



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 février 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 juin 2005 (JO du 12 juillet 2005)

PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur

Boîte de 6 ampoules de 2,5 ml (CIP : 364 674-8)

Boîte de 30 ampoules de 2,5 ml (CIP : 364 675-4)

Laboratoires ROCHE

Désoxyribonucléase 1 (dornase alfa)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
Renouvellement non restreint.

Code ATC : R05CB13

Date de l'AMM : 10 mars 1994

Rectificatif de l'AMM : 8 octobre 2009 (modification de la rubrique « Effets indésirables »)

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Désoxyribonucléase 1 (dornase alfa)

1.2. Indications

« Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur théorique. »

1.3. Posologie

« Une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de 2,5 mg (correspondant à 2 500 U) de désoxyribonucléase I. Le contenu d'une ampoule (2,5 ml de solution) non dilué sera nébulisé à l'aide d'un système nébuliseur/compresseur pneumatique conformément aux recommandations (cf RCP. Modalités de manipulation).

Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.

Pour obtenir un effet optimal, le traitement devra être administré régulièrement chaque jour. En effet, dans les études cliniques, lorsque le produit a été administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité d'une administration quotidienne sans interruption.

Les thérapeutiques en cours telles que la kinésithérapie respiratoire devront être poursuivies selon les modalités habituelles.

En cas d'exacerbation liée à une infection respiratoire, l'administration de ce médicament pourra être poursuivie sans risque.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 5 ans ou dont la capacité vitale forcée est inférieure à 40 % de la valeur attendue. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission de la transparence du 8 juin 1994

Demande d'inscription Collectivités :

Service médical rendu :

Le bénéfice thérapeutique de PULMOZYME (amélioration de la fonction respiratoire et diminution des exacerbations infectieuses) démontré dans plusieurs études cliniques à court terme demande à être confirmé à long terme. De même, la tolérance à court terme demande à être vérifiée au long cours, notamment en ce qui concerne les effets immunoallergiques.

L'AMM a été octroyée sur des critères d'efficacité intermédiaire 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 termes de diminution du handicap fonctionnel des patients et donc en termes de qualité de vie voire de survie.

Malgré ces lacunes, compte tenu de la gravité de la maladie (médiane de survie des patients de 20 à 25 ans) et du fait de l'absence de thérapeutique active sur les symptômes de la mucoviscidose, l'arrivée d'un nouveau médicament permettant l'amélioration de la fonction respiratoire est un apport important.

Avis de la Commission de la transparence du 24 novembre 2004

Demande d'inscription Sécurité Sociale :

Service médical rendu :

La mucoviscidose est une maladie grave qui met en jeu le pronostic vital des patients. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité de PULMOZYME peut être qualifiée de modeste en termes d'amélioration de la fonction respiratoire à court terme, d'une moindre dégradation de la fonction respiratoire à plus long terme et d'une diminution des exacerbations respiratoires. La tolérance de cette spécialité est généralement bonne.

Il n'existe pas de médicaments de comparaison.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave incurable à ce jour, le fardeau de cette pathologie est modéré en raison d'une prévalence peu élevée.

Dans la mesure où il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant montré son efficacité dans l'encombrement bronchique du patient atteint de mucoviscidose, on peut considérer que le besoin thérapeutique est non couvert.

Selon les données fournies, PULMOZYME n'a pas démontré d'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie. La diminution attendue en termes de morbidité, compte tenu des thérapeutiques actuelles, est faible.

La transposabilité est acceptable.

En conséquence, au vu des données disponibles, il est attendu un impact de santé publique pour la spécialité PULMOZYME.

Le niveau de cet impact de santé publique est faible.

Le niveau de Service Médical Rendu de PULMOZYME est important.

Amélioration du service médical rendu :

Le PULMOZYME apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la prise en charge des patients de plus de 5 ans atteints de mucoviscidose et dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue.

Avis de la Commission de la transparence du 16 février 2005

Inscription sécurité Sociale et Collectivités de PULMOZYME 2 500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en boîte de 30 ampoules :

Le service médical rendu est important

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à PULMOZYME 2 500 U/2,5 ml, boîte de 6 ampoules.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

R	:	Système respiratoire
R05	:	Médicament du rhume et de ma toux
R05C	:	Expectorants, sauf associations aux antitussifs
R05CB	:	Mucolytiques
R05CB13	:	Dornase alfa (désoxyribonucléase)

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas de médicament de même classe pharmaco-thérapeutique ayant démontré une efficacité sur le traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a fourni des nouvelles données à l'appui de sa demande :

- une méta-analyse Cochrane dont l'objectif était de déterminer si l'utilisation de la dornase alfa chez les patients atteints de mucoviscidose était associée à une amélioration de la mortalité et de la morbidité par rapport au placebo ou aux autres mucolytiques et d'identifier les effets indésirables associés (Jones, 2010¹) ;
- une analyse des données du registre européen de la mucoviscidose (ERCF) ayant comparé les effets à long terme (1 et 2 ans) du traitement par dornase alfa sur la

¹ Jones AP et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD001127. DOI: 10.1002/14651858.CD001127.pub2.

- fonction pulmonaire et sur l'incidence des exacerbations infectieuses (Hodson, 2003²) ;
- une analyse préliminaire des données issues du registre nord-américain de la mucoviscidose ayant comparé, le taux de déclin du VEMS chez des patients ayant reçu la dornase alfa de façon continue pendant 2 ans, par rapport aux 2 ans précédant la mise sous traitement et par rapport aux patients n'ayant jamais reçu de dornase alfa (Konstan, 2007³ et 2008⁴) ;
 - une étude d'efficacité ayant évalué l'effet de la dornase alfa sur les marqueurs de l'inflammation dans le liquide de lavage broncho-pulmonaire (Paul, 2004⁵) : étant donné la méthodologie non comparative de cette étude et le choix d'un critère de jugement non clinique, cette étude ne sera pas détaillée ci-après ;
 - une analyse des données de tolérance sur les 6.829 patients traités par dornase alfa issues du registre européen de la mucoviscidose (ERCF) qui regroupait 15.979 patients (McKenzie, 2007⁶).

4.1. Efficacité

Méta-analyse de Jones (2010)

Cette méta-analyse avait pour objectif de déterminer si l'utilisation de la dornase alfa chez les patients atteints de mucoviscidose était associée à une amélioration de la mortalité et de la morbidité par rapport au placebo ou aux autres mucolytiques et d'identifier les effets indésirables associés

Ont été incluses dans l'analyse toutes les études comparatives randomisées publiées ou non ayant comparé la dornase alfa au placebo ou à un autre traitement mucolytique chez des patients adultes et enfants atteints de mucoviscidose diagnostiquée à l'examen clinique ou par test génétique.

Les critères de jugement principaux retenus étaient :

- variations des mesures spirométriques (VEMS et CVF) par rapport à l'état initial
- modification de la qualité de vie par rapport à l'état initial
- nombre moyen d'exacerbations
- nombre de décès

Ces critères de jugement étaient évalués à 1, 3, 6 et 12 mois puis annuellement.

Résultats :

Sur les 43 études identifiées, 15 ont satisfait aux critères d'inclusion pour un total de 2.469 patients. Douze études ont comparé la dornase alfa au placebo ou un autre traitement qui était une solution saline hypertonique dans une étude .

Les données issues de 3 publications supplémentaires basées sur une étude ayant évalué le rapport coût/efficacité de la dornase alfa ont été utilisées.

² Hodson ME et al. Dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:427-432.

³ Konstan MW. et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 2007;151:134-9

⁴ Konstan MW. Dornase alfa progression of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2008 ;43 :S24-S28

⁵ Paul K et al. Bronchoalveolar Lavage for the Evaluation of Antiinflammatory Treatment Study Group. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Mar 15;169(6):719-25. Epub 2003 Dec 18.

⁶ McKenzie SG et al. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(10):928-37.

Tableau 1 : résultats sur les critères principaux de jugement pour la comparaison dornase alfa (1 fois par jour) vs placebo

Comparaison dornase alfa versus placebo					
Critère de jugement	Durée	Nombre d'études	Nombre de patients	Différence ou RR ou Odd ratio	IC95%
% de variation du VEMS (relatif)	1 mois	4	248	Diff. = 9,92	[6,92 ; 12,93]*
	3 mois	1	320	Diff. = 7,30	[4,04 ; 10,56]
	6 mois	1	647	Diff. = 5,80	[3,99 ; 7,61]
Patients avec exacerbations	1 mois	1	80	Diff. = 1,00	[-13,93 ; 15,93]
% de variation du VEMS (absolu)	2 ans	1	410	Diff. = 3,24	[1,03 ; 5,45]
% de variation de la CVF (relatif)	1 mois	4	241	Diff. = 9,49	[6,34 ; 12,63]*
	3 mois	1	318	Diff. = 5,10	[1,23 ; 8,97]
	6 mois	1		Diff. = 3,80	[2,62 ; 4,98]
% de variation de la CVF (absolu)	2 ans	1	410	Diff. = 0,70	[-1,24 ; 2,64]
Nbre de patients avec exacerbations	6 mois	1	647	RR = 0,81	[0,61 ; 1,06]
	2 ans	1	470	RR = 0,71	[0,49 ; 1,02]
Nbre de décès	1 mois	4	253	OR = 5,30	[0,25 ; 114,47]*
	3 mois	1	320	OR = 1,57	[0,55 ; 4,52]
	6 mois	1	647	OR = 1,01	[0,06 ; 16,21]
	2 ans	1	470	OR = 0,0	[0,0 ; 0,0]

* : test d'hétérogénéité statistiquement significatif

Il a été montré une différence statistiquement significative en faveur de la dornase alfa (1 fois par jour) par rapport au placebo sur la moyenne du VEMS, la CVF mesuré à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 2 ans de traitement. Sur ces mêmes périodes, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le nombre de patients ayant des exacerbations et sur le nombre de décès (voir tableau 1).

En revanche, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre la dornase alfa (1 fois par jour) et la solution saline hypertonique sur le pourcentage de variation du VEMS et la qualité de vie.

La portée de ces résultats est limitée étant donné :

- une grande hétérogénéité des résultats probablement liée à l'hétérogénéité des études notamment pour les critères d'inclusion des patients (sévérité de la maladie, âge des patients) ;
- une méthode mal précisée (notamment méthode de randomisation, double-aveugle) exceptée pour deux études ;
- l'absence de données poolées pour la plupart des paramètres étudiés et des temps étudiés.

Registre européen de la mucoviscidose (Hodson, 2003)

L'objectif était de montrer si, dans des conditions réelles d'utilisation, la dornase alfa pouvait avoir un effet sur la fonction pulmonaire (VEMS) et l'incidence des exacerbations infectieuses. Les patients analysés étaient ceux inclus dans ce registre entre janvier 1994 et novembre 1998 et ayant eu un recueil des données pendant 2 ans.

Résultats sur le VEMS (n = 2.023) :

La variation par rapport à l'état initial du VEMS a été 2,5 % après 1 an et de 0,3% après 2 ans chez les patients traités par dornase alfa, et de -1,1% après 1 an et de -2,3 % après 2 ans chez les patients non traités par dornase alfa,. La différence entre les patients traités et ceux non traités a été de 3,6 % (IC_{95%} = [1,8 ; 5,3]) après 1 an et de 2,5 % (IC_{95%} = [0,7 ; 4,4]) après 2 ans.

Une analyse par classe d'âge a montré que l'amélioration du VEMS est la plus marquée chez les enfants de 6 à 13 ans : variation de 3,6 % après 1 ans dans le groupe traité vs -1,3 % dans le groupe non traité et variation de +2,7 % après 2 ans dans le groupe traité vs -1,7 % dans le groupe non traité.

Résultats sur les exacerbations infectieuses (n = 4.299) :

La variation de l'incidence annuelle des exacerbations a été de -0,19 dans le groupe dornase alfa et de +0,06 dans le groupe non traité soit une différence de -0,25 (IC_{95%} = [-0,12 ; -0,39]). Cette différence représente une exacerbation évitée tous les 4 ans.

Registre nord-américain de la mucoviscidose (Konstan, 2007 et 2008)

L'objectif était de comparer le déclin du VEMS chez des patients âgés entre 8 et 38 ans traités ou non avec la dornase alfa. Pour être inclus, les patients du groupe dornase alfa devaient avoir été suivis dans le registre pendant 2 ans avant la date de mise sous traitement par dornase alfa et pendant 2 ans après cette date et avoir suivi ce traitement pendant au moins 80 % du temps.

Sur les 6.697 patients inclus 2.706 l'ont été dans le groupe dornase alfa et 3.991 dans le groupe sans dornase alfa.

A l'inclusion, le VEMS était de 80,5 % de la valeur prédite dans le groupe dornase alfa et de 86,7 % dans le groupe non traité. Après 2 ans, l'amélioration du VEMS a été de 2,66 % dans le groupe dornase alfa et absente dans le groupe sans dornase alfa.

Ces résultats préliminaires nécessitent d'être confirmés.

4.2. Effets indésirables

4.2.1. Résumé des caractéristiques du produit (actualisation 8 octobre 2009)

« Les données concernant les effets indésirables de PULMOZYME sont issues de l'expérience acquise aux doses recommandées, au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Les effets indésirables attribués à PULMOZYME sont rares (<1/1000). Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont modérés et transitoires et ne nécessitent pas de modification de la posologie.

Affections oculaires :

Conjonctivite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Dysphonie, dyspnée, pharyngite, laryngite, rhinites (toutes non infectieuses).

Affections gastro-intestinales :

Dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rash, urticaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Douleur thoracique (d'origine pleurale/ non cardiaque), fièvre.

Investigations :

Diminution de la fonction respiratoire mesurée par les valeurs des explorations fonctionnelles.

Le traitement par PUMOZYME peut être poursuivi sans risque dans la plupart des cas où surviennent des événements indésirables liés à la mucoviscidose elle-même.

Dans les essais cliniques quelques patients ont arrêté définitivement la dornase alfa en raison d'effets indésirables. La fréquence des arrêts de traitement était similaire dans le groupe placebo (2 % des patients) et le groupe traité par la dornase alfa (3 % des patients).

Comme avec tout traitement par voie inhalée, une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation de l'expectoration peuvent survenir en début de traitement par la dornase alfa.

Des anticorps anti-dornase alfa sont apparus chez moins de 5 % des patients traités par la dornase alfa. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps IgE spécifiques de la dornase alfa chez ces patients. Malgré l'apparition d'anticorps anti-dornase alfa, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été améliorées. »

4.2.2. Registre épidémiologique européen (McKensie, 2007)

Ce registre a inclus dans 9 pays européens dont la France pendant une période allant de 1994 à 2000, 15.979 patients atteints de mucoviscidose parmi lesquels 6.829 ont été traités par PULMOZYME. La moitié des patients avait moins de 5 ans au moment de l'inclusion et on estime que 96 % des patients français ont été inclus au cours de cette période.

Environ la moitié (48 %) des patients ont été traités au moins une fois par PULMOZYME au cours de l'étude. Parmi les 15.865 événements indésirables graves observés, 0,18 % ont été considérés comme possiblement liés à PULMOZYME. L'hémoptysie a été l'événement indésirable le plus fréquent, mais parmi les 411 notifiés seuls 19 (4,6 %) ont été considérés comme possiblement liés à PULMOZYME. Aucun décès lié à PULMOZYME n'a été rapporté.

4.2.3. Pharmacovigilance

Au cours de la période correspondant aux derniers PSUR (périodes du 01/07/2004 au 30/04/2008 et du 01/05/2008 au 30/06/2009), il a été estimé que 43.638 patients par an ont été traités par dornase alfa dans le monde.

Sur 105 effets indésirables liés à la dornase alfa, les plus fréquemment observés ont été : hémoptysie, toux et dysphonie (n = 31), douleur thoracique, fièvre et malaise (n = 19), vomissement et diarrhée (n = 14).

Parmi ces effets indésirables, 26 ont été considérés comme graves. Les plus fréquemment observés ont été : hémoptysie et hémorragie pulmonaire (n = 10), troubles généraux et anomalies au site d'administration, malaise principalement (n = 5), affections gastro-intestinales, vomissement principalement (n = 3).

Quatre cas d'exposition pendant la grossesse ont été rapportés qui n'ont pas entraîné d'effets indésirables et l'issue de la grossesse a été favorable dans les 2 cas où elle a été précisée.

Ces données n'ont pas conduit à des modifications du RCP.

4.3. Conclusion

Une méta-analyse portant sur 15 études (2.469 patients) randomisées, en double aveugle a comparé la dornase alfa (1 fois par jour) au placebo ou à une solution saline hypertonique (1

étude) chez des patients adultes et enfants atteints de mucoviscidose. Il a été montré une différence statistiquement significative en faveur de la dornase alfa par rapport au placebo sur la moyenne du VEMS et la CVF mesurés à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 2 ans de traitement. Sur ces mêmes périodes, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le nombre de patients ayant des exacerbations et sur le nombre de décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la dornase alfa administrée une fois par jour et une solution saline hypertonique sur le pourcentage de variation du VEMS et la qualité de vie.

La portée de ces résultats est limitée du fait d'une grande hétérogénéité des résultats, probablement liée à l'hétérogénéité des études notamment pour les critères d'inclusion des patients (sévérité de la maladie, âge des patients), d'une méthode mal précisée (notamment méthode de randomisation, double-aveugle) exceptée pour deux études et de l'absence de données poolées pour la plupart des paramètres étudiés et des temps étudiés.

L'analyse du registre européen de la mucoviscidose a montré une amélioration du VEMS chez les patients traités pendant 2 ans par dornase alfa alors que celui-ci s'est dégradé chez les patients non traités par dornase alfa. La différence entre les deux groupes sur le VEMS exprimé en % de la valeur théorique a été de 3,6 % (IC_{95%} = [1,8 ; 5,3]) après 1 an et de 2,5 % (IC_{95%} = [0,7 ; 4,4]) après 2 ans. Une diminution du nombre d'exacerbations a été mise en évidence chez les patients traités par dornase alfa (différence de -0,25 exacerbation par patient et par an par rapport à ceux non traités, soit une exacerbation évité tous les 4 ans ; IC_{95%} = [-0,12 ; -0,39]).

Un résultat analogue a été mis en évidence à partir d'une analyse préliminaire des données du registre nord-américain de la mucoviscidose. Après 2 ans, l'amélioration du VEMS en % de la valeur théorique a été de 2,66 % dans le groupe dornase alfa et absente dans le groupe sans dornase alfa.

L'ensemble de ces résultats confirment l'efficacité modeste de la dornase alfa pour ralentir la dégradation de la fonction pulmonaire à long terme et pour diminuer la survenue d'exacerbations.

