

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ALFALASTIN** (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

- ▶ ALFALASTIN a l'AMM dans le traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez l'adulte de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.
- ▶ Le traitement est à mettre en œuvre le plus tôt possible, dès la manifestation des premiers signes d'emphysème. Il est à poursuivre soit de façon continue, surtout en cas d'emphysème très évolutif, soit par cures discontinues lors des poussées infectieuses broncho-pulmonaires.
- ▶ La pertinence clinique de l'effet observé sur le ralentissement de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire avec ALFALASTIN par rapport au placebo ne peut pas être estimée.

#### 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. 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. Elle comprend essentiellement des bronchodilatateurs et des corticostéroïdes inhalés en association fixe à des bêta-2 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
ALFALASTIN est un traitement substitutif de 1<sup>e</sup> intention dans son indication.

#### Données cliniques

- Une étude randomisée, en double aveugle a évalué l'alpha-1 antitrypsine humaine 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 AAT par rapport au placebo sur la variation annuelle de la densité parenchymateuse pulmonaire mesurée au stade inspiratoire en faveur de l'AAT par rapport au placebo ( $p=0,017$ ) (critère de jugement principal). Toutefois, il n'y a pas, à ce jour, de seuil défini de pertinence clinique de la perte de parenchyme pulmonaire.
- Cette étude a été suivie d'une phase d'extension de 24 mois en ouvert pendant laquelle tous les patients ont été traités par AAT 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 AAT pendant la phase d'extension, comparable à celui observé dans le groupe initialement traité par AAT.
- 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).
- On ne dispose pas de donnée sur l'évolution du score de qualité de vie sous traitement par AAT.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ALFALASTIN est faible.
- Compte tenu de la gravité de la maladie, du besoin thérapeutique, de 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 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 08 mars 2017 (CT-15852)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 »