2021, de deux entrevues téléphoniques semi-dirigées tenues en juin 2021, de trois sondages en ligne menés entre avril 2021 et mai 2021 et d'un sondage d'une seule question envoyé par courriel en mai 2021 à des pneumologues pratiquant au Canada. Au total, 143 répondants (45 patients atteints du DAAT recevant un traitement substitutif, 53 patients non traités, 16 aidants et 29 pneumologues pratiquant au Canada) et deux familles aux prises avec le DAAT font partie des observations des patients.

Les répondants indiquent que la manifestation physique du DAAT influe sur de nombreux aspects de leur vie, dont le travail, les relations, les activités extraprofessionnelles, les tâches quotidiennes et la santé mentale en général. Dans les régions où l'accès au traitement n'est pas financé par les fonds publics, les patients soupèsent les mesures qu'ils sont prêts à prendre pour avoir accès au traitement, telles que continuer à travailler après l'âge de la retraite pour être admissible à l'assurance privée, déménager dans une province qui offre une couverture pour avoir accès au traitement ou participer à des essais cliniques. Les patients mentionnent tout particulièrement les coûts engendrés pour le système de soins de santé lorsqu'ils ne peuvent pas avoir accès au traitement, qu'il s'agisse des coûts liés aux inhalateurs pour soulager les symptômes du DAAT, aux analyses fréquentes de la fonction pulmonaire, aux hospitalisations durant les exacerbations et aux greffes de poumon. L'autre difficulté importante à laquelle les patients atteints d'un DAAT doivent faire face est la nécessité de démontrer la présence d'une détérioration de la fonction pulmonaire avant de devenir admissible au traitement substitutif. Bon nombre d'entre eux trouvent que le temps perdu à attendre de devenir admissible leur fait subir davantage de lésions aux poumons, compromettant ainsi leur qualité de vie.

Lorsque les patients atteints d'un DAAT suivent un traitement substitutif, ils sont en mesure de stabiliser leur fonction pulmonaire. Les patients perçoivent cette stabilisation comme étant le critère d'évaluation le plus important de l'efficacité du traitement, car elle est associée à leur capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne et de participer pleinement à la vie de leur collectivité en compagnie de leur famille. Les patients atteints d'un DAAT estiment qu'aucun désavantage ne vaut la peine d'être mentionné comparativement à la possibilité du traitement substitutif d'améliorer leur qualité de vie et leur longévité.



## Observations de cliniciens

### *Cliniciens experts consultés par l'ACMTS*

À l'heure actuelle, un besoin est à combler étant donné qu'aucun autre traitement substitutif que celui par l'IA<sub>1</sub>-P ne peut prévenir la perte de tissu pulmonaire. Le traitement substitutif par l'IA<sub>1</sub>-P est offert actuellement au Canada surtout par l'intermédiaire d'assureurs privés et de programmes d'accès exceptionnel. Ce traitement est jugé modificateur de la maladie et constituerait un traitement de première intention chez tout patient présentant de l'emphysème et un déficit en IA<sub>1</sub>-P, et serait ajouté au traitement de référence contre la MPOC. Comme ce médicament est utilisé pour prévenir la progression rapide de l'emphysème, il n'existe aucun paramètre d'évaluation précis pour évaluer la réponse au traitement, car aucun autre facteur ne serait utilisé comme règle d'arrêt du traitement que celui des événements indésirables (EI) graves. Puisque le traitement substitutif vise à freiner ou à ralentir l'évolution des lésions tissulaires, on s'attend à ce que l'état de certains patients continue de se détériorer malgré le traitement. Toutefois, il est fort probable que l'état de ces patients se détériorerait encore davantage sans le traitement substitutif par l'IA<sub>1</sub>-P, limitant ainsi l'utilité d'utiliser la fonction pulmonaire ou le nombre d'exacerbations pour évaluer la réponse au traitement dans ce cas précis.

### *Groupes de cliniciens*

Un groupe de cliniciens, la Société canadienne de thoracologie, a fourni des observations qui concordent avec celles des cliniciens experts consultés par l'ACMTS. Les déclarations de la Société canadienne de thoracologie reconnaissent l'incidence significative du traitement substitutif et son rôle potentiel dans l'utilisation clinique.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour Zemaira :

- amorçage du traitement;
- poursuite ou renouvellement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- généralisabilité des populations de l'essai aux populations plus vastes des provinces et territoires;
- prestation de soins.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Amorce du traitement</b>	
Les analyses de laboratoire pour vérifier la concentration sérique d'IA <sub>1</sub> -P sont-elles accessibles dans toutes les provinces?	Le CCEPP et les cliniciens experts confirment que ces analyses de laboratoire sont facilement accessibles dans toutes les provinces.
Les tests génétiques de confirmation des génotypes tels que PiZZ, PiZ(null) ou Pi(null)(null) sont-ils nécessaires pour confirmer l'admissibilité au traitement? Ces tests sont-ils accessibles dans toutes les provinces?	<p>Le CCEPP et les cliniciens experts estiment que les tests génétiques sont nécessaires pour confirmer les génotypes, qu'ils devraient être effectués systématiquement et que la technologie est facilement accessible.</p> <p>Ils s'entendent également pour dire que les tests génétiques sont accessibles dans la plupart des provinces, mais que dans certaines d'entre elles, comme l'Alberta, on continue de recourir à la méthode désuète de l'électrophorèse des protéines sériques pour déterminer, indirectement, le génotype probable. Le génotypage par frottis buccal est facilement accessible à l'initiative de Grifols, la seule entreprise qui, à l'heure actuelle, commercialise le traitement substitutif au Canada. Les tests sont effectués à Biocerna, un laboratoire établi au Maryland.</p>
Qu'est-ce qui définit le « traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal »? Est-ce utile qu'il figure dans les critères d'admissibilité au traitement?	<p>Le CCEPP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel le « traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal » contre le déficit en IA<sub>1</sub>-P est le même que celui contre la MPOC. Parfois, certaines interventions, comme la réadaptation pulmonaire, peuvent être difficilement accessibles à tous les patients.</p> <p>Les cliniciens experts font également remarquer au CCEPP qu'il serait très difficile de mettre en application la définition du « traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal ». Une prescription par un pneumologue serait la meilleure façon de mettre en application l'exigence du traitement optimal avant d'amorcer celui par un IA<sub>1</sub>-P. Par conséquent, il ne serait pas nécessaire d'assurer le suivi d'un traitement de rechange.</p> <p>Le CCEPP partage également l'avis des cliniciens experts selon lequel le seul critère acceptable est d'exiger que les patients soient traités par un pneumologue et qu'ils soient non-fumeurs depuis au moins six mois au moment où ils commencent leur traitement par l'IA<sub>1</sub>-P (humain).</p>
Si un patient obtient une confirmation par test génétique évoquant la présence d'un DAAT grave, mais sans lésions pulmonaires pour l'instant, devrait-il être admissible au traitement par Zemaira ou devrait-il montrer des signes cliniques d'emphysème avant d'être admissible?	<p>Le CCEPP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que ce ne sont pas tous les patients qui développent un emphysème d'importance clinique malgré la présence d'un DAAT grave. Il est également important de stipuler qu'un emphysème d'importance clinique doit être présent avant d'amorcer le traitement par l'IA<sub>1</sub>-P (humain). L'emphysème d'importance clinique n'est pas défini par la présence d'emphysème évaluée par tomодensitométrie, mais plutôt par un emphysème d'importance physiologique déterminé par les analyses habituelles de la fonction pulmonaire. L'un des critères suggérés par la Société canadienne de thoracologie est l'obstruction (VEMS/CVF inférieur à 0,70) et un VEMS inférieur à 80 % de la valeur prévue.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Les fumeurs devraient-ils être admissibles au traitement par l'IA <sub>1</sub> -P?	À l'instar des cliniciens experts, le CCEPP est d'avis que la désaccoutumance au tabac fait partie intégrante du traitement. Aucune donnée probante ne montre que Zemaira fonctionnerait en présence de tabagisme.
Si un patient atteint d'un DAAT grave subit une greffe de poumon, combien de temps doit-il attendre avant d'être admissible au traitement par l'IA <sub>1</sub> -P? Ce type de patients devrait-il être admissible au traitement?	Le CCEPP convient avec les cliniciens experts qu'il n'existe aucune donnée qui réponde à cette question. Aucune étude n'a été réalisée sur le traitement substitutif administré après une greffe de poumon. Selon les cliniciens experts, la pratique actuelle est de ne pas administrer un traitement substitutif après la greffe de poumon, car un échec de greffe ou un décès par d'autres causes est susceptible de survenir avant le décès attribuable à la progression de la maladie pulmonaire dans le poumon greffé.
Dans l'essai RAPID, environ 90 % des patients présentent le génotype PIZZ. Les patients présentant d'autres génotypes devraient-ils être admissibles au traitement par l'IA <sub>1</sub> -P? Le bénéfice clinique pour les patients présentant d'autres génotypes (si confirmés) serait-il semblable à celui constaté chez les patients présentant le génotype PIZZ?	Le CCEPP, à l'instar des cliniciens experts, juge qu'il manque de données chez les patients présentant le génotype SZ ou MZ et que Zemaira devrait être offert aux patients présentant un génotype null ou le génotype ZZ ou SZ avec signes de maladie pulmonaire ainsi qu'à ceux présentant des génotypes de variants rares équivalents avec signes de maladie pulmonaire.
Le remboursement de Zemaira devrait-il s'appliquer à tous les génotypes ou se limiter à certains d'entre eux?	Le CCEPP et les cliniciens experts sont d'avis que le remboursement de Zemaira devrait se limiter aux génotypes SZ, ZZ et null, de même qu'à certains variants rares considérés comme équivalents.
Si un patient en cours de traitement par Prolastin-C doit passer à Zemaira, devra-t-il répondre aux critères d'admissibilité à ce traitement ou y deviendra-t-il admissible par défaut?	Le CCEPP partage l'avis des cliniciens experts selon lequel les critères de remboursement devraient être les mêmes pour Zemaira et Prolastin-C. Les patients devraient devenir admissibles à Zemaira par défaut.
Existe-t-il des données probantes qui confirment qu'un déclin lent de la densité pulmonaire se traduit par de meilleurs résultats cliniques?	Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP qu'il n'existe aucune donnée clinique directe; toutefois, des données reposant sur l'extrapolation d'études observationnelles montrent que le traitement substitutif diminue la mortalité. En outre, on constate une corrélation entre la préservation de la densité pulmonaire et le maintien des résultats des analyses de la fonction pulmonaire effectuées par spirométrie (dans la phase de prolongation en mode ouvert de l'essai RAPID).
À quelle fréquence les patients devraient-ils être suivis avant d'être autorisés à poursuivre le traitement?	Le CCEPP convient avec les cliniciens experts que le suivi devrait être effectué tous les 6 à 12 mois; toutefois, une fois que le traitement est commencé, il n'y a pas lieu de l'arrêter, sauf en cas de problèmes liés à la perfusion ou à une allergie, ou si le patient subit une greffe de poumon.
Vous attendez-vous à ce que tous les patients traités par Prolastin-C passent à Zemaira une fois qu'il sera offert?	Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP qu'ils s'attendent à ce que beaucoup de patients et de médecins ne changent pas le traitement substitutif déjà amorcé. Le CCEPP et les cliniciens experts sont d'accord sur le fait qu'aucun essai comparatif direct ne semble montrer la supériorité d'une préparation de substitution par rapport à une autre.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
<p>Le critère d'évaluation principal de l'essai RAPID et de sa phase de prolongation est le déclin de la densité pulmonaire mesuré par tomodynamométrie. En tenant compte de la lente progression du DAAT, le promoteur laisse entendre que la tomodynamométrie est le seul critère d'évaluation principal possible pouvant être évalué dans un essai et qui est acceptable par les organismes de réglementation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La tomodynamométrie est-elle un critère d'évaluation clinique d'importance?</li> <li>• Quelle devrait être la fréquence des examens de tomodynamométrie?</li> <li>• Les patients des régions rurales seraient-ils en mesure d'avoir accès à la tomodynamométrie pour assurer la surveillance de la réponse thérapeutique?</li> <li>• D'autres évaluations ou examens sont-ils nécessaires pour surveiller l'efficacité et l'innocuité thérapeutiques?</li> </ul>	<p>Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP que la plausibilité biologique de la tomodynamométrie comme critère d'évaluation approprié est bonne et que l'examen de tomodynamométrie est important dans ce contexte. Bien que la MPOC liée au tabac soit courante, de nombreux pneumologues savent que l'apparence des poumons à la tomodynamométrie n'est pas utile chez de nombreux patients atteints d'une MPOC dont l'obstruction est attribuable à d'autres mécanismes pathologiques et qui ne présente pas d'emphysème important. Le DAAT est unique en ce sens qu'il se manifeste par un emphysème relativement homogène. La densité pulmonaire constitue donc un critère d'évaluation utile.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent qu'une fois que le traitement est commencé, il n'est pas nécessaire de répéter les examens de tomodynamométrie, car ils servent à poser le diagnostic d'emphysème et non à suivre la progression clinique.</p> <p>Un examen de tomodynamométrie initial devrait être accessible à tous les Canadiens atteints d'une maladie pulmonaire d'importance clinique.</p> <p>Les cliniciens experts indiquent au CCEPP qu'ils ne croient pas qu'il soit nécessaire d'effectuer des examens de suivi, car le traitement vise à prévenir ou à retarder la perte de tissu pulmonaire.</p>
<p>Les critères de renouvellement de Zemaira devraient-ils être semblables à ceux de Prolastin-C?</p>	<p>Le CCEPP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les critères de renouvellement de Zemaira devraient être semblables à ceux de Prolastin-C.</p>
<p>Comment définissez-vous la perte de réponse ou l'absence de bénéfice clinique?</p>	<p>Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP que la perte de réponse ou l'absence de bénéfice clinique n'existe pas comme telle. Les patients seront suivis en clinique en se soumettant à une évaluation périodique des symptômes et de la fonction pulmonaire. Un échec de traitement correspondrait à une perte accélérée de la fonction pulmonaire. Toutefois, cela n'entraînerait pas l'abandon du traitement substitutif. Ce résultat inciterait la plupart des cliniciens à rechercher les facteurs qui expliquent ce déclin rapide.</p>
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Les critères d'arrêt du traitement par Zemaira devraient-ils être semblables à ceux du traitement par Prolastin-C?</p>	<p>Le CCEPP et les cliniciens experts s'accordent pour dire que les critères d'arrêt du traitement par Zemaira peuvent être semblables à ceux du traitement par Prolastin-C; toutefois, les cliniciens experts indiquent qu'ils ne connaissent aucun critère d'arrêt raisonnable sauf peut-être l'intolérance ou l'allergie grave au traitement ou la greffe de poumon. Ils notent également que plusieurs années peuvent s'écouler avant de voir les effets du traitement et qu'une fois que le traitement est commencé, il ne devrait pas être arrêté.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prescription</b>	
Vous attendez-vous à ce que des cliniciens fassent passer la dose d'IA <sub>1</sub> -P à 120 mg/kg ou augmentent la fréquence d'administration de la dose de 60 mg/kg? Est-il nécessaire d'imposer une limite sur la dose et la fréquence d'administration?	Le CCEPP, à l'instar des cliniciens experts, estime que dans de rares cas, il pourrait y avoir une augmentation de la dose, mais seulement pour compenser les oublis de doses, comme une administration de 120 mg/kg toutes les deux semaines.
La durée de la perfusion pour la dose de 60 mg/kg de poids corporel est de 15 minutes. Les patients peuvent-ils s'administrer le médicament à domicile? Une formation est-elle nécessaire?	Les cliniciens experts indiquent au CCEPP que les exigences relatives à la perfusion à domicile semblent hors de portée de la plupart des gens. Bien que l'autoadministration soit possible moyennant une formation appropriée, elle est peu pratiquée au Canada.
Y a-t-il des préoccupations concernant l'accès aux spécialistes et les besoins en matière d'analyses de laboratoire pour le suivi thérapeutique pharmacologique?	Les cliniciens experts indiquent au CCEPP qu'il n'y a aucune préoccupation concernant l'accès aux spécialistes et les besoins en matière d'analyses de laboratoire pour le suivi thérapeutique pharmacologique. Les échantillons de sang peuvent être prélevés n'importe où, et il est désormais possible d'avoir recours à la télésanté de n'importe où. Le patient devrait être suivi par un pneumologue.
Les critères relatifs à la prescription de Zemaira devraient-ils être semblables à ceux relatifs à la prescription de Prolastin-C?	Le CCEPP et les cliniciens experts estiment que les critères relatifs à la prescription de Zemaira devraient être les mêmes que ceux relatifs à la prescription de Prolastin-C.
<b>Généralisabilité</b>	
Si des patients devaient passer de Prolastin-C à Zemaira, quelle devrait être la durée de la parenthèse thérapeutique avant de passer à Zemaira?	À l'instar des cliniciens experts, le CCEPP estime qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer une parenthèse thérapeutique. Zemaira serait administré au moment de la prochaine dose prévue de Prolastin-C.
<b>Prestation de soins</b>	
Zemaira peut être conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (de 2 °C à 25 °C). Il ne doit pas être congelé. Il doit être administré dans les trois heures suivant sa reconstitution.  Le matériel accessoire lié à la perfusion serait-il fourni par un programme de soutien aux patients ou devrait-on s'attendre à ce qu'il provienne des services transfusionnels des hôpitaux?	Les cliniciens experts indiquent au CCEPP que le matériel accessoire lié à la perfusion devrait être fourni par le programme de soutien aux patients. Le promoteur confirme qu'il serait fourni par l'intermédiaire du programme de soutien aux patients.  Le promoteur et les cliniciens experts mentionnent qu'il est peu probable que Zemaira soit administré en milieu hospitalier, ces programmes de soutien ne joueraient aucun rôle dans ces milieux. Comme il s'agit d'un traitement à long terme sans indications claires en situation de soins de courte durée, même les omissions de doses en cours d'hospitalisation seraient acceptables.
Y a-t-il des préoccupations concernant l'apparition d'anticorps contre l'IA <sub>1</sub> -P et leur prise en charge?	Les cliniciens experts indiquent au CCEPP qu'il n'y a aucune préoccupation concernant l'apparition d'anticorps contre l'IA <sub>1</sub> -P et leur prise en charge.
Zemaira réduirait-il le recours à d'autres traitements concomitants nécessaires à la prise en charge de la MPOC ou de l'emphysème?	Les cliniciens experts font remarquer au CCEPP qu'il ne devrait pas y avoir de changements en ce qui concerne le recours à d'autres traitements concomitants nécessaires à la prise en charge de la maladie pulmonaire. Toutefois, ce médicament devrait retarder l'utilisation d'interventions couteuses, comme l'oxygénothérapie à domicile et la greffe à long terme, bien qu'aucune donnée probante clinique ne vienne appuyer cet énoncé.

CCEPP = Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques; CVF = capacité vitale forcée; DAAT = déficit en alpha<sub>1</sub>-antitrypsine; IA<sub>1</sub>-P = inhibiteur de l'alpha<sub>1</sub>-protéinase; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

La revue systématique porte sur un essai clinique randomisé à double insu commandité par le promoteur et publié. L'essai RAPID (n = 180) évalue la supériorité de Zemaira par rapport au placebo pour ce qui est de la progression de l'emphysème chez des patients atteints d'un déficit en IA<sub>1</sub>-P et présentant de l'emphysème et une fonction pulmonaire réduite. La progression de la maladie est évaluée par le déclin de la densité pulmonaire, mesuré par tomodynamométrie. Zemaira est administré à raison de 60 mg/kg par perfusion intraveineuse une fois par semaine pendant 24 mois.

L'âge moyen des patients de cet essai est de 53 ans. Tous les patients sont de race blanche. Le VEMS moyen est de 47 % de la valeur prévue. La durée moyenne de la maladie est de cinq à six ans. La majorité des patients présentaient des antécédents médicaux avant le début de l'essai, de même qu'une affection concomitante, et prenaient d'autres médicaments en même temps.

#### Efficacité

Zemaira est associé à un ralentissement du déclin de la densité pulmonaire après 24 mois de traitement comparativement au placebo chez les personnes atteintes d'un déficit en IA<sub>1</sub>-P qui présentent de l'emphysème et une fonction pulmonaire réduite lorsque les tomodynamogrammes sont obtenus en inspiration complète (0,74 g/l; IC à 95 % de 0,06 à 1,42; valeur de P unilatérale = 0,017). Les mesures de la densité pulmonaire par tomodynamométrie sont validées comme critère d'évaluation clinique principal dans le devis des essais cliniques pour le suivi de la progression de l'emphysème dans les cas de DAAT. Selon les observations des patients, la stabilisation de la fonction pulmonaire est perçue comme étant le critère d'évaluation le plus important de l'efficacité du traitement, car elle est associée à la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne. Toutefois, la densité pulmonaire n'est pas utilisée dans la pratique clinique pour évaluer la progression de la maladie; par conséquent, on ignore à quel point le ralentissement du déclin de la densité pulmonaire constaté dans l'essai RAPID entraîne une meilleure qualité de vie. En outre, l'interprétation des résultats est influencée par le fait qu'on ne sait pas avec certitude à quel moment précis de la phase de l'inspiration la mesure devait être prise lors de l'analyse primaire. Les résultats utilisant des mesures prises à d'autres moments de la phase d'inspiration montrent également un déclin de la densité pulmonaire plus lent avec le traitement actif qu'avec le placebo sur une période de 24 mois, mais l'ampleur des différences entre les groupes est moindre et n'atteint pas la signification statistique. D'un point de vue statistique, il s'agit d'une limite importante, d'autant plus que l'analyse n'a pas été ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples. Toutefois, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la façon la plus fiable de mesurer la densité pulmonaire est en inspiration complète, qui correspond à la capacité pulmonaire totale. Lorsqu'ils sont remplis d'air, la proportion des poumons qui est visible sur le tomodynamogramme est plus importante; par conséquent, la mesure obtenue est jugée plus fiable.

D'autres critères d'évaluation cliniques importants, comme les exacerbations, les symptômes et la fonction sont rapportés en tant que critères d'évaluation secondaires; toutefois, les différences entre les groupes concernant ces critères d'évaluation n'atteignent pas la signification statistique, sauf dans le cas du VEMS et de la CVF, où la différence entre les

traitements concernant la variation en pourcentage du début de l'essai (jour 1) au 24<sup>e</sup> mois du rapport VEMS/CVF pour les valeurs observées révèle une variation de 4,24 % (IC à 95 % de -8,04 à -0,45; P = 0,029) à l'avantage du placebo lorsqu'on le compare à Zemaira; toutefois, les résultats du rapport VEMS/CVF doivent être interprétés avec prudence en raison du risque d'un taux d'erreur de type I amplifié.

### Innocuité

Presque tous les patients des deux groupes de traitement ont connu au moins un EI; toutefois, l'abandon pour cause d'EI est faible, ce qui laisse entendre que le profil d'innocuité pourrait être jugé acceptable. Des EI liés au système respiratoire sont souvent signalés et, dans certains cas, leur nombre est plus élevé dans le groupe de Zemaira que dans celui du placebo; toutefois, il pourrait s'agir d'une fluctuation aléatoire attribuable à la petite taille de l'échantillon. Des EI graves sont souvent signalés, et leur fréquence est semblable entre les groupes de traitement. Aucun cas grave d'hypersensibilité n'est survenu au cours de l'essai. Un patient du groupe de Zemaira est décédé au cours de l'essai des suites d'une insuffisance respiratoire. Dans le groupe du placebo, trois patients sont décédés au cours de l'essai des suites d'une sepsie, d'une pneumonie et d'un cancer du sein métastatique.

### Évaluation critique

Bien que l'on puisse considérer l'essai RAPID comme étant rigoureux sur le plan méthodologique, l'interprétation des résultats est influencée par la petite taille de l'échantillon et le fait qu'on ne sait pas avec certitude à quel moment précis de la phase de l'inspiration la mesure devait être prise lors de l'analyse primaire. D'un point de vue statistique, il s'agit d'une limite importante, d'autant plus que l'analyse n'a pas été ajustée pour tenir compte des comparaisons multiples. Toutefois, selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la façon la plus fiable de mesurer la densité pulmonaire est en inspiration complète, qui correspond à la capacité pulmonaire totale, soit là où la signification statistique est atteinte. Il apparaît que la population de l'essai ressemble à celle des patients vus dans la pratique clinique par les cliniciens experts consultés par l'ACMTS; toutefois, en raison de limites comme la petite taille des échantillons, l'efficacité réelle de Zemaira chez les patients au Canada peut être différente de celle constatée dans l'essai. La solidité des données probantes est affaiblie par l'absence de données comparatives à long terme sur l'efficacité et l'innocuité, et l'absence d'essais qui comparent les critères d'évaluation cliniques de Zemaira avec ceux de l'autre traitement actif offert.

### Autres données probantes pertinentes

D'autres données probantes pertinentes sont prises en considération pour combler les lacunes importantes dans les données probantes présentées. Une phase de prolongation à long terme en mode ouvert de l'essai RAPID, RAPID-OLE (n = 140), a permis de recueillir des données à long terme sur l'innocuité et l'efficacité de Zemaira concernant la progression de l'emphysème chez des personnes atteintes d'un déficit en IA<sub>1</sub>-P, présentant de l'emphysème et ayant terminé le traitement de deux ans et la période d'observation de l'essai RAPID. Malgré les limites associées au devis ouvert et non comparatif de l'essai, les résultats semblent indiquer que l'efficacité de Zemaira est maintenue à long terme.

D'après un essai de non-infériorité sur l'efficacité biochimique, l'essai 2002 (n = 44), Zemaira est considéré comme n'étant pas inférieur à Prolastin tout au long d'une phase à l'insu de dix semaines reposant sur les concentrations sériques minimales moyennes d'IA<sub>1</sub>-P à l'état

d'équilibre chez des adultes ayant reçu un diagnostic de déficit en IA<sub>1</sub>-P et présentant des signes cliniques d'emphysème.

Une analyse de survie évalue l'efficacité de l'IA<sub>1</sub>-P combiné au traitement de référence (États-Unis) comparativement à celle du traitement de référence seul (Grande-Bretagne) pour ce qui est des critères d'évaluation de la survie et de la greffe de poumon chez des adultes atteints d'un déficit en IA<sub>1</sub>-P et présentant des signes de maladie pulmonaire. Selon les résultats, le traitement par l'IA<sub>1</sub>-P est associé à des bénéfices en ce qui a trait à la survie et au temps écoulé avant de subir une greffe de poumon; toutefois, les limites inhérentes au devis de l'essai effectué à partir de bases de données et aux différences entre les groupes, surtout en ce qui concerne la population de patients dans les deux groupes de traitement, influent grandement sur le degré de confiance des données probantes.

## Données probantes économiques

**Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Adultes atteints d'un déficit grave en IA <sub>1</sub> -P et présentant des signes cliniques d'emphysème
Traitement	Inhibiteur de l'alpha <sub>1</sub> -protéinase (Zemaira) en combinaison avec le traitement de référence
Prix indiqué	Zemaira, flacon de 1 000 mg : 390,00 \$ Zemaira, flacon de 4 000 mg : 1 560,00 \$ Zemaira, flacon de 5 000 mg : 1 950,00 \$
Cout du traitement	Le cout annuel de Zemaira est de 101 748 \$, en fonction d'un poids corporel moyen de 76 kg (conformément à l'essai RAPID)
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de référence : comprend les traitements généralement prescrits contre l'emphysème et la MPOC : bêta<sub>2</sub>-agonistes à longue et à courte durée d'action, antimuscariniques à longue durée d'action, corticostéroïdes en inhalation, anticholinergiques à courte durée d'action, bronchodilatateurs (xanthines), inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4</li> <li>Prolastin-C en combinaison avec le traitement de référence</li> </ul>
Perspectives	<ul style="list-style-type: none"> <li>Société canadienne du sang</li> <li>Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics</li> </ul>
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (50 ans)
Principales sources de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diverses sources publiées sont utilisées pour définir les valeurs de départ et les vitesses de progression de l'emphysème, mesurées par le VEMS.</li> <li>L'efficacité du traitement substitutif par rapport à la progression de l'emphysème repose sur une métaanalyse d'essais réalisée par Chapman et coll. (2009).</li> <li>Les bénéfices du traitement substitutif sur le plan de la mortalité sont calculés à l'aide de modèles paramétriques de données Kaplan-Meier numérisées provenant d'une étude rétrospective réalisée par Ellis et coll. (2019).</li> </ul>



Aspect	Description
<b>Principales limites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bien que l'essai RAPID et sa phase de prolongation soient les seuls essais cliniques inclus dans la demande du promoteur, la plupart des paramètres du modèle, dont la survie, la progression de la maladie, les probabilités de transition, le nombre d'exacerbations et les utilités liées aux états de santé, proviennent d'autres sources publiées.</li> <li>• Le besoin de ces sources supplémentaires d'information s'est fait sentir, car les essais cliniques ne prennent pas en considération l'évolution de l'état de santé des patients, et il a fallu établir des relations entre le VEMS et cet état. Il y a beaucoup d'hétérogénéité entre ces publications supplémentaires, et l'incertitude qui y est associée est énorme.             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Les données relatives à la survie sont teintées d'un biais favorable au traitement substitutif, et les populations incluses dans les essais utilisés pour définir la progression de la maladie ne sont pas représentatives de la population de l'essai RAPID.</li> <li>◦ L'extrapolation de la survie pour les patients recevant Zemaira est surestimée et manque de validité apparente ou ne correspond pas à l'avis des cliniciens experts.</li> </ul> </li> <li>• Les valeurs d'utilité associées aux états de santé pour l'emphysème de modéré à très grave sont surestimées et ne concordent pas avec l'avis des cliniciens experts.</li> <li>• Il subsiste une incertitude concernant l'accessibilité aux greffes de poumon, qui n'est pas abordée dans l'analyse du promoteur.</li> <li>• L'inclusion des désutilités et des coûts liés aux exacerbations est associée à l'incertitude.</li> </ul>
<b>Résultats de la réanalyse de l'ACMTS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En raison d'un degré élevé d'incertitude et de l'hétérogénéité des paramètres cliniques, l'ACMTS n'a pu dériver un scénario de référence.</li> <li>• Une analyse exploratoire a été réalisée pour étudier les domaines d'incertitude. Les changements suivants ont été apportés : utilisation d'autres extrapolations de la survie paramétriques, augmentation de la mortalité au-delà de la période de l'essai, diminution des valeurs d'utilité associées aux états de santé, diminution de la probabilité d'une greffe de poumon et exclusion des utilités et des coûts associés aux exacerbations. Ensemble, ces changements entraînent un RCED de 664 549 \$ l'AVAQ gagnée, la probabilité que Zemaira soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée étant de 0 %. Afin de prendre en compte l'incertitude clinique des paramètres des données d'entrée, une réduction du prix d'au moins 93 % serait nécessaire pour parvenir à une rentabilité à ce seuil.</li> </ul>

AV = année de vie; AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; MPOC = maladie pulmonaire obstructive chronique; RCED = rapport coût/efficacité différentiel; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

## Impact budgétaire

L'ACMTS soulève plusieurs limites dans l'analyse du promoteur, dont l'incertitude concernant la dérivation de la taille de la population et la sous-estimation de la pénétration du marché de Zemaira en Colombie-Britannique. La nouvelle analyse de l'ACMTS corrige une erreur de transcription et suppose également une pénétration du marché de 100 % de Zemaira en Colombie-Britannique pour chaque année. Dans le scénario de référence de l'ACMTS du point de vue des régimes d'assurance médicaments, on s'attend à ce que l'impact budgétaire soit de 23 729 027 \$ la première année, de 33 924 828 \$ la deuxième année et de 44 046 744 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 101 700 599 \$, ce qui ressemble à ce qu'indique le promoteur. L'impact budgétaire sur trois ans du point de vue de la Société canadienne du sang est de 165 249 851 \$.

## Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Andrew Shih et Peter Zed, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

**Date de la réunion :** Le 24 février 2022

**Absences :** Aucune.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.