

**COMMISSION NATIONALE D’ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 décembre 2012

CONCLUSIONS

EFLOW RAPID avec générateur EBASE, système de nébulisation pour aérosolthérapie

Demandeur : PARI PHARMA Gmbh (Allemagne)

Fabricant : PARI PHARMA Gmbh (France)

Référence produit : Un seul modèle disponible

Indications retenues :	Traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> – l’intérêt thérapeutique d’EFLOW RAPID avec générateur EBASE selon les médicaments destinés à être nébulisés – l’intérêt de santé publique compte tenu de la gravité de la maladie
Comparateur retenu :	Système de nébulisation EFLOW RAPID (couplé à l’ancienne version de générateur)
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

<p>Données analysées :</p> <p>Eléments conditionnant le SA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : 	<p>Le système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE se distingue de l'ancienne version EFLOW RAPID déjà inscrite sur la LPPR par la présence d'un nouveau générateur EBASE avec écran de pilotage à cristaux liquides.</p> <p>-Les performances techniques du système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE ont été établies selon la méthode d'essai décrite dans la norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation et comparées à la version antérieure d'EFLOW RAPID (avec ancienne version de générateur).</p> <p>-L'avis de la commission du 20 avril 2010 relatif à EFLOW RAPID (avec ancienne version de générateur).</p> <p>-Aucune donnée clinique spécifique de cette nouvelle génération n'a été fournie.</p> <p>Conformément aux conditions de prises en charge définies à la LPPR pour ce type de système de nébulisation.</p> <p>La mise à disposition de piles rechargeables et de chargeur dans le conditionnement est demandée par la Commission.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Modalités de prescription et d'utilisation : 	<p>Le tamis de nébulisation doit être renouvelé tous les 3 mois.</p>
<p>Conditions du renouvellement :</p>	<p>Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Au maximum 6 000 patients/an</p>

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription par nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Référence produit : Un seul modèle disponible

01.2 CONDITIONNEMENT

Le système de nébulisation EFLOW RAPID/EBASE contient :

- le nouveau générateur EBASE,
- le nébuliseur à tamis,
- le câble de 1,25 m assurant la liaison entre le générateur et le nébuliseur,
- le bloc d'alimentation international,
- le sac de transport et la pochette du nébuliseur,
- le dispositif EASYCARE d'aide au nettoyage du tamis.

Par rapport au conditionnement d'EFLOW RAPID avec ancienne version de générateur, le demandeur souhaite retirer le chargeur de piles et les piles rechargeables jusqu'ici fournies avec l'appareil.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie ».

L'utilisation d'EFLOW RAPID avec générateur EBASE n'est pas recommandée chez les enfants de moins de deux ans, étant donné l'importance du débit d'aérosol produit.

01.4 COMPARETEUR REVENDIQUE

Autres systèmes de nébulisation disponibles sur le marché

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les systèmes de nébulisation sont actuellement pris en charge au travers de différents forfaits de location proposés par l'intermédiaire d'un prestataire de services, à l'exception des consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation qui sont à patient unique.

Si la location est décrite de manière générique, les couples générateurs-nébuliseurs pris en compte dans ces forfaits sont inscrits sous nom de marque.

La Commission avait proposé par avis du 10/01/2007¹, leur inscription sous description générique. Cet avis définissait les indications, les spécifications techniques, les conditions de prescription et d'utilisation ainsi que le contenu de la prestation.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. Commission du 10 janvier 2007. « Systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie ». www.has-sante.fr

- Le 29 septembre 2004, la Commission a donné un avis favorable à l'inscription par nom de marque du système de nébulisation EFLOW (version antérieure d'EFLOW RAPID) sur la LPPR avec une ASR de niveau IV (mineure) par rapport aux autres systèmes de nébulisation, liée à sa rapidité de nébulisation. EFLOW a été inscrit au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR par arrêté² du 11 février 2005 publié au JO du 23 février 2005.

- En 2011, suite à l'avis de la commission du 20 avril 2010, ce système « EFLOW » a été radié et remplacé par EFLOW RAPID (avec ancienne version de générateur) sur la LPPR.

La commission avait octroyé un avis favorable à l'inscription par nom de marque du système « EFLOW RAPID » sur la LPPR avec une ASA de niveau IV (mineure) par rapport aux systèmes de nébulisation pneumatiques, compte tenu de sa rapidité de nébulisation. EFLOW RAPID a été inscrit au chapitre 1er du titre 1er de la LPPR par arrêté³ du 8 février 2011 publié au JO du 15 février 2011.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1 MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par TÜV SÜD product service (0123), Allemagne

03.2 DESCRIPTION

Le système de nébulisation est composé du générateur de courant et du nébuliseur à tamis connecté directement ou à l'aide d'un câble de 1,25 m. Le dispositif fonctionne par vibrations du tamis au contact du liquide à nébuliser. Le tamis en acier inoxydable est percé d'environ 3000 trous (diamètre individuel 4 µm). Il est entouré par un circuit piézoélectrique circulaire. Quand le courant électrique est transmis par le générateur de courant au circuit piézoélectrique circulaire, celui-ci se dilate et se contracte entraînant des mouvements ultra-rapides du tamis (117 kHz) d'avant en arrière de quelques µm sur le liquide créant ainsi "un effet micropompe" qui projette la solution médicamenteuse à travers les trous produisant ainsi un aérosol calibré.

