

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

alpha-1 antitrypsine humaine

**RYMPHYSIA 500 mg, 1000 mg,****poudre et solvant pour solution pour perfusion****Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

- **Maladie rare**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans l'indication :

- chez l'adulte pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. 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 (p. 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.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

La prise en charge 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 tout d'abord l'arrêt du tabac ; ainsi que les vaccinations (grippe, pneumocoque), la réhabilitation respiratoire. La prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur les bronchodilatateurs (LABA, LAMA), seuls ou en association avec des corticostéroïdes inhalés, en fonction de l'historique et du risque d'exacerbations. Chez des patients très évolués, peuvent se

discuter des réductions de volume pulmonaire (par voie endoscopique) ou des transplantations pulmonaires.

La substitution en alpha-1 antitrypsine est le seul traitement spécifique du déficit en alpha-1 antitrypsine. Les patients doivent être âgés de moins de 70 ans, avoir eu un sevrage durable et documenté de leur tabagisme, avoir une documentation de leur emphysème (scannographique, et fonctionnelle respiratoire) et avoir un volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] compris entre 30 et 70% de la valeur théorique. Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal. Il est recommandé que l'indication de traitement substitutif soit validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### **Place du médicament**

RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de 1<sup>ère</sup> intention en cas de déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ).

|  |  |
|--|--|
| <b>Motif de l'examen</b>                     | – Inscription  |
| <b>Indication concernée</b>                  | RYMPHYSIA est indiqué chez l'adulte pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. 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 (p. 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>SMR</b>                                   | <b>FAIBLE</b>  |
| <b>ASMR</b>                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données cliniques disponibles précédemment 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 données cliniques avec RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) mettant en évidence un éventuel bénéfice par rapport aux spécialités existantes,</li> <li>– du profil de tolérance connu de l'alpha-1 antitrypsine humaine,</li> <li>– du besoin médical actuellement partiellement couvert par 3 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,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>RYMPHYSIA (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.</b></p> |
| <b>ISP</b>                                   | RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.   |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de 1 <sup>ère</sup> intention en cas de déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ).  |
| <b>Population cible</b>                      | Le nombre total de patients éligibles à un traitement substitutif par alpha-1 antitrypsine humaine serait compris entre 600 et 1 200 patients en France.   |

# Sommaire

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                       | <b>5</b>  |
| <b>2. Indication</b>                                     | <b>5</b>  |
| <b>3. Posologie</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>4. Comparateurs cliniquement pertinents</b>           | <b>6</b>  |
| 4.1 Médicaments  | 6         |
| 4.2 Comparateurs non médicamenteux                       | 7         |
| <b>5. Analyse des données disponibles</b>                | <b>7</b>  |
| 5.1 Tolérance  | 9         |
| 5.2 Résumé & discussion                                  | 10        |
| <b>6. Place dans la stratégie thérapeutique</b>          | <b>11</b> |
| <b>7. Conclusions de la Commission</b>                   | <b>11</b> |
| 7.1 Service Médical Rendu                                | 12        |
| 7.2 Amélioration du Service Médical Rendu                | 13        |
| 7.3 Population cible                                     | 13        |
| <b>8. Autres Recommandations de la Commission</b>        | <b>13</b> |
| <b>9. Informations administratives et réglementaires</b> | <b>14</b> |

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 – [Date]

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités RYMPHYSIA 500 mg et 1 000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion (alpha-1 antitrypsine [AAT] humaine) dans l'indication chez l'adulte pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ). RYMPHYSIA a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 8 juin 2022.

Il existe 3 spécialités à base d'AAT humaine, sous forme de poudre et solvant pour solution injectable/perfusion, indiquées pour le traitement de l'emphysème par déficit sévère en AAT et documenté, chez les adultes : ALFALASTIN indiqué pour les patients de phénotypes PiZZ ou PiSZ, RESPREEZA<sup>1</sup> et PROLASTIN<sup>1</sup> indiqués pour les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null) ou PiSZ.

Leur service médical rendu (SMR) est faible avec une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge habituelle des patients ayant une forme sévère de déficit en AAT<sup>2,3,4</sup>.

Le marché des traitements à base d'AAT connaît des situations de tension d'approvisionnement ou de pénurie<sup>5,6</sup>.

## 2. Indication

« RYMPHYSIA est indiqué chez l'adulte pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. 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 (p. 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. »

## 3. Posologie

« Les premières perfusions de RYMPHYSIA 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 le patient ou un aidant correctement formé ; voir rubrique 4.4 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

### Posologie

La dose recommandée de RYMPHYSIA est de 60 mg/kg de poids corporel, administrée une fois par semaine. »

<sup>1</sup> La spécialité RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine) a démontré sa bioéquivalence par rapport à PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine).

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé (HAS), Avis de la Commission de la Transparence ALFALASTIN. 08/03/2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2751858/fr/alfalastin-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-proteinases](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751858/fr/alfalastin-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-proteinases)

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé (HAS), Avis de la Commission de la Transparence RESPREEZA. 03/02/2016. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2610146/fr/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-proteinases](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2610146/fr/respreeza-alpha-1-antitrypsine-humaine-inhibiteur-de-proteinases)

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé (HAS), Avis de la Commission de la Transparence PROLASTIN. 08/07/2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3195773/fr/prolastin-alpha-1-antitrypsine-humaine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3195773/fr/prolastin-alpha-1-antitrypsine-humaine)

<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.

<sup>6</sup> ANSM. RESPREEZA, poudre et solvant pour solution injectable/perfusion. Tension d'approvisionnement à partir du mardi 9 mars 2021.

## 4. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement d'entretien du déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine.

### 4.1 Médicaments

| NOM ([DCI])<br>Laboratoire  | CPT*<br>iden-<br>tique<br><br>Oui /<br>Non | Indication   | Date de<br>l'avis   | SMR    | ASMR<br>(Libellé)   | Prise<br>en<br>charge<br><br>Oui /<br>Non/<br>en<br>cours |
|---|--|--|---|--------|---|---|
| ALFALASTIN<br>(alpha-1 anti-<br>trypsine<br>humaine)<br>LFB Biomédi-<br>caments | Oui  | Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire   | Réévaluation<br><br>8/03/2017   | Faible | ALFALASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise en charge actuelle des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine présentant un emphysème.  | Oui   |
| RESPREEZA<br>(alpha-1 anti-<br>trypsine<br>humaine)<br>CSL Behring              | 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).<br><br>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. | Inscription<br>03/02/2016<br>(1 000 mg)<br><br>17/10/2018<br>(4 000 et<br>5 000 mg) | Faible | 1000 mg :<br><br>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.<br><br>4000 mg et 5000 mg :<br><br>Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité déjà inscrite. | Oui   |
| PROLASTIN<br>(alpha-1 anti-<br>trypsine<br>humaine)                             | Oui  | 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  | Inscription<br><br>8/07/2020  | Faible | PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des  | Oui   |

Grifols  
France

obstruction modérée à sévère des voies respiratoires (VEMS 35–60%) et de l'évaluation de l'état clinique (handicap).

patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 4.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge repose également sur :

- les traitements non pharmacologiques : arrêt du tabac, éviction des aérocontaminants en milieu professionnel, réhabilitation respiratoire, encouragement à une activité physique adaptée régulière, vaccinations, éducation.
- une assistance respiratoire à domicile : oxygénothérapie, ventilation mécanique, plus rarement pression positive continue.
- des traitements instrumentaux pour les formes évoluées : réduction de volume pulmonaire par voie endoscopique, réduction pulmonaire chirurgicale, bullectomie, transplantation pulmonaire.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) dans l'indication de l'AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

## 5. Analyse des données disponibles

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

- l'étude de phase III/IV RAPID<sup>7</sup>, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, portant sur 180 patients atteints d'un déficit en AAT (taux plasmatique < 11 µM) 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 tomodynamométrie (= 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 (étude RAPID-OLE)<sup>8</sup>, ont été examinés par la Commission dans les avis de RESPREEZA<sup>3</sup>, d'ALFALASTIN<sup>2</sup> et de PROLASTIN<sup>4</sup>. 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. Dans cette étude, il n'y avait pas d'influence du médicament sur le nombre ni la durée des exacerbations pulmonaires. La phase d'extension ouverte d'une durée de 24 mois a suggéré :

<sup>7</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>8</sup> McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an openlabel extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.

- 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.
  - une méta-analyse<sup>9</sup> de 5 études totalisant 1 509 patients ayant mis en évidence une diminution plus lente de 23% du VEMS pour les patients traités par AAT par rapport au placebo (différence 13,4mL/an ; IC[1,5-25,3 mL/an] ; avec une hétérogénéité p=0,012) ; cette diminution était prédominante dans le sous-groupe des patients ayant un VEMS compris entre 30 et 65% de la valeur théorique. Cette méta-analyse a été précédemment évaluée par la Commission pour ALFALASTIN<sup>2</sup> et PROLASTIN<sup>4</sup> ;
  - les données regroupées<sup>10</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 AAT par rapport au groupe placebo avec une différence de densité pulmonaire entre les 2 groupes de 2,297 g/L, IC95[0,0669-3,926], p=0,006. Cette étude a été précédemment évaluée par la Commission pour ALFALASTIN<sup>2</sup> et PROLASTIN<sup>4</sup>.

Le laboratoire a également fourni 4 études avec RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) dans l'indication concernée :

- l'étude de phase I (pharmacocinétique) (460501), d'équivalence, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en cross over, comparative ayant permis de démontrer la bioéquivalence pharmacocinétique en termes d'exposition en AAT et la tolérance de la spécialité RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) et de sa version antérieure ARALAST (ARALAST NP est la dénomination de RYMPHYSIA aux Etats-Unis). S'agissant d'une étude de phase I, ses résultats ne sont pas décrits.
- l'étude de phase III (ATC 97-01)<sup>11</sup>, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, portant sur 28 patients (14 dans chaque groupe) a démontré la non-infériorité d'ARALAST<sup>12</sup> par rapport à PROLASTIN, sur le critère de jugement principal de concentration plasmatique moyenne d'AAT mesuré aux semaines 8 à 11 de traitement (15,3 µmol/L versus 16,9 µmol/L, ratio des moyennes = 90,5% avec une limite inférieure de l'IC95 de 81,7% [p = 0,026 pour la non-infériorité]), de maintien de la concentration plasmatique moyenne d'AAT entre les semaines 12 à 24 de traitement et du profil de tolérance.
- l'étude de phase IV (460502), multicentrique, non randomisée, en ouvert, non comparative, ayant évalué la concentration moyenne d'AAT dans le liquide de revêtement épithélial et la tolérance d'un traitement hebdomadaire par RYMPHYSIA administré conformément à son AMM à la dose de 60 mg/kg à un débit de 0,2 mL/kg/min. S'agissant d'une étude non comparative, ses résultats ne sont pas décrits.
- une étude de phase III/IV (460503), de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle avait débuté en 2016. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique (en termes de préservation du parenchyme pulmonaire mesurée par tomодensitométrie) et la tolérance de RYMPHYSIA et de GLASSIA<sup>13</sup> par rapport au placebo. Compte tenu des difficultés de

<sup>9</sup> Chapman KR et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. COPD 2009 Jun;6(3):177-84.

<sup>10</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>11</sup> Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, Clausen J, Campbell E, Norton F. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. Chest. 2002 Jul;122(1):66-74.

<sup>12</sup> Au moment de l'initiation de l'étude, l'AAT développé par le laboratoire était connu sous le nom commercial de RESPITIN. Cette spécialité a par la suite été renommée ARALAST, nom sous lequel il a obtenu une AMM aux Etats-Unis en 2002.

<sup>13</sup> GLASSIA est une spécialité à base d'AAT sous forme liquide, non commercialisée à ce jour en France.

recrutement (7 patients recrutés), et sur recommandation du Data Monitoring Committee (DMC) en date 25 juin 2018, cette étude a été arrêtée prématurément.

On ne dispose pas de données sur l'évolution du score de qualité de vie sous traitement par alpha-1 antitrypsine humaine.

## 5.1 Tolérance

### 5.1.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu des spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine.

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

Le résumé des risques du PGR de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) (version 1.0 datée du 11 mars 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | – Réaction d'hypersensibilité   |
| Risques importants potentiels | – Transmission d'agent infectieux<br>– Risques accrus ou inconnus liés au traitement à domicile / à l'auto-administration   |
| Informations manquantes       | – Tolérance à long terme<br>– Immunogénicité à long terme<br>– Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes<br>– Utilisation gériatrique<br>– Expérience limitée chez les patients ayant subi une transplantation pulmonaire ou une chirurgie de réduction du volume pulmonaire<br>– Expérience limitée chez les patients avec un VEMS $\leq$ 35% |

Une étude post-autorisation (étude TAK-883-4002) de phase IV, de non-infériorité et de dose-réponse, multicentrique, randomisée en ouvert en groupe parallèle a été incluse dans le Plan de Gestion des Risques et sera initiée en Q1 2023. Elle a pour objectif principal d'évaluer la non-infériorité de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus PROLASTIN-C<sup>14</sup> (alpha-1 antitrypsine humaine) sur la progression de l'emphysème évaluée par le déclin de la densité pulmonaire en tomodensitométrie et une évaluation de la tolérance de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) versus PROLASTIN-C® (alpha-1 antitrypsine humaine) pour le traitement substitutif en AAT chez les patients atteints d'un déficit en AAT avec un trouble ventilatoire obstructif associé à de l'emphysème.

### 5.1.3 Données issues des PSUR

A ce jour, aucun PSUR n'a été soumis aux autorités Européennes. Néanmoins, depuis la commercialisation de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) aux États-Unis sous le nom ARALAST NP, des rapports de tolérance post-marketing (*Periodic Adverse Drug Experience Report*, PADER) sont publiés annuellement. Le dernier PADER de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) couvre la période du 23 décembre 2020 au 22 décembre 2021 et n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

<sup>14</sup> PROLASTIN-C (50mg/mL) correspond à une forme plus concentrée de la spécialité PROLASTIN® (25mg/mL). Elle est disponible sous forme lyophilisée et sous forme liquide.

### 5.1.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients après l'administration de RYMPHYSIA.

Aucun effet indésirable grave associé dans le temps [c'est-à-dire événements indésirables graves susceptibles d'avoir un lien de causalité plausible avec RYMPHYSIA ou ARALAST (nom commercial du médicament antérieur à RYMPHYSIA aux États-Unis d'Amérique) selon l'évaluation du promoteur et ayant commencé pendant la perfusion ou dans les 72 heures (ou 3 jours lorsque l'heure de début de l'événement indésirable n'était pas disponible) après la fin de la perfusion] n'a été signalé dans les essais cliniques.

Les effets indésirables associés dans le temps les plus fréquents survenant chez  $\geq 5$  % des sujets dans les essais cliniques portant sur RYMPHYSIA ou ARALAST étaient la bronchite, la toux/toux productive, la diarrhée, les céphalées, les nausées, la douleur pharyngolaryngée, les éruptions cutanées, l'infection des voies respiratoires supérieures et une ecchymose au site d'injection du vaisseau sanguin. »

Selon le RCP, RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) peut contenir des traces d'immunoglobulines A (IgA). Les patients avec présence connue d'anticorps anti-IgA, comme cela peut être le cas chez les patients avec un déficit sélectif ou sévère en IgA, ont un plus grand risque de développer des réactions d'hypersensibilités sévères et des réactions anaphylactiques. En cas de survenue de symptômes de réactions d'hypersensibilités sévères ou de réactions anaphylactiques, arrêter immédiatement la perfusion et administrer un traitement d'urgence approprié.

Les risques potentiels associés au traitement à domicile/en auto-administration sont liés à la manipulation et à l'administration du médicament ainsi qu'à la prise en charge d'éventuels effets indésirables, en particulier l'hypersensibilité. Les patients et les personnes chargées des soins doivent être informés des signes des réactions d'hypersensibilité.

## 5.2 Résumé & discussion

Les données d'efficacité sur RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) fournies par le laboratoire portent essentiellement sur des études précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de l'examen d'autres alpha-1 antitrypsine humaines : inscription de RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine), puis réévaluation de ALFALASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) et inscription de PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine), à savoir une étude versus placebo (RAPID<sup>7</sup>) et son extension (RAPID-OLE<sup>8</sup>). L'effet thérapeutique n'avait été montré que sur un critère de substitution, à savoir la densité pulmonaire parenchymateuse mesurée au scanner, sans effet perceptible sur les critères cliniques, tels que les exacerbations.

Les études cliniques fournies avec RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) de phase I, ou non comparatives, ou de non-infériorité d'ARALAST par rapport à PROLASTIN ne permettent pas de mettre en évidence un avantage de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

Sur le plan de la tolérance, le profil de tolérance de l'alpha-1 antitrypsine humaine est connu.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert par les alternatives à base d'alpha-1 antitrypsine humaine.

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

## 6. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge 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 tout d'abord l'arrêt du tabac ; ainsi que les vaccinations (grippe, pneumocoque), la réhabilitation respiratoire. La prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur les bronchodilatateurs (LABA, LAMA), seuls ou en association avec des corticostéroïdes inhalés, en fonction de l'historique et du risque d'exacerbations. Chez des patients très évolués, peuvent se discuter des réductions de volume pulmonaire (par voie endoscopique) ou des transplantations pulmonaires.

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

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), les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null) ou PiSZ pour RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine), les patients de phénotypes PiZZ, PiZ(null), Pi(null, null) et PiSZ pour PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine).

Les patients doivent être âgés de moins de 70 ans, avoir eu un sevrage durable et documenté de leur tabagisme, avoir une documentation de leur emphysème (scannographique, et fonctionnelle respiratoire) et avoir un volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] compris entre 30 et 70% de la valeur théorique<sup>15</sup>. Les patients doivent recevoir un traitement pharmacologique et non pharmacologique optimal. Il est recommandé que l'indication de traitement substitutif soit validée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

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

RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) est un traitement substitutif de 1<sup>ère</sup> intention en cas de déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine afin de ralentir la progression de l'emphysème (p. ex. génotypes PiZZ, PiZ (null), Pi (null, null), PiSZ).

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/>).

## 7. Conclusions de la Commission

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

---

<sup>15</sup> J.-F. Mornex, M. Balduyck, M. Bouchecareilh et al., Atteinte pulmonaire du déficit en alpha1 antitrypsine. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge, Revue des Maladies Respiratoires, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.06.002>

## 7.1 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.
- La spécialité RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) entre dans le cadre d'un traitement substitutif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) est faible.
- Il existe des alternatives médicamenteuses à base d'alpha-1 antitrypsine humaine.
- RYMPHYSIA (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 des spécialités à base d'AAT actuellement disponibles dans un contexte où des tensions et pénuries ont été précédemment rapportées,
- de l'absence de données sur l'impact éventuel de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact démontré de RYMPHYSIA (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 RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) sur la morbi mortalité et la qualité de vie,

RYMPHYSIA (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 RYMPHYSIA (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 remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

**Taux de remboursement proposé : 15 %**

## 7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques disponibles précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de l'évaluation des autres spécialités à base d'alpha-1 antitrypsine humaine,
  - de l'absence de données cliniques avec RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) mettant en évidence un éventuel bénéfice par rapport aux spécialités existantes,
  - du profil de tolérance connu de l'alpha-1 antitrypsine humaine,
  - du besoin médical actuellement partiellement couvert par 3 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,
- la Commission considère que RYMPHYSIA (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.

## 7.3 Population cible

La population cible de RYMPHYSIA (alpha-1 antitrypsine humaine) correspond aux patients ayant un déficit sévère et documenté en alpha-1 antitrypsine.

Cette population avait été estimée entre 600 et 1 200 patients en France dans l'avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2020 relatif à PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine). Il n'a pas été identifié de données susceptibles de remettre en cause cette 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.

## 8. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

## 9. Informations administratives et réglementaires

|  |  |
|--|--|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>   | Date de validation administrative* : 12 juillet 2022<br>Date d'examen et d'adoption : 31 août 2022   |
| <b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)</b> | Association ADAAT Alpha1-France  |
| <b>Présentations concernées</b>  | <b>RYMPHYSIA 500 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion</b><br>– Boite de 1 flacon (CIP : 34009 550 896 2 9)<br><b>RYMPHYSIA 1 000 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion</b><br>– Boite de 1 flacon (CIP : 34009 550 896 3 6) |
| <b>Demandeur</b>   | TAKEDA   |
| <b>Listes concernées</b>   | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)  |
| <b>AMM</b>   | Date initiale (procédure décentralisée) : 8 juin 2022  |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>    | Liste I<br>Médicament à prescription hospitalière (PH)   |
| <b>Code ATC</b>  | B02AB02 Alpha-1 antitrypsine   |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire