

Traitement substitutif du Déficit primitif en alpha-1-antitrypsine (emphysème pulmonaire)

ACOPHRA

Chambéry, 4 Octobre 2012

Stéphanie HEDOUX

Traitements non spécifiques de l'emphysème pulmonaire

- Arrêt du tabac :
 - Préconisé chez patients déficitaires
- Oxygénothérapie de longue durée (si insuffisance respiratoire chronique)
- Traitement précoce des surinfections par antibiotiques
- Traitements broncho-dilatateurs ($\beta 2$ mimétiques, anticholinergiques) et anti-inflammatoires (corticoïdes inhalés)

Traitement spécifique : traitement substitutif par A1AT

- **Alpha -1 antitrypsine humaine : ALFALASTIN®**
Laboratoire LFB
- A1AT purifiée à partir du plasma de volontaires sains



Traitement substitutif par A1AT

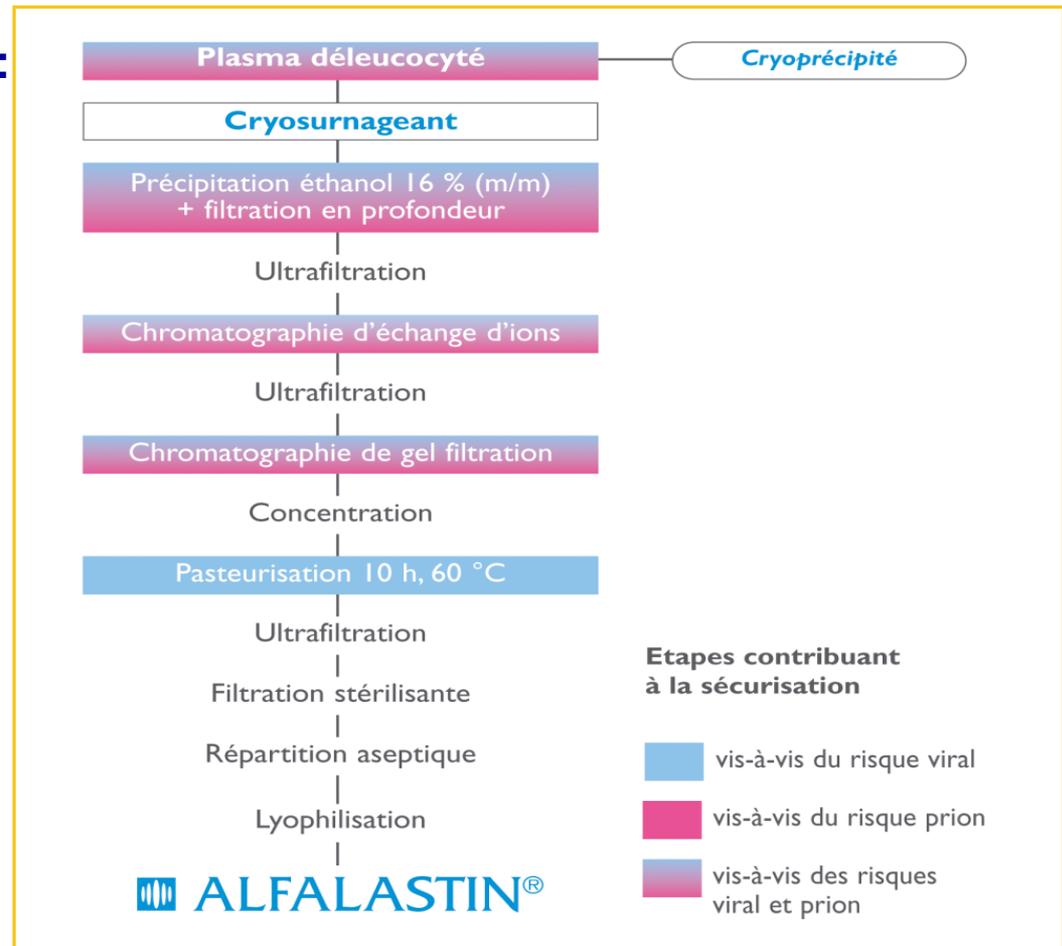
Mode de fabrication

Processus de sécurisation :

• **4 Étapes contributives**
(Inactivation ou élimination virale)

+ étape spécifique de sécurisation :

• **Pasteurisation**



Traitement substitutif par A1AT Composition Alfalastin®

- Alpha 1 antitrypsine: 33,33 mg/ ml
 - **Après reconstitution: 1 g d'alpha-1 antitrypsine pour 30 ml**
 - **Excipient: sodium (3,4 mmol ou 78 mg)**
- **Poudre et solvant pour solution injectable**
- **Température de conservation: entre 2 et 8° C**
- **Utilisation immédiate : stable 3h à 25° C après reconstitution**

Traitement substitutif par A1AT

Propriétés

- Inhibiteur physiologique de l'élastase (90% de l'activité anti-élastasique)
 - Classe pharmacologique: inhibiteur de protéase
- **Bénéfices sur la fonction respiratoire :**
 - **Une efficacité significative sur le déclin du VEMS**

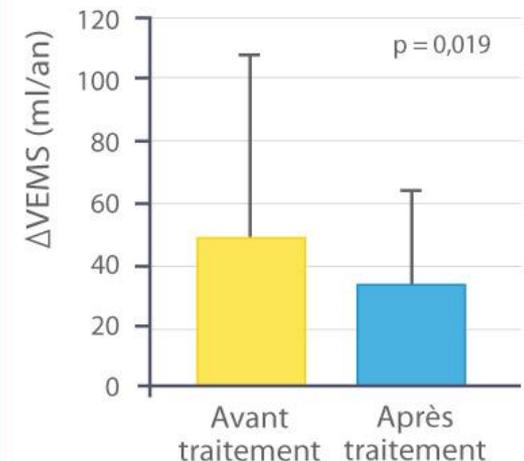
Étude Wencker et al., 2001

Etude rétrospective, multicentrique

Etude longitudinale comparant le déclin du VEMS d'une cohorte allemande de patients avant et après traitement substitutif

n = 96 patients déficitaires sévère, non fumeurs, ex-fumeurs ou fumeurs

Comparaison du déclin annuel du VEMS chez les malades avant et après traitement substitutif (n = 96)



Traitement substitutif par A1AT

Propriétés

- **Bénéfices sur la fonction respiratoire :**
 - Impact avéré sur la perte de densité du parenchyme pulmonaire :
 - Le déclin du VEMS est corrélé à la perte de densité pulmonaire (*Étude EXACTLE, Dirksen A, 2009*)
- Réduction du **nombre d'exacerbations** dont la fréquence est directement corrélée à la **qualité de vie** des patients déficitaires
- **Bon profil de tolérance** compatible avec un traitement à long terme

Traitement substitutif par A1AT

But et Population cible

- But du traitement :
 - Maintien [A1AT] sérique > seuil protecteur contre survenue de l'emphysème pulmonaire (11 à 15 μmol soit 0,5 à 0,7g/l)
- Population cible :
 - Formes sévères de déficit en alpha-1-antitrypsine
 - Phénotype **PiZZ** (taux plasmatique A1AT: 0,1-0,3 g/l ou 2,5-7 $\mu\text{mol/l}$)
 - Phénotype **PiSZ** (taux plasmatique A1AT: 0,5-0,8 g/l ou 8-16 $\mu\text{mol/l}$)
 - **Formes sévères associées à un emphysème pulmonaire**

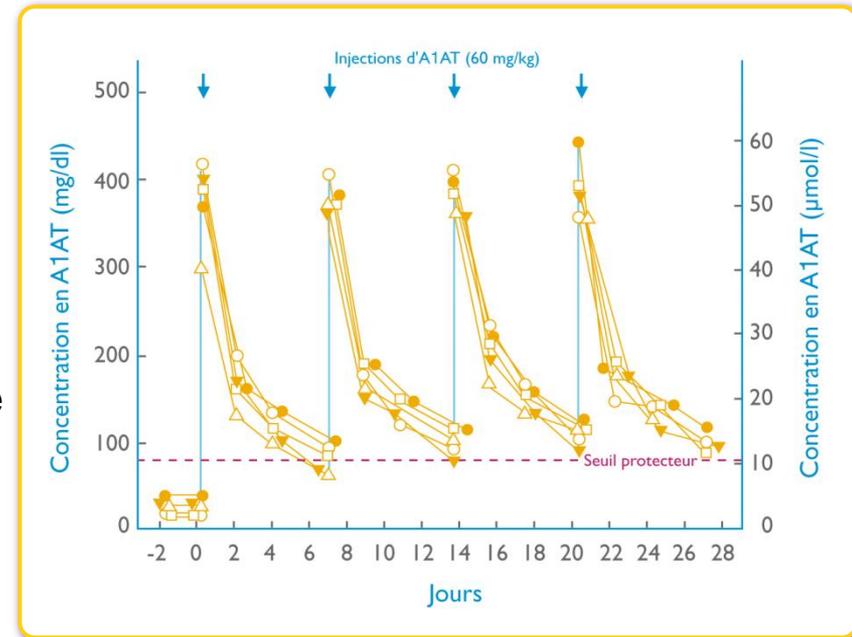
Traitement substitutif par A1AT Indication de l'AMM

- **Seul traitement substitutif approuvé en France**
 - **ATU** obtenue en août 1995 (arrêt ATU : 10/11/2005)
 - **AMM** depuis le 08/07/2005
- Indication de l'**Autorisation de Mise sur le Marché** :
 - Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de **phénotype PiZZ ou PiSZ** avec **emphysème pulmonaire**
 - ⇒ **Mise en œuvre le plus tôt possible dès les 1ers signes d'emphysème**
- **Service médical rendu faible**
- **Pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V)**

Traitement substitutif par A1AT

Posologie

- Posologie recommandée par l'AMM :
 - 60 mg/kg 1 fois / semaine
 - $t_{1/2} \approx 4$ jours
 - Instauration: le + tôt possible
 - A poursuivre :
 - De façon **continue** si emphysème évolutif
 - Par **cures discontinues** lors de poussées infectieuses broncho-pulmonaires



Traitement substitutif par A1AT

Posologie

- Posologie préconisée au CHU de Lyon:
 - 240 mg/kg tous les mois*
- Dosages en A1AT:
 - 1 fois par mois pendant les 6 premiers mois du traitement puis ultérieurement tous les 3 ou 4 mois

Traitement substitutif par A1AT

Modalités d'utilisation

- **Mode d'administration:**
 - ✓ Poudre (1 g) à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables (reconstitution dans 30 ml)
 - ✓ Injection par voie **intraveineuse**, en une seule fois, immédiatement après reconstitution
- **Débit recommandé:**
 - ✓ Le débit ne doit pas dépasser 4 ml/min
- **Surveillance du patient pendant 1H30 après injection (réactions allergiques)**

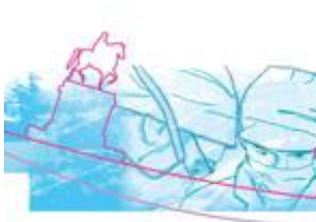
Traitement substitutif par A1AT

Aspects réglementaires

- Liste I
- Agrée collectivités
- Médicament soumis à prescription hospitalière

- Liste de rétrocession

- Initialement inscrit sur la liste des spécialités remboursées en sus des GHS, radié depuis mars 2012
 - Tarif de responsabilité : 504 € TTC
 - Réintégration dans les GHS
 - GHS « Générique » : séance pour chimiothérapie



Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé



- Les conditions de réintégration dans les GHS ne sont pas assez transparentes

[110] Les établissements rencontrés, relayés par leurs fédérations, soulignent le manque de transparence des conditions de réintégration des médicaments radiés de la liste en sus dans les tarifs des GHS.

[111] Deux problèmes se posent :

- la non réintégration visible à l'euro - l'euro des coûts des médicaments concernés dans les tarifs des GHS concernés ;
- l'impact inhomogène de cette réintégration sur les établissements en fonction de leur recours variable au médicament, notamment du fait de la variabilité de leur case-mix, créant un effet de rente pour les faibles prescripteurs et à l'inverse, pénalisant les forts prescripteurs et créant un risque théorique d'éviction de malades de leur part.

[114] Dans un souci de plus grande transparence, il est recommandé à ces établissements qui disposent localement des éléments permettant d'évaluer l'impact de la radiation dans leur établissement, d'alimenter le dialogue de gestion qu'ils ont avec l'ARS de leur région sur la base de leurs analyses pour que l'ARS puisse, le cas échéant, en tenir compte, notamment dans le cadre des crédits d'aide à la contractualisation (AC) de l'enveloppe MIGAC dont elle dispose.

Conclusion

- Traitement substitutif :
 - Bénéfices sur la fonction respiratoire
 - Amélioration de la qualité de vie
- Une seule spécialité commercialisée en France (rétrocession) pour la prise en charge de cette maladie rare
- Prise en charge chirurgicale par **transplantation pulmonaire** est réservée aux patients ayant une **insuffisance respiratoire terminale**
 - Emphysème déficitaire= 10% des indications