

AVIS DE LA COMMISSION

24 novembre 2004

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

Boîte de 6
(CIP 364 674.8)

Laboratoires ROCHE

Dornase alfa

Liste I

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

Date de l'AMM : 10 mars 1994 modifiée les 27 mars 2000, 16 juin 2003, 5 mars 2004 et 21 juillet 2004 (sortie de réserve hospitalière).

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dornase alfa

1.2. Originalité

La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique, similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire. In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

1.3. Indication

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.

1.4. 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. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

R :	Système respiratoire
05 :	Médicaments du rhume et de la toux
C :	Expectorants, saufs association aux antitussifs
B :	Mucolytiques
13 :	Dornase alfa

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

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

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier présenté par la firme comprend 7 études dont 3 à court terme, 3 à long terme et les données du Registre Epidémiologique Européen.

3.1.1 Etudes à court terme

NB : Les trois études présentées avaient précédemment été évaluées par la Commission de la Transparence lors de la demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

Deux études contrôlées, en double aveugle contre placebo ont évalué la fonction respiratoire par les variations du VEMS et de la Capacité vitale forcée (CVF) chez 181 et 71 patients traités par dornase alfa ou placebo, après 10 jours de traitement.

Les patients, âgés de plus de 8 ans, avaient un test de la sueur 60 mmol/l et une CVF 40% de la valeur théorique.

A l'inclusion, dans la première étude, le VEMS était en moyenne de 58,6% de la valeur attendue dans le bras placebo versus 62,9% de la valeur attendue dans le bras dornase alfa 2,5 mg. La CVF était de 78,1% de la valeur attendue dans le bras placebo et de 80,5% de la valeur attendue dans le bras dornase alfa 2,5 mg.

Dans la seconde étude, à l'inclusion, le VEMS était en moyenne de 48,0 +/- 3,5% de la valeur attendue dans le bras placebo versus 45,7 +/- 3,0% de la valeur attendue dans le bras dornase alfa 2,5 mg

Dans les deux études, à 10 jours de traitement, le VEMS a été amélioré de + 13,8% +/- 2,0% et de + 13,3% +/- 2,5% par rapport à la valeur initiale dans le bras dornase alfa. Cette amélioration a été significativement plus importante que dans le bras placebo.

A 10 jours de traitement, la CVF a été améliorée entre 7,2% et 11,8% par rapport à la valeur initiale dans le bras dornase alfa. Cette amélioration n'a été significative par rapport aux données des bras placebo que dans une seule étude.

L'étude Z0342g/Z0344g de phase III, contrôlée, en double aveugle, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer les variations du VEMS, de la CVF et les taux d'infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie parentérale chez 968 patients répartis en trois bras : dornase alfa 2,5 mg x 1/j ou 2,5 mg x2/j ou un placebo.

Les patients âgés de 5 ans avaient un test de la sueur 60 mmol/l et une CVF 40% de la valeur théorique.

La durée de traitement a été de 24 semaines en double aveugle puis de 24 semaines en ouvert (n=934).

A l'inclusion, le VEMS des patients inclus était de 60,7% de la valeur attendue et la CVF de 77,9% de la valeur attendue.

A 24 semaines de traitement, l'administration de dornase alfa 2,5 mg x 1/j a entraîné une augmentation moyenne du VEMS de 5,8% +/- 0,7% pour une administration journalière unique et de 5,6% +/- 0,7% lors d'une prise bi-quotidienne. Dans le bras placebo, le VEMS était le même qu'à l'état initial.

La CVF a été améliorée de 3,8% +/- 0,6% dans le bras Dornase alfa 2,5 mg 1x/j et de 3,0 +/- 0,6% dans le bras dornase alfa 2,5 mg 2x/j. Ces améliorations ont été significatives par rapport aux résultats obtenus dans le bras placebo.

L'analyse des taux de patients sans infection respiratoire ayant nécessité une antibiothérapie parentérale à 24 semaines n'a pas montré de différence significative entre les deux bras.

L'administration d'antibiotique par voie parentérale et le nombre de journées d'antibiothérapie par voie parentérale ont diminué significativement dans le bras Dornase alfa 2,5mg 1xj par rapport au bras placebo.

3.1.2 Etudes à long terme

L'étude Z0507g de cohorte, multicentrique, correspondait à la prolongation en ouvert des études de phase I, II et III chez 1814 patients de 5 ans et plus traités par la Dornase alfa 2,5 mg 1xj.

966 patients ont été issus des études de phase I et II et 848 patients issus de l'étude de phase III. L'exposition la plus longue a été de 14,4 mois.

Les critères évalués ont été l'évolution du VEMS et les exacerbations respiratoires.

L'exacerbation respiratoire était définie par une aggravation de l'état du patient avec 4 critères positifs sur une liste de 12 (toux augmentée, dyspnée augmentée, changement dans

la production des crachats, fièvre, anorexie ou perte de poids ...) et nécessitant une mise sous antibiothérapie parentérale.

Le VEMS de la population incluse était en moyenne de 50,9 +/- 0,62% de la valeur attendue et la CVF était de 68,5% de la valeur attendue.

Evolution du VEMS au cours de la période de suivi (% de la valeur attendue)

	Visites					
	0	85 j	169 j	253 j	337 j	421 j
n	1741	1333	1174	1018	582	83
Evolution du VEMS (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale		-0,1% (+/-0,56)	- 2,1% (+/-0,58)	-3,7% (+/-0,67)	-2,4% (+/-0,85)	-1,8% (+/-2,2)

A 421 jours de traitement, il a été observé une diminution de 1,8% du VEMS (83 patients) avec des fluctuations en fonction des dates d'observation.

Après deux ans de traitement, 51% des patients sous dornase alfa n'avaient pas présenté d'exacerbation.

Quan, 2001 - PEIT (« Pulmozyme early intervention trial ») : étude contrôlée, en double aveugle, multicentrique, qui a évalué la variation du VEMS (critère principal), les variations de la CVF, de la DEM₂₅₋₇₅ et du poids des patients ainsi que le risque d'exacerbations infectieuses (critères secondaires) chez des patients traités par dornase alfa 2,5 mg x 1/j ou un placebo pendant 96 semaines .

474 patients ont été inclus, âgés de 6 à 10 ans, avec une CVF 85% de la valeur théorique.

L'exacerbation était définie comme un symptôme respiratoire nécessitant un traitement antibiotique par voie parentérale.

Sur les 474 patients randomisés (dornase alpha : 239, placebo : 265), les données de suivi ont été disponibles pour 472 patients (population analysée en intention de traiter).

A l'inclusion, le VEMS était en moyenne de 96% +/- 15% de la valeur attendue dans le bras dornase alfa et de 95% +/- 16% de la valeur attendue dans le bras placebo. La CVF était de 103% +/- 12% de la valeur attendue dans le bras dornase alfa et de 102 +/-12% de la valeur attendue dans le bras placebo.

Résultats :

410 patients (87% des patients traités) ont poursuivi leur traitement pendant les 96 semaines de l'étude (206 dans le bras dornase alfa, 204 dans le bras placebo).

Evolution de la fonction pulmonaire à 96 semaines – analyses spirométriques

Critères de jugement	Dornase alfa 2,5 mg (n=236)	Placebo (n=234)	Différence (Dornase alfa - placebo)
Evolution du VEMS (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale	+ 0,04 +/- 0,8%	- 3,2 +/- 0,8%	S
Evolution du DEM ₂₅₋₇₅	+ 3,8 +/- 1,6%	- 4,1 +/- 1,7%	S
Evolution de la CVF (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale	- 2,2 +/- 0,7 %	- 2,9 +/- 0,7 %	NS

DEM₂₅₋₇₅ : débit expiratoire maximal moyen entre 25 et 75% de la capacité vitale, S : significatif, NS : non significatif

L'administration de dornase alfa a réduit le risque d'exacerbation de 34% (risque relatif = 0,66, intervalle de confiance à 95% : 0,44-1,00, p=0,048).

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes pour les prescriptions d'antibiotiques ou inhalés, de bronchodilatateurs inhalés ou de corticoïdes inhalés.

Le poids, exprimé en percentile en fonction de l'âge, a diminué dans les deux bras, sans différence significative à 96 semaines entre le bras traité par dornase alfa et le bras traité par placebo. La diminution observée à 96 semaines a été de -3,7 +/- 0,8 % dans le bras dornase alfa et de -3,5 +/- 0,8% dans le bras placebo.

L'apparition de rash a été plus fréquente dans le bras dornase alfa (14 patients, 5,9%) que dans le bras placebo (3 patients, 1,3%). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux bras pour les autres effets indésirables rapportés (altération de la voix, pharyngite, laryngite, conjonctivite, douleur thoracique).

5 patients ont arrêté leur traitement pour effet indésirable : quatre dans le bras dornase alfa (urticaire : 1, exacerbation respiratoire : 3) et un dans le bras placebo (pharyngite, altération de la voix).

PI Shah et al, 2001 : Une cohorte de patients traités par dornase alfa a été appariée avec un groupe contrôlé de patients non traités par dornase alfa.

Les patients âgés de plus de 16 ans avaient un test de la sueur > 70 mmol/L et une CVF $< 40\%$ de la valeur théorique.

L'ensemble des patients traités par dornase alfa étaient issus d'un même hôpital, les patients témoins étaient suivis dans deux autres hôpitaux.

L'appariement a été réalisé en fonction du VEMS (5% d'écart au maximum), de l'âge et du sexe des patients.

L'exacerbation était définie comme une colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* nécessitant un traitement antibiotique par voie intraveineuse.

Une période de prétraitement de 2 ans a été respectée afin d'évaluer les différences entre les deux populations.

La durée du suivi a été de 4 ans.

38 patients traités par dornase alfa ont été appariés avec 38 patients non traités par dornase alfa.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux bras en ce qui concerne les arrêts de traitement.

Les critères d'évaluation ont été l'évolution du VEMS par rapport à la valeur initiale, le nombre d'épisodes infectieux par patient x année et le nombre de jours de traitement antibiotique IV par patient x année.

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 26 ans dans le bras dornase alfa et de 24 ans dans le bras contrôle, le VEMS était de 41% [17-61] de la valeur attendue dans le bras dornase alfa et de 44% [18-74] de la valeur attendue dans le bras contrôle. L'index de masse corporelle était de 19,6 [15,3-23] dans le bras dornase alfa contre 20,5 [16,7-24,9] dans le bras contrôle.

Résultats :

Evolution du VEMS à 4 ans

Critère de jugement	Dornase alfa (n=20)	Bras contrôle (n=19)	Différence (Dornase alfa - placebo)
Evolution du VEMS (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale	- 0,75 [-1,87 ; 0,36] %	- 2,19 [-3,32 ; -1,06] %	NS

NS : non significatif

Nombre d' épisodes infectieux par patient x année survenus durant les 4 ans de traitement

Critères de jugement	Dornase alfa (n=20)	Bras contrôle (n=19)	Différence (Dornase alfa - placebo)
Nombre d'épisodes infectieux par patient x année	1,25 [0,63 ; 3,0]	3,1 [1,25 ; 4,25]	S
Nombre de jours de traitement antibiotique IV par patient x année (j)	16,25 [8,5 ; 44,0]	43,75 [17,5 ; 60,0]	S

S : significatif

Au terme des 2 ans de pré-traitement, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux bras pour le nombre d'exacerbations infectieuses par patient année et le nombre de jours de traitement antibiotique par patient année. L'interprétation des données issues de la période de pré-traitement est cependant limitée en raison d'un potentiel biais de pré-sélection.

L'évolution des poids des patients n'est pas connue.

Registre épidémiologique Européen (janvier 1994 – novembre 1998)

Il s'agissait d'un registre destiné à suivre les patients atteints de mucoviscidose en Europe, quel que soit le traitement reçu.

13 684 patients atteints de mucoviscidose ont été suivis pendant une durée moyenne de 2,3 ans.

Les critères évalués ont été l'évolution du VEMS, du débit expiratoire maximal moyen entre 25 et 75% de la capacité vitale, l'évolution des exacerbations infectieuses entre les deux années et les variations du poids des patients.

Pour l'analyse de chacun de ces critères, les patients du groupe traité par dornase alfa étaient en moyenne plus âgés et présentaient une fonction pulmonaire plus dégradée que ceux du groupe non traité par dornase alfa.

2 023 patients ont été éligibles pour l'analyse de l'évolution du VEMS, 374 dans le groupe de patients traités par dornase alpha et 1 649 dans le groupe de patients non traités par dornase alfa.

Evolution du VEMS (% de la valeur prédite) à 1 an et 2 ans

Critères de jugement	Traités par dornase alpha (n=374)	Non traités par dornase alpha (n=1 649)	Différence (IC 95%) (Dornase alfa - placebo)
Evolution du VEMS à 1 an (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale	2,5 %	-1,1 %	S
Evolution du VEMS à 2 ans (% de la valeur attendue) par rapport à la valeur initiale	0,3 %	-2,3 %	S

S : significatif

A un an et à 2 ans, la dégradation du VEMS a été significativement moindre chez les patients ayant reçu de la dornase alfa.

Selon les données du registre, les enfants âgés de 6 à 13 ans semblent être ceux qui ont le plus bénéficié de ce traitement (évolution du VEMS à 1 an de +3,6% dans le bras traité versus -1,3% dans le bras non traité, évolution du VEMS à 2 ans de +2,7% dans le bras traité versus -1,7% dans le bras non traité).

994 patients ont été éligibles pour l'analyse du DEM₂₅₋₇₅ 193 dans le groupe des patients traités par dornase alfa et 801 dans le groupe des patients non traités par dornase alfa.

Evolution du DEM₂₅₋₇₅ (% de la valeur prédite) à 1 an et 2 ans

Critères de jugement	Traités par dornase alpha (n=193)	Non traités par dornase alpha (n=801)	Différence (Dornase alfa - placebo)
Evolution du DEM ₂₅₋₇₅ (%) à 1 an	+3,8 %	-1,3%	S
Evolution du DEM ₂₅₋₇₅ (%) à 2 ans	0,0 %	-1,9%	NS

DEM₂₅₋₇₅ : débit expiratoire maximal moyen entre 25 et 75% de la capacité vitale, S : significatif, NS : non significatif

A un an, la dégradation du DEM₂₅₋₇₅ a été moindre chez les patients traités par dornase alfa. Cette différence ne s'est pas maintenue à 2 ans.

4 299 patients ont été éligibles pour l'analyse de l'évolution du nombre d'exacerbations infectieuses par an, 493 dans le bras traité et 3 806 dans le bras non traité.

Evolution du nombre d'exacerbations infectieuses entre les deux années

Critères de jugement	Traités (n=493)	Non traités (n=3 806)	Différence (IC 95%) (Dornase alfa - placebo)
Evolution des exacerbations infectieuses entre les deux années de suivi (%)	-19%	+6%	S

S : significatif

Lors de la seconde année de traitement, le nombre d'exacerbations a été moindre, par rapport à la première année, chez les patients traités par dornase alfa, que chez les patients non traités.

La différence la plus marquée entre patients traités ou non par dornase alfa a été observée chez les enfants de 6 à 13 ans.

L'analyse du poids exprimé en percentile en fonction de l'âge (2749 patients éligibles, 464 dans le bras traité) n'a pas montré pas de différence significative à deux ans entre les deux bras.

3.1.3 Conclusion

Les données des études à 10 jours et 24 semaines ont montré une amélioration modeste du VEMS et de la CVF sous Dornase alfa 2,5 mg par rapport au placebo ainsi qu'une diminution du volume d'antibiotiques administrés par voie parentérale et du nombre de journées d'antibiothérapie par voie parentérale.

A long terme, l'étude PEIT a montré que l'utilisation de la dornase alfa chez l'enfant de 6 à 10 ans avec une fonction respiratoire peu dégradée permet de limiter la dégradation du VEMS et du DEM₂₅₋₇₅ au cours du temps.

Le traitement par Dornase alfa à 96 semaines n'a pas entraîné d'amélioration de la CVF par rapport au placebo.

La prise de Dornase alfa a entraîné une réduction du risque d'exacerbation nécessitant la mise sous traitement antibiotique intraveineux de 34% à 96 semaines par rapport au placebo.

D'après les données fournies, le traitement par dornase alfa n'a pas réduit la perte de poids et n'a pas montré d'impact sur la mortalité.

Selon les données des études et de l'utilisation de la dornase alfa, le bénéfice de PULMOZYME est établi dans les indications de l'AMM. Il est associé à une amélioration modeste de la fonction respiratoire à court terme et une moindre dégradation de la fonction respiratoire à plus long terme. Une diminution des exacerbations respiratoires est observée chez les patients traités par dornase alfa, cet effet est cependant modeste.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables attribués à Pulmozyme sont rares (<1/1 000). Dans la majorité des cas, ils sont modérés et transitoires et ne nécessitent pas de modification de posologie (RCP). Les effets indésirables observés sont les suivants : douleur thoracique, fièvre, conjonctivite, dyspepsie, modification de la voix (enrouement) pharyngite, dyspnée, laryngite, rhinite, diminution des fonctions respiratoires, rash et urticaire.

Une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation de l'expectoration peuvent survenir en début de traitement. Des anti-corps anti-dornase alfa sont apparus chez moins de 5% des patients sans conséquence sur les épreuves fonctionnelles respiratoires.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

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.

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.

4.2. 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2}

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 de la fonction respiratoire et une diminution 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 un arrêt de prescription.

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.

4.4. Population cible

La prévalence de la mucoviscidose peut être estimée à partir de plusieurs sources:

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

2 Odent S. Mucoviscidose. Encyclopédie Orphanet. Septembre 1998.
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-muco.pdf>

En 2001, 249 patients ont obtenu une exonération du ticket modérateur par le régime général pour cause de mucoviscidose (données d'incidence).

L'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) a recensé, en 2000, 3388 patients atteints de mucoviscidose dont 176 nouveaux patients diagnostiqués dans l'année.

Les données de l'ONM ne sont pas exhaustives et le taux de couverture de l'ONM n'est pas connu. Afin d'évaluer le nombre total de patients atteints de mucoviscidose, une modélisation a été réalisée par l'ONM sur les données de l'année 2000.

Les hypothèses suivantes ont été retenues par l'ONM pour l'extrapolation des données du registre à la France : un taux d'incidence de la mucoviscidose de 1 pour 4 600 naissances, un nombre annuel de naissance de 780 000 et une population stable par rapport à la table de mortalité 1998-2000 (INED).

Selon cette extrapolation, le nombre de patients atteints de mucoviscidose en France serait d'environ 6 300 dont 5 500 patients de plus de 5 ans.

En raison des incertitudes sur le taux d'incidence de la mucoviscidose à la naissance, et du taux de couverture de l'ONM, la fourchette de 5000 à 6800 patients atteints de mucoviscidose et de plus de 5 ans est retenue.

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer directement la proportion de patients ayant une CVF $\geq 40\%$. Sachant que, selon l'analyse réalisée par l'ONM en 2000, environ 20% des patients atteints de mucoviscidose auraient une fonction pulmonaire très dégradée (VEMS < 40% de la valeur attendue), on peut estimer que la proportion de patients ayant une CVF $\geq 40\%$ est au moins de 80% des patients atteints de mucoviscidose.

La population relevant de l'indication de PULMOZYME est donc comprise entre 4000 et 5400 patients.

La réponse à la dornase alfa étant variable d'un patient à l'autre, il a été évalué qu'un tiers des patients tire un bénéfice d'un traitement par PULMOZYME et poursuivra le traitement.

Entre 1300 et 2700 patients tireraient donc un bénéfice d'un traitement par PULMOZYME.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Le conditionnement de PULMOZYME 2500U / 2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en boîte de 6 ampoules est mal adapté à un traitement chronique.

En conséquence, la Commission demande que PULMOZYME 2500U / 2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en boîte de 30 ampoules fasse l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables en complément du conditionnement en boîte de 6 ampoules.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Taux de remboursement : 65%

Remarques de la Commission de la Transparence :

Il doit être rappelé que PULMOZYME doit être utilisé avec un système nébuliseur / compresseur pneumatique adapté. (cf RCP PULMOZYME)