



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

4 janvier 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)

Motif de la demande : Inscription Collectivités

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/mn.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

B : SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
B02 : ANTIHEMORRAGIQUES
B02A : ANTIFIBRINOLYTIQUES
B02AB : INHIBITEURS DE PROTEINASES
B02AB02 : Alpha-1 antitrypsine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Sans objet.

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'emphysème pulmonaire sont des traitements à visée symptomatique : bronchodilatateurs, associations bronchodilatateurs/corticoïdes inhalés et corticoïdes oraux.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cinq études cliniques ont été fournies à l'appui de la demande :

- une étude versus placebo (Dirksen A., 1999)
- deux cohortes prospectives comparatives (patients traités/non traités) (Seersholm N., 1997 ; AAT Deficiency Registry Study Group, 1998)
- une cohorte rétrospective comparative (avant/après traitement) (Wencker M., 2001)
- une étude prospective non comparative évaluant la tolérance à long terme (Wencker M., 1998)

3.1. Efficacité

Etude clinique : Dirksen A. (1999)

Objectif : comparer le déclin du VEMS chez des patients de phénotype PiZZ recevant l'AAT ou un placebo.

Méthode : étude versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

Patients : 56 patients (47 ans en moyenne), ex-fumeurs, dont 66% d'hommes, avec phénotype PiZZ ayant un emphysème et une obstruction bronchique modérée à grave (VEMS : 30-80%)

Concentrations initiales en AAT $\leq 11 \mu\text{M}$.

Traitements :

Alpha-1 antitrypsine (AAT) : perfusion de 250 mg/kg tous les 28 jours.

Placebo : albumine 4%

Suivi de 3 à 5 ans.

Critère principal de jugement : VEMS évalué quotidiennement au domicile et tous les 3 mois lors de la visite.

Résultats :

Le déclin du VEMS au cours du temps (post-bronchodilatateur) n'a pas été significativement différent entre les groupes placebo (25,2 ml/an) et AAT (26,5 ml/an).

A partir du 23^{ème} ou du 24^{ème} jour après la perfusion, la majorité des mesures de concentrations sériques d'AAT étaient inférieures au seuil de 11 µM considéré comme protecteur. Il faut noter, cependant, que la posologie utilisée dans cette étude n'est pas conforme à celle validée par l'AMM (250 mg/kg 1x/mois au lieu de 60 mg/kg 1x/semaine dans l'AMM).

Etudes de cohorte :

- Deux études de cohortes prospectives ont comparé le déclin du VEMS au cours du temps chez des patients ayant un déficit sévère en AAT et une altération de la fonction pulmonaire, traités ou non par AAT :
- Etude Seersholm N. (1997) réalisée chez 198 patients allemands traités et 97 danois non traités.
La durée moyenne de suivi a été de 3,2 ans dans le groupe traité et de 5,8 ans dans le groupe non traité.
La déclin annuel du VEMS a été significativement plus faible chez patients traités par AAT (53 ml/an) que chez les patients non traités (74,5 ml/an) avec une différence 21,5 ml/an.
- Etude "AAT Deficiency Registry Study Group" (1998) portant sur 1129 patients
Le déclin annuel du VEMS n'a pas été différent entre les groupes traités et non traités. Lorsque l'analyse statistique a tenu compte du VEMS initial, la différence observée entre les groupes a été significative en faveur du traitement par AAT dans le sous-groupe de patients dont le VEMS initial était compris entre 35% et 49% de la valeur théorique (différence de 26,8 ml/an, IC95% = [2,8 ; 50,9]).

Remarque : les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où il s'agit d'études non randomisées, non contrôlées et comportant des biais de recrutement importants.

- Une étude de cohorte rétrospective (Wencker M. , 2001) a évalué la progression de l'emphysème pulmonaire chez 96 patients ayant un déficit sévère en AAT, avant et après une période pendant laquelle ils ont reçu de l'AAT.
La durée du suivi a été d'environ 4 ans. Sur l'ensemble des patients inclus, le déclin du VEMS a été significativement moindre pendant la période de traitement (déclin annuel du VEMS de 34,3 ml/an contre 49,2 ml/an soit une différence de 14,9 ± 61,4 ml/an).

