

**Avis de la commission de la transparence**

**HAS Prolastin**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 8 JUILLET 2020

*alpha-1 antitrypsine humaine*  
**PROLASTIN 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge médicamenteuse des patients ayant un emphysème par déficit en alpha-1 antitrypsine est la même que celle de tout patient atteint de bronchopneumopathie chronique obstructive. Elle comprend essentiellement les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés en association fixe aux bêta 2 agonistes de longue durée d'action chez les malades à risque d'exacerbations.

La substitution en alpha-1 antitrypsine est le seul traitement spécifique du déficit en alpha-1 antitrypsine.

### **Place du médicament**

PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de première intention en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	Traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null) et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).
<b>SMR</b>	Faible
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données cliniques disponibles notamment une étude randomisée, en double aveugle versus placebo déjà évaluées par la commission dans le cadre de l'évaluation des autres spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine,</li> <li>- de l'absence de définition d'un seuil de pertinence clinique permettant 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,</li> <li>- du besoin médical actuellement partiellement couvert par 2 spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, mais de la nécessité de disposer d'alternatives supplémentaires pour pallier les situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie qui ont été antérieurement rapportées avec les 2 spécialités disponibles,</li> </ul> <p>la Commission considère que PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.</p>
<b>ISP</b>	PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de 1 <sup>ère</sup> intention en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).
<b>Population cible</b>	Le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine humaine serait compris entre 600 et 1200 patients en France.

## 01 CONTEXTE

---

**Il s'agit de la demande d'inscription de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) poudre et solvant pour solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement adjuvant à long terme de patients ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).**

PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) a obtenu l'AMM le 23 août 2019.

Il existe 2 autres spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine sous forme de poudre et solvant pour solution injectable/perfusion, indiquées dans le déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes : RESPREEZA<sup>1</sup> et ALFALASTIN.

Dans son avis du 4 janvier 2006, la Commission de la Transparence avait attribué à ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) un service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (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, puis le 8 mars 2017<sup>2</sup>, dans le cadre d'une réévaluation à la demande du ministère de la santé, la Commission n'avait pas modifié son appréciation initiale du SMR et de l'ASMR d'ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine).

Dans son avis du 3 février 2016<sup>3</sup>, la Commission avait attribué à RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) un SMR faible et une ASMR V.

La spécialité RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) a démontré sa bioéquivalence par rapport à PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) dans une étude multicentrique, randomisée<sup>4</sup>.

Des situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie survenues antérieurement concernant les 2 spécialités indiquées dans le déficit en alpha-1 antitrypsine ont nécessité l'importation de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine)<sup>5</sup>.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap). »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives et surveillé lors des premières perfusions. Les perfusions suivantes peuvent être administrées par un professionnel de santé, voir rubrique 4.4 du RCP. »

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. Inscription. RESPREEZA. 3 février 2016.

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. Réévaluation. ALFALASTIN. 8 mars 2017.

<sup>3</sup> RESPREEZA diffère de ALFALASTIN, tous 2 à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, 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).

<sup>4</sup> Stocks JM et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha-1 proteinase inhibitor, Zemaira. COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 3:17-23. 2006.

<sup>5</sup> ANSM. Point de situation sur la sécurisation de l'accès aux médicaments dérivés du sang pour les patients dans un contexte de difficultés d'approvisionnement - Point d'information. 28/02/2018.

La durée du traitement est laissée à l'appréciation du médecin traitant. Aucune limite de durée de traitement spécifique n'a été fixée.

#### Posologie

Adultes, y compris personnes âgées

Sauf prescription contraire, la dose hebdomadaire est de 60 mg de principe actif par kg de poids corporel (équivalent à 180 mL de solution injectable / perfusion reconstituée, qui contient 25 mg/mL d'alpha-1 antitrypsine humaine pour un patient pesant 75 kg), administrée sous la forme d'une perfusion de courte durée qui suffit habituellement pour maintenir un taux d'alpha-1 antitrypsine sérique constant supérieur à 80 mg/dL correspondant à un taux de 1,3 µM au niveau des poumons. Ces taux dans le sang et dans le liquide recouvrant l'épithélium pulmonaire sont, en théorie, censés protéger contre l'aggravation de l'emphysème pulmonaire.

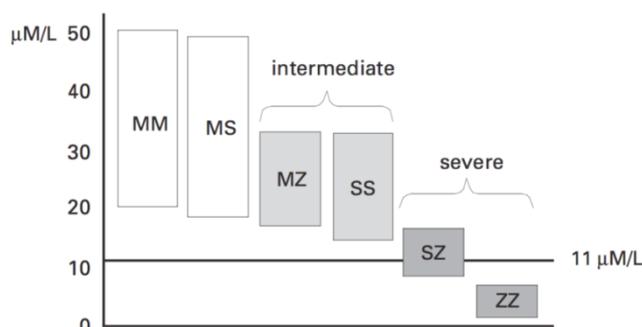
#### Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de PROLASTIN chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans. »

## 04 BESOIN MEDICAL

L'emphysème par déficit génétique (transmission autosomale récessive) en alpha-1 antitrypsine (AAT) est une forme rare de bronchopneumopathies chroniques obstructives. L'alpha-1 antitrypsine (alpha-1 protéase inhibiteur 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)<sup>6</sup>. 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 emphysème<sup>7</sup>.

Figure 1 : Corrélation entre le phénotype et le taux plasmatique en alpha-1 antitrypsine<sup>8</sup>



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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Traclet J, Delaval P, Terriou P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. Rev Mal Respir (2015) 32, 435-446.

<sup>8</sup> Russi E. Alpha-1 antitrypsin : now available, but do we need it ? Swiss Med Wkly 2008;138:191-6.

Le déficit en alpha-1 antitrypsine (défini par une concentration plasmatique inférieure à 11 µmol/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-ANCA, panniculite) étant beaucoup plus rares<sup>9</sup>. 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%)<sup>9</sup>. 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 professionnelles<sup>10</sup>. L'apparition des premiers symptômes respiratoires se situe aux alentours de 35 ans chez les sujets fumeurs et plus tardivement chez les non-fumeurs<sup>6</sup>. 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 symptômes<sup>11</sup>.

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)<sup>12</sup>. Les recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society<sup>13</sup> préconisent de réaliser un dépistage par dosage pondéral :

- chez les sujets symptomatiques adultes ayant une BPCO, un emphysème ou un asthme non complètement réversible sous bronchodilatateurs et/ou des signes cliniques évocateurs,
- chez les sujets asymptomatiques ayant un trouble ventilatoire obstructif et des facteurs de risque (tabagisme, exposition professionnelle),
- chez les sujets ayant 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 thoracique<sup>14</sup>. 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 ayant 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 AAT 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.

RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) et ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sont actuellement des traitements substitutifs de 1<sup>ère</sup> intention de l'emphysème en cas de déficit en alpha-

---

<sup>9</sup> Pujazon MC, Carles P. Traitement substitutive par alpha-1 antitrypsine : suivi sur 20 d'un patient déficitaire. Rev Mal Respir 2008 ;21 :1136-41.

<sup>10</sup> Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

<sup>11</sup> Stoller, J. K. and M. Brantly. "The Challenge of Detecting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency." COPD 2013;10(S1): 26-34.

<sup>12</sup> Diot P, Cuvelier A, Thabut G, Delaval P. Diagnostic précoce du déficit en alpha-1 antitrypsine. Tribune Libre. Info Respiration N° 93, Octobre 2009.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

1 antitrypsine sévère et documenté, notamment chez les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null) (pour RESPREEZA), Pi(null,null) (pour RESPREEZA) ou PiSZ<sup>15</sup>.

Dans son avis du 3 février 2016<sup>16</sup>, la Commission avait relevé l'impossibilité d'estimer la pertinence clinique du résultat observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) par rapport au placebo et en l'absence de traduction clinique et fonctionnelle respiratoire des différences scanographiques observées sur la base des résultats de l'étude RAPID<sup>17</sup> et de son extension.

Pour ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine), la Commission avait formulé les mêmes remarques reposant sur les mêmes données<sup>18</sup>.

**Le besoin médical est actuellement couvert par 2 spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, toutefois il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] et notamment pour pallier les situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie qui ont été antérieurement rapportées concernant ces 2 spécialités.**

---

<sup>15</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence. Inscription. RESPREEZA. 3 février 2016.

<sup>16</sup> RESPREEZA diffère de ALFALASTIN, tous 2 à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, 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).

<sup>17</sup> Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 360–68.

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. ALFALASTIN. 8 mars 2017.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine) sont les thérapeutiques utilisées dans le déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ].

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
RESPREEZA 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion (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., phénotypes 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 <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.	Oui
ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable (alpha-1 antitrypsine humaine) <i>LFB-Biomédicaments</i>	Oui	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire »	08/03/2017	Faible	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 <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</b> par rapport à	Oui

					la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.	
--	--	--	--	--	--	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 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

**Les comparateurs cliniquement pertinents de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sont les médicaments cités dans le tableau.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM actuelle
Autriche	Oui	Population de l'AMM actuelle
Danemark	Oui	Population de l'AMM actuelle
Espagne	Oui	Population de l'AMM actuelle
Grèce	Oui	Population de l'AMM actuelle
Italie	Oui	Population de l'AMM actuelle
Pays-Bas	Oui	Remboursement limité aux patients avec un phénotype Pi(null, null)
Portugal	Oui	Population de l'AMM actuelle
Royaume-Uni	Non car non enregistré	-
Suisse	Oui	Population de l'AMM actuelle

PROLASTIN est disponible aux USA.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) repose sur les données cliniques suivantes déjà examinées par la Commission dans le cadre de l'évaluation des autres spécialités à base d'AAT :

- Les résultats d'une étude (RAPID)<sup>19</sup>, de supériorité, de phase III/IV randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, portant sur 180 patients atteints d'un déficit en alpha-1 antitrypsine (taux sérique < 11µM) associé à un emphysème avec un VEMS compris entre 35% et 70% de la valeur théorique. Son objectif était de comparer l'efficacité de RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) par rapport au placebo en termes de perte de densité parenchymateuse pulmonaire évaluée par tomодensitométrie<sup>20</sup> (= reflet « anatomique » de la progression de l'emphysème) après 24 mois de traitement. Cette étude, ainsi que des résultats de sa phase d'extension en ouvert (RAPID-OLE)<sup>21</sup>, a précédemment été examinée par la Commission dans

<sup>19</sup> 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: 360–8.

<sup>20</sup> L'évolution de la densité pulmonaire évaluée par tomодensitométrie (scanner thoracique quantitatif) est un critère principal de jugement recommandé par la FDA pour le développement clinique des spécialités d'alpha-1 antitrypsine. FDA. Blood Products Advisory Committee. 95th Meeting, July 20-21, 2009. Topic II: Clinical and Surrogate Endpoints for Evaluating Efficacy of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) Augmentation Therapy. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/BloodProductsAdvisoryCommittee/UCM171091.pdf>

L'étude EXACTLE (EXAcerbations and Computed Tomography scan as Lung End-points) menée en 2009 a confirmé que la tomодensitométrie est un outil de mesure sensible pour détecter la progression de l'emphysème (critère de substitution) pour évaluer les traitements des patients atteints d'un déficit en alpha-1 antitrypsine (Dirksen A et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1345-53).

<sup>21</sup> McElvaney NG et al. Long-term efficacy and safety of  $\alpha$ 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):51-60.

l'avis sur RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) en date du 3 février 2016 et dans l'avis de ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) en date du 8 mars 2017. La spécialité RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) a démontré sa bioéquivalence par rapport à PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine)<sup>4</sup>.

- une méta-analyse<sup>22</sup> de 5 études totalisant 1 509 patients a mis 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). Cette méta-analyse faisait également partie des données précédemment évaluées pour ALFALASTIN<sup>2</sup>.
- les résultats des données regroupées<sup>23</sup> de 2 études versus placebo (n=54 et n=65) mettant en évidence une réduction significative de la progression de l'emphysème chez les patients traités par 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. Cette étude faisait également partie des données précédemment évaluées pour ALFALASTIN<sup>2</sup>

Le laboratoire a aussi référencé les études suivantes qui ne seront pas détaillées car certaines de ces études ont été réalisées :

- à une posologie hors AMM (Dirksen, A. 1999),
- dans une indication hors AMM en pédiatrie (MMRR-1511, Stiskal, J. A. 1998),
- sans groupe contrôle (étude monobras , PH-27007, Schwaiblmair, M. 1997),
- en comparant les données à l'inclusion à celles en fin de traitement (PH-27809, PH-30659),
- sur un seul patient Wewers, M.D. 1987),
- sur des données recueillies par un questionnaire sur internet (Liebermann, J. 2000),
- avec comme objectif la pharmacocinétique et la tolérance (Wewers, M.D. 1987).

Enfin, le laboratoire a référencé des études observationnelles prospectives ou rétrospectives réalisées à partir de données de registres, parfois anciennes, non comparatives : The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group (1998)<sup>24</sup>, étude Wencker M (1998)<sup>25</sup>, étude Seersholm N (1997)<sup>26</sup>, étude Tonelli AR (2009)<sup>27</sup>, Wencker M (2001)<sup>28</sup>, Lieberman J (2000)<sup>29</sup>, Barros-Tizon JC (2012)<sup>30</sup> qui ne seront pas prise en compte car elles ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet de l'AAT.

Seuls sont rappelés ci-après les résultats de l'étude RAPID versus placebo ayant évalué l'efficacité de RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) par rapport au placebo.

---

<sup>22</sup> Chapman KR et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. COPD 2009 Jun;6(3):177-84

<sup>23</sup> Stockley RA 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. Respir Res. 2010; 11(1): 136.

<sup>24</sup> The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group (1998). Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jul;158(1):49-59.

<sup>25</sup> Wencker M et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J. 1998 Feb;11(2):428-33.

<sup>26</sup> Seersholm N et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Eur Respir J. 1997 Oct;10(10):2260-3.

<sup>27</sup> Tonelli AR et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:443-52.

<sup>28</sup> Wencker M. Longitudinal Follow-up of Patients With a1-Protease Inhibitor Deficiency Before and During Therapy With IV a1-Protease Inhibitor. CHEST / 119 / 3 / MARCH, 2001.

<sup>29</sup> Lieberman J et al. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest. 2000 Nov;118(5):1480-5.

<sup>30</sup> Barros-Tizon JC 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 Apr;6(2):67-78.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des résultats de l'étude RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus placebo (études RAPID<sup>19</sup> et son extension RAPID-OLE<sup>21</sup>)

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 de jugement principal d'évaluation de l'efficacité était la variation annuelle de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire mesurée par tomodynamométrie. 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 ouverte d'une durée de 24 mois a suggéré :

- 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.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont mentionnées dans le présent l'avis.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus placebo (étude RAPID)

Au cours des 24 mois de l'étude, le profil de tolérance de RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) a été similaire à celui du placebo, avec un nombre de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) grave de 30,1% dans le groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus 32,2% dans le groupe placebo), et une fréquence d'événements indésirables graves (respectivement 0,34 et 0,30 événement/patient/an).

Douze événements indésirables considérés comme liés au traitement ont conduit à l'arrêt du traitement :

- 1 dans le groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine),

- 10 rapportés chez 4 patients dans le groupe placebo.

L'événement indésirable considéré comme lié au traitement le plus fréquemment rapporté a été une céphalée : 10,8% des patients du groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus 5,7% patients du groupe placebo.

L'événement indésirable considéré comme lié au traitement, survenu dans les 24 heures suivant l'administration, et le plus fréquemment rapporté a été une céphalée chez 7 (7,5%) patients du groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus 4 (4,6%) patients du groupe placebo.

Dans le groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine), aucun événement indésirable grave considéré comme lié au traitement n'est survenu au cours des 24 heures suivant l'administration. Dans le groupe placebo, 2 patients ont développé, dans les 24 heures suivant l'administration, un événement indésirable grave qui a été considéré comme relié au traitement du type céphalée et fatigue.

Quatre décès, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement, sont survenus au cours de l'étude : 1 décès (insuffisance respiratoire) dans le groupe RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) et 3 décès (sepsis, pneumonie et cancer du sein métastatique) dans le groupe placebo.

### **8.3.1.2 Etude d'extension (RAPID-OLE)**

Dans l'étude d'extension, l'ensemble des patients inclus a été traité par RESPREEZA. Les patients du groupe « Instauration immédiate » ont été traités par RESPREEZA pendant un total de 4 ans. Dans le groupe « Instauration retardée », les patients ont reçu RESPREEZA pendant 2 ans. Parmi les 140 patients (Population d'analyse de la tolérance), il a été rapporté un événement indésirable chez 138 patients (98,6%) : tous les patients du groupe « Instauration immédiate » et 96,9% des patients du groupe « instauration retardée ».

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été du type : broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), infection des voies respiratoires inférieures, aggravation de la pathologie, nasopharyngite et céphalée.

Au cours des 24 mois supplémentaires de suivi, 28 événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 18 patients (12,9%). Quatre événements indésirables graves considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 4 patients (2,9%).

Un décès consécutif à un événement indésirable considéré comme non lié au traitement (exacerbation de la BPCO du patient) est survenu au cours de la phase d'extension.

### **8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Sans objet.

### **8.3.3 Données issues des PSUR**

Le laboratoire a fourni le PSUR commun aux spécialités PROLASTIN et ALFALASTIN portant sur la période du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2014 dans lequel il n'a pas été identifié de nouveau signal de tolérance avec AAT. Sur la période du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2018 (dernières données disponibles issues des PSUSA 2019 non encore soumis à l'EMA), les données issues de ce dernier PSUR ne montrent aucun changement dans les caractéristiques des bénéfiques et des risques et la fréquence de cas est comparable au cumul.

### **8.3.4 Données issues du RCP**

« Résumé du profil de sécurité

Le traitement par PROLASTIN peut provoquer des réactions connues telles que fièvre, symptômes pseudo-grippaux, dyspnée, urticaire, nausées, etc. Cependant, comme avec tout traitement

protéique, des réactions immunologiques peu fréquentes ou rares peuvent survenir, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité ou de réaction allergique lors d'une administration antérieure. Il peut s'agir de réactions allergiques telles qu'urticaire ou dyspnée, et très rarement choc anaphylactique (voir rubrique 4.4 du RCP). Les symptômes pouvant être de nature immunologique doivent être évalués avant que le patient ne reprenne son traitement. »

## 08.4 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité sur PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) fournies par le laboratoire portent essentiellement sur une étude versus placebo (RAPID<sup>19</sup>) et son extension (RAPID-OLE<sup>21</sup>) précédemment évaluée par la Commission dans le cadre de l'examen de l'inscription de RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) puis lors de la réévaluation de ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine). Cette étude a mis en évidence 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 ouverte d'une durée de 24 mois a suggéré :

- 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 alpha-1 antitrypsine humaine.

### ► Tolérance

Les données de tolérance n'ont pas mis pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu des spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine. Selon le RCP, le traitement par PROLASTIN peut provoquer des réactions connues telles que fièvre, symptômes pseudo-grippaux, dyspnée, urticaire, nausées, etc. Cependant, comme avec tout traitement protéique, des réactions immunologiques peu fréquentes ou rares peuvent survenir, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité ou de réaction allergique lors d'une administration antérieure.

### ► Discussion :

On ne dispose pas de donnée ayant spécifiquement évalué la spécialité PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine). Les données cliniques fournies sont celles qui ont précédemment été évaluées par la Commission pour les spécialités RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) et ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine), spécialités ayant le même principe actif et la même voie d'administration. La mise à disposition de cette nouvelle spécialité à base d'AAT a notamment pour objectif de palier les tensions d'approvisionnement et pénuries qui ont été précédemment rapportées avec ALFALASTIN et RESPREEZA et qui ont nécessité l'importation de PROLASTIN.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, jusqu'à présent il n'a pas été démontré dans un essai clinique, que le traitement substitutif a des conséquences favorables sur des critères cliniques, que ce soit des critères fonctionnels respiratoires ou cliniques purs (qualité de vie, exacerbation, ou mortalité), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine), comme les autres spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, apporte une réponse au besoin médical partiellement couvert difficile à évaluer compte tenu des données limitées disponibles.

On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine) sur l'organisation des soins.

## 08.5 Programme d'études

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

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge médicamenteuse des patients ayant 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 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.

Les spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine disponibles ont une place en tant que traitement substitutif de première intention en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment les patients de phénotype PiZZ ou PiSZ pour ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) et pour les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ pour RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine).

