

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 février 2016

*alpha-1 antitrypsine humaine***RESPREEZA 1000 mg, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion**

B/1 flacon en verre et 1 flacon en verre de 20 ml avec dispositif(s) de transfert (CIP : 34009 550 124 3 6)

Laboratoire CSL BEHRING

Code ATC	B02AB02 (inhibiteurs de protéinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« RESPREEZA est indiqué pour le 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. »

SMR	Faible
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	RESPREEZA est un traitement substitutif de première intention de l'emphysème chez les patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/08/2015 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription hospitalière
Classification ATC	2015 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AB Inhibiteurs de protéinases B02AB02 Alpha-1 antitrypsine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités pour RESPREEZA, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion, à base d'alpha-1 antitrypsine humaine (médicament dérivé du sang humain) dans le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine chez les adultes afin de ralentir la progression de l'emphysème. RESPREEZA diffère de ALFALASTIN, également 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).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RESPREEZA est indiqué pour le 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. »

04 POSOLOGIE

« Les premières perfusions doivent être administrées sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine. Les perfusions suivantes peuvent être administrées par la personne chargée des soins ou par le patient.

Posologie

La dose recommandée de RESPREEZA est de 60 mg/kg de poids corporel (p.c.) administrée une fois par semaine.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de RESPREEZA dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population gériatrique : La sécurité et l'efficacité de RESPREEZA chez les personnes âgées (65 ans ou plus) n'ont pas été établies dans des essais cliniques spécifiques.

Patients insuffisants rénaux ou hépatiques : Aucune recherche particulière n'a été réalisée. Aucun schéma posologique alternatif ne peut être recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

RESPREEZA doit être administré uniquement par perfusion intraveineuse après reconstitution.

La poudre doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et filtrée pendant l'administration au moyen d'un set d'administration intraveineuse doté d'un filtre de perfusion approprié (taille de pore recommandée de 5 micromètres [μm] ; non fourni).

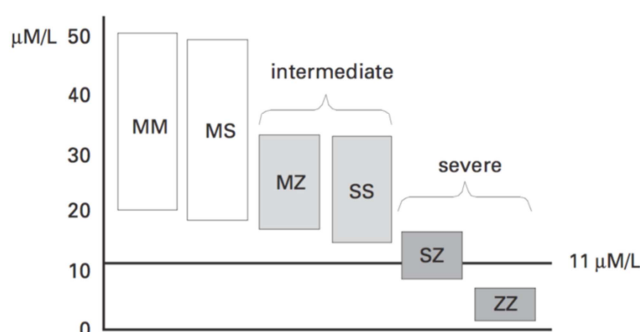
La solution reconstituée doit être perfusée par voie intraveineuse en utilisant une ligne de perfusion spécifique distincte, à une vitesse d'environ 0,08 ml/kg de p.c./min. Cette vitesse de perfusion pourra être adaptée, en se basant sur la tolérance du patient. La perfusion de la dose recommandée de 60 mg/kg de p.c. prendra une quinzaine de minutes.

Chaque flacon de RESPREEZA est réservé à un usage unique. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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)¹. 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 emphysème².

Figure 1 : Corrélation entre le phénotype et le taux plasmatique en alpha-1 antitrypsine³



¹ 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.

² Traclet J, Delaval P, Terriou P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-A antitrypsin deficiency associated emphysema. Rev Mal Respir (2015) 32, 435-446.

³ Russi E. Alpha-1 antitrypsin : now available, but do we need it ? Swiss Med Wkly 2008;138:191-6.

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 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 rares⁴. 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%)⁴. 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 professionnelles⁵.

L'apparition des premiers symptômes respiratoires se situe aux alentours de 35 ans chez les sujets fumeurs et plus tardivement chez les non-fumeurs¹. 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 symptômes⁶.

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)⁷.

Les recommandations de l'American Thoracic Society et de l'European Respiratory Society⁸ 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 thoracique¹⁶.

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

⁴ Pujazon MC, Carles P. Traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine : suivi sur 20 d'un patient déficitaire. Rev Mal Respir 2008 ;21 :1136-41.

⁵ Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

⁶ Stoller, J. K. and M. Brantly. "The Challenge of Detecting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency." COPD 2013;10(S1): 26-34.

⁷ Diot P, Cuvelier A, Thabut G, Delaval P. Diagnostic précoce du déficit en alpha-1 antitrypsine. Tribune Libre. Info Respiration N° 93, Octobre 2009.

⁸ 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.

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 par définition le seul traitement spécifique du déficit en AAT. Actuellement, il existe une spécialité d'alpha-1 antitrypsine (ALFALASTIN). 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Dénomination (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ALFALASTIN ⁹ (Alpha-1 antitrypsine) LFB	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.	31/05/2006	Faible	N'apporte pas d'ASMR (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.	Oui

06.2 Autres technologies de santé

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.

⁹ Date de l'AMM initiale : 08/07/2005.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Une AMM a été octroyée aux USA en, juillet 2003 dans le traitement d'entretien chez les patients adultes déficitaires en alpha-1 antitrypsine et présentant un emphysème documenté.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Nouvelle-Zélande*	Oui	Indication de l'AMM
Espagne, Italie, Royaume-Uni, Suisse.	Evaluation en cours	

*Libellé de l'indication AMM : Traitement d'entretien chez les patients adultes déficitaires en alpha-1 antitrypsine et présentant un emphysème documenté.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte les données cliniques suivantes :

- Les résultats d'une étude (RAPID), 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, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de RESPREEZA par rapport au placebo en termes de perte de densité parenchymateuse pulmonaire évaluée par tomodensitométrie¹⁰ (= reflet « anatomique » de la progression de l'emphysème) après 24 mois de traitement. Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension en ouvert sur 140 patients de l'étude RAPID suivis pendant 24 mois supplémentaires.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude versus placebo

Référence	Etude RAPID (CE122- 4001) ¹¹
Type de l'étude	Etude de supériorité, prospective, randomisée, comparative versus placebo, en double-aveugle.
Date et durée de l'étude	Mars 2006 – Septembre 2012 (5,5 ans)
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'effet de RESPREEZA sur la progression de l'emphysème, évaluée par le déclin de la densité parenchymateuse pulmonaire et mesurée par tomodensitométrie.

¹⁰ L'évolution de la densité pulmonaire évaluée par tomodensitométrie (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>

¹¹ 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.

METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion : Patients âgés de 18 à 65 ans ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine (taux sérique < 11 µM), un emphysème et un VEMS compris entre 35% et 70 % de la valeur théorique.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion : Tabagisme actif, déficit en IgA, transplantation pulmonaire ou chirurgie de réduction pulmonaire</p>
Cadre et lieu de l'étude	28 centres investigateurs dans 13 pays (Etats-Unis, Canada, Australie, Irlande, Roumanie, République Tchèque, Russie, Pologne, Estonie, Finlande, Suède, Danemark, Allemagne)
Produits étudiés	<p>Groupe RESPREEZA¹² : alpha-1 antitrypsine humaine en perfusion IV : 60 mg/kg/semaine</p> <p>Groupe Placebo : excipients de RESPREEZA sans principe actif en perfusion IV hebdomadaire</p> <p>Durée de traitement : 24 mois.</p>
Critère de jugement principal	<p>« Adjusted P15 » : Variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire ajustée au volume pulmonaire (g/L) (estimée au 15^{ème} percentile), mesurée par tomodynamométrie réalisée à 2 temps respiratoires différents : en inspiration forcée (CPT) et en expiration (CRF).</p> <p>Après calibration sur un fantôme de densité connue (Perspex), l'acquisition était d'abord réalisée en inspiration maximale puis en expiration. Il était demandé au patient de maintenir une apnée (10 à 14 secondes) pour chaque mesure à chacun des 2 temps respiratoires.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Variation par rapport à la valeur d'inclusion de la distance parcourue au cours du test de marche à vitesse croissante ou Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) ;</p> <p>Evolution des symptômes, évaluée à l'aide du questionnaire respiratoire du Saint-George's Hospital (SGRQ), sur les 3 composantes : symptômes, activités et impacts ;</p> <p>Taux annuel d'exacerbations pulmonaires ;</p> <p>Variation des paramètres fonctionnels pulmonaires par rapport à la valeur d'inclusion : variation du VEMS (% de la valeur prédite), variation de la DLCO (diffusion libre du monoxyde de carbone).</p> <p>Evaluation de la tolérance.</p>
Déroulement de l'étude	Evaluation de la densité parenchymateuse pulmonaire réalisée par tomodynamométrie à l'inclusion, puis à 3, 12, 21 et 24 mois.
Taille de l'échantillon	Le calcul du nombre de sujets à inclure était basé sur les résultats de l'étude de Dirksen et al (1999) ayant mis en évidence une différence de 1,07 g/L/an (écart-type 2.17 g/L/an) de variation de la densité parenchymateuse pulmonaire. Le protocole prévoyait la randomisation de 180 patients entre les 2 groupes de traitement, avec l'hypothèse de 25% de sortie de l'étude, pour mettre en évidence une différence d'au moins 1g/L/an (écart-type 2,5 g/L/an) sur le critère principal avec une puissance d'au moins 88 % en analyse unilatérale et un risque $\alpha = 2,5\%$ ¹³ .
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 stratifiée par centre selon les numéros d'inclusion des patients.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse unilatérale avec un risque $\alpha = 2,5\%$ selon un modèle de régression linéaire multiple ¹³ .

¹² Sous le nom de marque « ZEMAIRA » hors UE

¹³ NB : dans la publication de l'étude RAPID analyse bilatérale avec un risque $\alpha = 5\%$.

Résultats

Caractéristiques des patients inclus

Un total de 180 patients atteints d'un emphysème lié à un déficit en alpha-1 antitrypsine a été randomisé avec 93 patients dans le groupe RESPREEZA et 87 patients dans le groupe placebo.

Les 2 groupes étaient comparables en termes de profil phénotypique et sur la plupart des variables évaluées à l'exception de la densité parenchymateuse pulmonaire qui était légèrement différente (jusqu'à 11%), à la fois sur les acquisitions réalisées en inspiration et en expiration avec des valeurs cohérentes aussi bien sur les médianes que sur les moyennes mesurées. Cette différence suggère que les patients inclus dans le groupe placebo présentaient, à l'inclusion, un profil respiratoire légèrement moins dégradé que les patients du groupe RESPREEZA.

Il a été observé moins de sorties d'étude dans le groupe RESPREEZA (9,7%, n=9) que dans le bras placebo (20,7%, n=18).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	RESPREEZA	Placebo
Age moyen en année (écart-type)	53,8 (6,9)	52,4 (7,8)
Sexe [H/F]	48/45	50/37
Densité pulmonaire (tomodensitométrie), adj P15, g/L (écart-type)		
Capacité pulmonaire totale (CPT ou TLC)	45,5 (15,8)	48,9 (15,5)
Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF ou FRC)	47,6 (15,7)	50,7 (15,0)
Total (Mesure combinée en CPT + CRF)	46,6 (15,6)	49,8 (15,0)
VEMS, % de la valeur théorique (écart-type)	47,4 (12,1)	47,2 (11,1)
VEMS/CV, % (écart-type)	45,2 (11,4)	43,2 (10,4)
DLco, mL/mmHg/min (écart-type)	12,7 (5,7)	13,9 (6,2)
Taux plasmatique en Alpha 1 AT, µM (écart-type)	6,38 (4,62)	5,94 (2,42)
Distance parcourue selon ISWT, mètres (écart-type)	424,5 (183,0)	435,1 (199,7)
SGRQ¹⁴, Score de Symptômes (écart-type)	46,5 (22,7)	44,1 (24,8)
Temps entre le diagnostic et la randomisation, années (écart-type)	5,6 (6,1)	6,1 (6,6)

La majorité des patients inclus avaient un phénotype PIZZ (92,2%).

Tableau 2 : Profil phénotypique des patients inclus

Population	Nombre de patients (%)		
	RESPREEZA N=93	Placebo N=87	Total N=180
ZZ	83 (89,2%)	83 (95,4%)	166 (92,2%)
SZ	2 (2,2%)	0	2 (1,1%)
Z / Null	2 (2,2%)	1 (1,1%)	3 (1,7%)
Autre	6 (6,5%)	3 (3,4%)	9 (5,0%)

Au cours du suivi de 24 mois, 4 scanners thoraciques étaient prévus au protocole pour évaluer la variation de la densité parenchymateuse pulmonaire. Pour 1 patient du groupe RESPREEZA et 2 patients du groupe placebo, aucun scanner n'a été réalisé.

¹⁴ La qualité de vie des patients a été évaluée par le questionnaire respiratoire de Saint-Georges (SGRQ). Ce score comprend trois dimensions (symptômes, activité et impact), chacune gradée entre 0 et 100 (0 indiquant l'absence de retentissement sur la dimension mesurée et 100 un retentissement maximum).

Tableau 3 : Populations analysées

Population	RESPREEZA n (%)	Placebo n (%)
Patients randomisés	93 (100,0%)	87 (100,0%)
Population Intention de traiter	92 (98,9%)	85 (97,7%)
Population Tolérance	93 (100,0%)	87 (100,0%)

Résultats sur le critère de jugement principal

Au stade inspiratoire, un ralentissement d'environ 34% de la progression de l'emphysème était mis en évidence dans le groupe RESPREEZA par rapport au groupe placebo (p=0,017). La diminution de la densité parenchymateuse pulmonaire après 24 mois était d'environ 2,6 g/l dans le groupe RESPREEZA, versus environ 4,2 g/l dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire (population ITT)

