

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine), inhibiteur de protéinases

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la prise en charge habituelle de l'emphysème des patients déficitaires en alpha-1 antitrypsine.

L'essentiel

- ▶ RESPREEZA a l'AMM 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. Les patients doivent aussi 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.
- ▶ La pertinence clinique du résultat observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec RESPREEZA par rapport au placebo n'a pu être estimée. Les différences scannographiques observées n'ont pas eu de traduction clinique et fonctionnelle respiratoire.

Stratégie thérapeutique

- L'emphysème par déficit génétique (transmission autosomale récessive) en alpha-1 antitrypsine (AAT) est une forme rare de bronchopneumopathie chronique obstructive. Le déficit en AAT, défini par une concentration plasmatique inférieure à 11 $\mu\text{mol/L}$ (0,50 g/L) considérée comme seuil protecteur, prédispose au développement d'un emphysème pulmonaire chez l'adulte. Le diagnostic de déficit en AAT est souvent tardif, en moyenne plus de 8 ans après l'apparition des premiers symptômes. En l'absence de traitement substitutif, la survie médiane est estimée à 14 ans après le diagnostic, l'emphysème représentant la principale cause de décès.
- La prise en charge médicamenteuse des patients présentant un emphysème par déficit en AAT est la même que celle de tout patient atteint de BPCO, comprenant essentiellement les bronchodilatateurs et les corticostéroïdes inhalés en association fixe aux bêta-2 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. L'AAT est le principal inhibiteur de l'élastase des neutrophiles. La substitution de la protéine déficiente 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
RESPREEZA est un traitement substitutif de première intention dans son indication.

Données cliniques

- Une étude randomisée, en double aveugle a évalué RESPREEZA versus placebo après 24 mois de traitement, chez 180 patients déficitaires en AAT avec un emphysème modéré à sévère (VEMS compris entre 35% et 70% de la valeur théorique). Un ralentissement de 34% de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire a été mis en évidence chez les patients traités par RESPREEZA par rapport au placebo avec une différence statistiquement significative sur la variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire mesurée au stade inspiratoire en faveur de RESPREEZA par rapport au placebo ($p=0,017$) (critère principal). La supériorité a été atteinte en inspiration maximale avec une différence statistiquement significative en faveur de RESPREEZA versus placebo. La mesure en expiration 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).

- Cette étude a été suivie d'une phase d'extension de 24 mois en ouvert où tous les patients ont été traités par RESPREEZA avec un maintien de l'efficacité du traitement substitutif par AAT sur la progression de l'emphysème durant les 4 années de traitement. Un ralentissement de la perte de densité pulmonaire a été observé chez les patients du groupe placebo traités par RESPREEZA pendant la phase d'extension, comparable à celui observé dans le groupe initialement traité par RESPREEZA.
- 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).

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RESPREEZA est faible.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 03 février 2016 (CT-14796) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »