



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mai 2006

ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Flacon de poudre et flacon de solvant de 30 ml avec dispositif de transfert avec filtre
avec aiguille (CIP : 566 118-9)

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Alpha-1 antitrypsine humaine

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 08/07/2005 (AMM nationale)

Nouvel examen de la spécialité, à la demande du laboratoire, suite à la disponibilité de nouvelles données cliniques.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alpha-1 antitrypsine humaine

1.2. Originalité

ALFALASTIN est le seul traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire (maladie rare). ALFALASTIN bénéficie du statut d'Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis 1995.

L'alpha-1 antitrypsine humaine est commercialisée en Amérique du Nord et en Allemagne depuis plus de 15 ans.

1.3. Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.

1.4. Posologie

Le traitement est à mettre en oeuvre le plus tôt possible à partir du moment où se manifestent les premiers signes d'emphysème.

Ce traitement est à poursuivre :

- soit de façon continue surtout en cas d'emphysème très évolutif,
- soit par cures discontinues lors des poussées infectieuses bronchopulmonaires.

L'exposition continue ou récurrente à des aérocontaminants susceptibles d'accroître la charge protéasique intrapulmonaire est le seul facteur connu de développement de l'emphysème. L'arrêt du tabac est donc impératif et la protection du sujet à l'égard d'éventuels aérocontaminants professionnels fortement recommandée.

Posologie

Une dose de 60 mg/kg d'ALFALASTIN, injectée une fois par semaine par voie intraveineuse permet d'obtenir un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine comparable à celui des sujets non déficitaires.

Des dosages d'alpha-1 antitrypsine doivent être effectués chez le malade traité une fois par mois pendant les six premiers mois du traitement, puis ultérieurement tous les trois à quatre mois. Les doses à injecter seront éventuellement corrigées de façon à obtenir le maintien d'un taux plasmatique minimum de 11 μ M (0,50 g/l) à 15 μ M (0,70 g/l).

Mode et voie d'administration

ALFALASTIN est une poudre à reconstituer extemporanément avec de l'eau pour préparations injectables, selon les modalités décrites dans le paragraphe "Instructions pour l'utilisation et la manipulation".

ALFALASTIN doit être injecté exclusivement par voie intraveineuse, en une seule fois, immédiatement après reconstitution, sans dépasser un débit de 4 ml/min.

2 RAPPEL DU PRECEDENT AVIS

Avis du 4 janvier 2006 :

Le service médical rendu par ALFALASTIN est faible.

ALFALASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge habituelle des patients ayant une forme grave de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine (phénotype PiZZ ou PiSZ) associée à un emphysème pulmonaire.

3 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux nouvelles études ont été fournies :

- une étude de cohorte retrospective comparative (avant/après traitement) (Chapman K.R. et al., 2005¹)
- une méta-analyse de 5 études publiées (Chapman K.R. et al., 2005 et 2006²)

Etude de cohorte : Chapman K.R. (2005)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du traitement substitutif par AAT sur l'évolution de la fonction pulmonaire. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective comparative (patients traités/non traités) chez des patients issus du « Canadian Air Registry » : 21 patients traités par AAT et 42 patients non traités.

Commentaire : cette étude de cohorte rétrospective, non contrôlée versus placebo, ayant inclus de faibles effectifs, et ayant été publiée uniquement sous forme de poster, ne peut être prise en compte pour évaluer l'efficacité de l'AAT.

Méta-analyse : Chapman K.R. (2005)

Cette méta-analyse reprend les quatre études déjà examinées par la commission (Dirksen, 1999 ; AATD Registry Study Group, 1998 ; Seersholm, 1998 ; Wencker, 2001 ; voir avis du 4 janvier 2006) et la nouvelle étude Chapman (2005).

Commentaire : Dans la mesure où cette méta-analyse est basée sur des études de faible niveau de preuve, elle n'apporte pas d'éléments nouveaux et pertinents pour évaluer l'efficacité du traitement substitutif par AAT par rapport au placebo.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Une nouvelle étude ayant évalué spécifiquement la tolérance à long terme du traitement par AAT a été fournie.

¹ Chapman KR et al.

Conference of the American Thoracic Society. May 20. 25, 2005 Poster # 210

² Chapman KR et al.

Eur Resp J 2005;26(supp 49):1921

Stoller J.K. (2003) ³:

Objectif : Evaluer la tolérance du traitement par AAT.

Méthode : étude de cohorte rétrospective.

Patients : 747 patients issus du registre américain du NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute Registry for Individuals with severe Deficiency of Alpha1-Antitrypsine), avec taux sériques d'AAT < 11 µM. Les patients devaient arrêter de fumer pendant l'étude.

Traitement :

Différentes doses et différents schémas d'administration ont été utilisés (1 fois par semaine, 1 fois toutes les 2-3 fois par semaine, 1 fois par mois).

Résultats :

La durée moyenne de suivi a été de 3,5 à 7 ans.

Un total de 720 événements indésirables ont été notés au cours de l'étude. Ils ont été d'intensité sévère (8,75% des cas), modérée (72,3% des cas) ou légère (18,9% des cas). Les événements indésirables les plus fréquents ont été : céphalée (47%), vertiges (17%), nausées (9%), dyspnée (9%, classée comme sévère).

La présence d'anticorps anti-AAT n'a été rapportée chez aucun patient.

Ces données sont conformes à celles précédemment fournies.

3.3. Conclusion

Les nouvelles données d'efficacité déposées par le laboratoire (1 étude de cohorte rétrospective comparative patients traités/non traités et 1 méta-analyse comportant cette nouvelle étude et les 4 études précédemment examinées par la commission) et les nouvelles données de tolérance (1 étude) n'apportent pas d'éléments nouveaux et pertinents pour apprécier le rapport efficacité/effets indésirables du traitement substitutif par AAT par rapport à un traitement placebo.

Par conséquent, ces données ne sont pas susceptibles de modifier le précédent avis de la commission.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le déficit primaire en alpha-1 antitrypsine est une maladie dont l'expression clinique est peu fréquente mais principalement rencontrée chez les patients tabagiques ou exposés à des aérocontaminants en milieu professionnel. Le déficit est sévère chez les patients avec un phénotype PiSZ ou PiZZ chez lesquels il conduit à des taux sériques d'alpha-1 antitrypsine en-dessous du seuil protecteur de 11 µmol/L. Lorsqu'il s'exprime cliniquement, le déficit en alpha-1 antitrypsine est le plus souvent associé au développement d'un emphysème qui entraîne progressivement un handicap par insuffisance respiratoire, une dégradation marquée de la qualité de vie et engage le pronostic vital à long terme.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

³ Stoller JK et al.
Chest 2003;123:1425-34

Intérêt de santé publique :

L'emphysème pulmonaire est une maladie grave. Les formes dues à un déficit primitif en alpha-1 antitrypsine (phénotype PiZZ ou PiSZ) représentent un fardeau faible en termes de santé publique, du fait de leur rareté.

Du fait de l'insuffisance des traitements actuellement disponibles et du mauvais pronostic des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine, on peut considérer que cette affection pose un problème de santé publique d'une certaine importance.

Compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel d'ALFALASTIN ne pourrait être que faible. On ne peut pas attendre de la spécialité ALFALASTIN d'impact sur la morbi-mortalité avec suffisamment de confiance du fait de la méthodologie des études présentées et des résultats très inconstants d'une étude à l'autre.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALFALASTIN.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Cette spécialité est un traitement de première intention pour les patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine de phénotype PiSZ ou PiZZ chez lesquels apparaît une altération de la fonction respiratoire.

Le service médical rendu par ALFALASTIN est faible.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALFALASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge habituelle des patients ayant une forme grave de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine (phénotype PiZZ ou PiSZ) associée à un emphysème pulmonaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients atteints d'un déficit sévère en alpha-1 antitrypsine de phénotype PiSZ ou PiZZ associé à un emphysème comporte les traitements non spécifiques des bronchopneumopathies chroniques obstructives (arrêt du tabac pour les fumeurs, évictions des aérocontaminants en milieu professionnel, réhabilitation pulmonaire, bronchodilatateurs, corticoïdes, oxygénothérapie) et un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine en perfusion.

La posologie est de 60 mg/kg une fois par semaine soit en continu, surtout dans les formes très évolutives, soit en cures lors des poussées infectieuses. Cette posologie permet d'obtenir un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine comparable à celui des sujets non déficitaires. Le traitement doit être instauré dès les premiers symptômes d'emphysème pulmonaire (cf AMM).

Selon l'indication validée, ALFALASTIN est réservé aux patients de phénotype PiSZ ou PiZZ.

4.4. Population cible

La population cible d'ALFALASTIN est définie par les patients atteints de formes sévères de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine, de phénotype PiZZ ou PiSZ associé à un emphysème pulmonaire.

Selon les données de la littérature, les emphysèmes pulmonaires survenant dans le cadre d'un déficit primitif en alpha-1 antitrypsine sont très majoritairement associés au phénotype PiZZ. La population cible peut donc être estimée à partir de la population de phénotype PiZZ.

Selon les données épidémiologiques disponibles (de Serres 2003a et b), la population française de phénotype PiZZ est estimée à 10.000 personnes (actualisation janvier 2006, Blanco I. et al.).

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de connaître la part de la population de phénotype PiZZ qui développera un emphysème pulmonaire.

En France, actuellement, environ 80 patients sont traités par ALFALASTIN (Autorisation Temporaire d'Utilisation) soit 1% des patients de phénotype PiZZ (données du laboratoire).

Il est reconnu par la communauté scientifique internationale, en particulier l'OMS, que le déficit en alpha-1 antitrypsine est sous-diagnostiqué bien qu'il soit une des maladies génétiques les plus fréquentes. Par conséquent, la population cible d'ALFALASTIN est vraisemblablement supérieure à 80 personnes.

En Amérique du Nord et en Allemagne où l'alpha-1 antitrypsine est commercialisée depuis une quinzaine d'années, environ 5 à 6% des sujets PiZZ sont traités. La perspective de la mise en place de mesures permettant un meilleur diagnostic laisse supposer que cette population pourrait atteindre également 5 à 6% de la population PiZZ soit 400 à 480 patients.

Remarque : cette extrapolation ne tient pas compte des différences qui peuvent exister d'un pays à l'autre en termes de modalités prise de en charge des patients pouvant influencer la mise sous traitement (dans la cohorte américaine, une partie des patients non traités ne l'était pas pour des raisons financières).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans les conditions précédemment énoncées par la Commission : SMR faible, pas d'ASMR, conditionnement adapté aux conditions de prescription et délivrance)