

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

8 juin 1994

PULMOZYME, solution pour inhalation en ampoule B/6

dornase alpha (DCI proposée) : désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase) glycosylée, phosphorylée, obtenue par recombinaison génétique sur cellule d'ovaire de hamster chinois

Liste I

Lab. ROCHE

Classe ATC non attribuée en 1993

Niveau anatomique LIBRA : Système respiratoire

Classes cliniques : Encombrement trachéobronchique
Mucoviscidose

Classe pharmacologique : Enzymothérapie substitutive

Classe chimique : Polypeptide obtenu par génie génétique

Réserve hospitalière

Nouveau principe actif

Demande d'inscription sur la seule liste des Collectivités

Avis de la Commission des 25 mai et 8 juin 1994

La rhDNase, principe actif de PULMOZYME, est une enzyme obtenue par recombinaison génétique sur cellule d'ovaire d'hamster chinois. Il s'agit d'une molécule innovante développée dans le traitement de la mucoviscidose.

Des études menées in vitro ont mis en évidence une nette activité de PULMOZYME sur la normalisation de la viscoélasticité du mucus de patients mucoviscidosiques par hydrolyse de l'ADN extracellulaire. Les paramètres physiques suivants du mucus sont modifiés :

- diminution de la viscosité
- diminution de la viscoélasticité
- diminution de l'adhésivité du mucus
- augmentation de la capacité de transport mucociliaire.

Ce profil pharmacologique justifie le développement clinique du produit dans le but de démontrer l'action sur l'encombrement bronchique des patients atteints de mucoviscidose. En effet chez ces patients, l'hyperviscosité du mucus entraîne une atteinte des fonctions respiratoires et favorise les infections notamment à pyocyanique qui contribuent à la destruction du parenchyme pulmonaire.

.../...

Les indications thérapeutiques retenues sont :

Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 5 ans et dont la Capacité Vitale Forcée est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

La dose recommandée est de 1 nébulisation une fois par jour avec 2500 U (2,5 mg) de rDNase soit une ampoule de 2,5 ml de PULMOZYME non dilué dans la cuve du nébuliseur. Il s'agit d'un traitement prolongé.

Chez les sujets de plus de 21 ans, les nébulisations peuvent être répétées 2 fois par jour si nécessaire.

Les critères d'efficacité retenus dans les essais cliniques concernent deux paramètres principaux :

- Amélioration de la fonction respiratoire :

- . augmentation du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS)
= + 5,8 % à 24 semaines chez 2/3 des patients traités versus placebo
- . augmentation de la Capacité Vitale Forcée (CVF) = + 3 à 4 % versus placebo

- Diminution des exacerbations infectieuses

- réduction significative de la consommation antibiotique par voie parentérale (jusqu'à 30 %)
- diminution du nombre d'hospitalisations pour traitement anti-infectieux et de la durée des hospitalisations lorsque celles-ci restaient nécessaires.

Ce bénéfice thérapeutique obtenu dans plusieurs études à court terme demande à être confirmé à long terme. De même, la tolérance relativement bonne (en dehors de la modification possible de la voix) demande à être vérifiée au long cours, notamment en ce qui concerne l'absence d'effets immunoallergiques.

L'AMM a été octroyée sur des critères d'efficacité intermédiaires compte tenu d'une activité démontrée dans une pathologie grave sans grande possibilité thérapeutique. Des études complémentaires ont été demandées, avec suivi chez l'enfant par tranche d'âge et chez l'adulte :

- de la fonction respiratoire comprenant l'exploration des petites bronches et de l'interstitium pulmonaire
- de la courbe de poids
- du taux d'anticorps antiDnase et des IgE
- de la bactériologie mensuelle.

.../...

La Commission de la Transparence souhaite également en connaître les résultats.

A l'issue de ces études, il serait souhaitable de pouvoir évaluer le bénéfice réel apporté par le PULMOZYME notamment en terme de diminution du handicap fonctionnel des patients et donc en terme de qualité de vie voire de survie.

Malgré ces lacunes, compte tenu :

- de la gravité de la maladie (les patients atteints de mucoviscidose ont une médiane de vie de l'ordre de 20 à 25 ans),
- du fait que l'on est dépourvu de thérapeutique active sur les symptômes de la mucoviscidose,

l'arrivée d'un médicament permettant d'améliorer la fonction respiratoire par diminution de l'encombrement bronchique est un apport important.

La Commission tient également à signaler que le risque de prescription en dehors des indications de l'AMM est important chez l'enfant de moins de 5 ans. Pour ces malades et en vue de l'extension d'AMM, des protocoles d'études cliniques devront être mis en place. Compte tenu du profil pharmacologique, les médecins pourraient aussi être tentés de prescrire ce produit dans les bronchopathies chroniques surinfectées.

La firme devra veiller au respect des indications de l'AMM.

La firme a également fourni une étude médico-économique préliminaire basée sur l'étude clinique pivot réalisée aux USA (étude randomisée - 6 mois ayant comparé l'efficacité de 2,5 mg rhDNase + Placebo :

2,5 mg rhDNase 2 fois par jour
Placebo 2 fois par jour).

La posologie retenue par l'AMM étant de 2,5 mg rhDNase par jour, l'étude médico-économique a porté sur la minimisation des coûts de l'utilisation de PULMOZYME à cette posologie versus Placebo.

Il s'agit du chiffrage des coûts évités grâce à l'action préventive sur les surinfections par le traitement de l'encombrement bronchique.

.../...

La valorisation a porté sur la consommation d'antibiotiques évités et sur la diminution des durées d'hospitalisation. Les coûts ainsi évités seront à contrebalancer avec les coûts induits par la rhDNase.

Un problème méthodologique est soulevé :

la transposition de l'hospitalisation des USA à la France est-elle recevable ? L'extrapolation des conditions d'un essai clinique à la pratique courante est un exercice qui reste aléatoire et les résultats demandent confirmation.

Bien que les malades concernés soient pour la plupart traités en ambulatoire, la réserve hospitalière est fondée tant que les études complémentaires n'ont pas été effectuées afin de veiller au bon usage et d'assurer un suivi correct des protocoles cliniques.

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.