

# LA PREVENTION ANTENATALE DE ROUTINE ANTI-D (P.A.R.A.D)

## IMMUNOPROPHYLAXIE RH SYSTEMATIQUE DU 3<sup>ème</sup> TRIMESTRE

Situation en 2009

Y. Brossard, A. Cortey, A. Mailloux, B. Carbonne

# PRÉVENTION RH EN FRANCE

**1969** : Immunoprophylaxie RH du Post-Partum

➔ **cible: 70% des immunisations anti-D « spontanées »**

**1970-1980** : Immunoprophylaxie RH après:

- Interruptions de grossesse
- Amniocentèses, évènements anténatals avec risque d'hémorragie foeto-maternelle

➔ **cible: 20% des immunisations anti-D « spontanées »**

**2005** : Immunoprophylaxie RH systématique du 3<sup>ème</sup> trimestre (PARAD): 300µg à 28±2 SA

➔ **cible: 10% des immunisations anti-D « spontanées »**



# LA P.A.R.A.D : POURQUOI ?

- **Immunisations anti-D résiduelles :**

Part des immunisations du 3<sup>ème</sup> trimestre estimée à 25-45 % des immunisations résiduelles en 2000 en France

(54% en Bourgogne-Franche Comté : *BOULET et al. EJOG 2009*).

- **Essais contrôlés d'immunoprophylaxie RH systématique du 3<sup>ème</sup> trimestre :**

66% à 80% de ces immunisations sont évitables

# LA P.A.R.A.D : MISE EN PLACE

- **En 2005**

PARAD appliquée dans tous les pays d'Europe de l'Ouest sauf en France (affaire du sang contaminé, Creutzfeldt-Jakob,...)

- **En 2005**

Arrêt de la production de **NATEAD®100** par le LFB qui devient distributeur d'IgRH produites par le ZLB :

- **RHOPHYLAC®200** (prévention RH ciblée)

- **RHOPHYLAC®300**, formulation avec AMM européenne pour la PARAD à 28 SA avec validation sans réserves par l'AFSSAPS (novembre 2004)

# ÉLABORATION PAR LE GROUPE CNGOF-CNRHP-SFMP DES RECOMMANDATIONS 2005

## OBJECTIFS

- Adapter les nouveaux produits imposés par le marché (RHOPHYLAC®) aux standards Français de la prévention RH ciblée ( indications, posologies, pratique, information des patientes ...)
- Recommander la PARAD en France ?

# RECOMMANDER LA P.A.R.A.D EN FRANCE?

## Pour:

- Efficacité démontrée

## Réserves principales:

- Efficacité non optimale ( réduction de 80%)
- Traitement inutile chez 30% à 40% des femmes enceintes Rh négatif
- Risque d'immunisation anti-D spontanée du 3<sup>ème</sup> trimestre statistiquement faible ( $\neq$  7 fois moins qu'après accouchement)

Rapport coût/bénéfice élevé



## Crainte persistante:

- Transmission d'un agent infectieux par les IgRH?

# RECOMMANDER LA P.A.R.A.D EN FRANCE EN 2005 ?

## OUI, MAIS

- En se préparant à y associer le génotypage *RHD* foetal non invasif du 2<sup>ème</sup> trimestre
- En renforçant l'information des patientes et leur participation à la décision du traitement

# QUID DE LA P.A.R.A.D EN 2009?

- Application de la PARAD en France
- Efficacité des programmes de PARAD, en Europe
- Nouvelles observations immunologiques
- Ré-évaluation médico-économique de la PARAD
- Quid du génotypage *RHD* fœtal?
- Où en est-on des monoclonaux anti-D?



# APPLICATION DE LA P.A.R.A.D EN FRANCE

- Au 1<sup>e</sup> semestre 2009 le cumul annuel de ventes de RHOPHYLAC<sup>®</sup>300 était de 66.000 doses pour un effectif annuel de 130.000 femmes éligibles à la PARAD. **Couverture en France ≠ 50%**

Pas de PARAD pour 15/16 immunisations anti-D apparues en 2008 au 3<sup>ème</sup> trimestre chez des patientes en IdF ( A. Cortey )

- Compliance en Grande Bretagne: 75% en 2005
- Compliance en Hollande:  $\geq 95$  % (PARAD limitée à la nullipare)

# P.A.R.A.D ET RAI

- **RAI avant PARAD:** OUI dans les 2 semaines avant
- **RAI au 8<sup>ème</sup> mois :** NON si PARAD
- **RAI positive après PARAD ?:**
  - Il est simple de distinguer un anti-D passif d'un anti-D d'immunisation au laboratoire
  - L'anti-D passif n'entraîne ni Maladie Rhésus ni accident transfusionnel

# P.A.R.A.D ET PRÉVENTION RH CIBLÉE

- **PARAD après 30 SA si oublié?**

OUI, avec RHOPHYLAC® 200 si  $\geq 32$  SA

- **Après PARAD peut-on s'abstenir de Prévention Rh anténatale ciblée du 3ème trimestre ?**

- NON en règle générale
- OUI si métrorragies isolées

si autres circonstances :

avec argumentaire biologique: test de Kleihauer =0  
et dosage anti-D passif du serum  $\geq 15$  ng/ml  
(équivalent à 100 $\mu$ g disponibles)

# EFFICACITÉ DE LA P.A.R.A.D EN EUROPE

HOLLANDE (200µg à 30 SA – nullipares 1998)

Bilan à la grossesse suivante (2<sup>ème</sup> avec foetus RH+):

→ A 12 SA : taux d'immunisations anti-D: 0.31%  
cf. groupe témoin: 0.67%  
% égal (30%) de formes sévères

- A 30 SA : taux d'immunisations anti-D: 0.55%  
→ cf. groupe témoin: 0.92%  
% réduit (3% vs 28%) de formes sévères pour les  
immunisations anti-D apparues entre 12SA et 30SA dans  
le groupe traité

*Koelewijn et al. Transfusion 2008;48:1727-29*

# EFFICACITÉ DE LA P.A.R.A.D EN EUROPE

OXFORD (GB) (100 $\mu$ g à 28 & 34 SA –nullipares 1986)

TYPE DE PARAD	IMMUNISATIONS à P1 G $\geq$ 2	IMMUNISATIONS à P2 G $\geq$ 3		IMMUNISATIONS à P3 G $\geq$ 4	
	Cas nouveaux	Nouveaux	Connus	Nouveaux	Connus
NULLIPARES SEULEMENT	0.27%	0.28%	0.55%	0.36%	1.28%
TOUTE GROSSESSE (prévalences calculées)	0.24%	0.47%	0.47%	0.64%	1.29%

*Mc Kenzie IZ et al. EJOG 2008;139:38-42*

# IMMUNO-MODULATION DE LA P.A.R.A.D N° 1 sur les grossesses suivantes ?

- Réduction de l'incidence des immunisations anti-D primaires induites par les grossesses suivantes?..... à confirmer
- Diminution de la gravité clinique de ces immunisations?.....vraisemblable

*(cf Tovey et al. Br Med J 1975;4:320-22)*

# ASPECTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES

## LES COÛTS

- Protocole retenu : 1 ou 2 injections
- Prix de cession de l'IgRH :  
RHOPHYLAC®300: France 85€, Royaume Uni 51€
- Examens de laboratoire induits :
  - Identification et dosages anti-D
  - Prochainement ? génotypage *RHD* foetal après déduction des injections épargnées.

# ASPECTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES

## DÉPENSES ÉPARGNÉES

- **Coûts directs de prise en charge périnatale des Immunisations évitées:**
  - Le risque d'immunisation anti-D couvert par la PARAD diminue avec le rang de grossesse ( effet de sélection, effet d'immuno-modulation?)
  - La probabilité de nouvelle grossesse diminue avec le rang de la précédente( P1/P0: 0.8, P2/P1: 0.4 en 2003)
- **Coûts indirects évités de prise en charge du handicap et valorisation des années de vie gagnées:**

Dépendent de la qualité du traitement périnatal des formes graves de maladie Rh, aux plans local et national



# ASPECTS MÉDICO-ÉCONOMIQUES

## DIVERGENCES D'APPRECIATION

- **National Institute of Health Research-UK 2009**

Pilgrim H et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD negative women: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009;13(10)142p

La PARAD, au coût individuel de 85€, reste économiquement acceptable quelle que soit la parité; un coût supérieur serait supportable si la PARAD était réservée aux nullipares.

- **Etude 2000-2006 en Bourgogne Franche-Comté**

Boulet S et al. Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention: an appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two French administrative area of 3 millions inhabitants. EJOG 2009

140 naissances sans mort fœtale et sans handicap : pas de coûts indirects

Le coût de la PARAD dessert son application en Bourgogne-Franche-Comté

# AMÉLIORATIONS de la P.A.R.A.D

En France 27% des femmes Rh négatif enceintes de conjoints Rh+ ont un enfant Rh négatif (40% si Rh du conjoint non connu)

## LE GÉNOTYPAGE *RHD* FCÉTAL NON INVASIF

- Démontrer sa faisabilité/fiabilité en multi-sites avec la trousse Free DNA Fetal Kit®RhD: c'est l'objectif de l'étude en cours GENIFERH ( Paris-Marseille-Lille- Nantes- Poissy)
- Obtenir auprès de l'HAS et de la CNAM la reconnaissance de son intérêt et son inscription à la NABM (instruction en cours)

# AMÉLIORATIONS de la P.A.R.A.D

les gammaglobulines anti-D sont toujours produites à partir de pools de plasmas de donneurs soumis à des injections répétées d'hématies Rh positif

## Où en est-on des anti-D monoclonaux?

- Les anti-D de première génération ont déçu dans leur aptitude à détruire les hématies Rh positif / à prévenir l'immunisation anti-D lors d'essais cliniques.
- D'autres stratégies de sélection / production des anticorps ont été développées; le LFB a un anti-D candidat en phase II d'essai clinique

# LFB-R593: Clinical development program in FMAI

- Phase I (safety/PK)

- A phase I, double-blind, randomised, placebo-controlled safety, pharmacokinetic and absolute bioavailability study of LFB-R593 recombinant monoclonal anti-RhD antibody administered to healthy RhD negative volunteers
- N= 46, monocenter study (Rennes, phase I center Biotrial)
- Tested doses : 30µg up to to 3000µg IV
- Planning : study completed (start/end date : oct.08/dec.09), data under analysis
- Preliminary results : no SAE, product well tolerated up to 3000µg IV

# LFB-R593: Clinical development program in FMAI

- **Phase II (Proof of Concept = Red Blood Cell challenge, Dose Ranging)**
  - A phase II, open-label, randomised dose-finding study to compare the efficacy (in terms of clearance of RhD positive red blood cells) and safety of LFB-R593 vs Rhophylac<sup>®</sup> 300µg in healthy RhD negative volunteers
  - N=82 to 88, monocenter study (Berlin, phase I center Parexel)
  - Clearance of circulating RhD+ RBC = surrogate marker of clinical efficacy
  - Dose ranging (IV), then IM at the IV selected dose.
  - PK analysis in the presence of RhD+ RBC in healthy volunteers
  - Planning : study started on September 09, inclusion ongoing. End of inclusions expected Q42010.

# LFB-R593: Clinical development program in FMAI

- **Phase III (clinical efficacy & safety)**
  - A multi-centre, randomised study, to demonstrate the efficacy and safety of LFB-R593 administered by IM route in pregnant Rh(D)- women carrying a Rh(D) + foetus
  - 2000<N<3000, international study
  - Pregnant women will receive
    - an antenatal injection of LFB-R593 IM at Effective Dose (ED) or Rhophylac<sup>®</sup> IM (300µg) at 28 weeks of gestation.
    - a postnatal injection of LFB-R593 IM (ED) or Rhophylac<sup>®</sup> IM (300 µg) within 72 hours of delivery (the post natal injection product will match with the antenatal product).
  - Efficacy of prevention to be confirmed by the absence of maternal immunization, measured at 6 and 12 months after delivery
  - Planning : study preparation 2011/ study start : 2012

# LA P.A.R.A.D EN 2009

## CONCLUSION

- L'intérêt médical de la PARAD au plan national n'est pas contestable surtout chez la nullipare qui doit être la cible principale de ce traitement.
- Ses conditions actuelles d'application ( à l'aveugle du Rh foetal et avec des IgRH plasmatiques) restent problématiques
- Son coût, qui parait encore tolérable au plan national, doit être minimisé pour le rendre socialement acceptable, surtout si le génotypage *RHD* foetal vient encore l'alourdir