

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

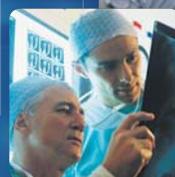
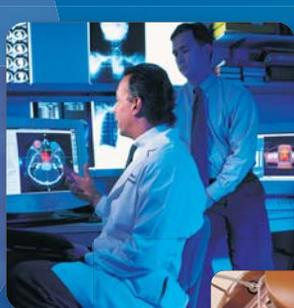


R A P P O R T T E C H N O L O G I Q U E

HTA

numéro 74
février 2007

L'inhibiteur d'alpha1-protéinase
humain dans le déficit en
alpha1-antitrypsine (AAT)



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS

600-865, avenue Carling

Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Tél. : 613-226-2553

Télec. : 613-226-5392

Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site

Web de l'ACMTS à

<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Chen S, Farahati F, Marciniuk D, Mayers I, Boudreau R, Keating T. *L'inhibiteur d'alpha1-protéinase humain dans le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT)* [Rapport technologique n° 74]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Le présent rapport et la version anglaise originale, *Human α_1 -proteinase inhibitor for patients with α_1 -antitrypsin deficiency*, sont disponibles dans le site Web de l'ACMTS.

La production du rapport a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007

Bibliothèque nationale du Canada

ISBN : 978-1-897465-04-02 (version imprimée)

ISBN : 978-1-897465-05-9 (version électronique)

H0397 – février 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386

PORT DE RETOUR GARANTI À :

AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

600-865, AVENUE CARLING

OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

**L'inhibiteur d'alpha1-protéinase humain
dans le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT)**

Stella Chen, médecin, M.Sc.¹

Farah Farahati, Ph.D.¹

Darcy Marciniuk, médecin²

Irvin Mayers, médecin³

Rhonda Boudreau, MA¹

Tamara Keating, MBSI¹

février 2007

¹ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Ottawa (Ontario)

² Division de médecine respiratoire, Université de la Saskatchewan, Saskatoon (Saskatchewan)

³ Division de médecine pulmonaire, Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)



Les agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS) ont un défi de taille à relever; elles doivent fournir des évaluations des technologies médicales, de qualité et en temps utile, afin de faciliter la prise de décisions. Idéalement, toute délibération importante devrait reposer sur des rapports complets d'évaluation des technologies de la santé, mais le caractère urgent de certaines décisions nécessite souvent une réponse immédiate.

Le Service d'information sur les technologies de la santé (SITS) met à la disposition des décideurs canadiens en matière de soins de santé de l'information sur l'évaluation des technologies de la santé, fondée sur les meilleures données probantes disponibles, et ce, de façon rapide et efficace. Le Service reçoit les demandes liées à l'évaluation des technologies de soins de santé (médicaments, dispositifs et procédures). L'information fournie par le SITS est adaptée afin de répondre aux besoins des décideurs, en tenant compte de l'urgence et de l'importance de la demande et de ses répercussions possibles.

Des consultations avec le demandeur de cette évaluation par le SITS ont permis de déterminer qu'un examen méthodique du sujet répondrait à ses besoins.

Deux examinateurs internes du SITS, en collaboration avec des experts cliniques externes, ont préparé l'examen méthodique des essais cliniques. Les questions de recherche et les critères de sélection ont été établis conjointement par les deux examinateurs du SITS et les experts cliniques externes. Quant à elle, la recherche documentaire a été réalisée par un spécialiste de l'information qui a utilisé une stratégie de recherche normalisée.

Chaque examinateur du SITS a choisi de façon indépendante les études à retenir d'après les critères de sélection préétablis. Tous les articles qui étaient potentiellement pertinents de l'avis d'au moins un examinateur ont été obtenus auprès de bibliothèques. Les examinateurs ont procédé, chacun de leur côté, au choix final des études à inclure dans l'analyse et les différences d'opinion ont été réglées par consensus.

L'équipe de recherche a rédigé la version préliminaire avec la collaboration de cliniciens experts externes. La version préliminaire a également fait l'objet d'un examen externe par des pairs. La version définitive tient compte des observations des examinateurs.

Examineurs

Ken Bassett, médecin, Ph.D.
Professeur agrégé
Université de la Colombie-Britannique
Victoria (Colombie-Britannique)

David Robinson, Ph.D.
Professeur agrégé
Université Laurentienne
Sudbury (Ontario)

Raja T. Abboud, médecin, FRCPC
Professeur émérite
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Kenneth R. Chapman, médecin, M.Sc., FRCPC,
FACP, FCCP
Professeur de médecine
Université de Toronto
Toronto (Ontario)

Déni de responsabilité : Le Service d'information sur les technologies de la santé (SITS) offre de l'information aux personnes chargées de la planification et de la prestation des soins de santé au Canada. Les synthèses préparées par le SITS en réponse aux questions qui lui sont adressées reposent sur une recherche documentaire limitée, et elles ne constituent pas des études méthodiques exhaustives. Ces synthèses renferment des sources de référence et le résumé des données probantes les plus concluantes sur le sujet, répertoriées par l'ACMTS en toute diligence dans le délai imparti. L'Agence suggère aux utilisateurs de prendre également en considération d'autres sources d'information et d'autres points de vue. L'information offerte ne saurait remplacer un avis médical en bonne et due forme, ni être interprétée comme une recommandation en faveur ou contre l'utilisation d'une technologie de la santé en particulier. Le lecteur doit en outre savoir que l'absence de données probantes solides ne peut être assimilée forcément à l'absence d'efficacité clinique, notamment s'agissant de technologies de la santé nouvelles ou en émergence, pour lesquelles l'information est encore restreinte mais qui s'avéraient efficaces à l'avenir. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et au caractère actuel du contenu, elle ne peut donner d'assurance à cet égard. L'ACMTS décline toute responsabilité quant aux pertes ou aux dommages découlant de l'utilisation de l'information contenue dans le rapport.

Droit d'auteur : Le présent rapport renferme de l'information de l'ACMTS protégée par un droit d'auteur. Le contenu peut être reproduit et utilisé à des fins non commerciales pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Liens : Le présent rapport peut contenir des liens à des sites d'autres parties dans Internet. L'Agence n'a aucun droit de regard sur le contenu de ces sites. La consultation de ces sites est régie par les modalités des propriétaires.

Remerciements : Les auteurs remercient Christine Perras, agente de recherche, Direction de l'évaluation des technologies de la santé, ACMTS, Greg Bak, spécialiste de l'information, Services de bibliothèque et d'information, ACMTS, et Sarah Normandin, spécialiste de l'information, Services de bibliothèque et d'information, ACMTS, de leur collaboration à la rédaction de la version définitive du rapport.

Conflits d'intérêts

Kenneth Chapman a offert des services conseils à 3M, Altana, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Biovail, Boehringer Ingelheim, Genpharm, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche, Merck Frosst, Novartis, Pfizer, Schering-Plough, Talecris, Theratechnologies, ou a bénéficié de subventions de ces sociétés.

Les autres auteurs et examinateurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer.

L'inhibiteur d'alpha1-protéinase humain dans le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT)

Technologie et affection

L'inhibiteur d'alpha1-protéinase (α_1 -PI) en perfusion intraveineuse dans le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT), sans égard au diagnostic de maladie pulmonaire obstructive chronique.

Sujet

Le financement public de α_1 -PI n'est pas uniforme au Canada. L'incertitude règne encore à propos des effets bénéfiques, des effets néfastes et des coûts du médicament, ainsi que sur son accès et son financement.

Méthode et résultats

Il s'agit d'une étude méthodique de la documentation clinique et économique. L'information sur le financement et l'administration du médicament au Canada et dans des systèmes de santé publics comparables ailleurs a été collectée et synthétisée. Un essai clinique comparatif et randomisé, quatre études de cohorte rétrospectives et huit séries de cas renferment des données probantes sur l'effet clinique. Trois études coût-efficacité et deux études de coûts, qui se sont déroulées à l'étranger, ont été relevées.

Incidence sur la prise de décisions

- **Les données probantes sur l'amélioration de la santé ne sont pas concluantes.** Les essais cliniques contrôlés ne parviennent pas à démontrer que le traitement de recharge freine la détérioration de la fonction pulmonaire, comparativement au traitement habituel, dans le déficit en AAT et la MPOC. Par opposition, des études observationnelles révèlent que α_1 -PI produit des résultats indicateurs d'un effet thérapeutique bénéfique dans le déficit en AAT grave et dans l'obstruction des voies respiratoires modérée. Des effets indésirables graves attribuables au traitement ont été rapportés dans ~ 1 % des groupes étudiés.
- **L'administration du médicament en l'absence de MPOC est expérimentale.** Aucune donnée probante sur l'administration de α_1 -PI dans le déficit en ATT sans détérioration de la fonction pulmonaire n'a été recensée.
- **Les gains sanitaires escomptés coûteraient plus cher que ceux d'autres traitements couverts.** D'après la seule analyse coût-utilité, les coûts viagers s'élèveraient en moyenne à près de un million \$US pour obtenir 2,57 QALY (de 4,62 sous l'effet du traitement habituel à 7,19) en vertu d'un RCES de 333 349 \$US la QALY. Selon toute vraisemblance, les coûts au Canada sont du même ordre.

RÉSUMÉ

Titre : L'inhibiteur d'alpha1-protéinase humain dans le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT)

Date : Le 12 décembre 2005

Contexte et aspects politiques

L'alpha1-antitrypsine (AAT) est un inhibiteur de la protéinase qui circule dans le sang. La concentration d'AAT insuffisante dans l'organisme prédispose à l'apparition d'une forme rare de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), à l'apparition précoce d'emphysème lobulaire et, moins fréquemment, de bronchectasie. Le déficit peut entraîner une maladie hépatique et, dans de rares cas, d'autres troubles organiques.

Le traitement par l'inhibiteur d'alpha1-protéinase (α_1 -PI), appelé également alpha1-antitrypsine, est le traitement de recharge recommandé dans le déficit en AAT grave en présence de maladie pulmonaire obstructive marquée. Le candidat admissible aura cessé de fumer et subira le traitement médical optimal. Le but du traitement consiste à rétablir la concentration d'AAT et à prévenir ou à ralentir la progression de l'emphysème. Les préparations de α_1 -PI commercialisées dans le monde comprennent Prolastin[®] (Talecris Biotherapeutics, Clayton, NC), Aralast^{MC} (Baxter, Deerfield, IL) et Zemaira^{MC} (ZLB Behring, King of Prussia, PA). Tous ces produits sont constitués d'une forme concentrée d'AAT dérivée de plasma humain. Seul Prolastin s'est vu accorder l'autorisation réglementaire au Canada, en 1988. Ici, le médicament est indiqué dans « le traitement substitutif chronique du déficit congénital en AAT en présence d'emphysème panacineux avéré ». En règle générale, le médicament est administré en perfusion intraveineuse à la dose de 60 mg/kg chaque semaine. Le traitement de recharge examiné ici est celui dont l'objectif consiste à contrer les séquelles pulmonaires du déficit en AAT.

Le financement public de Prolastin varie selon la province ou le territoire. L'incertitude règne encore quant aux effets bénéfiques, aux effets

néfastes et au coût du traitement par α_1 -PI du déficit en AAT ou de la maladie pulmonaire obstructive chronique qui en découle, ainsi que sur le mode de financement et d'accès du médicament au Canada.

Questions de recherche

1. Que disent les données probantes sur l'efficacité clinique (amélioration des paramètres cliniques, amélioration des paramètres intermédiaires et diminution des effets néfastes) de α_1 -PI humain comparativement à pas de α_1 -PI humain dans le déficit en AAT, sans égard au diagnostic de MPOC?
2. Que disent les données probantes sur la rentabilité de α_1 -PI humain comparativement à pas de α_1 -PI humain dans le déficit en AAT?
3. Quelle décision ont prise les régimes d'assurance médicaments publics au Canada concernant α_1 -PI?
4. Quelle est l'attitude d'autres pays, notamment les États-Unis, la Nouvelle-Zélande, l'Australie ou l'Europe, concernant le financement de α_1 -PI?

Méthode

La documentation anglaise publiée a été recensée par une recherche documentaire dans BIOSIS Previews[®], EMBASE[®] et MEDLINE[®] par le système DIALOG[®], dans la période allant de 1990 à septembre 2005. Un système d'alerte périodique a été établi dans toutes les bases de données, et l'information la plus récente provenant du système remonte au 2 décembre 2005. La recherche documentaire s'est également étendue à PubMed et à The Cochrane Library. Nous avons en outre consulté le site Web d'organismes de réglementation et d'organisations d'évaluation des technologies de la santé et d'organisations connexes, ainsi que des bases de données spécialisées comme celle du Centre for Reviews and Dissemination de l'Université de York. Google^{MC} et Yahoo^{MC} ont été mis à contribution pour relever de l'information dans Internet. Nous avons dépouillé manuellement la bibliographie de certains documents et résumés de conférences. Enfin,

nous avons obtenu de l'information sur l'utilisation de α_1 -PI au Canada et à l'étranger.

Pour les besoins de l'examen des études cliniques et des études économiques, deux examinateurs ont, chacun de leur côté, sélectionné les articles pertinents d'après les critères de sélection définis au préalable. La qualité des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) retenus a été évaluée en fonction de l'échelle Jadad, et le caractère approprié de la dissimulation de l'affectation des ressources a également été évalué. La qualité des études de cohorte choisies a été évaluée selon l'échelle Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Deux examinateurs ont extrait les données chacun de leur côté. Une méta-analyse a été prévue pour autant que les données s'y prêtent. La synthèse des données est de nature descriptive parce qu'il a été impossible de regrouper les données.

Synthèse des constatations

L'examen clinique porte sur deux ECR, quatre études de cohorte rétrospectives et huit séries de cas. Un essai clinique randomisé compare deux interventions actives, sans groupe témoin. Nous l'avons donc exclu de l'analyse primaire. L'autre ECR, qui compare α_1 -PI au placebo, est de qualité élevée (score 4 sur 5), mais nous n'avons pu qualifier la dissimulation de l'affectation des ressources. Trois des quatre études de cohorte sont de qualité élevée quant à la sélection des patients, la comparabilité entre les groupes et l'évaluation des paramètres. L'examen économique couvre cinq évaluations économiques. Deux études de coût sont de piètre qualité. L'étude la plus rigoureuse tient compte de l'impact sur la qualité de vie et du coût supplémentaire du traitement de recharge pendant la vie du patient.

L'examen clinique constate que l'ECR ne renferme pas de données probantes concluantes sur l'effet de α_1 -PI dans le ralentissement de la progression de la détérioration de la fonction pulmonaire. On observe bien une moins grande perte annuelle de tissu pulmonaire à la tomodensitométrie dans le groupe sous α_1 -PI, mais la différence avec l'autre groupe ne franchit pas le seuil de la signification statistique. On ne détecte pas de différences remarquables du point de vue

des effets indésirables (EI) dans la comparaison entre le placebo et α_1 -PI. Les études de cohorte rétrospectives révèlent que le traitement par α_1 -PI freine la détérioration de la fonction pulmonaire, se traduit par moins d'infections pulmonaires et prolonge la survie, particulièrement quand l'obstruction des voies respiratoires est modérée, comparativement à l'abstention thérapeutique. Les EI courants sont la céphalée, la réaction allergique, la fatigue ou la fièvre. Les EI graves attribuables au α_1 -PI sont la dyspnée, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou la réaction allergique grave. Ces EI graves se produisent chez 1 % de la population étudiée.

Le coût annuel moyen de la thérapie de recharge dans les trois études coût-efficacité varie de 43 350 \$US à 60 268 \$US. Ces coûts s'apparentent au coût annuel moyen du traitement substitutif au Canada, soit 68 631 \$CA. Le rapport coût-efficacité supplémentaire (RCES) du traitement viager est de 333 449 \$US par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée (en dollars de 2004).

Au Canada, les ordonnances de Prolastin sont pour la plupart exécutées dans les pharmacies, quoique les banques de sang hospitalières administrent également le traitement. Bien des provinces ne couvrent pas les frais du traitement par Prolastin en cas de déficit en AAT. Le produit est commercialisé dans plusieurs pays européens où du financement est offert. Les modalités de financement sont inconnues.

Conclusion et incidence

Le traitement de recharge ne procure pas d'avantages thérapeutiques démontrés comparativement au traitement habituel, dans les ECR. Par contre, des essais cliniques non randomisés indiquent que le traitement par α_1 -PI produit des résultats indicateurs d'un effet thérapeutique bénéfique dans le déficit en AAT grave quand l'obstruction des voies respiratoires est modérée. Cet effet bénéfique se traduit par un ralentissement de la détérioration de la fonction pulmonaire, une diminution du taux d'infections des voies respiratoires supérieures et une prolongation

de la survie. Les effets néfastes des EI graves imputables au traitement se produisent chez environ 1 % des patients. Aucun décès, ni infection transmise ne découlent de la thérapie substitutive. Rien de probant ne permet d'évaluer l'efficacité de α_1 -PI dans l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration de l'activité physique, la réduction de l'oxygénation ou de l'utilisation de médicaments de sauvetage, ni d'autres paramètres cliniques.

Aucun fait démontré n'a été relevé qui indique l'efficacité de α_1 -PI dans le déficit en AAT en l'absence de détérioration de la fonction pulmonaire.

Dans la comparaison directe entre la stratégie thérapeutique à vie et l'abstention thérapeutique,

le RCES de 333 449 \$US la QALY de α_1 -PI est plus élevé que le seuil de rentabilité généralement admis d'autres options thérapeutiques. Cependant que le traitement par α_1 -PI n'est pas rentable selon les critères habituels, il faut savoir que c'est la seule forme de traitement de recharge disponible en cas de déficit en AAT grave.

D'autres études devront évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité du traitement de recharge dans ce contexte. La prévalence de la maladie étant basse, il est difficile de recruter des patients en nombre suffisant pour obtenir un échantillon approprié en vue d'un essai clinique randomisé. En outre, comme la maladie progresse lentement, l'essai clinique devrait prévoir un suivi de longue durée.

ABRÉVIATIONS

α_1 -PI	inhibiteur d'alpha 1-protéinase
AAT	alpha 1-antitrypsine
AVE	année de vie épargnée
AVES	année de vie épargnée supplémentaire
CAVE	coût de l'année de vie épargnée
CSAVE	coût supplémentaire de l'année de vie épargnée
CT	tomodensitométrie
CVF	capacité vitale forcée
DEEEV	diminution de l'estimation exponentielle de l'espérance de vie
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effet indésirable
ESBh	variante humaine d'ESB
IVRS	infection des voies respiratoires supérieures
MPOC	maladie pulmonaire obstructive chronique
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
QALY	année de vie pondérée par la qualité
QdeV	qualité de vie
QMRC	questionnaire sur la maladie respiratoire chronique
RCES	rapport coût-efficacité supplémentaire
SF-36	questionnaire sur la santé Short-Form à 36 items
SGRQ	questionnaire St. George sur la fonction respiratoire
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
VEMS	volume expiratoire maximal à la seconde

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	IV
ABRÉVIATIONS.....	VII
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Aperçu thérapeutique.....	1
1.1.1 Prévalence et incidence de la maladie.....	1
1.1.2 L'intervention.....	1
1.1.3 Normes thérapeutiques.....	1
1.1.4 Sélection des patients.....	2
1.1.5 Possibilité d'utilisation hors indications.....	2
2 QUESTIONS DE RECHERCHE.....	2
3 MÉTHODE.....	3
3.1 Aperçu du processus.....	3
3.2 Critères de sélection.....	3
3.2.1 Examen clinique.....	3
3.2.2 Examen économique.....	3
3.2.3 Information supplémentaire.....	4
3.3 Recherche documentaire.....	4
3.4 Analyse des données.....	7
3.4.1 Examen clinique.....	7
3.4.2 Examen économique.....	8
4 CONSTATATIONS.....	8
4.1 Résultats de la recherche documentaire.....	8
4.2 Caractéristiques des essais cliniques.....	8
4.2.1 Évaluation de la qualité.....	8
4.2.2 Efficacité clinique.....	8
4.3 Données économiques.....	10
4.4 Autres constatations.....	18
5 DISCUSSION.....	18
6 CONCLUSION ET INCIDENCE.....	22
7 RÉFÉRENCES.....	23

ANNEXES – disponibles dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca)

ANNEXE 1 : Recherche documentaire

ANNEXE 2 : Études retenues et études rejetées

ANNEXE 3 : Caractéristiques des études de cas

1 INTRODUCTION

1.1 Aperçu thérapeutique

1.1.1 Prévalence et incidence de la maladie

C'est en 1963 que le déficit en alpha1-antitrypsine (AAT) a été documenté pour la première fois¹. Le déficit marqué de cette protéine découle de la transmission héréditaire de deux allèles du gène de l'AAT situé sur le chromosome 14^{2,3}.

L'emphysème pulmonaire, manifestation de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), constitue la présentation clinique la plus fréquente du déficit, et la principale cause d'incapacité et de décès⁴, alors que la maladie hépatique représente la seconde complication clinique la plus courante^{5,6}.

Près de 100 variantes génétiques de l'AAT ont été relevées. Le phénotype génétique normal est PI*MM. Environ de 2 % à 3 % des personnes de race blanche sont hétérozygotes (PI*MZ ou PI*MS) et elles ne présentent pas de risque accru de MPOC⁷. La prévalence exacte du phénotype homozygote PI*ZZ (déficit en AAT) chez l'adulte, qui se manifeste cliniquement par des signes de la maladie, est inconnue. La prévalence du déficit en AAT (PI*ZZ), provenant d'études de dépistage, va de un nouveau-né sur 1 600⁸ à nouveau-né sur 5 097⁹. La fréquence du gène est la plus élevée, selon toute apparence, chez les descendants d'Européens du nord ou de l'ouest¹⁰. Chez les adultes souffrant de MPOC, la prévalence du phénotype PI*ZZ est d'environ 4,5 %¹¹.

Selon les estimations, 5 % des personnes atteintes du déficit en AAT ont été diagnostiquées¹². En fonction de la prévalence chez l'adulte d'une personne sur 6 000, 5 000 Canadiens seraient atteints du déficit en AAT⁷.

1.1.2 L'intervention

Une préparation de l'inhibiteur d'alpha1-protéinase (α_1 -PI) purifié est disponible au Canada, à savoir Prolastin[®] de Talecris Biotherapeutics. Le produit est indiqué dans le « traitement substitutif chronique du déficit congénital en α_1 -PI en présence d'emphysème

panacineux avéré »¹³. Le médicament est administré en perfusion intraveineuse à la dose de 60 mg/kg une fois par semaine. Ce régime thérapeutique est efficace en vertu des signes biochimiques, le taux sérique se maintient au-dessus du seuil protecteur entre les doses. D'autres posologies ont été étudiées, notamment 120 mg/kg aux deux semaines ou 250 mg/kg aux quatre semaines. Quand le médicament est administré aux deux semaines, le taux sérique ne se maintient pas au-dessus du seuil protecteur entre les doses. Quant à l'administration aux quatre semaines, elle procure un taux sérique sûr pendant 25 des 28 jours de l'intervalle posologique¹⁴. Cette posologie n'a été étudiée que chez neuf personnes.

1.1.3 Normes thérapeutiques

La Société canadienne de thoracologie recommande que tous les patients soient soumis au traitement optimal de la MPOC¹⁵. Elle préconise en outre que le traitement de recharge en AAT soit réservé aux patients dont le volume expiratoire maximal à la seconde (VEMS) est altéré, qui ont cessé de fumer et qui subissent le traitement médical optimal, mais dont la fonction pulmonaire se détériore encore rapidement⁷.

D'autre part, la Société américaine de thoracologie et la Société européenne de pneumologie recommandent le traitement de recharge chez les personnes présentant une obstruction des voies respiratoires établie découlant du déficit en AAT. Elles précisent que le traitement de recharge n'est pas recommandé en l'absence d'emphysème et que les effets bénéfiques quand l'obstruction des voies respiratoires est grave (VEMS < 35 % valeur prévue) ou légère (VEMS > 50 % à 60 % valeur prévue) sont incertains. Elles préconisent de plus la prise en charge optimale de la maladie pulmonaire obstructive connexe¹¹.

Les recommandations de ces trois sociétés ne sont pas respectées avec uniformité, peut-être en raison des coûts du traitement de recharge au Canada.

1.1.4 Sélection des patients

Le traitement de recharge devrait être réservé aux personnes dont le génotype les rend vulnérables à l'apparition précoce d'emphysème. Ainsi, la sélection des candidats suppose un dépistage précis. Le taux sérique d'AAT peut être mesuré, et le phénotype peut être déterminé par analyse isoélectrique. Au besoin, le génotype peut être précisé par la réaction en chaîne de la polymérase de séquences particulières d'ADN. La plupart des établissements auront accès aux analyses nécessaires pour poser le diagnostic de déficit en AAT. Le plus grand obstacle à surmonter dans la sélection des candidats au traitement de recharge consiste à savoir qui dépister. La Société canadienne de thoracologie préconise le dépistage du déficit en AAT chez les personnes souffrant de MPOC caractérisées ainsi : apparition précoce de la maladie; histoire familiale de déficit en AAT; histoire familiale de MPOC invalidante de l'âge de 40 ans à 50 ans⁷. Les lignes directrices¹¹ de la Société américaine de thoracologie et de la Société européenne de pneumologie comportent d'autres indications du dépistage (selon la probabilité décroissante de détecter le déficit) : confirmation de l'absence de pic d'AAT à l'électrophorèse des protéines sériques; apparition précoce de l'emphysème pulmonaire; membres de la famille d'une personne atteinte du déficit en AAT; présence de dyspnée et de toux chez plusieurs membres de la famille de la même génération ou d'autres générations; maladie hépatique d'étiologie inconnue; toutes les personnes souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique; les adultes atteints de bronchectasie d'étiologie incertaine; les personnes souffrant d'asthme quand la spirométrie ne revient pas à la normale sous l'effet du traitement; panniculite et vasculite anti-protéinase 3 inexplicées.

Le diagnostic de MPOC, élément essentiel de nombreuses indications du dépistage, nécessite l'évaluation de l'obstruction des voies respiratoires persistante à l'aide de tests de la fonction pulmonaire¹⁵. Ainsi, des 405 personnes chez qui un médecin a diagnostiqué une MPOC, soumises au dépistage de l'insuffisance cardiaque concomitante, 61,2 % souffraient réellement de MPOC en vertu des critères diagnostiques objectifs normalisés¹⁶. Dans cette étude, 33

patients souffrent d'insuffisance cardiaque sans signes manifestes de MPOC. Il s'ensuit qu'il est fort probable que le diagnostic de MPOC soit erroné dans bien des cas. Cela risque d'entraver la sélection des candidats au dépistage du déficit en AAT.

1.1.5 Possibilité d'utilisation hors indications

Il apparaît peu probable que Prolastin soit utilisé hors indications, si l'on en juge par la pratique clinique, les recommandations des sociétés de médecine spécialisée et le coût du médicament. La seule utilisation hors indications serait en l'absence de détérioration de la fonction pulmonaire.

La dose totale administrée ou l'intervalle entre les doses peuvent être différents des régimes établis. Le registre des National Institutes of Health (NIH) révèle que la fréquence d'administration varie, et que l'intervalle de deux ou trois semaines entre les doses est le plus fréquent (43 % des personnes traitées)¹⁷. Les médecins préconisent le traitement de recharge chez ~ 10 % des patients inscrits au registre dont le VEMS > 80 %, conformément aux lignes directrices de la Société américaine de thoracologie¹⁷.

2 QUESTIONS DE RECHERCHE

1. Que disent les données probantes sur l'efficacité clinique, soit l'amélioration des paramètres cliniques, l'amélioration des paramètres intermédiaires et la diminution des effets néfastes, de α_1 -PI humain comparativement à pas de α_1 -PI humain dans le déficit en AAT, sans égard à la présence de MPOC?
2. Que disent les données probantes sur la rentabilité de α_1 -PI humain comparativement à pas de α_1 -PI humain dans le déficit en AAT?
3. Quelle décision ont prise les régimes d'assurance médicaments publics au Canada concernant α_1 -PI?

4. Quelle est l'attitude d'autres pays comme les États-Unis, la Nouvelle-Zélande, l'Australie et l'Europe, concernant le financement de α_1 -PI?

Les schémas analytiques conçus pour répondre à la question 1 sont présentés aux figures 1 et 2. Cette méthode, qui est celle du troisième Groupe d'étude sur les services de prévention aux États-Unis, présente sous forme graphique les questions auxquelles il faudra répondre dans l'étude documentaire. Les questions précises sont illustrées par des liens entre des interventions et des résultats. Ces liens ont une double fonction, d'abord celle de préciser la question dans le but de structurer l'étude documentaire, puis celle de schématiser les données probantes issues de l'étude dans le but de cerner les lacunes et les limites.

3 MÉTHODE

3.1 Aperçu du processus

Par souci de rigueur et de pertinence scientifiques, l'équipe de recherche se doit de concevoir un cadre analytique, de formuler les grandes questions de recherche et de déterminer les critères de sélection des données probantes.

L'équipe du SITS élabore la stratégie de recherche documentaire en fonction de ces points de repère, dans le but de recenser les données probantes appropriées (voir l'annexe 1). En appliquant les critères de sélection et d'exclusion précis, elle cerne les articles apportant des réponses aux questions fondamentales avant d'en extraire les données pertinentes. La qualité, soit la validité interne et la validité externe, des données probantes des articles et la cohérence des données probantes au regard des questions fondamentales sont évaluées, avant de procéder à l'interprétation des résultats.

3.2 Critères de sélection

3.2.1 Examen clinique

L'équipe du SITS rédige le compte rendu de sa démarche et de ses constatations. Elle se réunit pour examiner les résultats, rédiger la section de la

discussion et aborder l'incidence des constatations pour les décideurs dans le cadre d'une discussion structurée¹⁸. C'est ensuite qu'elle rédige le rapport, que tous les membres approuvent. Le rapport final indique ce que l'équipe a constaté et les aspects pour lesquels l'information est absente, notamment là où il est nécessaire d'extrapoler d'une situation à une autre.

Les synthèses font l'objet d'un examen éditorial interne et d'un examen externe minutieux par des pairs auxquels participent des cliniciens experts indépendants, des experts en évaluation ou des membres d'organisations professionnelles. Un directeur ou un gestionnaire du SITS compile ces observations dont les auteurs doivent tenir compte.

Deux examinateurs, SC et RB, ont examiné chacun de leur côté les mentions et les résumés en fonction des critères de sélection. Ensuite, ils ont examiné de façon indépendante la version intégrale des mentions respectant les critères de sélection et des mentions pour lesquelles subsistait un doute ou sur lesquelles ils n'étaient pas d'accord à l'examen initial, afin de procéder à la sélection finale des articles pertinents pour les besoins de l'étude. Les désaccords ont été réglés par consensus ou par l'intervention d'un tiers.

3.2.2 Examen économique

- Structure de l'étude : évaluation économique complète, telle l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité ou la simple analyse de comparaison des coûts.
- Population : personnes souffrant du déficit en AAT.
- Intervention : administration de α_1 -PI humain (Prolastin).
- Comparateur : abstention thérapeutique.
- Coûts et résultats : exprimés par l'estimation globale de la rentabilité, l'estimation du coût ou de l'efficacité clinique supplémentaire du passage de l'absence d'intervention à l'intervention, comme les coûts médicaux directs moyens hebdomadaires, mensuels, annuels et

viagers du traitement de recharge et le coût de l'année de vie épargnée (CAVE); résultats liés à la santé comme les années de vie épargnées (AVE) et les années de vie pondérées par la qualité (QALY); le rapport coût-efficacité supplémentaire (RCES) et le coût supplémentaire de l'année de vie épargnée (CSAVE).

Deux examinateurs, FF et SC, ont examiné chacun de leur côté les mentions et les résumés en fonction des critères de sélection. Ils ont ensuite examiné de façon indépendante la version intégrale des mentions qui respectent tous les critères de sélection et des mentions pour lesquelles subsistent un doute ou sur lesquelles ils n'étaient pas d'accord à l'examen initial, afin de procéder à la sélection finale des articles pertinents pour les besoins de l'examen économique. Les désaccords ont été réglés par consensus ou par l'intervention d'un tiers.

3.2.3 Information supplémentaire

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a communiqué avec les représentants des instances sanitaires canadiennes (membres du Comité consultatif pharmaceutique) pour obtenir de l'information sur la position des régimes d'assurance médicaments publics concernant α_1 -PI.

L'Agence leur a posé les questions suivantes :

- Les patients à qui l'ont prescrit α_1 -PI pour traiter le déficit en AAT se procurent-ils le médicament à la pharmacie communautaire ou d'un autre fournisseur, comme la banque de sang d'un hôpital ou une régie régionale?
- Est-ce que α_1 -PI est couvert par votre régime d'assurance médicaments public? Dans l'affirmative, la couverture comporte-t-elle des restrictions comme l'âge ou la gravité de la maladie?
- Si α_1 -PI est couvert par votre régime d'assurance médicaments public, combien de patients cela concerne-t-il environ? Le patient doit-il s'acquitter d'une franchise ou les frais sont-ils remboursés totalement?

L'Agence s'est également adressée par courrier électronique aux membres du réseau international des organismes d'évaluation des technologies de la

santé (INAHTA). Plusieurs bases de données ont été consultées.

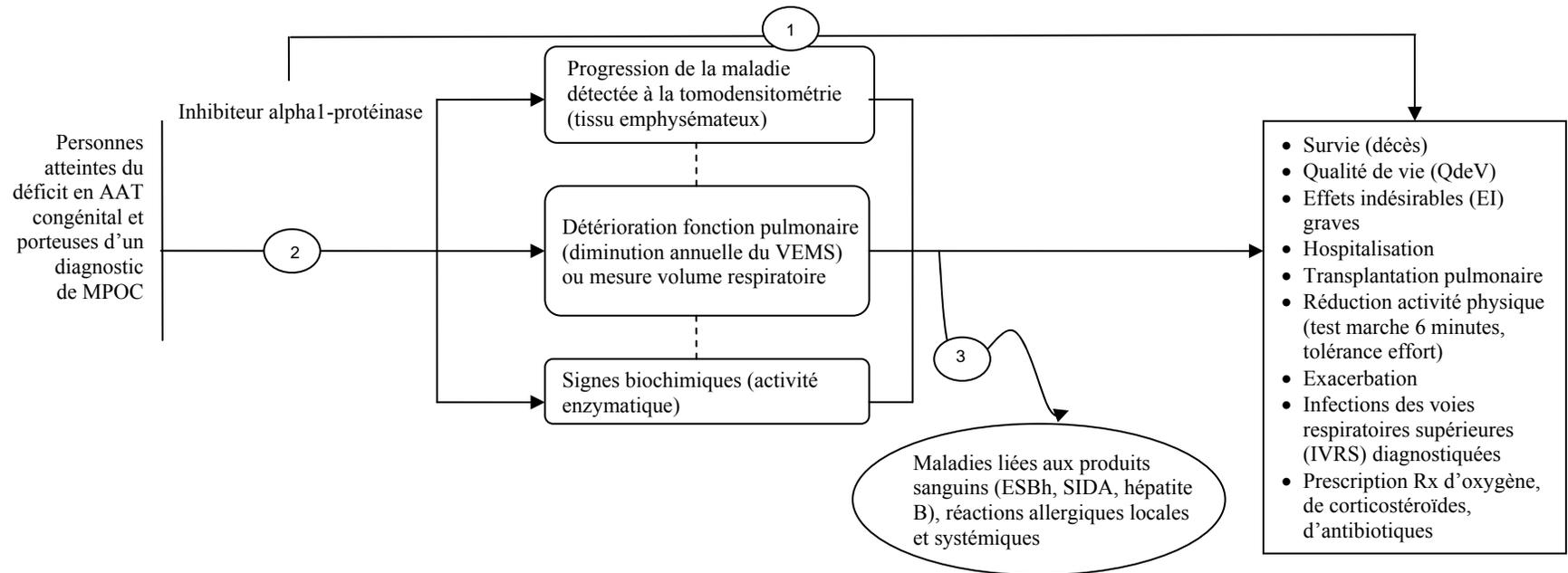
3.3 Recherche documentaire

La documentation publiée a été recensée en effectuant une recherche documentaire dans BIOSIS Previews[®], EMBASE[®] et MEDLINE[®] par le système DIALOG[®]. La recherche a été limitée à la période de publication allant de 1990 à septembre 2005. Un système d'alerte périodique a été établi dans toutes les bases de données, et l'information la plus récente remonte au 2 décembre 2005. La recherche documentaire s'est étendue à PubMed et à The Cochrane Library. Seule la documentation de langue anglaise a été répertoriée. Les auteurs ont également communiqué avec le fabricant pour obtenir d'autres renseignements.

Nous avons consulté le site Web d'organismes de réglementation et d'organisations d'évaluation de technologies de la santé et d'organisations connexes, ainsi que des bases de données spécialisées comme celle du Centre for Reviews and Dissemination de l'Université York. Les moteurs de recherche Google^{MC} et Yahoo^{MC} ont été mis à contribution pour relever de l'information dans Internet. Nous avons dépouillé à la main la bibliographie de certains documents et des actes de conférence, notamment ceux des conférences 2001 à 2005 de la Société américaine de thoracologie et ceux des congrès annuels 2001 à 2004 de la Société européenne de pneumologie.

L'annexe 1 renferme la stratégie de recherche documentaire.

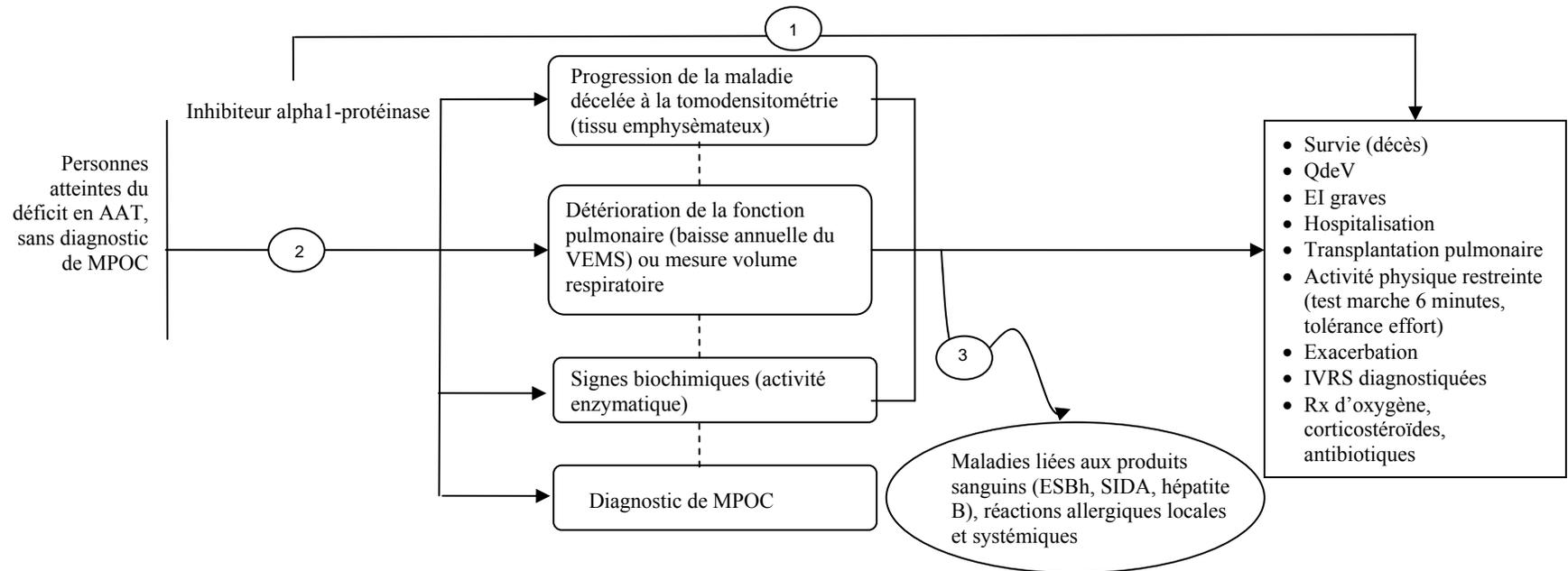
Figure 1 : Schéma analytique (traitement)



Principales questions

- 1 Quel est le comportement des paramètres cliniques (diminution mortalité ou morbidité grave, diminution séjour hospitalier, transplantation pulmonaire, amélioration fonction pulmonaire, diminution exacerbation, infections des voies respiratoires supérieures, stéroïde de sauvetage, antibiotique, oxygène, qualité de vie) dans le traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT en présence d'un diagnostic de MPOC?
- 2 Quel est le comportement des paramètres intermédiaires (résultats de la tomodensitométrie, évaluation spirométrique, volumétrique ou biochimique de la fonction pulmonaire) dans le traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT en présence d'un diagnostic de MPOC?
- 3 Quels sont les effets néfastes (incidence de la maladie liée aux produits sanguins, réactions allergiques locales et systémiques) du traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT en présence d'un diagnostic de MPOC?

Figure 2 : Schéma analytique (prévention)



Principales questions

1. Quel est le comportement des paramètres cliniques (réduction mortalité ou morbidité grave, réduction séjour hospitalier, transplantation pulmonaire, amélioration fonction pulmonaire, réduction exacerbation, infections voies respiratoires supérieures, stéroïde de sauvetage, antibiotique, oxygène, qualité de vie) dans le traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT sans diagnostic de MPOC?
2. Quel est le comportement des paramètres intermédiaires (progression selon tomodensitométrie, évaluation spirométrie, volumétrie ou biochimique de la fonction respiratoire, diagnostic de MPOC dans le traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT sans diagnostic de MPOC)?
3. Quels sont les effets néfastes (incidence des maladies liées aux produits sanguins, réactions allergiques locales et systémiques) du traitement par α_1 -PI humain du déficit en AAT sans diagnostic de MPOC?

Documentation	comptes rendus publiés ou inédits en anglais
Essais cliniques	N'importe quelle structure, notamment l'essai clinique comparatif et randomisé (ECR) (groupes parallèles, à l'insu ou sans insu), l'étude de cohorte, l'étude cas-témoins et la série de cas; l'exposé de cas et l'article de fond sont exclus.
Intervention	α_1 -PI humain fractionné à n'importe quelle dose; les patients peuvent également être soumis au traitement standard de la MPOC
Comparateurs	Abstention thérapeutique ou placebo, les patients peuvent également être soumis au traitement standard de la MPOC
Population étudiée	Deux groupes sont analysés de façon distincte <ul style="list-style-type: none"> • Patients porteurs d'un diagnostic de MPOC légère, modérée ou grave [en fonction des critères de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)¹⁹, des critères de la Société canadienne de thoracologie (SCT)¹⁵, des critères de la Société américaine de thoracologie (ATS)²⁰ ou de critères jugés équivalents] et porteurs d'un diagnostic de déficit en AAT; • Patients porteurs d'un diagnostic de déficit en AAT, sans MPOC.
Paramètres d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Paramètres cliniques : décès, incidents graves ou mettant la vie en péril, exacerbation, IVRS durant le traitement, hospitalisation durant le traitement, stéroïde de sauvetage, antibiotiques et oxygène; état fonctionnel amélioré selon une échelle validée, qualité de vie selon SGRQ, QMRC ou SF-36, et transplantation pulmonaire; • paramètres intermédiaires : fonction pulmonaire dont VEMS, CVF et le rapport VEMS-CV, tests biochimiques telle la concentration sérique d'AAT, diagnostic de MPOC (chez les non-porteurs de ce diagnostic au début du traitement par Prolastin), le délai diagnostique ou le pourcentage de diagnostics de MPOC dans les groupes de l'essai; • effets néfastes : maladies liées aux produits sanguins (p. ex., ESBh, SIDA, hépatite B), réactions allergiques locales ou systémiques.

IVRS=infection des voies respiratoires supérieures; VEMS=volume expiratoire maximal à la seconde; CVF=capacité vitale forcée; SGRQ=questionnaire St. George sur la fonction respiratoire; QMRC=questionnaire sur la maladie respiratoire chronique; SF-36=questionnaire bref sur la santé de 36 items; MPOC=maladie pulmonaire obstructive chronique; ESBh=variante humaine de l'ESB; SIDA=syndrome de l'immunodéficience acquise.

3.4 Analyse des données

3.4.1 Examen clinique

a) *Extraction des données*

Deux examinateurs, SC et RB, ont extrait chacun de leur côté les données sur les caractéristiques des participants et de l'intervention et sur les paramètres d'intérêt des études retenues; puis, ils ont créé les tableaux de données probantes. Ils ont vérifié en autonomie l'exactitude des données de ces tableaux.

b) *Évaluation de la qualité*

La qualité méthodologique a été évaluée pour déterminer la mesure dans laquelle l'étude, par sa structure et la présentation des résultats, réduit au minimum les biais dans la comparaison entre les interventions. Nous avons appliqué aux ECR l'échelle Jadad²¹ pour évaluer le caractère approprié de la randomisation et du mécanisme de double

insu, de même que la prise en compte des abandons. La dissimulation de l'affectation des

ressources a également été examinée²². L'échelle Newcastle-Ottawa Scale (NOS)²³ est l'instrument d'évaluation de la qualité des études comparatives non randomisées, qui porte sur la sélection des cohortes, la comparabilité entre les cohortes et le caractère approprié de l'évaluation des résultats. Les désaccords ont été réglés par la discussion jusqu'à l'établissement d'un consensus.

c) *Analyse statistique*

La synthèse statistique des données extraites des ECR a été prévue pour autant que les auteurs estiment que la méta-analyse est appropriée; sinon, les résultats de chacune des études seront présentés sous forme tabulaire. Après l'examen des études retenues, le regroupement statistique des données probantes issues des ECR s'est révélé

inapproprié en raison des différences entre les études des points de vue de la structure et du suivi (hétérogénéité clinique). Les données, provenant des ECR et des études non randomisées, sont présentées de façon descriptive.

3.4.2 Examen économique

Au vu de la grande disparité des études retenues, sur les plans de la structure, de la collecte des données et de l'analyse de celles-ci, il n'a pas été question de regrouper les résultats du point de vue quantitatif. Nous présentons plutôt les résultats de chacune des études sous forme tabulaire. Les coûts ont été modifiés en fonction de l'indice des prix à la consommation en région urbaine, en dollars américains de 2004²⁴.

4 CONSTATATIONS

4.1 Résultats de la recherche documentaire

La recherche initiale a produit 561 résumés. Deux ECR^{25,26}, quatre études de cohorte rétrospectives²⁷⁻³⁰ et huit séries de cas^{17,31-37} ont été retenus pour les besoins de l'examen clinique. Les motifs d'exclusion et d'inclusion des articles cliniques et des articles économiques sont précisés à l'annexe 2.

La figure 3 illustre la sélection des essais cliniques et des évaluations économiques.

4.2 Caractéristiques des essais cliniques

Une étude s'est déroulée exclusivement au Canada²⁸. Dans la plupart des études, les patients sont soit Européens, soit Américains. Tous les essais évaluent l'efficacité clinique de α_1 -PI dans le déficit en AAT accompagné d'obstruction des voies respiratoires d'intensité variable. Un ECR (l'essai comparatif direct)²⁵, une étude de cohorte²⁷ et quatre séries de cas^{31,32,34,36} mentionnent qu'ils sont financés, en tout ou en partie, par le fabricant du médicament. L'ECR comparatif direct examine l'équivalence biochimique entre deux α_1 -PI dérivés du plasma humain²⁵. Cet essai ne comporte pas de groupe sans traitement actif ou de groupe sous placebo, il ne renferme donc pas

d'information pouvant apporter une réponse aux questions de recherche quant à l'efficacité clinique de α_1 -PI. Nous l'avons néanmoins pris en compte dans l'examen clinique parce qu'il contient de l'information sur d'autres paramètres dont les EI.

4.2.1 Évaluation de la qualité

L'ECR de Dirksen obtient un score élevé (4 sur 5), sans qu'il soit possible de déterminer le caractère approprié de la dissimulation de l'affectation des ressources, qualifiée d'imprécise²⁶.

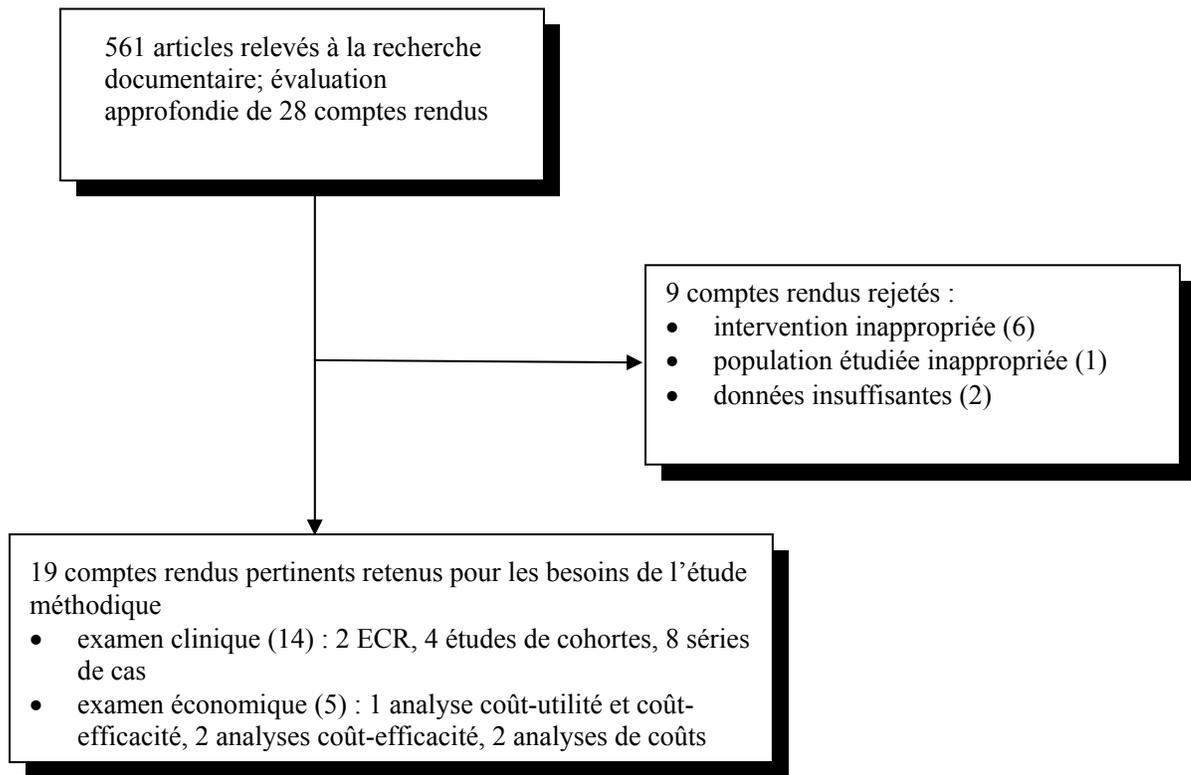
La qualité des études de cohorte a été évaluée à l'aide de l'échelle NOS. Trois études sur quatre obtiennent un score élevé quant à la sélection des patients, à la comparabilité des groupes et à l'évaluation des résultats^{27,28,30}.

4.2.2 Efficacité clinique

Les caractéristiques des études évaluant l'efficacité clinique de α_1 -PI sont présentées au tableau 1. Le tableau 2 renferme les EI, y compris les EI graves, mentionnés dans les études retenues.

L'ECR de Dirksen compte 56 anciens fumeurs souffrant d'emphysème modéré ou grave²⁶. Les participants ont été randomisés dans les groupes de α_1 -PI et du placebo (albumine), administrés en vertu d'un mécanisme à double insu. On leur a enseigné les modalités de la spirométrie à la maison, et ils ont subi des tests de la fonction pulmonaire en laboratoire. Ni la spirométrie, ni les tests en laboratoire ne font ressortir d'effet statistiquement significatif du traitement de recharge par α_1 -PI, comparativement au placebo, s'agissant d'empêcher la détérioration continue de la fonction pulmonaire. La tomodensitométrie révèle une tendance en faveur d' α_1 -PI pour ce qui est de contrer la perte fonctionnelle annuelle, sans qu'elle ne franchisse le seuil de la signification statistique ($p=0,07$). Dans le groupe de l'intervention active, le taux sérique moyen d'AAT 28 jours après la dernière perfusion est plus élevé que dans le groupe témoin ($p<0,001$). Les EI n'ont pas été relevés dans cet essai.

Figure 3 : Ordinoigramme QUOROM



Les résultats des études de cohorte rétrospectives laissent entrevoir que le traitement de recharge par α_1 -PI freine le déclin de la fonction respiratoire et se traduit par un moins grand nombre d'infections pulmonaires, particulièrement dans le groupe souffrant d'emphysème modéré, par rapport aux patients qui n'ont pas été traités par Prolastin²⁷⁻³⁰. Une vaste étude de cohorte, comptant 1 129 participants, examine la survie; l'analyse de la survie couvre 1 048 de ces participants³⁰. En tenant compte des variables confusionnelles telles l'âge, le VEMS initial, le tabagisme et le sexe, l'analyse révèle que le traitement par α_1 -PI abaisse le taux de mortalité comparativement à l'abstention thérapeutique [RR=0,64; IC 95 % (0,43 à 0,94); p=0,02]; c'est dans le groupe où l'obstruction des voies respiratoires est modérée, dont le VEMS est de 35 % à 49 % de la valeur prévue, que l'effet est le plus grand [RR=0,21; IC 95 % (0,09 à 0,50); p<0,001].

Huit séries de cas^{17,31-37} (voir l'annexe 3) sont examinées dans notre étude, à titre de complément d'information des études comparatives sur les effets bénéfiques et les effets néfastes. Elles renferment en outre de l'information sur la fonction respiratoire et sur le taux sérique d'AAT. Ainsi, un essai de petite envergure comptant 23 participants traités à une fréquence bimensuelle³⁴ révèle qu'aucun des patients ne maintient un taux sérique efficace d'AAT la deuxième semaine suivant la perfusion. Les EI mentionnés couramment sont la céphalée, la réaction allergique, la fatigue ou la fièvre (voir le tableau 2). Dans la plupart des cas, les symptômes sont légers ou modérés. Des EI graves comme la dyspnée, l'aggravation de l'insuffisance cardiaque ou la réaction allergique grave, sont également rapportés. Dans la série de cas de Wencker, 65 des 443 patients éprouvent ≥ 1 EI, soit 124 EI au total. Cinq personnes (1,1 %) subissent un EI grave³³. Dans une série de cas portant sur 747 des 1 129 personnes inscrites au registre du National Heart, Lung,

and Blood Institute (NHLBI) soumises au traitement de recharge, 63 EI graves sont mentionnés au terme du suivi de >3,5 ans¹⁶. Il n'y pas de décès, ni d'infections transmises, attribuables à la thérapie de recharge.

4.3 Données économiques

Les caractéristiques des études économiques sont présentées au tableau 3. Les cinq évaluations économiques de α_1 -PI se sont déroulées aux États-Unis (trois études coût-efficacité^{39,41} et deux analyses de coûts^{42,43}). Aucune étude semblable n'a été menée au Canada. L'interprétation et la comparaison des résultats des études sont difficiles parce qu'ils reposent sur des hypothèses différentes, et que les coûts et l'information sur l'efficacité clinique proviennent de différentes sources.

Dans leur étude coût-efficacité respective, Hay et Robin d'une part, Alkins et O'Malley d'autre part affirment que, bien que coûteuse, la thérapie de recharge est aussi rentable que bien des thérapies d'usage courant^{39,40}. Hay et Robin³⁹ s'inspirent de l'étude de Larsson⁴ quant à l'efficacité du traitement de recharge, et adoptent un coût annuel moyen du traitement (43 350 \$US, en dollars de 2004) plus bas que celui des deux autres études coût-efficacité. Ils ne tiennent pas compte non plus des différences de coût et de qualité de vie (QdeV) entre les états de santé. Leur analyse est structurée selon le coût de l'année de vie épargnée (CAVE) en fonction de divers taux d'efficacité, et ils concluent que le traitement de recharge serait rentable à une efficacité de $\geq 30\%$.

Pour Alkins et O'Malley le coût annuel moyen du traitement de recharge est de 60 268 \$US en valeur de 2004⁴⁰. Pour estimer l'efficacité, ils s'en remettent à la fonction simple du déclin exponentiel de l'estimation de l'espérance de vie (DEEEV), susceptible de biaiser l'efficacité. Cette fonction suppose un taux de mortalité de référence constant, reposant sur l'hypothèse voulant que la vie restante ait une distribution exponentielle. Cela mène à attribuer plus de poids à la survie précoce sous-estimée qu'à la survie tardive surestimée, d'où la sous-

estimation de la nouvelle espérance de vie en raison de la mortalité en surcroît⁴⁴.

Compte tenu des différences de coût et de QdeV entre les états de santé, ils examinent le coût supplémentaire de l'année de vie épargnée (CSAVE, par opposition au CAVE dans le cas de Hay et Robin). Le coût du médicament est de 105 \$US la dose de 500 mg, et l'on devrait administrer neuf doses de 500 mg par semaine au patient de 70 kg. Le coût total sur cinq ans s'établirait à 260 000 \$US (52 000 \$USx5). Le rapport coût-efficacité est établi comme suit : 260 000 \$US/18,61 ans=13 971 \$ par année de vie épargnée (valeur 1998) ou 16 190 \$US (valeur 2004). Même s'ils supposent que le traitement de recharge dure cinq ans, les coûts sont répartis sur toute la période prévue de 18 ans (ils présentent une estimation détaillée). Ils concluent que le traitement de recharge à vie des personnes atteintes du déficit en AAT grave et d'une MPOC grave est rentable. Ainsi, aux taux d'efficacité de 10 % à 70 %, le coût supplémentaire de 152 941 \$US à 7 330 \$US procure une année de vie supplémentaire (CSAVE).

Tableau 1 : Efficacité clinique de α_1 -PI

Étude	Structure	Qualité*	Caractéristiques des participants	Intervention et comparateur	Paramètres et résultats	Sources de financement
Dirksen ²⁶	ECR	4 sur 5 (Jadad); dissimulation imprécise	26 Danois et 30 Néerlandais anciens fumeurs atteints d'emphysème modéré ou grave; âge moyen des Danois 50,4±1,64, des Néerlandais 45,1±1,17 ans; VEMS des Danois 1 570/mL et 49,4±2,75 % prév. des Néerlandais 1 660/mL et 47,1±2,58 % prév; 14 hommes et 12 femmes du Danemark, 20 hommes et 10 femmes des Pays-Bas; 2 abandons (les 2 Néerlandais, ont recommencé à fumer); pts des registres AAT	tx= α_1 -PI 250 mg/kg perfusion aux 4 semaines; témoin=perfusion albumine 625 mg/kg aux 4 semaines; durée tx \geq 3 ans	Spirométrie séquentielle par le patient à la maison (mL/an, moyenne±ET) : tx=26,5±15,1; témoin=25,2±22,0, p=0,96; déclin du VEMS mesuré en laboratoire (mL/an, moyenne±ET) : tx=78,9±12,0; témoin=59,1±11,9, p=0,25; 15 ^e percentile de fonction de densité pulmonaire du poumon entier par CT (g/L) : tx=-1,50±0,41; témoin=-2,57±0,41; p=0,07; taux sérique moyen AAT 28 jours après dernière perfusion (μ M) : tx=8,8; témoin=6,2, p<0,001	Pas de l'industrie
Seersholm ²⁷	Étude de cohorte, R	Sélection : 3 sur 4; comparabilité : 2 sur 2; résultats : 1 sur 3 (NOS)	tx=198 Allemands, âge moyen 46±8 ans, 142 hommes, 56 femmes, anciens fumeurs (arrêt depuis \geq 3 mois); VEMS initial (% prév) 37±14 % (patients de base de données WATL); non-tx=97 Danois, âge moyen 45±10 ans, 55 hommes, 42 femmes, anciens fumeurs (arrêt depuis \geq 3 mois), VEMS initial (% prév) 42±10 % (patients de registre danois sur déficit en AAT)	tx=Prolastin 60 mg/kg perfusion hebdomadaire, durée \geq 1 an, suivi 3,2±1,6 ans; non-tx=suivi 5,8±3,4 ans	Déclin de VEMS (mL/an, moyenne±ET) des Allemands 53,0±37,6 en général, 24,2±23,6 de VEMS initial (% prév) <30 %, 61,8±25,3 VEMS initial (% prév) 30 % à 65 %; 162,0±28,7 VEMS initial (% prév) >65 %; des Danois en général 74,5±59,6; p=0,02; 30,9±36,3 de VEMS initial (% prév) <30 %; p=0,6; 82,8±49,3 de VEMS initial (% prév) 30 % à 65 %; p=0,04; 140,0±83,2 de VEMS initial (% prév) >65 %, p=0,7.	Bayer AG
Chapman ²⁸	Étude de cohorte, R	Sélection : 3 sur 4; comparabilité : 2 sur 2; résultats : 2 sur 3 (NOS)	63 pts, 67 % hommes, 33 % femmes. VEMS(% prév) \geq 50 %=28 %; VEMS(% prév) 30 % à 49 %=48 %; VEMS(% prév) <30 %=24 %; tx=21 pts, âge moyen 50,1±10,1 ans; témoin apparié (âge, sexe et tabagisme)=42 pts, âge moyen 49,3±11,5 ans, VEMS(% prév) \geq 50 %=41 %; VEMS(% prév) 30 % à 49 %=33 %, VEMS(% prév) <30 %=26 % (patient du registre canadien AIR)	Dose non indiquée, durée tx=4,4 ans, période médiane d'observation=5,6 ans	Déclin du VEMS (mL/an, IC 95 %) tx=29,9, groupe témoin=63,6 (40,3 à 86,9); écart=33,7 (6,2 à 61,3), p=0,019	Pas de l'industrie

Tableau 1 : Efficacité clinique de α_1 -PI

Étude	Structure	Qualité*	Caractéristiques des participants	Intervention et comparateur	Paramètres et résultats	Sources de financement
Lieberman ²⁹	Étude de cohorte, R (pts recruté et interrogé par Internet)	Sélection : 3 sur 4; comparabilité: 0 sur 2; résultats : 1 sur 3 (NOS)	tx=96 pts sous Prolastin, 50 hommes (tous anciens fumeurs, âge médian 50 ans), 46 femmes (43 anciennes fumeuses, 3 non fumeuses, âge médian 53 ans), 89 pts soumis à analyse des données; groupe témoin 47 pts, 12 non-fumeurs, 24 hommes (âge médian 55 ans), 23 femmes (âge médian 45 ans); différence significative entre les 2 groupes quant au nombre de non fumeurs	Posologie variable, dose totale de Prolastin équivalant à 60 mg/kg par semaine	Nombre d'infections respiratoires par an : différence significative entre période avant tx et période durant-tx, p≤0,001; différence significative entre groupe tx (après traitement) et groupe témoin, p≤0,001; pas différence significative entre groupe tx (avant traitement) et groupe témoin	PI
Groupe d'étude registre AATD ³⁰	Étude de cohorte, R	Sélection : 4 sur 4; comparabilité : 2 sur 2; résultats : 3 sur 3 (NOS)	Nombre total pts=1 129; 1 048 soumis à analyse de survie; 927 soumis à analyse déclin VEMS; 30 % jamais, 42 % toujours et 28 % en partie traités par Prolastin; âge moyen 46±11 ans; 55 % hommes, 71 % anciens fumeurs, 21,4 % non fumeurs, 8,1 % fumeurs, VEMS référence (% prév) 49±30 %; VEMS référence 1 748 mL; exclusion de 202 pts avec <2 mesures VEMS; obstruction des voies respiratoires grave au moment de référence dans ce groupe; pts du registre NHLBI.	Fréquence d'administration variable (intervariation et intravariation); durée moyenne du suivi (survivants seulement) 57±17 mois	Mortalité globale : pts traités par Prolastin contre pts sans Prolastin (ajustement selon sexe et autres facteurs déterminants) RR=0,64; p=0,02; VEMS initial (% prév) 35 % à 49 %, plus bas chez pts parfois ou toujours traités par Prolastin comparativement à pts jamais traités par Prolastin RR=0,21; p≤0,001; VEMS initial (% prév) ≥50 % ou <35 %, pas différence significative entre groupes RR=0,75; p=0,64; déclin VEMS général : pts sous Prolastin pas différents de pts pas traités par Prolastin, différence moyenne 4 mL/an, p=0,40; VEMS moyen (% prév) de 35 % à 49 %, déclin plus lent chez pts traités par Prolastin que chez pts pas traités par Prolastin, différence moyenne 27 mL/an, p=0,03	Pas l'industrie

*Qualité des ECR évaluée par échelle Jadad ainsi que caractère approprié de la dissimulation de l'affectation des ressources; qualité des études de cohorte évaluée par l'échelle NOS; WATL=Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen; NHLBI=National Heart, Lung, and Blood Institute; tx=traitement; ET=erreur type; R=rétrospective; ÉT=écart type; pt=patient; NOS=Newcastle-Ottawa Scale; RR=risque relatif; P=prospective; IV=intraveineux; prév=prévu; PI=pas indiqué.

Tableau 2 : Effets indésirables et effets indésirables graves des études retenues

Étude	Structure	Effets indésirables	Effets indésirables graves*
Stoller ²⁵	ECR	Période d'étude : 10 sem; 3 pts subissant EI sur 14 pts sous Prolastin; 5 pts subissant EI sur 14 pts sous Respitin; Pas de description des EI	Aucun pt subissant EIG sur 14 pts sous Prolastin
Dirksen ²⁶	ECR	Période d'étude: 3 à 5 ans; Aucun pt subissant EI sur 26 pts en tx; Aucun pt subissant EI sur 30 pts sous placebo	Pas indiqué
Lieberman ²⁹	Étude de cohorte	Période d'observation : 1 à 10 ans; Aucun pt subissant EI sur 89 pts sous tx; Aucun pt subissant EI sur 47 pts pas tx	1 pt subissant EIG sur 89 pts en tx; 2 pts subissant EIG sur 47 pts pas tx; Réaction allergique dans tous les cas
Kropp ³²	Série de cas	Période d'observation : 24 heures; 4 pts subissant EI sur 18 pts (15 pts en tx IV et 3 pts en tx en inhalation); céphalée (n=1); toux accrue (n=1); picotement dans la gorge (n=1); mal de gorge (n=1)	Pas indiqué
Wencker ³³	Série de cas	Période d'observation : 1 à 6 ans; 65 pts subissant EI sur 443 pts; 124 EI chez 443 pts, comme fièvre et frissons, urticaire, nausée et vomissement, fatigue, dyspnée; arrêt dû à EI=3 pts	5 pts subissant EIG sur 443 pts; réaction anaphylactique (n=4); aggravation d'ICC et insuffisance respiratoire (n=1); 59 décès sur 443 pts dus à maladie pulmonaire sous-jacente
Barker ³⁴	Série de cas	Période d'observation : 20 sem; 21 pts subissant EI sur 23 pts; 31 EI chez 23 pts : problèmes respiratoires (11 EI); céphalée (10 EI); fatigue (9 EI); oppression thoracique, myopathie, douleur articulaire et essoufflement accru à chaque perfusion (1 EI)	Aucun pt subissant EIG sur 23 pts; 1 décès sur 23 pts dû à bronchopneumonie aiguë
Schwaiblmair ³⁵	Série de cas	Période d'observation : 3 ans; 1 pt subissant EI sur 20 pts; fièvre légère et exanthème (n=1)	Aucun pt subissant EIG sur 20 pts; 1 décès sur 20 pts (cause du décès non indiquée)
Stoller ¹⁷	Série de cas	Période d'observation : 3,5 à 7 ans; 174 pts subissant EI sur 747 pts; 720 EI chez 747 pts, comme céphalée; étourdissement; nausée; arrêt dû à EI=3 pts	63 EIG chez 747 pts; dyspnée et essoufflement; sifflement; hypotension
Barker ³⁷	Série de cas	Période d'observation : 12 à 48 mois; 4 pts subissant EI sur 14 pts; 10 EI chez 14 pts, dorsalgie (2 EI); céphalée (4 EI); essoufflement accru (4 EI)	2 pts subissant EIG sur 14 pts; hospitalisation due à hypotension et à détresse respiratoire (n=1); inconnu (n=1); 1 décès sur 14 pts dû à insuffisance respiratoire

EI=effet indésirable; EIG=effet indésirable grave; pts=patients; tx=traitement; ICC=insuffisance cardiaque congestive; sem=semaines.

*Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé, l'EI grave est un incident médical qui, quelle que soit la dose, met la vie en péril ou provoque le décès; nécessite l'hospitalisation ou prolonge le séjour hospitalier; ou entraîne une incapacité persistante ou importante³⁸.

Tableau 3 : Études économiques

Auteurs, type d'évaluations économiques	Caractéristiques des participants, intervention et comparateur	Paramètre liés à la santé : QALY et AVE	Paramètres du coût : coûts médicaux directs moyens hebdomadaires, mensuels, annuels et viagers, et CAVE	Écart supplémentaire : RCES et CSAVE	Observations (actualisation, résultats principaux, problèmes, conclusion)
Hay, analyse coût-efficacité ³⁹	246 Suédois atteints du déficit homozygote (PiZ) en AAT et de MPOC; Prostate administré une fois par semaine à la dose de 60 mg/kg	Espérance de vie selon données sur la survie de Larsson en 1978; l'efficacité est hypothétique; dans la gamme de taux d'efficacité de 10 % à 90 %, l'écart de mortalité prévue sur 5 ans va de 0,015 à 0,139*	En fonction du taux de remboursement de la partie B de Medicare; coût annuel moyen de traitement recharge : 30 000 \$US (valeur 1990) et 43 350 \$US (valeur 2004); en supposant survie médiane 8 ans avant décès; au taux d'efficacité 70 %, le CAVE varie de 28 000 \$US à 72 000 \$US (valeur 1990); et de 40 460 \$US à 104 040 \$US (valeur 2004) [†] ; au taux d'efficacité 30 %, le CAVE va de 50 000 \$US à 128 000 \$US (valeur 1990), et de 72 250 \$US à 184 960 \$US (valeur 2004)	PI	Taux d'actualisation de 5 % des coûts et avantages futurs; si efficacité $\geq 30\%$, le traitement est rentable [‡]
Alkins analyse coût-efficacité, registre NHLBI ⁴⁰	Personnes souffrant de MPOC grave et du déficit en AAT; perfusion hebdomadaire d'une heure à la dose de 60 mg/kg	Espérance de vie en fonction d'un taux de mortalité constant établi selon DEEEV; efficacité selon information du registre NHLBI	En fonction du taux de remboursement de la partie B de Medicare; calcul des coûts selon données sur l'efficacité provenant du registre NHLBI; coût annuel moyen du traitement recharge : 52 000 \$US (valeur 1998) et 60 268 \$US (valeur 2004) chez le patient de 70 kg	Au taux d'efficacité allant de 10 % à 70 %, le CSAVE va de 152 941 \$US à 7 330 \$US (valeur 1998), et de 177 240 \$US à 8 495 \$US (valeur 2004); au taux d'efficacité 55 %, le CSAVE quand VEMS < 50 % est de 13 971 \$US (valeur 1998) et de 16 190 \$US (valeur 2004) ^{**}	Taux d'actualisation 7 %, en tenant compte des différences de coûts et de QdeV entre les états de santé; le traitement de recharge à vie en cas de déficit en AAT et de MPOC graves est rentable
Gildea, analyse coût-efficacité et coût-utilité ⁴¹	Personnes souffrant du déficit en AAT grave (registre NHLBI); cohorte hypothétique de 30 000 personnes identiques de 46 ans, 50 % hommes dont VEMS est 49 % selon simulation Monte	Espérance de vie selon modèle analytique Markov; résultats exprimés en QALY et RCES; estimation des coefficients d'utilité selon indice d'utilité	Selon le prix de gros moyen et le taux de remboursement de la partie B de Medicare; coût annuel moyen du traitement recharge de 54 765 \$US (valeur 2001) et de 58 434 \$US (valeur 2004); coût du traitement viager : 895 243 \$US (valeur 2001) et 955 224 \$US (valeur 2004); coût du traitement quand	Perspective du système de santé, coûts directs seulement; RCES du traitement viager par QALY gagnée estimé à 312 511 \$US	Taux d'actualisation allant de 0 % à 7 %; comparativement à d'autres interventions habituelles, α_1 -PI est moins rentable; coût annuel de α_1 -PI devrait être ramené de

Tableau 3 : Études économiques

Auteurs, type d'évaluations économiques	Caractéristiques des participants, intervention et comparateur	Paramètre liés à la santé : QALY et AVE	Paramètres du coût : coûts médicaux directs moyens hebdomadaires, mensuels, annuels et viagers, et CAVE	Écart supplémentaire : RCES et CSAVE	Observations (actualisation, résultats principaux, problèmes, conclusion)
	Carlo en fonction de cinq états de santé : VEMS 50 % à 79 %, VEMS 35 % à 49 %, VEMS<35 %, après transplantation pulmonaire, décès; perfusion hebdomadaire d'une heure à 60 mg/kg	de la santé de 14 répondants pour chacun des états de santé; QALY=7,19 dans traitement à vie; QALY=4,62 dans abstention thérapeutique; QALY=6,64 dans traitement jusqu'à VEMS<35 %	VEMS<35 % estimé à 511 930 \$US (valeur 2001) et à 546 229 \$US (valeur 2004); coût de l'abstention thérapeutique de 92 091 \$US (valeur 2001) et de 98 261 \$US (valeur 2004); coût de la perfusion hebdomadaire d'une heure de 4 200 mg de Prolastin, analyses de sensibilité : traitement viager contre abstention thérapeutique aboutit à 9 AVE au coût de 1,20 million \$US (valeur 2001) et de 1,28 million \$US (valeur 2004)	(valeur 2001) et à 333 449 \$US (valeur 2004); RCES pour VEMS<35 % et >50 % par QALY gagnée est de 207 841 \$US (valeur 2001) et de 221 690 \$US (valeur 2004)	58 434 \$US à 5 230 \$US dans le traitement viager pour que le RCES indique la rentabilité
Mullins, analyse de coûts ⁴²	D'après une enquête auprès de personnes inscrites au registre de la Fondation Alpha One (registre NHLBI), administration hebdomadaire ou mensuelle selon le poids du patient; dose hebdomadaire de 60 mg/kg, durée de la perfusion de 1 heure; perfusion mensuelle à la dose de 250 mg/kg et d'une durée de 4 heures	PI	Coûts d'après les renseignements de l'enquête; estimation des coûts médicaux directs annuels en fonction du coût unitaire à l'utilisation x fréquence de l'utilisation; coût annuel moyen du traitement recharge de 32 606 \$US à 67 430 \$US (valeur 1990) et de 47 116 \$US à 97 436 \$US (valeur 2004)	PI	Absence du coût de certains éléments (p. ex., les médicaments, la consultation médicale)
Mullins, analyse de coûts ⁴³	D'après une enquête auprès de personnes atteintes du déficit; fréquence d'administration varie, hebdomadaire et bimensuelle, entre autres; dose hebdomadaire de 60 mg/kg, durée de la perfusion de 1 heure; perfusion mensuelle à la	PI	Coûts selon les renseignements de l'enquête, coûts médicaux directs annuels d'après le coût unitaire à l'utilisation x fréquence de l'utilisation; coût annuel moyen du traitement recharge de 28 075 \$US (valeur 1998) et de 32 539 \$US (valeur 2004)	PI	Mention de sources précises du coût total; le coût de α_1 -PI représente la plus grande partie des coûts médicaux directs; l'estimation des coûts établie en fonction des réponses de 39 % des personnes interrogées

Tableau 3 : Études économiques

Auteurs, type d'évaluations économiques	Caractéristiques des participants, intervention et comparateur	Paramètre liés à la santé : QALY et AVE	Paramètres du coût : coûts médicaux directs moyens hebdomadaires, mensuels, annuels et voyageurs, et CAVE	Écart supplémentaire : RCES et CSAVE	Observations (actualisation, résultats principaux, problèmes, conclusion)
	dose de 250 mg/kg et d'une durée de 4 heures				

Les coûts ont été modifiés en fonction de l'indice des prix à la consommation en région urbaine en dollars américains de 2004. ¹L'efficacité du traitement est définie comme étant un changement du taux de survie. [†]Au taux d'efficacité de 70 %, le traitement à hauteur de 30 000 \$ procure environ une année d'espérance de vie supplémentaire. [‡]Parce que seulement de 50 000 à 100 000 personnes aux États-Unis seraient des candidates au traitement, le dépistage ferait grimper le coût de l'intervention, même si Prolastin était hautement efficace. ^{**}Coût du médicament en supposant que la dose de 500 mg de α_1 -PI coûte 105 \$ et que le patient de 70 kg nécessiterait 9 x 500 mg par semaine. Le coût total sur cinq ans s'élèverait à environ 260 000 \$ (52 000 \$x5). Le rapport coût-efficacité calculé comme suit 260 000 \$/18,61 ans=13 971 \$ l'année de vie épargnée. DEEEV=déclin exponentiel de l'estimation de l'espérance de vie; PI=pas indiqué.

L'étude coût-efficacité de Gildea⁴¹ analyse le rapport coût-efficacité de diverses stratégies de recharge en vertu d'un modèle Markov. L'étude présente les coûts, l'efficacité clinique, les coûts supplémentaires, l'efficacité supplémentaire et le rapport coût-efficacité supplémentaire du traitement de recharge à vie et du traitement de recharge ponctuel de façon regroupée et non regroupée comparativement à l'abstention thérapeutique. Ainsi, le coût annuel moyen du traitement de recharge est de 58 434 \$US (valeur 2004). Le coût du traitement à vie par α_1 -PI est de 955 224 \$US (valeur 2004). Ce traitement procure 7,19 QALY, comparativement à l'abstention thérapeutique dont le coût s'élève à 98 261 \$US et qui procure 4,62 QALY. Le coût supplémentaire du traitement de recharge à vie du déficit en AAT grave et de la MPOC grave est de 856 963 \$US (955 224 \$US à 98 261 \$US) et se traduit par un nombre supplémentaire moyen de 2,57 QALY (7,19 à 4,62). Dans la comparaison directe entre la stratégie thérapeutique à vie et l'abstention thérapeutique, le RCES est estimé à 333 449 \$US la QALY (856 963 \$US pour 2,57 QALY en valeur de 2004). Le rapport coût-efficacité supplémentaire (RCES) a été établi comme suit : coût du traitement de recharge-coût de l'abstention thérapeutique/QALY du traitement de recharge-QALY de l'abstention thérapeutique.

Alors que les résultats des deux autres études coût-efficacité, celles de Hay et Robin et d'Alkins et O'Malley, sont influencés par les hypothèses quant à l'efficacité et au coût du traitement, les résultats de l'étude Gildea sont insensibles aux hypothèses sur l'efficacité. Gildea conclut que Proclastin est coûteux et qu'il n'est rentable que si son coût annuel s'abaisse de 58 434 \$US à 5 230 \$US dans la stratégie à vie pour obtenir un RCES < 50 000 \$US (valeur 2004) la QALY gagnée⁴¹. Même en modifiant simultanément tous les coefficients d'utilité et les coûts dans l'analyse de sensibilité, aucune stratégie ne produit un RCES en deçà de la valeur seuil de 100 000 \$US la QALY. À titre d'exemples, le RCES des interventions d'abandon du tabac va de 1 302 \$US à 5 337 \$US la QALY⁴⁵, celui du traitement de l'hypertension grave chez l'homme de

14 015 \$US la QALY⁴⁶, celui du traitement du diabète de type 2 de 19 650 \$US la QALY⁴⁷ et celui des interventions de réduction du cholestérol chez les diabétiques de type 2 de 57 285 \$US la QALY⁴⁸.

En s'en tenant à la QALY, plutôt qu'à l'AVE et au CAVE comme dans les deux autres études coût-efficacité^{39,40}, Gildea tient compte de l'effet du traitement sur la qualité et la quantité de vie dans l'estimation de la rentabilité du traitement de recharge. Son étude englobe le coût du traitement de la MPOC (médicaments, oxygénothérapie, tests de laboratoire et tests diagnostiques, consultations en clinique et aux urgences, et hospitalisation) ainsi que les coûts du traitement de recharge seulement. Quoique le modèle Markov soit utile pour modéliser le traitement dans divers contextes et pour estimer la probabilité de l'issue, il doit néanmoins être étayé par certaines hypothèses puisqu'il ne se fonde pas directement sur des données empiriques.

Pour examiner une gamme de coûts plus exacte du traitement de recharge, deux analyses de coûts, effectuées par Mullins en 2001 et en 2003, ont été prises en considération. Les deux s'inspirent d'une enquête du NHLBI^{42,43}. En vertu des critères habituels, les deux études ont des lacunes. D'abord, l'absence d'information sur l'étendue des coûts de certaines éléments de soins, notamment les médicaments et les consultations médicales, dans l'étude de 2001, et le fait que les résultats de l'étude de 2003 ont été établis d'après les réponses de seulement 39 % des personnes interrogées. Selon les estimations, la gamme des coûts annuels moyens du traitement de recharge va de 32 539 \$US à 97 436 \$US en valeur de 2004.

Des trois études coût-efficacité, celle de Gildea⁴¹ est la plus rigoureuse. En effet, par opposition aux deux autres, elle tient compte de l'impact sur la QdeV déterminé par le HUI-3 (indice d'utilité sanitaire) et du coût supplémentaire du traitement de recharge (d'après les données du registre du NHLBI) pendant toute la vie des patients. Aucune des études, cependant, ne prend en considération les EI dans l'estimation de la

rentabilité. Il peut en découler une sous-estimation des coûts du traitement.

Il ressort des cinq études que le traitement par α_1 -PI est coûteux. Le coût annuel moyen du traitement de recharge va de 43 350 \$US à 60 268 \$US (valeur de 2004, comme il est rapporté dans trois des cinq études : Alkins et O'Malley, Gildea, et Mullins en 2001). Voilà qui s'apparente au coût annuel moyen du traitement en Colombie-Britannique en valeur de 2004, soit 68 631 \$CA. En 2004, le régime d'assurance médicaments PharmaCare a remboursé les frais du traitement par Prolastin de 30 patients, au coût total de 2 058 918,26 \$CA (entretien personnel du 20 septembre 2005 avec Ken Sudhues, ministère de la Santé, Victoria (C.-B.)). (2 058 918,26 \$CA/30 patients= 68 631 \$CA par patient). Des études coût-efficacité antérieures sur le traitement de recharge par α_1 -PI ont estimé que le CAVE allait de 40 460 \$US à 184 960 \$US (Hay, 1991³⁹) et que le CSAVE était de 16 190 \$US (Alkins, 2000⁴⁰) selon les hypothèses quant au coût du traitement.

Dans la comparaison directe entre la stratégie thérapeutique à vie et l'abstention thérapeutique, le RCES de 333 449 \$US la QALY est plus élevé que le seuil courant de la volonté de payer d'autres modalités thérapeutiques. Gildea préconise l'usage continu du médicament, même si le traitement de recharge n'est pas rentable selon les critères habituels, parce que c'est le seul traitement précis disponible du déficit en AAT grave⁴¹.

4.4 Autres constatations

Au Canada (voir le tableau 4), les neuf provinces représentées au Comité consultatif pharmaceutique de l'ACMTS et le Programme des services de santé non assurés (PSSNA) ont indiqué leur position quant au financement du médicament. Prolastin est couvert sans restrictions par le régime d'assurance médicaments de la Colombie-Britannique. Les provinces de l'Atlantique et le PSSNA ne couvrent pas Prolastin dans le cadre du régime d'assurance médicaments. En Ontario, le

médicament peut être couvert en vertu de la section 8 (autorisation spéciale de remboursement) pourvu que la franchise, variant selon le revenu, soit acquittée. Au Manitoba, Prolastin est inscrit sur la liste des médicaments d'exception, et les patients doivent s'acquitter d'une franchise. En Saskatchewan, il a été rayé de la liste des médicaments couverts en 1992. Au Canada, moins de 40 patients sont couverts.

À l'étranger (voir le tableau 5), le produit est commercialisé dans plusieurs pays européens où du financement est offert. Les modalités de financement précises sont inconnues.

5 DISCUSSION

Le déficit en AAT prédispose la personne qui en souffre à l'apparition précoce d'emphysème et de bronchectasie. Il peut également entraîner une maladie hépatique^{49,50}. En règle générale, l'emphysème se manifeste dans la cinquantaine ou la soixantaine, parfois dans la quarantaine s'il s'agit d'un fumeur⁵⁰.

Le traitement de recharge a pour but de restaurer la concentration d'AAT dans l'organisme et de prévenir ou de freiner la progression de l'emphysème⁵¹. Le médicament d'ordonnance est disponible au Canada depuis 1988^{7,13}. Les préparations commerciales de α_1 -PI sont Prolastin (Talecris Biotherapeutics, Clayton, NC), Aralast^{MC} (Baxter, Deerfield, IL) et Zemaira^{MC} (ZLB Behring, King of Prussia, PA). Ces produits sont tous dérivés du plasma humain⁴⁹. La posologie habituelle de Prolastin est une perfusion hebdomadaire de 60 mg/kg. Seul Prolastin est d'usage autorisé au Canada. Le traitement est recommandé dans le déficit en AAT grave accompagné d'obstruction des voies respiratoires modérée^{7,11}.

Tableau 4 : Position des régimes d'assurance médicaments publics au Canada

Membre du CCP	Question 1 : Pharmacie ou autre fournisseur de Prolastin*	Question 2 : Inscription sur la liste des médicaments couverts†	Question 3 : Nombre de patients concernés et franchise‡
Alberta (entretien personnel du 17 janvier 2007 avec Marlain Wong, Santé Alberta, Edmonton)	PI	Non inscrit	S.O.
Colombie-Britannique (entretien personnel du 20 septembre 2005 avec Ken Sudhues, ministère de la Santé, Victoria)	la pharmacie remplit l'ordonnance	Prolastin couvert par PharmaCare sans restrictions	31 patients couverts au 6 septembre 2005, au coût de 1 182 694,99 \$CA, avec une franchise établie selon le revenu du patient
Manitoba (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Kathy McDonald, Santé Manitoba, Winnipeg)	la pharmacie remplit l'ordonnance; la perfusion a lieu à l'extérieur de l'hôpital	Inscrit sur la liste des médicaments d'exception	<5 patients couverts; le patient doit s'acquitter d'une franchise
Nouveau-Brunswick (entretien personnel du 14 septembre 2005 avec Leanne Jardine, ministère de la Santé et du Bien-être, Fredericton)	PI	Non inscrit sur la liste des médicaments couverts, et les demandes de remboursement ne sont pas acceptées	S.O.
Terre-Neuve-et-Labrador (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Patricia Clark, Programme des médicaments d'ordonnance, St. John's)	PI	Aucun programme n'accepte de demandes de remboursement	S.O.
PSSNA (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Tuan Dang, Programme des services de santé non assurés, Ottawa)	PI	Le programme ne couvre pas les produits sanguins; les patients sont adressés à la Société canadienne du sang	PI
Nouvelle-Écosse (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Judy McPhee, ministère de la Santé, Halifax)	n'a pas été prescrit	Non couvert pas le régime d'assurance médicaments	S.O.
Ontario (entretien personnel du 15 septembre 2005 avec la D ^{re} Judith Glennie, ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, Toronto)	la pharmacie remplit les ordonnances	Non inscrit; les demandes de remboursement sont examinées en vertu de la section 8 (autorisation de remboursement spéciale)	<5 patients en 2004-2005; la règle habituelle concernant la franchise s'applique (varie selon le revenu)
Île-du-Prince-Édouard (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Patrick Crawford, Provincial Pharmacy, Charlottetown)	Distribué par les banques de sang hospitalières	Pas couvert par aucun des programmes d'assurance médicaments de la province, y compris celui des autorisations spéciales	Non couvert
Saskatchewan (entretien personnel du 13 septembre 2005 avec Gail Bradley, HEDP – Unité du régime d'assurance médicaments, Regina)	PI	Rayé de la liste en 1992 (<5 patients bénéficiant d'un droit acquis à ce moment)	Les patients jouissant d'un droit acquis obtiennent le médicament sans frais

*Les patients à qui l'ont prescrit Prolastin dans le traitement du déficit en AAT obtiennent-ils le médicament à leur pharmacie ou d'un autre fournisseur comme le bureau local de la SCS, la banque de sang de l'hôpital, la régie régionale? †Prolastin est-il couvert par votre régime d'assurance médicaments public? Dans l'affirmative, y a-t-il des restrictions? ‡Si Prolastin est couvert par votre régime d'assurance médicaments public, quel est le nombre de patients couverts? Y a-t-il une franchise ou les frais sont-ils remboursés en totalité? S.O.=sans objet; PI=pas indiqué.

Tableau 5 : Règlementation et financement à l'étranger

Pays	Date d'approbation de l'usage et d'autorisation de commercialisation	Financement
États-Unis	décembre 1987	privé et public
Allemagne	décembre 1988	privé et public
Espagne	décembre 1992; autorisation de commercialisation en octobre 2006	public
Argentine	mars 1994	inconnu
Brésil	septembre 1995	inconnu
Ukraine	janvier 1996	inconnu
Italie	février 1998; en attente de l'autorisation de commercialisation	public
Autriche	septembre 2002; en attente de l'autorisation de commercialisation	Prolastin non couvert (entretien personnel du 5 octobre 2005 avec la D ^{re} Claudia Wild, Institut fuer Technikfolgen-Abschaetzung, Vienne)
France (entretien personnel du 27 septembre 2005 avec Anne-Florence Fay, Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) Paris)	Le médicament est connu sous l'appellation Alfalastin; approbation temporaire de l'usage depuis 1995; autorisation de commercialisation en juillet 2005	usage en milieu hospitalier autorisé, pour les patients hospitalisés, ou vendu par la pharmacie de l'hôpital; les frais sont remboursés à hauteur de 100 %
Suisse	janvier 2006	public
Belgique	mars 2006; autorisation de commercialisation en mai 2006	non
Danemark	mars 2006; autorisation de commercialisation en mai 2006	non
Finlande	mars 2006; en attente de l'autorisation de commercialisation	non
Grèce	mars 2006; en attente de l'autorisation de commercialisation	non
Irlande	mars 2006; autorisation de commercialisation en janvier 2007	non
Norvège	mars 2006; en attente de l'autorisation de commercialisation	non
Pologne	mars 2006; en attente de l'autorisation de commercialisation	non
Portugal	mars 2006; autorisation de commercialisation en mars 2006	non
Suède	mars 2006; en attente de l'autorisation de commercialisation	non
Pays-Bas	mars 2006; autorisation de commercialisation en novembre 2006	non
Royaume-Uni (entretien personnel du 23 septembre 2005 avec la D ^{re} Claire Packer, NHSC, Département de santé publique et d'épidémiologie, Birmingham)	Pas homologué	S.O.

S.O.=sans objet. À moins d'indication contraire, la D^{re} Mary Hughes, Talecris Biotherapeutics, Clayton, NC, est la source de l'information obtenue lors de l'entretien du 11 janvier 2007.

Le traitement de recharge est coûteux. En 2001 au Canada, 60 adultes souffrant du déficit en AAT et de MPOC étaient traités par Prolastin⁷. En Colombie-Britannique, 31 personnes étaient

couvertes au 6 septembre 2005, au coût d'environ 1,2 million de dollars (entretien personnel du 20 septembre 2005 avec Ken Sudhues). Les avantages cliniques et économiques que procure

le traitement de recharge demeurent incertains. C'est pourquoi l'ACMTS a étudié méthodiquement la documentation économique et médicale anglaise disponible. Elle a de plus demandé aux régimes d'assurance médicaments publics canadiens et à un réseau international d'évaluation des technologies de la santé de l'information sur l'usage et la couverture de α_1 -PI au pays et à l'étranger.

La documentation médicale examinée se compose de deux ECR, de quatre études de cohorte rétrospectives et de huit séries de cas. Un ECR n'a pu être pris en considération en vue de répondre à la principale question de recherche parce qu'il compare directement Prolastin et un autre traitement actif. L'ECR examiné dans l'analyse primaire obtient un score élevé à l'évaluation de la qualité en vertu de l'échelle Jadad; selon l'échelle NOS, trois des quatre études de cohorte obtiennent un score de qualité élevé, l'autre un bas score. La documentation économique comprend cinq évaluations, soit trois études coût-efficacité ou coût-utilité et deux analyses de coûts. La qualité générale des deux analyses de coûts est médiocre en raison de l'absence d'information sur l'étendue des coûts et du bas taux de réponse du sondage. La plus rigoureuse des trois études coût-efficacité est celle de Gildea⁴¹, car elle tient compte de l'incidence sur la QdeV et du coût supplémentaire du traitement de recharge.

L'ECR de Dirksen²⁶ est pris en compte dans l'analyse des données. Il est présenté comme un essai clinique randomisé et contrôlé, à double insu, mais le compte rendu n'en dit pas assez sur la structure de l'étude pour vérifier le caractère approprié de la dissimulation de l'affectation des ressources.

Impossible de tirer une conclusion précise en raison de la petite taille de l'échantillon et du rythme pour ainsi dire normal de détérioration de la fonction pulmonaire. Cet ECR ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre le groupe du traitement et le groupe sous placebo. Cela pourrait tenir au fait que la petite taille de l'échantillon (56 participants) empêche la détection de différences notables, autrement dit, l'essai n'a pas la puissance suffisante. Dans

cette étude²⁶, la fonction pulmonaire est évaluée par la spirométrie séquentielle à la maison ou par des tests de la fonction pulmonaire en laboratoire. Des facteurs d'ordre technique peuvent entacher la validité des résultats de la spirométrie à la maison. En outre, les personnes souffrant du déficit en AAT dans le groupe sous placebo voient leur fonction pulmonaire se détériorer au rythme étonnamment normal de 25 mL. Le taux sérique d'AAT 28 jours après la perfusion est beaucoup plus élevé dans le groupe du traitement de recharge que dans le groupe sous placebo, ce qui laisse entrevoir que le traitement peut restaurer le taux sérique d'AAT. L'ECR de Stoller n'est pas contrôlé par placebo et ne peut donc pas offrir de données probantes sur l'efficacité clinique du médicament comparativement à l'abstention thérapeutique²⁵. Aucun des deux ECR n'évalue des paramètres cliniques comme le taux de survie, la QdeV ou la fréquence de l'exacerbation. De plus, dans les deux ECR, les critères de sélection au recrutement ne sont pas ceux que préconise la Société canadienne de thoracologie (SCT), à savoir que seules les personnes souffrant d'une obstruction des voies respiratoires modérée (VEMS de 35 % à 50 % de la valeur prévue et déclin rapide continu du VEMS > 80 mL par an, sous traitement médical optimal) devraient être soumises au traitement de recharge⁷.

Les résultats des études de cohorte font ressortir une tendance à la diminution du rythme de la baisse du VEMS chez les personnes soumises au traitement de recharge; la différence entre les groupes est statistiquement significative quand l'obstruction des voies respiratoires est modérée. L'étude de cohorte la plus rigoureuse examine également le taux de survie dans le groupe du traitement et le groupe comparateur. Elle indique que le traitement par Prolastin se traduit par une survie plus longue, particulièrement quand la détérioration pulmonaire est modérée. Même si certaines disparités entre les groupes, comme l'âge, le sexe ou le tabagisme, ont été prises en considération dans l'analyse des données, les résultats d'études de cohorte rétrospectives ne sont pas aussi robustes en général que ceux des ECR en raison du risque inhérent de biais. Les séries de cas n'offrent pas de données probantes comparatives sur l'efficacité clinique.

Elles sont prises en compte ici à titre de complément d'information sur notamment les effets indésirables (EI) attribuables à α_1 -PI. La plupart des EI sont d'intensité légère ou modérée; dans les vastes études, des EI graves ont été observés chez ~1 % des patients. Il n'y a pas eu de transmission de maladies virales, comme l'ESBh. Aucun décès n'est imputable au traitement de recharge.

Selon les données probantes cliniques examinées ici, le traitement de recharge freine l'aggravation de l'obstruction des voies respiratoires chez les personnes souffrant du déficit en AAT, réduit la fréquence des IVRS et diminue la mortalité. Ces effets se produisent surtout chez les personnes souffrant de MPOC dont l'obstruction des voies respiratoires est modérée.

Nos constatations s'apparentent à celles d'une méta-analyse publiée couvrant un ECR et quatre essais cliniques non randomisés auprès d'adultes souffrant du déficit en AAT, qui ont tous pour objectif d'étudier l'efficacité clinique du traitement de recharge par α_1 -PI⁵². La méta-analyse indique que le traitement de recharge a pour effet de ralentir la détérioration de la fonction respiratoire comme en témoigne le VEMS, particulièrement quand le VEMS de référence est de 30 % à 65 % de la valeur prévue, comparativement au groupe témoin. Toutefois, la validité des résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés non randomisés est incertaine en raison du risque de biais provenant de variables confusionnelles, inconnues ou non prises en compte⁵³. Un article de fond⁵⁴ qui rend compte de façon qualitative de huit études évaluant l'efficacité clinique de α_1 -PI, en arrive à la même conclusion que ce rapport.

Notre étude comporte des limites. D'abord parce que le présent rapport a pour objectif d'offrir assez rapidement une réponse au demandeur, la documentation dans une autre langue que l'anglais n'a pas été examinée pour épargner du temps, soit le délai de traduction. D'autre part, nous avions l'intention initialement de regrouper les résultats du point de vue statistique. Cependant, l'hétérogénéité des études quant à la population et à la structure fait en sorte que les résultats sont présentés de façon qualitative.

Quelques-unes des études non randomisées examinent des paramètres cliniques : une étude de cohorte rétrospective examine la survie, une autre étude de cohorte rétrospective examine la diminution annuelle des infections des voies respiratoires supérieures et une série de cas mentionne le nombre d'hospitalisations annuel. La plupart des études se penchent sur des paramètres intermédiaires, tels la baisse du VEMS et le taux sérique d'AAT après le traitement. Les essais cliniques non randomisés sont marqués de différences notables entre le groupe du traitement et le groupe comparateur sous l'angle des caractéristiques des patients au moment de référence, comme le tabagisme, l'âge et l'état de la fonction pulmonaire. Cela complique l'interprétation des résultats car il devient impossible de déterminer si les différences dans le comportement des paramètres sont dues au traitement ou aux différences entre les groupes.

6 CONCLUSION ET INCIDENCE

Les ECR ne démontrent pas que le traitement de recharge comporte un avantage thérapeutique par rapport aux soins usuels. Dans les essais cliniques non randomisés, le traitement par α_1 -PI produit des résultats qui laissent entrevoir un effet bénéfique thérapeutique dans le déficit en AAT grave quand l'obstruction des voies respiratoires est modérée. Cet effet bénéfique se traduit par le ralentissement de la progression de la détérioration de la fonction pulmonaire, la diminution de la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures et l'allongement de la survie. Les effets néfastes découlant des EI graves attribuables au traitement se produisent chez environ 1 % des patients. Aucun décès, ni infection transmise, n'est imputable au traitement de recharge. Impossible de cerner des données probantes évaluant l'efficacité clinique de α_1 -PI en matière d'amélioration de la qualité de vie, d'amélioration de la capacité à l'exercice physique, de réduction de l'oxygénation et de l'utilisation de médicaments de sauvetage ou d'autres paramètres cliniques.

Aucune donnée probante sur l'efficacité de α_1 -PI dans le traitement du déficit en AAT quand la fonction pulmonaire est intacte n'a été recensée. Impossible donc de répondre à la seconde partie de la première question de recherche. Cela relève sans doute du fait que le produit n'est pas indiqué dans le traitement du déficit en AAT quand la fonction pulmonaire est intacte.

Dans la comparaison directe entre la stratégie thérapeutique à vie et l'abstention thérapeutique, le RCES s'établit à 333 449 \$US la QALY. Bien que ce RCES dépasse le seuil généralement admis de la rentabilité, le médicament représente la seule possibilité de traitement de recharge dans le déficit en AAT grave.

D'autres études devront se pencher sur l'évaluation du traitement de recharge pour en déterminer vraiment l'efficacité clinique et la rentabilité dans ce contexte. La tenue d'un essai clinique randomisé peut être difficile en raison de la basse prévalence de la maladie. En outre, l'essai clinique devra prévoir un long suivi en raison de la lente progression de la maladie. La constitution d'un registre à l'échelle du pays serait utile en ce qu'il renfermerait de l'information sur l'utilisation en situation réelle.

7 RÉFÉRENCES

1. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-40.
2. Cox DW, Woo SL, Mansfield T. DNA restriction fragments associated with α_1 -antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PI Z. *Nature* 1985;316(6023):79-81.
3. Cox DW, Billingsley GD, Mansfield T. DNA restriction-site polymorphisms associated with the alpha₁-antitrypsin gene. *Am J Hum Genet* 1987;41(5):891-906.
4. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand* 1978;204(5):345-51.
5. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med* 1976;294(24):1316-21.
6. Sharp HL. Alpha-one-antitrypsin deficiency. *Hosp Pract* 1971;6:83-96.
7. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Can Respir J* 2001;8(2):81-8.
8. Sveger T. Alpha 1-antitrypsin deficiency in early childhood. *Pediatrics* 1978;62(1):22-5.
9. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr* 1978;92(6):1006-10.
10. Dykes DD, Miller SA, Polesky HF. Distribution of alpha 1-antitrypsin variants in a US white population. *Hum Hered* 1984;34(5):308-10.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(7):818-900. Accessible au : <http://ajrcem.atsjournals.org/cgi/content/full/168/7/818> (consulté le 6 février 2007).
12. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997;75(5):397-415.
13. *Prolastin®: alpha₁-proteinase inhibitor (human): IV injection, 500, 1000 mg/vial: alpha₁-antitrypsin replenisher* [monographie de produit]. Mississauga (ON): Talecris Biotherapeutics; 2006 Jun 20.
14. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, Stephens L, Crystal RG. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA* 1988;260(9):1259-64.
15. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, et al. State of the art compendium: Canadian Thoracic Society recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004;11 Suppl B:7-59B.
16. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26(18):1887-94.
17. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with α_1 -antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003;123(5):1425-34. Accessible au :

- <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/123/5/1425> (consulté le 9 septembre 2005).
18. Docherty M, Smith R. The case for structuring the discussion of scientific papers. *BMJ* 1999;318(7193):1224-5.
 19. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2004*. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2004. Accessible au : <http://www.goldcopd.com/> (consulté le 6 février 2007).
 20. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(5 Pt 2):S77-S121.
 21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
 22. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359(9306):614-8.
 23. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: Ottawa Health Research Institute; 1999. Accessible au : http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm (consulté le 9 février 2004).
 24. *Consumer price index inflation calculator*. Washington: U.S. Department of Labor, Bureau of Labor Statistics; 2005. Accessible au : <http://data.bls.gov/cgi-bin/cpicalc.pl> (consulté le 17 octobre 2005).
 25. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma α_1 -antitrypsin, Respitin. *Chest* 2002;122(1):66-74. Available: <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/122/1/66> (accessed 2007 Feb 6).
 26. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of α_1 -antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):1468-72. Accessible au : <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/160/5/1468> (consulté le 6 février 2007).
 27. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does α_1 -antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary α_1 -antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997;10(10):2260-3. Accessible au : <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/10/10/2260> (consulté le 6 février 2007).
 28. Chapman KR, Bradi AC, Paterson D, Navickis RJ, Wilkes MM. Slower lung function decline during augmentation therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency: results from the Canadian AIR registry [poster]. ATS 2005; 2005 May 20-25; San Diego (CA). Poster no 210.
 29. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000;118(5):1480-5. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/118/5/1480> (consulté le 22 septembre 2005).
 30. 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.
 31. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1494-8. Accessible au : <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/165/11/1494> (consulté le 6 février 2007).
 32. Kropp J, Wencker M, Hotze A, Banik N, Hubner GE, Wunderlich G. Inhalation of [123I]alpha1-protease inhibitor: toward a new therapeutic concept of alpha1-protease inhibitor deficiency? *J Nucl Med* 2001;42(5):744-51.
 33. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of α_1 -antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human α_1 -antitrypsin. *Eur Respir J* 1998;11(2):428-33. Accessible au : <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/11/2/428> (consulté le 6 février 2007).
 34. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha1-antitrypsin infusion in alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 1997;112(3):607-13.

35. Schwaiblmair M, Vogelmeier C, Fruhmann G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency: three-year follow-up. *Respiration* 1997;64(1):10-5.
36. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with α_1 -protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV α_1 -protease inhibitor. *Chest* 2001;119(3):737-44. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/119/3/737> (consulté le 6 février 2007).
37. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency: a program for long-term administration. *Chest* 1994;105(5):1406-10.
38. Serious adverse event or reaction. In: *Global Intelligence Network For Benefits And Risks In Medicinal Products*. Uppsala (Sweden): Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring; 2007. Accessible au : <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22680> (consulté le 6 février 2007).
39. Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health* 1991;81(4):427-33.
40. Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with α_1 -antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest* 2000;117(3):875-80. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/117/3/875> (consulté le 6 février 2007).
41. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1387-92. Accessible au : <http://ajrcem.atsjournals.org/cgi/reprint/167/10/1387> (consulté le 6 février 2007).
42. Mullins CD, Huang X, Merchant S, Stoller JK. The direct medical costs of α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest* 2001;119(3):745-52. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/119/3/745> (consulté le 6 février 2007).
43. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of α_1 -antitrypsin deficiency. *Chest* 2003;124(3):826-31. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/124/3/826> (consulté le 6 février 2007).
44. van den Hout WB. The GAME estimate of reduced life expectancy. *Med Decis Making* 2004;24(1):80-8.
45. Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. Agency for Health Care Policy and Research. *JAMA* 1997;278(21):1759-66.
46. Stason WB, Weinstein MC. Public-health rounds at the Harvard School of Public Health. Allocation of resources to manage hypertension. *N Engl J Med* 1977;296(13):732-9.
47. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.
48. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287(19):2542-51.
49. Juvelekian GS, Stoller JK. Augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Drugs* 2004;64(16):1743-56.
50. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect* 2003;111(16):1851-4.
51. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR. Emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: does replacement therapy affect outcome? *Treat Respir Med* 2005;4(1):1-8.
52. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1antitrypsin deficiency: a meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies [abstract]. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl. 49):288s.
53. Egger M, Schneider M, Davey SG. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;316(7125):140-4.

54. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(2):154-66.
55. Dabbagh K, Laurent GJ, Shock A, Leoni P, Papakrivopoulou J. Alpha-1-antitrypsin stimulates fibroblast proliferation and procollagen production and activates classical MAP kinase signalling pathways. *J Cell Physiol* 2001;186(1):73-81.
56. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sørensen K. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997;38(5):826-32.
57. Eriksson S, Wu MC. Aspects of treatment in alpha 1-antitrypsin deficiency: insights derived from a Swedish PiZZ series. *Eur Respir J* 1990;9(Suppl 9):39s-43s.
58. Knebel AR, Leidy NK, Sherman S. Health related quality of life and disease severity in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Qual Life Res* 1999;8(4):385-91.
59. Needham M, Stockley RA. Exacerbations in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2005;25(6):992-1000.
60. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two year survival in patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 1994;7(11):1985-7. Accessible au : <http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/7/11/1985> (consulté le 22 septembre 2005).
61. Stiskal JA, Ito S, Cox DW, Shennan AT, O'Brien KK, Kelly EN, et al. Functional and antigenic concentrations of alpha-1- proteinase inhibitor after administration for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Biol Neonate* 1999;76(3):134-43.
62. Stoller JK, Tomashefski J, Crystal RG, Arroliga A, Strange C, Killian DN, et al. Mortality in individuals with severe deficiency of α_1 -antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest* 2005;127(4):1196-204. Accessible au : <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/127/4/1196> (consulté le 6 février 2007).
63. Stolk J, Nieuwenhuizen W, Stoller JK, Aboussouan L. High dose intravenous AAT and plasma neutrophil derived fibrinogen fragments. *Thorax* 2005;60(1):84.

ANNEXES
disponibles dans le site Web de l'ACMTS
www.acmts.ca