Les données de tolérance issues du registre européen de la mucoviscidose et de la pharmacovigilance sont en accord avec le RCP actuel

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

La mucoviscidose est une maladie rare, par conséquent, PULMOZYME est trop peu prescrit pour figurer dans les pannels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La mucoviscidose est une maladie grave qui met en jeu le pronostic vital des patients.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, si la mucoviscidose est une maladie grave, incurable à ce jour, le fardeau de cette pathologie est modéré en raison d'une prévalence peu

élevée. Dans l'indication concernée, il est faible compte tenu d'un nombre restreint de patients.

Dans la mesure où, en dehors de cette spécialité, il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant montré son efficacité dans l'encombrement bronchique du patient atteint de mucoviscidose, on peut considérer que le besoin thérapeutique est toujours non couvert.

Selon les nouvelles données fournies, PULMOZYME n'a toujours pas démontré d'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie. De plus, l'impact de PULMOZYME sur la morbidité ne semble pas confirmé en conditions réelles d'utilisation.

En conséquence, au vu des nouvelles données disponibles, la spécialité PULMOZYME ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'efficacité de PULMOZYME peut être qualifiée de modeste en termes d'amélioration de la fonction respiratoire à court terme, de moindre dégradation de la fonction respiratoire à plus long terme et de diminution des exacerbations respiratoires.

Les effets indésirables liés au traitement par dornase alfa sont rares, de sévérité modérée et transitoires.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il n'existe pas de médicaments de comparaison.

Le service médical rendu par PULMOZYME est modéré.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{7, 8}

La prise en charge du patient atteint de mucoviscidose nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière). Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie.

Il repose sur la kinésithérapie respiratoire, l'antibiothérapie adaptée, un apport calorique suffisant et la compensation de l'insuffisance pancréatique externe.

La prise en charge diététique comprend un régime hypercalorique, normolipidique, l'utilisation de vitamines liposolubles (A, D, E, K) et d'oligoéléments (Fer, Zinc, Sélénium), une supplémentation en chlorure de sodium et en extraits pancréatiques.

La kinésithérapie respiratoire doit être quotidienne.

L'antibiothérapie est nécessaire en cas d'exacerbation ou d'infection chronique.

La dornase alfa par voie inhalée est un des médicaments de la mucoviscidose.

Elle permet une amélioration modeste de la fonction respiratoire et une diminution minime du nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse.

Il est recommandé de précéder l'aérosol de dornase alfa d'un drainage bronchique proximal. La nébulisation doit être suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire 30 minutes après.

L'effet de la dornase alfa disparaît rapidement à l'arrêt du traitement.

L'action clinique et fonctionnelle du PULMOZYME est variable d'un patient à l'autre, et il n'existe pas de facteur prédictif à cette réponse. Selon les experts, environ 30% des patients seraient répondeurs au traitement, et ce d'autant plus qu'il est commencé tôt dans l'évolution de la maladie.

⁷ Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie, novembre 2002.

⁸ Bellon G. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Avril 2006. <http://www.orphanet.fr>

L'intérêt de la prescription de PULMOZYME devra donc être apprécié pour chaque patient et réévalué tous les 6 mois. Une mauvaise observance du PULMOZYME doit conduire à son arrêt.

Les études cliniques disponibles des traitements par corticoïdes inhalés ou bronchodilatateurs ne permettent pas de recommander leur prescription systématique.

Un traitement par bêta-2-mimétique peut être proposé en cas d'exacerbations, ou en traitement au long cours en période stable (avec réévaluation régulière du bénéfice clinique) ou en nébulisation avec des bêta-2-mimétiques de courte durée d'action avant le début de la séance kinésithérapie afin d'améliorer le drainage bronchique.

Les autres traitements des troubles respiratoires de la mucoviscidose sont les corticoïdes oraux en cure courte, après une cure d'antibiotiques de 14 jours prescrite pour une exacerbation, en cas d'absence d'amélioration clinique et/ou fonctionnelle (avis d'experts), ou en cas d'aspergillose pulmonaire allergique.

La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %