

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 mars 2017

Date d'examen par la Commission : 22 février 2017

*alpha-1 antitrypsine humaine***ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable**

Poudre en flacon + 120 ml de solvant en flacon avec un système de transfert muni d'un évent à filtre stérilisant et un nécessaire pour perfusion muni d'un filtre (B/1) (CIP 34009 579 376 1 4)

Poudre en flacon + 30 ml de solvant en flacon avec un système de transfert muni d'un évent (B/1) (CIP 34009 566 118 9 8)

Laboratoire LFB-BIOMEDICAMENTS

Code ATC	B02AB02 (inhibiteur de protéase, alpha-1 antitrypsine humaine)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 6 juin 2016 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« ALFALASTIN 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.</p> <p>Le traitement est à mettre en œuvre le plus tôt possible à partir du moment où se manifestent les premiers signes d'emphysème.</p> <p>Ce traitement est à poursuivre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit de façon continue surtout en cas d'emphysème très évolutif, - soit par cures discontinues lors des poussées infectieuses broncho-pulmonaires. »

SMR	Faible
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la gravité de la maladie, - du besoin thérapeutique, - l'absence de seuil défini de pertinence clinique de la perte de parenchyme pulmonaire, ne permettant pas d'estimer la pertinence clinique de l'effet observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec l'alpha-1 antitrypsine par rapport au placebo, <p>ALFALASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.</p>
ISP	ALFALASTIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	ALFALASTIN est un traitement substitutif de première intention dans le déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment les patients de phénotype PiZZ ou PiSZ.
Recommandations de la Commission	La Commission estime que les spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine devraient être mises à disposition en officine de ville.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (nationale) : 08/07/2005 ATU dès 1995
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AB Inhibiteurs de protéases B02AB02 Alpha-1 antitrypsine

02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières¹ par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS en date du 06/06/2016² afin qu'elle se prononce sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de spécialités, dont la spécialité ALFALASTIN, à base d'alpha-1 antitrypsine (AAT).

Dans son avis du 4 janvier 2006, la Commission de la Transparence avait attribué à ALFALASTIN un SMR faible et une ASMR 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. Le 31 mai 2006, dans le cadre d'une réévaluation à la demande du laboratoire, la Commission n'avait pas modifié son appréciation du SMR et de l'ASMR d'ALFALASTIN.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ALFALASTIN 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.

Le traitement est à mettre en œuvre 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 broncho-pulmonaires. »

¹ ALFALASTIN est inscrit sur cette liste depuis le 28 avril 2006.

² Le laboratoire a été invité à fournir les données permettant de réévaluer le SMR et l'ASMR de ALFALASTIN par courrier de la HAS du 22/06/2016 puis relancé par courrier du 16/11/2016.

04 POSOLOGIE

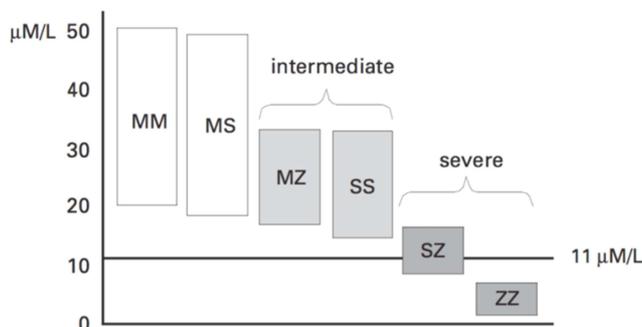
« Une dose de 60 mg/kg d'ALFALASTIN, injectée une fois par semaine, par voie intraveineuse, permet d'obtenir un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine comparable à celui des sujets non déficitaires.

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 μM (0,50 g/l) à 15 μM (0,70 g/l).»

05 BESOIN MEDICAL

L'emphysème par déficit génétique (transmission autosomale récessive) en alpha-1 antitrypsine (AAT) représente une forme rare de bronchopneumopathies chroniques obstructives. L'alpha-1 antitrypsine (alpha-1 protéase inhibitor ou *Alpha-1 PI* ou *API*), est une glycoprotéine principalement synthétisée par les hépatocytes dont la principale fonction est l'inhibition de l'activité protéolytique de l'élastase du polynucléaire neutrophile, enzyme responsable de la dégradation de l'élastine et également des composants de la membrane basale. L'alpha-1 antitrypsine, codée par un gène situé sur le chromosome 14, est une protéine très polymorphe, avec plus d'une centaine d'allèles identifiés. Les différents variants ont été classifiés et nommés en fonction de leur mobilité électrophorétique : M (médium), S (slow), Z (very slow) et F (fast)³. Les différents profils phénotypiques ou PI (pour *protease inhibitor*) sont associés à des taux différents d'alpha-1 antitrypsine (1) et à des niveaux différents de risque de développer un emphysème⁴.

Figure 1 : Corrélation entre le phénotype et le taux plasmatique en alpha-1 antitrypsine⁵



Le phénotype PIZZ est associé à des concentrations sériques d'alpha-1 antitrypsine inférieures à 11 μM (soit 0,50 g/L) et à un risque de développer un emphysème pulmonaire 20 fois plus élevé que celui de la population générale.

Le déficit en alpha-1 antitrypsine (défini par une concentration plasmatique inférieure à 11 $\mu\text{mol/L}$ (0,50 g/L) considérée comme seuil protecteur) prédispose au développement d'un emphysème pulmonaire chez l'adulte. Les manifestations cliniques du déficit en alpha-1 antitrypsine sont dominées par les atteintes pulmonaires et hépatiques, les autres manifestations (vascularite à c-

³ Thabut G. Prise en charge thérapeutique des patients présentant un emphysème pulmonaire associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine. Etude de cohorte prospective. Protocole. Décembre 2004.

⁴ Traclet J, Delaval P, Terriou P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-A antitrypsin deficiency associated emphysema. Rev Mal Respir (2015) 32, 435-446.

⁵ Russi E. Alpha-1 antitrypsin : now available, but do we need it ? Swiss Med Wkly 2008;138:191-6.

ANCA, panniculite) étant beaucoup plus rares⁶. Ce déficit se caractérise par la survenue d'un emphysème associé le plus souvent à une dyspnée (85% des cas), d'abord à l'effort puis au repos, des sibilants notés lors d'une infection pulmonaire (76%) ou non (65%), plus rarement une toux (42%)⁶. L'expression clinique du déficit et la pathologie pulmonaire induite demeurent rares, car s'exprimant dans un sous-groupe de sujets porteurs de l'anomalie exposés à des facteurs de risque tels que le tabagisme ou des nuisances professionnelles⁷. L'apparition des premiers symptômes respiratoires se situe aux alentours de 35 ans chez les sujets fumeurs et plus tardivement chez les non-fumeurs³. La survenue d'une insuffisance respiratoire chronique sévère avant 65 ans conduit à proposer une transplantation pulmonaire (21 transplantations de 2006 à 2011 en France), sauf contre-indication par ailleurs. Le déclin du VEMS est de l'ordre de 20 ml/an chez un sujet normal, en moyenne de 40-50 ml en cas de BPCO non déficitaire. Il peut atteindre 150-200 ml/an en cas de déficit en AAT.

Le diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine est souvent tardif, en moyenne plus de 8 ans après l'apparition des premiers symptômes⁸.

Le diagnostic repose en premier lieu sur le dosage pondéral de l'alpha-1 antitrypsine sérique. En cas de dépistage positif, le diagnostic sera établi, le cas échéant affiné par analyse phénotypique des allèles mutés (voire génotypique en cas d'allèles rares ou difficilement identifiables)⁹. Les recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society¹⁰ préconisent de réaliser un dépistage par dosage pondéral :

- chez les sujets symptomatiques adultes présentant une BPCO, un emphysème ou un asthme non complètement réversible sous bronchodilatateurs et/ou des signes cliniques évocateurs,
- chez les sujets asymptomatiques présentant un trouble ventilatoire obstructif et des facteurs de risque (tabagisme, exposition professionnelle),
- chez les sujets présentant une prédisposition familiale.