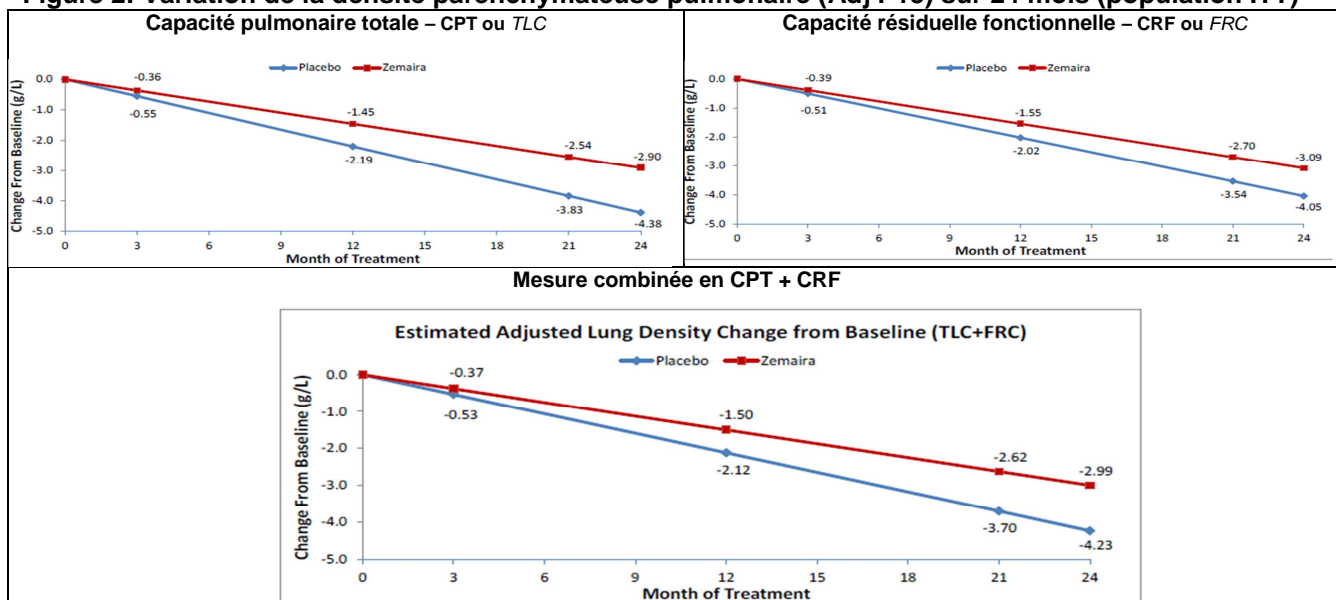
Stade inspiratoire	Variation annuelle de la densité pulmonaire (Adj P15) en g/L, Moyenne (écart-type)		Différence RESPREEZA vs Placebo		
	RESPREEZA	Placebo	Différence	IC 95%	p*
Capacité pulmonaire totale – CPT ou TLC	-1,45 (0,23)	-2,19 (0,25)	0,74	[0,06 ; 1,42]	0,017
Capacité résiduelle fonctionnelle – CRF ou FRC	-1,55 (0,24)	-2,02 (0,26)	0,48	[- 0,22 ; 1,18]	0,090
Mesure combinée en CPT + CRF	-1,50 (0,22)	-2,12 (0,24)	0,62	[- 0,02 ; 1,26]	0,029

* Analyse unilatérale avec un risque $\alpha = 2,5\%$

La supériorité était atteinte en inspiration maximale (TLC) avec une différence statistiquement significative en faveur de RESPREEZA 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 RESPREEZA par rapport au placebo.

Figure 2: Variation de la densité parenchymateuse pulmonaire (Adj P15) sur 24 mois (population ITT)



Résultats sur les critères secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur les critères secondaires.

8.1.2 Etude d'extension en ouvert

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de RESPREEZA à long terme sur la variation de la densité parenchymateuse pulmonaire chez les patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème pulmonaire ayant terminé l'étude RAPID. Les patients du groupe placebo ont reçu le traitement actif lors de l'inclusion dans la phase d'extension (groupe « instauration retardée »).

L'évaluation de la densité parenchymateuse pulmonaire par tomodensitométrie (critère de jugement principal identique à celui de l'étude RAPID) était réalisée à 24 mois (début de l'étude d'extension), 36 et 48 mois.

Cent cinquante-trois patients ont complété le suivi à 24 mois de l'étude RAPID et 140 patients ont été inclus dans l'étude d'extension (population ITT), répartis en 2 groupes, en fonction de la date d'instauration du traitement :

- 76 patients dans le groupe « instauration immédiate » du traitement par alpha-1 antitrypsine,
- 64 patients dans le groupe « instauration retardée » du traitement par alpha-1 antitrypsine.

Résultats

Caractéristiques des patients inclus

A l'inclusion dans l'étude d'extension (soit 24 mois après l'inclusion dans RAPID), les 2 groupes étaient comparables sur la plupart des variables évaluées, à l'exception de la densité parenchymateuse pulmonaire (différence déjà observée à l'inclusion dans l'étude RAPID) (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude d'extension

	Instauration immédiate (N=76)	Instauration retardée (N=64)
Age moyen en année (écart-type)	56,4 (6,9)	53,3 (7,8)
Sexe [H/F]	41/35	38/26
Densité pulmonaire évaluée par tomodensitométrie, adj P15, g/L (écart-type)		
Capacité pulmonaire totale (CPT ou TLC)	42,2 (15,1)	43,1 (14,0)
Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF ou FRC)	43,9 (14,7)	46,0 (14,0)
Total (Mesure combinée en CPT + CRF)	43,1 (14,9)	44,8 (14,1)
VEMS, % de la valeur théorique (écart-type)	45,0 (12,6)	46,3 (12,0)
VEMS/CV (écart-type)	0,43 (0,11)	0,42 (0,09)
Taux plasmatique en Alpha 1AT, mg/ml (écart-type)	0,72 (0,17)*	0,27 (0,11)

* Les patients du groupe « Instauration immédiate » étaient préalablement traités par RESPREEZA dans l'étude RAPID, d'où un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine mesuré à l'inclusion dans l'étude d'extension supérieur au seuil protecteur de 0,5 g/L.

Résultats sur le critère principal de jugement

L'évolution de la variation annuelle de densité parenchymateuse pulmonaire évaluée par tomodensitométrie en inspiration maximale (TLC) est représentée sur la figure 3.

Figure 3 : Evolution de la variation annuelle de densité pulmonaire (Adj P15) en inspiration maximale

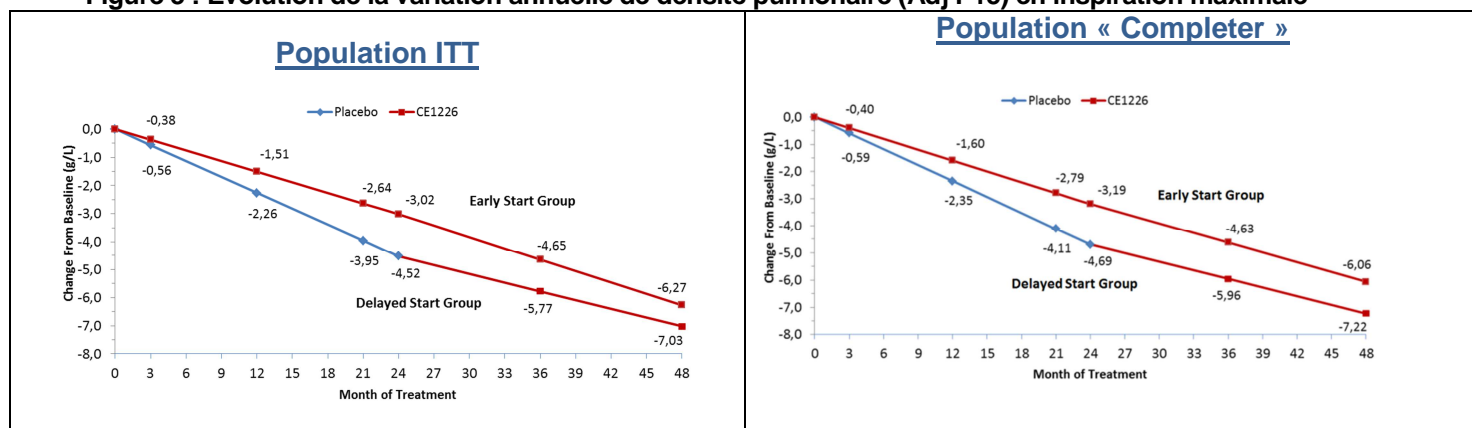


Tableau 6: Variations annuelle de densité pulmonaire (Adj P15)

	Variation annuelle de la densité pulmonaire en g/L/an, moyenne (écart-type)	
	Δ entre l'inclusion et 24 mois (Etude RAPID)	Δ entre 24 et 48 mois (Etude RAPID Extension)
<i>Population ITT</i>		
Groupe "Instauration immédiate", N=75	-1,509 (0,2483)	-1,627 (0,2743)
Groupe "Instauration retardée", N= 64	-2,259 (0,2679)	-1,256 (0,2891)
<i>Population Completer*</i>		
Groupe "Instauration immédiate", N=62	-1,595 (0,2730)	-1,435 (0,2655)
Groupe "Instauration retardée", N= 57	-2,347 (0,2836)	-1,265 (0,2764)

* Population Completer : population comprenant les patients avec une valeur initiale de densité pulmonaire (Jour 1 de l'étude RAPID) et une valeur au mois 48 de l'étude d'extension.

Dans le groupe « Instauration immédiate », les variations de perte de densité pulmonaire ont été du même ordre dans RAPID (M0 à M24) et dans la phase d'extension (M24 à M48).

Dans le groupe « Instauration retardée », une différence a été observée entre la période pendant laquelle les patients ont reçu le placebo et la période de suivi en ouvert pendant laquelle les patients ont reçu de l'alpha-1 antitrypsine (-2,3 g/L/an dans RAPID et -1,3 g/L/an dans la phase d'extension). Le ralentissement de la perte de densité pulmonaire sous RESPREEZA chez les patients du groupe « Instauration retardée » (-1,3 g/L/an) était similaire à celui observé chez les patients traités par RESPREEZA au cours de l'étude RAPID (-1,5 g/L/an) et de la phase d'extension (-1,6 g/L /an).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

• Etude versus placebo

Dans l'étude RAPID, le profil de tolérance de RESPREEZA a été similaire à celui du placebo (cf tableau 7), sur le plan du nombre de patients ayant eu un événement indésirable grave (respectivement 30,1% et 32,2% des patients inclus), de la fréquence d'événements indésirables graves (respectivement 0,34 et 0,30 événement/patient/an).

Douze événements indésirables considérés comme reliés au traitement ont conduit à la sortie du patient de l'étude :

- 1 dans le groupe RESPREEZA,
- 10 survenus chez 4 patients dans le groupe placebo.

Tableau 7 : Événements indésirables rapportés dans l'étude RAPID (24 mois de suivi)

	RESPREEZA (N=93)		Placebo (N=87)	
	Patients N (%)	Événements N (fréquence par année-patient)	Patients N (%)	Événements N (fréquence par année- patient)
Événements indésirables (EI)	92 (99%)	1298 (7,58)	86 (99%)	1068 (7,23)
EI reliés au traitement	21 (23%)	91 (0,53)	21 (24%)	50 (0,34)
Événements indésirables graves	28 (30%)	57 (0,33)	28 (32%)	45 (0,30)
EI graves reliés au traitement	1 (1%)	1 (0,01)	1 (1%)	1 (0,01)
EI graves ayant conduit à la sortie de l'étude	1 (1%)	1 (0,01)	4 (5%)	10 (0,07)
EI graves reliés au traitement ayant conduit à la sortie de l'étude	1 (1%)	1 (0,01)	1 (1%)	4 (0,03)

Les événements indésirables rapportés chez plus de 10% des patients figurent dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10% des patients)

	RESPREEZA (n=93; 171,14 années-patients)		Placebo (n=87; 147,75 années-patients)	
	Nb patients (%)	Événements N (fréquence par année-patient)	Nb patients (%)	Événements N (fréquence par année-patient)
Céphalée	37 (39,8)	98 (0,57)	33 (37,9)	105 (0,71)
BPCO	30 (32,3)	107 (0,63)	20 (23,0)	53 (0,36)
Rhinopharyngite	30 (32,3)	53 (0,31)	26 (29,9)	58 (0,39)
Douleur oropharyngée	22 (23,7)	36 (0,21)	10 (11,5)	13 (0,09)
Aggravation de la maladie	20 (21,5)	62 (0,36)	14 (16,1)	41 (0,28)
Toux	20 (21,5)	31 (0,18)	7 (8,0)	7 (0,05)
Infections des voies aériennes inférieures	18 (19,4)	88 (0,51)	17 (19,5)	72 (0,49)
Dyspnée	17 (18,3)	29 (0,17)	10 (11,5)	11 (0,07)
Nausées	15 (16,1)	23 (0,13)	8 (9,2)	11 (0,07)
Grippe	14 (15,1)	14 (0,08)	10 (11,5)	12 (0,08)
Infection des voies aériennes supérieures	14 (15,1)	26 (0,15)	14 (16,1)	25 (0,17)
Fièvre	13 (14,0)	15 (0,09)	6 (6,9)	8 (0,05)
Douleur dorsale	12 (12,9)	12 (0,07)	10 (11,5)	12 (0,08)
Bronchite	12 (12,9)	26 (0,15)	11 (12,6)	16 (0,11)
Sinusite	12 (12,9)	17 (0,10)	10 (11,5)	18 (0,12)
Pneumonie	11 (11,8)	15 (0,09)	12 (13,8)	25 (0,17)
Fatigue	8 (8,6)	14 (0,08)	10 (11,5)	12 (0,08)
Hypertension artérielle	6 (6,5)	6 (0,04)	9 (10,3)	9 (0,06)
Œdème périphérique	6 (6,5)	6 (0,04)	10 (11,5)	14 (0,09)
Douleur dentaire	5 (5,4)	7 (0,04)	9 (10,3)	10 (0,07)

L'événement indésirable considéré comme relié au traitement le plus fréquemment rapporté a été une céphalée (10,8% des patients du bras RESPREEZA et 5,7% patients du bras placebo).

L'événement indésirable considéré comme relié 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 bras RESPREEZA et 4 (4,6%) patients du bras placebo.

Dans le groupe RESPREEZA, aucun événement indésirable grave considéré comme relié au produit 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 : céphalée et fatigue.

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

- **Etude d'extension**

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 (Tableau 9). Parmi les 140 patients (Population d'analyse de la tolérance), il a été rapporté un événement indésirable chez 138 (98,6%) patients : tous les patients du groupe « Instauration immédiate » et 96,9% des patients du groupe « instauration retardée ».

Tableau 9 : Evénements indésirables rapportés au cours de la phase d'extension (24 mois)

	Groupe Instauration immédiate (N=76, 146.46 années-patient)		Groupe Instauration retardée (N=64, 124.71 années-patient)		Total (N=140, 271.17 années-patient)	
	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)
Evénement indésirable (EI)	76 (100,0)	773 (5,28)	62 (96,9)	620 (4,97)	138 (98,6)	1393 (5,14)
Léger	15 (19,7)	-	10 (15,6)	-	25 (17,9)	-
Modéré	38 (50,0)	-	33 (51,6)	-	71 (50,7)	-
Grave	23 (30,3)	-	19 (29,7)	-	42 (30,0)	-
EI considéré comme relié au traitement	11 (14,5)	21 (0,14)	7 (10,9)	7 (0,06)	18 (12,9)	28 (0,10)
EI survenu dans les 24h suivant l'administration	66 (86,8)	250 (1,71)	51 (79,7)	173 (1,39)	117 (83,6)	423 (1,56)
EI considéré comme relié au traitement survenu dans les 24h suivant l'administration	5 (6,6)	-	5 (7,8)	-	10 (7,1)	-
EI grave	28 (36,8)	57 (0,39)	23 (35,9)	56 (0,45)	51 (36,4)	113 (0,42)
EI grave considéré comme relié au traitement	1 (1,3)	1 (0,01)	3 (4,7)	3 (0,02)	4 (2,9)	4 (0,01)
EI grave ayant conduit à la sortie de l'étude	1 (1,3)	1 (0,01)	1 (1,6)	1 (0,01)	2 (1,4)	2 (0,01)
Décès lié à un EI	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Décès lié à un EI considéré comme relié au traitement	0	0	0	0	0	0

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (cf tableau 10) ont été : BPCO, Infection des voies respiratoires inférieures, aggravation de la pathologie, nasopharyngite et céphalée.

Tableau 10 : Evénements indésirables rapportés par plus de 10% des patients et fréquence

	Groupe Instauration immédiate		Groupe Instauration retardée		Total	
	(N=76, 146,46 années- patient)		(N=64, 124,71 années- patient)		(N=140, 271,17 années- patient)	
	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)
Evénement indésirable	76 (100)	773 (5,28)	62 (96,9)	620 (4,97)	138 (98,6)	1393 (5,14)
BPCO	35 (46,1)	105 (0,72)	21 (32,8)	75 (0,60)	56 (40,0)	180 (0,66)
Nasopharyngite	24 (31,6)	34 (0,23)	16 (25,0)	38 (0,30)	40 (28,6)	72 (0,27)
Céphalée	15 (19,7)	25 (0,17)	13 (20,3)	33 (0,26)	28 (20,0)	58 (0,21)
Aggravation de la maladie	16 (21,1)	38 (0,26)	11 (17,2)	37 (0,30)	27 (19,3)	75 (0,28)
Infection des voies respiratoires inférieures	11 (14,5)	66 (0,45)	9 (14,1)	48 (0,38)	20 (14,3)	114 (0,42)
Douleur oro-pharyngée	12 (15,8)	13 (0,09)	7 (10,9)	8 (0,06)	19 (13,6)	21 (0,08)
Dyspnée	13 (17,1)	36 (0,25)	5 (7,8)	5 (0,04)	18 (12,9)	41 (0,15)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (14,5)	23 (0,16)	6 (9,4)	15 (0,12)	17 (12,1)	38 (0,14)
Grippe	6 (7,9)	7 (0,05)	10 (15,6)	11 (0,09)	16 (11,4)	18 (0,07)
Douleurs dorsales	9 (11,8)	12 (0,08)	6 (9,4)	7 (0,06)	15 (10,7)	19 (0,07)
Toux	8 (10,5)	16 (0,11)	7 (10,9)	11 (0,09)	15 (10,7)	27 (0,10)
Pneumonie	8 (10,5)	13 (0,09)	7 (10,9)	10 (0,08)	15 (10,7)	23 (0,08)
Candidose buccale	5 (6,6)	16 (0,11)	8 (12,5)	21 (0,17)	13 (9,3)	37 (0,14)
Bronchite	8 (10,5)	15 (0,10)	4 (6,3)	7 (0,06)	12 (8,6)	22 (0,08)
Diarrhée	9 (11,8)	9 (0,06)	3 (4,7)	3 (0,02)	12 (8,6)	12 (0,04)
Œdème périphérique	5 (6,6)	6 (0,04)	7 (10,9)	7 (0,06)	12 (8,6)	13 (0,05)
Nausées	8 (10,5)	9 (0,06)	3 (4,7)	3 (0,02)	11 (7,9)	12 (0,04)

Sur les 24 mois de l'étude, 28 événements indésirables considérés comme reliés au traitement ont été rapportés chez 18 patients (12,9%) (Tableau 11). Deux événements indésirables graves considérés comme reliés au traitement ont été rapportés chez 2 patients (1,4%) :

- Un cas d'entérocologie ayant nécessité une hospitalisation, traitée par une modification du régime alimentaire, avec une résolution sans séquelle 7 jours après la notification de l'évènement,
- Une réaction générale lors de la première administration, associant étourdissement, pâleur, sueurs froides et douleur abdominale. Aucun traitement spécifique n'a été administré. La réaction a disparu sans séquelle après une heure.

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

Tableau 11 : Evénements indésirables considérés comme reliés au traitement

	Groupe Instauration immédiate (N=76, 146,46 années- patient)		Groupe Instauration retardée (N=64, 124,71 années- patient)		Total (N=140, 271,17 années- patient)	
	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)	Nb de patients (%)	Nb d'événements (fréquence)
Evénement indésirable	11 (14,5)	21 (0,14)	7 (10,9)	7 (0,06)	18 (12,9)	28 (0,10)
Etourdissement	1 (1,3)	1 (0,01)	1 (1,6)	1 (0,01)	2 (1,4)	2 (0,01)
Hématome	1 (1,3)	1 (0,01)	1 (1,6)	1 (0,01)	2 (1,4)	2 (0,01)
Céphalée	2 (2,6)	2 (0,01)	0	0	2 (1,4)	2 (0,01)
Xylostomiase	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Arthralgie	1 (1,3)	2 (0,01)	0	0	1 (0,7)	2 (0,01)
Douleur au site d'injection	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Aggravation de la pathologie	1 (1,3)	2 (0,01)	0	0	1 (0,7)	2 (0,01)
Entérocolite	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Extravasation	0	0	1 (1,6)	1 (0,01)	1 (0,7)	1 (0,00)
Hémoptysie	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Réaction secondaire à la perfusion	0	0	1 (1,6)	1 (0,01)	1 (0,7)	1 (0,00)
Prurit au site d'injection	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Rash au site d'injection	0	0	1 (1,6)	1 (0,01)	1 (0,7)	1 (0,00)
Spasme musculaire	1 (1,3)	4 (0,03)	0	0	1 (0,7)	4 (0,01)
Nausées	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Œdèmes périphériques	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Candidose buccale	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)
Pancréatite	0	0	1 (1,6)	1 (0,01)	1 (0,7)	1 (0,00)
Fibrose pulmonaire	0	0	1 (1,6)	1 (0,01)	1 (0,7)	1 (0,00)
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (1,3)	1 (0,01)	0	0	1 (0,7)	1 (0,00)

8.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse cumulée des données de pharmacovigilance porte sur la période comprise entre le 8 juillet 2003¹⁵ et le 7 juillet 2013 (10 ans). Sur cette période, l'exposition cumulée est estimée à plus de 400 500 administrations, soit environ 7 700 patients-années.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été détecté au cours de la période.

8.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Des réactions allergiques ou d'hypersensibilité ont été observées pendant le traitement. Dans les cas les plus graves, les réactions allergiques peuvent évoluer vers des réactions anaphylactiques sévères, même lorsque le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité à des administrations antérieures. »

08.3 Résumé & discussion

RESPREEZA a été évalué dans 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 RESPREEZA.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de RESPREEZA 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 RESPREEZA et le groupe placebo ($p=0,017$), soit un ralentissement de 34% de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire chez les patients traités par RESPREEZA par rapport au placebo.

La supériorité était atteinte en inspiration maximale (TLC) avec une différence statistiquement significative en faveur de RESPREEZA 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 RESPREEZA 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 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 RESPREEZA lors de l'inclusion dans la phase d'extension (groupe « instauration retardée ») comparable à celui observé dans le groupe traité par RESPREEZA dans l'étude RAPID.

En termes de tolérance, 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). Les données du suivi de pharmacovigilance sur une période de 10 ans n'ont pas mis en évidence d'événement inattendu.

¹⁵ Première AMM sous la dénomination de ZEMAIRA octroyée aux Etats-Unis en Juillet 2003.

08.4 Programme d'études

L'AMM de RESPREEZA est associée à la demande de réaliser une étude d'efficacité post-autorisation afin d'étudier la relation avec la dose et observer si les taux les plus élevés d'alpha-1 antitrypsine humaine atteints dans le sang pourraient influencer sur la vitesse de diminution de la densité pulmonaire et vérifier si une dose accrue de 120 mg/kg serait supportée. Il est prévu un dépôt du rapport d'étude clinique final au plus tard le 31 mars 2025.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

RESPREEZA est un traitement substitutif de première intention visant à ralentir la progression de l'emphysème chez les patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine sévère et documenté, notamment les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 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 RESPREEZA est faible.

► Il existe une alternative médicamenteuse.

► RESPREEZA constitue un traitement substitutif de première intention.

► Intérêt de santé publique :

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.

Du fait de la faible efficacité des traitements actuellement disponibles et du mauvais pronostic des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine, on peut considérer que cette affection pose un problème de santé publique dont l'importance est difficile à apprécier.

Compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel de RESPREEZA ne pourrait être que faible.

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

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact de RESPREEZA sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RESPREEZA 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

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.

010.3 Population cible

La population cible de RESPREEZA comprend les patients présentant un emphysème pulmonaire associé à un déficit en alpha-1 antitrypsine tel que défini dans son AMM, notamment les patients présentant 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. Les experts estiment que le diagnostic de déficit en alpha-1 antitrypsine n'est évoqué que chez 5 à 10 % des patients¹⁶ de phénotype PiZZ soit 550 à 1 100 patients de phénotype PiZZ en France.

Dans la cohorte de patients français (CONEDAT¹⁷) comprenant 312 patients de 56 centres, le phénotype PiZZ est retrouvé chez 84,6 % des patients emphysémateux déficitaires inclus dans le registre de suivi¹⁸. Ces données sont corroborées par les données du registre européen AIR comptant 84% de patients PiZZ¹⁹ 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 présentant un emphysème pulmonaire présenteraient un autre phénotype, PiSZ, PiNull/Z ou autre.

Estimation

Selon ces hypothèses, le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine serait compris entre 600 et 1 200 patients en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

En complément de la présentation actuelle, le laboratoire envisage de commercialiser prochainement une nouvelle présentation de RESPREEZA contenant 4 000 mg d'alpha-1 antitrypsine afin de limiter le nombre de flacons à reconstituer.

¹⁶ Cuvelier A. Le déficit en alpha-1 antitrypsine. Rev Mal Respir 2007 ;24 :7-17.

¹⁷ Cohorte nationale des emphysémateux déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

¹⁸ Gauvain C, Mornex JF, Pison C, Cuvelier A, Balduyck M, Pujazon MC, Fournier M, Aitlaine B, Thabut G. Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience. COPD. 2015;12 Suppl 1:46-51.

¹⁹ Stockley RA, Dirksen A, Stolk J. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The European Experience. COPD 2013; 10(S1):50-3.