### **Place de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) dans la stratégie thérapeutique :**

PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de première intention en cas de déficit en alpha-1 antitrypsine [phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null), et PiSZ] dans les limites d'une obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

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

### 010.1 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.

► PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) entre dans le cadre d'un traitement substitutif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est faible.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) constitue un traitement substitutif de première intention.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- du mauvais pronostic des formes graves de déficit en alpha-1 antitrypsine et de leur rareté,
- du besoin médical partiellement couvert par les deux spécialités à base d'AAT actuellement disponibles dans un contexte où des tensions et pénuries ont été précédemment rapportées et ont nécessité l'importation de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine),
- de l'absence de données sur l'impact éventuel de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de la réponse au besoin identifié difficile à évaluer en l'absence d'une démonstration de l'impact supplémentaire de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,

PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est faible dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques disponibles notamment une étude randomisée, en double aveugle versus placebo déjà évaluées par la commission dans le cadre de l'évaluation des autres spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine,
- de l'absence de définition d'un seuil de pertinence clinique permettant 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,

- du besoin médical actuellement partiellement couvert par 2 spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine, mais de la nécessité de disposer d'alternatives supplémentaires pour pallier les situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie qui ont été antérieurement rapportées avec les 2 spécialités disponibles, la Commission considère que PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

### 010.3 Population cible

La population cible de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) correspond aux patients avec un emphysème pulmonaire associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine tel que défini dans son AMM, à savoir les patients avec un phénotype PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ.

Les données épidémiologiques disponibles permettent d'estimer le nombre de patients de phénotypes PIZZ à environ 11 000 patients en France. Le diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine n'est évoqué que chez 5 à 10 % des patients de phénotype PiZZ<sup>31</sup> soit 550 à 1 100 patients de phénotype PIZZ en France.

Dans la cohorte de patients français (CONEDAT) comprenant 312 patients de 56 centres, le phénotype PIZZ est retrouvé chez 84,6 % des patients emphysémateux déficitaires inclus dans le registre de suivi<sup>32</sup>. Ces données sont corroborées par les données du registre européen AIR comptant 84% de patients PIZZ<sup>33</sup> et par la proportion de patients de phénotype PIZZ inclus dans l'étude internationale RAPID (93% des patients).

Sur cette base, il peut être estimé qu'environ 10 à 15 % des patients déficitaires avec un emphysème pulmonaire auraient un autre phénotype, PiSZ, PiNull/Z ou autre.

#### **Estimation :**

**Le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine humaine serait compris entre 600 et 1200 patients en France.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

Sans objet.

<sup>31</sup> Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

<sup>32</sup> Gauvain C. et al. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. COPD 2015, S1:46-51.

<sup>33</sup> Stockley RA, Dirksen A, Stolk J. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The European Experience. COPD 2013; 10(S1):50-3

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>PROLASTIN 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable / perfusion</u> 1 flacon de poudre en verre de 1000 mg - 1 flacon de solvant en verre de 40 ml avec dispositif(s) de transfert (CIP : 34009 301 883 1 6)
<b>Demandeur</b>	GRIFOLS FRANCE
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 23/08/2019 Date des rectificatifs et teneur : 10/10/2019 changement d'exploitant
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière.
<b>Code ATC</b>	B02AB02     Inhibiteur de protéinase

**Tableau 1 : Présentation des études cliniques réalisées avec PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine)**

Type d'étude	Identifiant de l'étude	Objectif(s) de l'étude	Schéma et comparateur de l'étude	Produit(s) testé(s) et posologie	Nombre de patients	Sujets sains ou diagnostic des patients	Durée de traitement	Statut de l'étude et type de rapport
Efficacité	AAT Deficiency Registry Study group	Efficacité : diminution du VEMS, mortalité	Surveillance après commercialisation, multicentrique, historique nationale	Alpha-1-antitrypsine ; 60 mg/kg en IV 1 fois par semaine	1129	Patients	Jusqu'à 7 ans	Littérature
Efficacité	Seersholm, N. 1997	Efficacité : diminution du VEMS	Surveillance après commercialisation, non randomisée	Alpha-1-antitrypsine ; 60 mg/kg en IV, 1 fois par semaine	198 (traités) 97 (non traités)	Patients	N/A	Littérature
Efficacité	Wenker, M. 1997	Efficacité : diminution du VEMS	Surveillance après commercialisation, non randomisée	Alpha-1-antitrypsine ; 60 mg/kg en IV 1 fois par semaine	443	Patients	N/A	Littérature
Efficacité	Schwaiblmair, M. 1997	Efficacité : paramètres de la fonction pulmonaire	Non contrôlée, prospective	Alpha-1-antitrypsine ; 60 mg/kg en IV 1 fois par semaine	20	Patients avec PIZZ, PiSZ	36 mois	Littérature
Efficacité	Dirksen, A. 1999	Efficacité : diminution du VEMS, mesure de la densité pulmonaire	Randomisée, double-aveugle, contrôlé par placebo, comparaison de groupes	Alpha-1-antitrypsine ; 250 mg/kg ou placebo (albumine) en IV 4 fois par semaine	56	Patients avec PIZZ	3 ans	Littérature
Efficacité	EXACTLIE	Efficacité : diminution du VEMS, densité pulmonaire, exacerbations	Randomisée, double-aveugle, contrôlé par placebo, comparaison de groupes	Alpha-1-antitrypsine ; 60 mg/kg ou placebo (albumine 0,1%) en IV 1 fois par semaine	75	Patients	2 ans	Terminée

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Alpha-1 antitrypsine humaine

**PROLASTIN 4000 mg et  
5000 mg,**

poudre et solvant pour solution pour perfusion

Inscription : Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- Déficit en alpha-1 antitrypsine
- Adulte
- Secteur : Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) dans le traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ).**

Pas de progrès des nouvelles présentations dosées à 4000 mg et 5000 mg par rapport à la présentation déjà disponible.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription de compléments de gamme</b>
<b>Précisions</b>	Ces spécialités sont des compléments de gamme de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion. Pour rappel, dans son avis du 8 juillet 2020, la Commission a octroyé à PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine) un service médical rendu faible et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) <sup>1</sup> .
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est indiqué comme traitement adjuvant à long terme des patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ).  Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal et montrer des signes de maladie pulmonaire 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. »
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées</b>	Alpha-1 antitrypsine humaine (B02AB02) <b>PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) 4000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 4000 mg + 1 flacon en verre de 160 mL avec dispositif de transfert (CIP : 34009 302 812 7 7) <b>PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) 5000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion</b> – 1 flacon en verre de 5000 mg + 1 flacon en verre de 200 mL avec dispositif de transfert (CIP : 34009 302 813 0 7)
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	GRIFOLS FRANCE
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 23/08/2019 Date du rectificatif et teneur : 19/10/2023, compléments de gamme.
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière
<b>Evaluation par la Commission</b>	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 février 2024.

## 2. Complément d'informations

Il s'agit d'une demande d'inscription de deux compléments de gamme dosés à 4000 mg et 5000 mg de la spécialité PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) 1000 mg. Ces nouveaux dosages ont pour objectif de faciliter l'utilisation de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) pour les patients et le

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence – PROLASTIN – 8 juillet 2020.

personnel soignant. En effet, le dosage actuellement disponible dosé à 1000 mg nécessite de combiner plusieurs flacons.

Il est à noter par ailleurs que des situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie sont survenues antérieurement concernant les 2 autres spécialités indiquées dans le déficit en alpha-1 antitrypsine<sup>2</sup> qui ont nécessité l'importation de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine)<sup>1,3</sup>.

### 3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

#### 3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour l'autre présentation de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) 1000 mg (cf. avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2020).

#### 3.2 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) constitue un traitement substitutif de première intention.

##### → Intérêt de santé publique

PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) est faible dans le traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ).**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

<sup>2</sup> ALFALASTIN indiqué pour les patients de phénotypes PiZZ ou PiSZ,

RESPREEZA indiqué pour les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null) ou PiSZ

<sup>3</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-des-approvisionnements-des-medicaments-derives-du-sang>

### 3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.

### 3.4 Population cible

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique du traitement adjuvant à long terme de patients souffrant d'un déficit en alpha-1 antitrypsine sévère documenté (ex : génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), et PiSZ) n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2020 de la spécialité PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine)).

### 3.5 Autres recommandations de la Commission

#### → Conditionnements

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