Les experts français suggèrent quant à eux de généraliser les dosages de l'alpha-1 antitrypsine sérique en présence de toute BPCO atypique, notamment chez un sujet jeune ou non-fumeur, ou chez tout patient atteint de BPCO après qu'un emphysème ait été détecté et objectivé par tomodensitométrie thoracique¹¹. La maladie expose à un risque important de handicap liée à la limitation des capacités d'exercice par la dyspnée, d'insuffisance respiratoire chronique et de mortalité prématurée (24% de mortalité à 5 ans dans le registre français CONEDAAT). En l'absence de traitement substitutif, la survie médiane est estimée à 14 ans après le diagnostic, l'emphysème représentant la principale cause de décès.

La prise en charge médicamenteuse des patients présentant un emphysème par déficit en AAT est la même que celle de tout patient atteint de BPCO, comprenant essentiellement les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés en association fixe aux bêta2 agonistes de longue durée d'action chez les malades à risque d'exacerbations. La substitution en AAT est le seul traitement spécifique du déficit en AAT. L'alpha-1 antitrypsine est le principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles. La substitution de la protéine déficitaire et la restauration d'un taux plasmatique en alpha-1 antitrypsine supérieur au seuil protecteur vise à rétablir l'activité anti-élastasique au niveau alvéolaire et le mécanisme de protection du poumon profond vis-à-vis de la progression de l'emphysème. Il existe une autre spécialité à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, RESPREEZA, qui est un traitement substitutif de 1^{ère} intention de l'emphysème en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment chez les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ. Le besoin médical est donc faiblement couvert.

⁶ Pujazon MC, Carles P. Traitement substitutive par alpha-1 antitrypsine : suivi sur 20 d'un patient déficitaire. Rev Mal Respir 2008 ;21 :1136-41.

⁷ Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

⁸ Stoller, J. K. and M. Brantly. "The Challenge of Detecting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency." COPD 2013;10(S1): 26-34.

⁹ Diot P, Cuvelier A, Thabut G, Delaval P. Diagnostic précoce du déficit en alpha-1 antitrypsine. Tribune Libre. Info Respiration N° 93, Octobre 2009.

¹⁰ 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;168:818-900.

¹¹ Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

L'emphysème pulmonaire peut dans certaines de ses formes être une maladie grave. Les formes dues à un déficit primitif en alpha-1 antitrypsine (phénotype PiZZ ou PiSZ) symptomatique représentent un poids de santé publique faible, du fait de leur rareté. En effet, le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine serait compris entre 600 et 1 200 patients en France¹².

¹² Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence. RESPREEZA. 03/02/2016.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) <i>CSL Behring</i>	Oui	Traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème (par ex., génotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire évolutive (ex : diminution du volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] attendu, réduction de la capacité de marche ou augmentation du nombre d'exacerbations) évalués par un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine.	03/02/2016	Faible	En raison de l'impossibilité d'estimer la pertinence clinique du résultat observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec RESPREEZA par rapport au placebo et en l'absence de traduction clinique et fonctionnelle respiratoire des différences scanographiques observées, RESPREEZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge repose également sur :

- les traitements non pharmacologiques : arrêt du tabac pour les fumeurs, éviction des aérocontaminants en milieu professionnel, encouragement d'une activité physique régulière, vaccinations, éducation, réhabilitation respiratoire.
- la chirurgie dans des cas rares : réduction de volume pulmonaire (des techniques endoscopiques sont en cours d'évaluation), bullectomie, transplantation. Les sujets déficitaires en AAT sont classiquement de mauvais candidats à la réduction de volume chirurgicale (bénéfice limité et très transitoire).

► Conclusion

Il existe un comparateur médicamenteux cliniquement pertinent : RESPREEZA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ALFALASTIN n'est pas pris en charge à l'étranger.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 1 flacon de poudre de 4g + flacon de 30 ml de solvant

Date de l'avis (motif de la demande)	4 janvier 2006 Inscription
Indication	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
SMR (libellé)	<p>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 11µM ol/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.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>Les formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire, bien qu'engageant le pronostic vital à long terme, représentent un fardeau faible en termes de santé publique, du fait de leur rareté.</p> <p>Il existe un besoin thérapeutique non couvert par les différents traitements actuellement utilisés chez ces patients. Toutefois, il n'existe pas d'argument suffisant pour considérer que la spécialité ALFALASTIN réponde à ce besoin. Compte tenu du faible nombre de patients concernés, de la méthodologie des études présentées et des résultats très inconstants d'une étude à l'autre, il n'est pas attendu de la spécialité ALFALASTIN d'impact populationnel sur la morbi-mortalité.</p> <p>En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALFALASTIN.</p> <p>L'efficacité du traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine a été évalué principalement à partir d'études de cohorte de faible niveau de preuve. Les résultats de ces études suggèrent un effet sur le déclin annuel du VEMS, cependant, il est faible et inconstant. Dans une étude clinique versus placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur le déclin du VEMS après un suivi de 3 à 5 ans (déclin annuel du VEMS de 25,2 ml/an sous placebo et de 26,5 ml/an sous alpha-1 antitrypsine). Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés au moment de la perfusion. Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.</p> <p>Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients atteint de déficit en alpha-1 antitrypsine de phénotype PiSZ ou PiZZ chez qui apparaît une altération de la fonction pulmonaire.</p> <p>Le service médical rendu par ALFALASTIN est faible.</p>

ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	-
Date de l'avis (motif de la demande)	31 mai 2006 Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données
Indication	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
SMR (libellé)	<p>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 11µM. 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.</p> <p>Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement substitutif.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>Les formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire, bien qu'engageant le pronostic vital à long terme, représentent un fardeau faible en termes de santé publique, du fait de leur rareté.</p> <p>Il existe un besoin thérapeutique non couvert par les différents traitements actuellement utilisés chez ces patients. Toutefois, il n'existe pas d'argument suffisant pour considérer que la spécialité ALFALASTIN répond à ce besoin. Compte tenu du faible nombre de patients concernés, de la méthodologie des études présentées et des résultats très inconstants d'une étude à l'autre, il n'est pas attendu de la spécialité ALFALASTIN d'impact populationnel sur la morbi-mortalité.</p> <p>En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALFALASTIN.</p> <p>L'efficacité du traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine a été évalué principalement à partir d'études de cohorte de faible niveau de preuve. Les résultats de ces études suggèrent un effet sur le déclin annuel du VEMS, cependant, il est faible et inconstant. Dans une étude clinique versus placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur le déclin du VEMS après un suivi de 3 à 5 ans (déclin annuel du VEMS de 25,2 ml/an sous placebo et de 26,5 ml/an sous alpha-1 antitrypsine). Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés au moment de la perfusion. Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.</p> <p>Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients atteint de déficit en alpha-1 antitrypsine de phénotype PiSZ ou PiZZ chez qui apparaît une altération de la fonction pulmonaire.</p> <p>Le service médical rendu par ALFALASTIN est faible.</p>
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	-

08.2 ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable, 1 flacon de poudre de 4g + flacon de 120 ml de solvant

Date de l'avis (motif de la demande)	18 janvier 2012 Inscription collectivités en complément de la présentation déjà agréée
Indication	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
SMR (libellé)	Faible
ASMR (libellé)	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à ALFALASTIN 33,3 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (CIP : 566 118-9).
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats des études publiées suivantes :

- L'étude RAPID¹³, déjà évaluée par la Commission dans le cadre de l'examen de la demande d'inscription de RESPREEZA (Avis du 03/02/2016) et dont les principaux résultats sont rappelés ci-après,
- L'étude SPARK¹⁴ qui a comparé un groupe recevant 60 mg/kg/ par semaine d'alpha-1 antitrypsine pendant 8 semaines et l'autre 120 mg/kg/semaine pendant 8 semaines et ensuite inversement pour 8 semaines et dont les résultats ne sont pas présentés dans la mesure où la posologie de 120 mg/kg/semaine n'est pas validée par l'AMM d'ALFALASTIN,
- Les résultats des données regroupées¹⁵ de 2 études versus placebo (n=54 et n=65) qui met en évidence une réduction significative de la progression de l'emphysème chez les patients recevant l'alpha-1 antitrypsine par rapport au groupe placebo avec une différence de densité pulmonaire entre les 2 groupes de 2,297 g/L, IC 95% [0,0669-3,926], p=0,006,
- Une méta-analyse¹⁶ de 5 études totalisant 1 509 patients mettant en évidence une diminution plus lente de 23% du VEMS pour les patients traité par l'alpha-1 antitrypsine par rapport au placebo (Différence 13,4mL/an ; IC [1,5-25,3 mL/an] ; avec une hétérogénéité p=0,012),
- Une étude¹⁷ espagnole, observationnelle, rétrospective, non comparative portant sur des patients de plus de 18 ans avec un déficit en AAT diagnostiqué recevant un traitement substitutif en AAT depuis au moins 18 mois, dont les résultats ne sont pas détaillés dans le présent avis en raison de sa méthodologie.