Remarque : les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un faible effectif.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Une étude a évalué spécifiquement la tolérance à long terme du traitement par AAT.

Wencker M. (1998) :

Objectif : Evaluer la tolérance du traitement par AAT et suivi des modifications de la fonction pulmonaire.

Méthode : étude de cohorte prospective non comparative.

Patients : 443 patients avec signes d'emphysème pulmonaire à la tomographie, taux sériques d'AAT < 35% de la valeur normale (ou < 11 µM), VEMS < 65% de la valeur théorique ou déclin annuel du VEMS > 120 ml. Les patients devaient arrêter de fumer pendant l'étude.

Traitement : AAT à la posologie de 60 mg/kg 1x/semaine.

Résultats :

La durée moyenne de suivi a été de 37,8 mois.

Sur le 443 patients inclus, 394 avaient un phénotype PiZZ, 31 un phénotype PiSZ, 6 un phénotype PiZ et 3 un phénotype PiFZ ; 9 patients avaient un autre phénotype ou un phénotype inconnu.

Cent vingt quatre effets indésirables ont été rapportés chez 65 patients. Pour la majorité de ces patients, les effets indésirables sont survenus au moment de la perfusion (fièvre, urticaire, nausées et vomissements, fatigue).

Une hospitalisation ou une intervention médicale a été nécessaire pour 5 effets indésirables graves : réaction anaphylactique chez 4 patients et aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive associée à une insuffisance respiratoire chez 1 patient.

Aucun décès ni aucune transmission de virus n'ont été rapportés.

3.3. Conclusion

Quatre études évaluant l'efficacité du traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine ont été fournies à l'appui de la demande, dont seulement une étude clinique contrôlée versus placebo. Les autres études étaient des études de cohortes ayant comparé l'évolution clinique entre patients traités et non traités (2 études) ou entre les périodes avant et après traitement (1 étude).

Les patients inclus dans ces études avaient un déficit sévère en alpha-1 antitrypsine (taux sériques inférieurs au seuil protecteur de 11 µmol/L) associé à un emphysème pulmonaire. L'altération de la fonction pulmonaire des patients était, cependant, très variable et les résultats ont été analysés en fonction du VEMS à l'entrée dans l'étude. Les patients étaient en majorité de phénotype PiSZ et/ou PiZZ ou de phénotype indéterminé.

La méthodologie de ces études (en majorité des études non randomisées, non contrôlées versus placebo) et les biais de recrutement (effectif faible ou groupes non homogènes) ainsi qu'une posologie différente de celle validée par l'AMM dans l'étude Dirksen, rendent difficile l'interprétation de leurs résultats.

Dans leur ensemble, ces études suggèrent que le traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine a un effet sur le déclin du VEMS. Le ralentissement du déclin du VEMS apparaît faible et inconstant d'une étude à l'autre. Dans l'étude clinique versus placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes sur le déclin annuel du VEMS après un suivi de 3 à 5 ans (déclin de 25,2 ml/an sous placebo contre 26,5 ml/an sous alpha-1 antitrypsine).

On ne dispose d'aucune donnée à long terme (au-delà de 5 ans).

Le traitement a été généralement bien toléré et les effets secondaires les plus fréquents ont été observés au moment de la perfusion (fièvre, nausées, vomissements et fatigue).

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 11µmol/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.

Intérêt de santé publique :

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.

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.

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

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.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine de phénotype PiSZ ou PiZZ chez qui apparaissent une altération de la fonction pulmonaire.

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 7700 personnes.

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 en charge des patients qui pourraient influencer la mise sous traitement (dans la cohorte américaine, une partie des patients non traités ne l'étaient pas pour des raisons financières).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.