



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

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

B/6 ampoules de 2,5 ml (CIP : 34009 364 674 8 4)

B/30 ampoules de 2,5 ml (CIP : 34009 364 675 4 5)

Laboratoire ROCHE S.A.S.

DCI	désoxyribonucléase (dornase alfa)
Code ATC (2014)	R05CB13 (désoxyribonucléase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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 attendue »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	10/03/1994 (Reconnaissance mutuelle) Rectificatif du 13/12/2010 dans les sections : « Grossesse et allaitement », « Surdosage », « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle
Classement ATC	2014 R Système respiratoire R05 Médicament du rhume et de ma toux R05C Expectorants, sauf associations aux antitussifs R05CB Mucolytiques R05CB13 Désoxyribonucléase (dornase alfa)

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 juillet 2010 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 février 2011, la Commission a considéré que le SMR de PULMOZYME était modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 attendue »

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- **Actualisation des résultats du registre observationnel Nord-américain ESCF (Epidermal Study of Cystic Fibrosis)¹ :**

Ce registre suivant des patients atteints de mucoviscidose, a pour objectif de comparer le taux de déclin du VEMS chez des patients traités par dornase alfa de façon continue pendant 2 ans par rapport aux 2 ans précédents la mise sous traitement et par rapport aux patients n'ayant jamais reçu la dornase alfa.

Rappel des résultats précédents (2007 et 2008) (voir l'avis de la Commission de la transparence du 16/02/2011) :

Un total de 6 697 patients a été inclus, dont 2 706 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 témoin. Après 2 ans, l'amélioration du VEMS a été de +2,66 % dans le groupe dornase alfa et absente dans le groupe témoin sans dornase alfa.

Actualisation de 2011 :

Un total de 8 200 patients a été inclus, dont 2 230 dans le groupe dornase alfa et 5 970 dans le groupe témoin.

Après 2 ans, le VEMS s'est amélioré significativement dans le groupe dornase alfa de 3,95 % en termes de valeur prédite du VEMS pour les 8-17 ans et de 2,64 % pour les ≥ 18 ans ($p < 0,001$).

Dans le groupe témoin, le VEMS a diminué de 0,67 % ($p < 0,001$) chez les 8-17 ans. La diminution du VEMS observée chez les ≥ 18 ans n'a pas significative (-0,14 %, $p = 0,66$).

Le taux de déclin du VEMS chez les 8-17 ans a été moins important dans le groupe traité par dornase alfa que dans le groupe témoin ($p < 0,001$).

- **Revue Cochrane de Dentrice et al (2011)² :**

Cette étude avait pour objectif de déterminer si le moment de l'administration du traitement par dornase alfa en inhalation a un impact sur les mesures objectives et subjectives de l'efficacité chez les patients atteints de mucoviscidose.

Quatre études ont comparé l'administration avant ou après les techniques de dégagement respiratoire : aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le VEMS (4 études) et la CVF (2 études).

Une étude a comparé l'administration de dornase alfa le matin versus le soir : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le VEMS et la CVF.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2009 au 31/07/2014). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

¹ Konstan MW, et al. Clinical Use of Dornase Alfa Is Associated With a Slower Rate of FEV1 Decline in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46:545–553.

² Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis (Review). 2011 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Automne 2014), PULMOZYME n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

► 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 minimale 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. 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.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 février 2011, la place de PULMOZYME dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 16/02/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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.
- ▶ 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.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention. 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. L'intérêt de la prescription de PULMOZYME devra donc être apprécié pour chaque patient et réévalué tous les 6 mois.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
 - ▶ 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'impact de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PULMOZYME reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.