¹³ Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–68.

¹⁴ Campos M.A, et al. Safety and Pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg Weekly Intravenous Infusions of Alpha-1 Proteinase Inhibitor in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Crossover Study (SPARK). *COPD* 2013; 10: 687-95.

¹⁵ Stockley R.A, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respiratory Research* 2010; 11:136.

¹⁶ Chapman K.R., et al. Augmentation Therapy for alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Meta-Analysis. *COPD* 2009; 6:177-84.

¹⁷ Barros-Tizon J.C et al. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 62: 67-78.

9.1.1 Rappel des résultats de l'étude versus placebo (RAPID)¹³

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo après 24 mois de traitement, chez 180 patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine avec un emphysème modéré à sévère (VEMS compris entre 35% et 70% de la valeur théorique), suivi d'une étude d'extension de 24 mois en ouvert pendant laquelle tous les patients ont été traités par AAT.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la variation annuelle de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire mesurée par tomодensitométrie. Une différence statistiquement significative sur la variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire mesurée au stade inspiratoire a été observée entre le groupe AAT et le groupe placebo ($p=0,017$), soit un ralentissement de 34% de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire chez les patients traités par AAT par rapport au placebo.

La supériorité était atteinte en inspiration maximale (TLC) avec une différence statistiquement significative en faveur de l'AAT versus placebo. La mesure en expiration (FRC) et le critère combiné (moyenne des 2 temps respiratoires) n'ont pas mis en évidence de différence de l'AAT par rapport au placebo. L'absence de définition d'un seuil de pertinence clinique de la perte de parenchyme ne permet pas d'apprécier la pertinence clinique des résultats observés. Aucune différence significative d'évolution des variables cliniques ou fonctionnelles respiratoires n'a été mise en évidence (critères de jugement secondaires).

La phase d'extension sur 24 mois a mis en évidence :

- un maintien de l'efficacité du traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine sur la progression de l'emphysème durant les 4 années de traitement,
- un ralentissement de la perte de densité pulmonaire chez les patients du groupe placebo traités par AAT lors de l'inclusion dans la phase d'extension (groupe « instauration retardée ») comparable à celui observé dans le groupe traité par AAT dans l'étude RAPID.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude versus placebo (RAPID)

Dans l'étude versus placebo, les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées et des nausées ainsi que des effets indésirables potentiellement liés à l'évolution de la maladie (BPCO, nasopharyngite, toux, dyspnée et infections des voies aériennes supérieures).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR portant sur la période du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014 dans lequel il n'a pas été identifié de nouveau signal.

9.2.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont, avec une fréquence inconnue : dyspnée, éruption cutanée, urticaire, hypersensibilité, céphalée, somnolence, myalgie, hypotension, hypertension, œdème localisé, œdème généralisé, douleur au point d'injection.

Le traitement substitutif des déficits constitutionnels avec ALFALASTIN doit être pris en charge ou surveillé par un pneumologue.

Il est conseillé de surveiller le patient pendant une heure et demie après l'injection.

L'administration d'ALFALASTIN peut provoquer la survenue de réactions allergiques.

Les malades doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité tels qu'œdème, urticaire, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie. [...]

ALFALASTIN contient du sodium. [...]

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant régulièrement ALFALASTIN est recommandée.

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1 Etudes d'utilisation

L'étude ALFADOM, réalisée par le laboratoire entre janvier 2012 et octobre 2012, avait pour objet d'évaluer en vie réelle la faisabilité et la tolérance du traitement par ALFALASTIN avec une administration extra-hospitalière. Un total de 17 patients (dont 2 patients âgés de plus de 65 ans) a été inclus et suivis pendant une année durant laquelle ils ont reçu entre 8 et 26 injections consécutives à la dose hebdomadaire de 52 mg/kg à 97,8 mg/kg, soit un total de 301 perfusions. L'âge moyen des patients était de 51,1 ans [37,0-68,0]. La majorité (59%) était de sexe masculin. Six pour cent étaient fumeurs avec 12,5 paquet-années et 75% étaient d'anciens fumeurs. Les patients de phénotype PiZZ représentaient 82,4% de l'effectif. La valeur du VEMS était de 43,9 ±18,7.

Les patients étaient traités pour leur emphysème par des anticholinergiques inhalés (88%), une association de corticoïde et de bêta 2 agoniste inhalé (71%), un bêta 2 agoniste inhalé (59%) ou de l'oxygénothérapie (24%). Le traitement par ALFALASTIN avait été instauré de 0 à 20 ans avant l'entrée dans l'étude avec administration hospitalière ou au cabinet du médecin. Les investigateurs ont estimé la tolérance d'ALFALASTIN comme étant excellente pour 71% des patients et bonne pour 29% d'entre eux.

Une cohorte CONEDAAT (Cohorte Nationale des Emphysémateux Déficitaires en Alpha-1 Antitrypsine) est mise en place en France depuis 2005. L'objectif principal de cette cohorte longitudinale est de décrire les caractéristiques des patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine associé à un emphysème pulmonaire et évaluer les différents facteurs associés à l'évolution de la maladie comme l'exposition aux fumées de tabac, l'usage de bronchodilatateurs, de corticostéroïdes, de substitution par alpha-1 antitrypsine humaine, etc. La qualité de vie est évaluée ainsi que le nombre de poussées avec hospitalisations et la mortalité¹⁸.

En 2008, 110 patients étaient inclus dans la cohorte¹⁹ contre 335 patients au 31 décembre 2014. L'âge moyen était de 51,9 ans [27,8-81,4]. Le phénotype PiZZ est majoritaire (85,1%). Une analyse¹⁸ lors de leur inclusion dans la cohorte porte sur 273 patients pour lesquels des données de qualité de vie étaient disponibles, dont 130 (47,6%) étaient traités par AAT. Le score SGRQ²⁰ moyen était de 49,0 [4,7-97,4] sur une échelle de 0 à 100, reflet d'une qualité de vie altérée, mais on ne dispose pas de données sur l'évolution de ce score sous traitement par AAT.

Ce registre a mis en évidence une utilisation d'ALFALASTIN selon un schéma d'administration mensuel ou bimensuel au lieu d'une administration hebdomadaire comme recommandée dans l'AMM. Cette utilisation a également pu être observée grâce à la notification spontanée. Comme présenté dans le dernier PSUR évalué par le PRAC, l'analyse cumulative des cas spontanés reçus par le laboratoire ne montre pas un nombre plus important d'effet indésirable avec un schéma d'administration bimensuel et mensuel qu'avec le schéma d'administration hebdomadaire.

¹⁸ Gauvain C. et al. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. COPD 2015, S1:46-51.

¹⁹ Thabut G., et al. Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte française de patients emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2008; 25 : 1115-22.

²⁰ SGRQ = St Georges Respiratory Questionnaire, évaluant la qualité de vie selon 3 dimensions (impact, activité, symptômes). Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée.

Cependant, le laboratoire a décidé de rappeler systématiquement à tout professionnel de santé qui rapporte une administration d'ALFALASTIN en dehors du schéma hebdomadaire, le schéma d'administration d'ALFALASTIN recommandé dans l'AMM en lui envoyant une copie du RCP.

9.3.2 Données de vente et de remboursement

Selon les données internes du laboratoire, les ventes d'ALFALASTIN en volume (grammes) totalisaient 86 305 grammes en cumul mobile annuel à Octobre 2016.

Selon les données de l'Assurance Maladie issues du suivi de la rétrocession, un total de 19 008 unités (code UCD 9275715) et de 13 033 unités (code UCD 9382084) d'ALFALASTIN dispensées par le biais de la rétrocession ont été remboursées pour l'année 2014.

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire consistent en une étude versus placebo (RAPID¹³) précédemment évaluée par la Commission dans le cadre de l'examen de l'inscription de RESPREEZA¹², qui montre une différence statistiquement significative sur la variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire mesurée au stade inspiratoire en faveur de l'AAT par rapport au placebo ($p=0,017$), avec un ralentissement de 34% de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire chez les patients traités par AAT par rapport au placebo. Il n'y a pas, à ce jour, de seuil défini de pertinence clinique de la perte de parenchyme pulmonaire. La phase d'extension sur 24 mois a mis en évidence :

- un maintien de l'efficacité du traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine sur la progression de l'emphysème durant les 4 années de traitement,
- un ralentissement de la perte de densité pulmonaire chez les patients du groupe placebo traités par AAT lors de l'inclusion dans la phase d'extension (groupe « instauration retardée ») comparable à celui observé dans le groupe traité par AAT dans l'étude RAPID.

On ne dispose pas de données sur l'évolution du score de qualité de vie sous traitement par AAT.

Les nouvelles données de tolérance ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'impact d'ALFALASTIN sur la morbi-mortalité ou sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge médicamenteuse des patients présentant un emphysème par déficit en AAT est la même que celle de tout patient atteint de BPCO. Elle comprend essentiellement les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés en association fixe aux bêta2 agonistes de longue durée d'action chez les malades à risque d'exacerbations.

La substitution en AAT est le seul traitement spécifique du déficit en AAT. L'alpha-1 antitrypsine est le principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles. La substitution de la protéine déficiente et la restauration d'un taux plasmatique en alpha-1 antitrypsine supérieur au seuil protecteur vise à rétablir l'activité anti-élastasique au niveau alvéolaire et le mécanisme de protection du poumon profond vis-à-vis de la progression de l'emphysème.

Place de ALFALASTIN dans la stratégie thérapeutique

ALFALASTIN est un traitement substitutif de première intention en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment les patients de phénotype PiZZ ou PiSZ.

Il existe une autre spécialité à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, RESPREEZA²¹, qui est un traitement substitutif de 1^{ère} intention de l'emphysème en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment chez les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

²¹ RESPREEZA diffère de ALFALASTIN par son procédé de fabrication avec l'introduction d'une étape supplémentaire de préparation, la nanofiltration 20 nm dans un objectif d'élimination virale, qui s'ajoute à la pasteurisation (étape commune aux 2 spécialités).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une anomalie génétique rare qui prédispose au développement d'un emphysème pulmonaire chez l'adulte. Cet emphysème est principalement rencontré chez les patients déficitaires exposés à des facteurs de risque environnementaux tels que la fumée de cigarette, des polluants atmosphériques ou des aérocontaminants en milieu professionnel. Il 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ALFALASTIN est faible.

► Il existe une seule alternative médicamenteuse.

► ALFALASTIN constitue un traitement substitutif de première intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu:

- du mauvais pronostic des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine,
- de leur rareté,
- des données cliniques d'efficacité fournies ne permettant pas d'apprécier la pertinence clinique des résultats observés,
- de données limitées sur la qualité de vie, de l'absence de donnée évaluant l'impact de ALFALASTIN sur la morbi-mortalité et l'organisation des soins,

ALFALASTIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALFALASTIN reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- du besoin thérapeutique,
- l'absence de seuil défini de pertinence clinique de la perte de parenchyme pulmonaire, ne permettant pas d'estimer la pertinence clinique de l'effet observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec l'alpha-1 antitrypsine par rapport au placebo, ALFALASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.

011.3 Population cible

L'estimation de la population cible de ALFALASTIN est basée sur les éléments suivants :

- Le nombre minimal de patients présentant le phénotype PiZZ en France est de 500.
- Le nombre maximal de patients présentant le phénotype PiZZ en France est de 1000.

- En extrapolant la valeur 15% à la population ci-dessus, environ 150 patients seraient atteints d'un déficit en AAT, avec un emphysème pulmonaire lié à un autre phénotype.

Estimation

Selon ces hypothèses, le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine serait compris entre 500 et 1150 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission estime que les spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine devraient être mises à disposition en officine de ville.