Le système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE se distingue de l'ancienne version EFLOW RAPID par la présence d'un nouveau générateur EBASE avec écran de pilotage à cristaux liquides.

Le pilotage de l'appareil se fait grâce à cet écran dont est doté le générateur EBASE.

Il permet de renseigner l'utilisateur sur :

- le mode de fonctionnement du dispositif sur secteur ou sur piles
- le niveau de charge des piles (100% - 50% - épuisées)
- le contrôle des connexions entre nébuliseur et générateur
- le niveau du réservoir de médicament (vide ou non)
- si la séance est interrompue (indique qu'il faut relancer l'appareil)

² Arrêté du 11/02/2005 relatif à l'inscription de EFLOW de la société PARI au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/02/2005. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

³ Arrêté du 08/02/2011 relatif à l'inscription de EFLOW RAPID de la société PARI au chapitre 1er du titre 1er de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/02/2011. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

Caractéristiques techniques	
Dimensions du nébuliseur (L x H x T)	5 cm x 6,3 cm x 14,5 cm
Dimensions du générateur	diamètre 12 cm x hauteur 7 cm
Poids du générateur	180 grammes (300 grammes avec 4 piles AA)
Poids du nébuliseur	60 grammes
Volume minimal de la cuve	2 ml
Volume maximal de la cuve	6 ml

03.4 FONCTIONS ASSUREES

Transformation d'une solution ou d'une suspension en aérosol.

03.5 ACTES ET PRESTATIONS ASSOCIEES

EFLOW RAPID est destiné à être utilisé par le patient à son domicile, après prescription médicale.

Le générateur de nébulisation est proposé à la location via un prestataire de services et distributeur de matériels (PSDM). Les consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation sont à patient unique.

Le patient et/ou sa famille doit être formé à la bonne utilisation du matériel par l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose (CRCM) et/ou par le prestataire de service.

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / RISQUES LIES A L'UTILISATION

Un système de nébulisation est un dispositif médical comprenant toutes les parties nécessaires à la conversion d'un liquide en aérosol et à le rendre propre à l'inhalation. Les systèmes de nébulisation sont des dispositifs médicaux destinés à administrer des produits dans les voies aériennes. Ces produits sont des médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette voie d'administration.

L'efficacité du traitement est celle du médicament. Le système de nébulisation doit permettre d'obtenir des particules de taille suffisamment réduite pour atteindre la cible voulue. On considère que les particules ayant⁴ :

- un diamètre > 5µm se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures (ORL) ;
- un diamètre compris entre 2 et 6 µm se déposent principalement au niveau trachéo-bronchique (bronchique) ;
- un diamètre compris entre 0,5 et 3 µm se déposent principalement dans les alvéoles (pulmonaire).

La norme NF EN 13544-1⁴ relative aux systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002) décrit, notamment, la méthode d'essai pour le débit d'aérosol produit et le calibrage des particules.

⁴ Norme NF EN 13544-1- Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002)

04.1.1.1 RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 20/04/2012, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport aux systèmes de nébulisation pneumatiques, compte tenu de sa rapidité de nébulisation.

Les performances techniques du système de nébulisation EFLOW RAPID ont été établies selon la méthode normative.

Elles étaient décrites comme suit :

Volume d'aérosol produit	Débit d'aérosol produit	Pourcentage de gouttelettes <5µm	MMAD*
0.8 ml	0.33 ml/min	65%	4.1 µm

*diamètre aérodynamique de masse médian

Le système de nébulisation EFLOW RAPID proposé permettait d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondaient aux recommandations pour le traitement de la mucoviscidose site d'action bronchique.

Au vu des caractéristiques techniques et de la fonction des systèmes de nébulisation, le rapport performances/risques du système de nébulisation EFLOW RAPID était favorable pour l'administration de médicaments par aérosolthérapie dans le traitement de la mucoviscidose.

04.1.1.3 NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Un poster concernant des données *in vitro* n'a pas été retenu, et aucune donnée clinique spécifique d'EFLOW RAPID avec générateur EBASE n'a été fournie. Des données non spécifiques déjà prises en compte dans l'avis de la Commission du 20 avril 2012 relatif à EFLOW RAPID précédemment cité ont été fournies.

La norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002) décrit, notamment, la méthode d'essai pour le débit d'aérosol produit et le calibrage des particules⁵.

Les performances techniques du système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur «EBASE » établies selon la méthode normative et comparées à celles du système de nébulisation « EFLOW RAPID », composé du nébuliseur et de l'ancienne version de générateur sont similaires. Elles sont décrites comme suit :

Performances selon les critères de la norme NF EN 13544-1 / annexe CC*		
	EFLOW RAPID	EBASE
Débit d'aérosol	0,44 ± 0,07 ml/minute	0,39 ± 0,01 ml/minute
Quantité d'aérosol produite	0,90 ± 0,1 ml	0,95 ± 0,05 ml
Diamètre aérodynamique médian massique	5.45 ± 0,05 µm	5.50 ± 0,1 µm
% de particules de diamètre < 5 µm	45 ± 0.5%	43 ± 2%

*mesures faites avec 3 ml de fluorure de sodium à 2.5% (granulométrie) ou 1% (volume et débit) et les paramètres respiratoires suivants : fréquence 15, VT 500ml, inspiration = expiration

⁵ Norme NF EN 13544-1. « Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants » (février 2002)

Les performances décrites ci-dessus ont été obtenues avec un générateur d'aérosol rempli de 3 ml de fluorure de sodium à 2.5% pour les mesures de granulométrie, et de 3 ml de fluorure de sodium à 1% pour la mesure du volume et du débit d'aérosol produit au lieu de 2 ml de fluorure de sodium comme préconisé dans la norme. Le volume minimum de la cuve du nébuliseur est de 2 ml.

Le fabricant justifie le choix de ce volume de 3 ml par une trop grande rapidité de nébulisation du dispositif et la nécessité d'un volume augmenté de 1 ml pour réaliser des tests fiables et reproductibles.

Le système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE permet d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondent aux recommandations pour le traitement de la mucoviscidose (site d'action bronchique).

Au vu des caractéristiques techniques et de la fonction des systèmes de nébulisation, le rapport performances/risques du système de nébulisation EFLOW RAPID est favorable pour l'administration de médicaments par aérosolthérapie dans le traitement de la mucoviscidose.

04.1.1.4 EVENEMENTS INDESIRABLES

Aucun incident de matériovigilance avec le système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE n'a été rapporté selon le demandeur.

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à EFLOW RAPID avec générateur EBASE.

04.1.2 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le système de nébulisation sert de vecteur à l'administration d'un produit. Son service attendu est conforme au service attendu du médicament ou produit à administrer.

La voie inhalée à laquelle font appel les systèmes de nébulisation peut être obtenue par différents modes :

- les aérosols-doseurs pressurisés
- les aérosols-doseurs auto déclenchés
- les inhalateurs de poudre sèche
- les chambres d'inhalation
- les systèmes de nébulisation parmi lesquels on distingue les générateurs pneumatiques, les générateurs ultrasoniques et les systèmes à tamis vibrant.

Les bonnes pratiques de nébulisation indiquent que le choix du système de nébulisation sera fonction :

- des recommandations existantes concernant la forme galénique à nébuliser,
- de l'indication médicale,
- du volume à nébuliser,
- du patient et de sa capacité d'adaptation au système de nébulisation.

Les systèmes de nébulisation, les inhalateurs de poudre sèche et les chambres d'inhalation seront notamment utilisés lorsque la coordination main-poumon est impossible.

La place de cette voie d'administration est différente selon les pathologies considérées.

Le système de nébulisation EFLOW RAPID avec générateur EBASE, de par les caractéristiques granulométriques de l'aérosol produit, est destiné à l'administration de médicaments dans le traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose.

Les médicaments actuellement nébulisés sont des antibiotiques et des muco-modificateurs pour lesquels l'aérosolthérapie est actuellement la seule technique d'administration de la voie inhalée.

Au vu des données, la Commission estime qu'EFLOW RAPID avec générateur EBASE a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie. Cet intérêt est sous-tendu à l'efficacité du médicament à administrer.

04.2 INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1 GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les affections concernées par l'utilisation d'un système de nébulisation sont des pathologies graves, pouvant engager le pronostic vital, et se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à 6 000 patients recensés selon le livre blanc de la mucoviscidose 2010.

04.2.3 IMPACT

EFLOW RAPID avec générateur EBASE répond à un besoin déjà couvert.

EFLOW RAPID avec générateur EBASE a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrée chez les patients atteints de mucoviscidose.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : traitement de la mucoviscidose par aérosolthérapie.

05 *ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU*

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Conformément aux conditions de prises en charge définies à la LPPR pour ce type de système de nébulisation.

La commission demande à ce que les piles rechargeables et le chargeur de piles soient mis à la disposition du patient dans le conditionnement.

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Telles que définies dans l'avis du 10/01/2007.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR RETENU

Compte tenu de l'absence d'étude spécifique à EFLOW RAPID avec générateur EBASE et de comparaison aux autres systèmes de nébulisation, le comparateur choisi par la CNEDiMITS est le dispositif EFLOW RAPID (couplé à l'ancienne version de générateur) déjà inscrit sur la LPPR.

06.2 NIVEAU D'ASA

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport au dispositif EFLOW RAPID (couplé à l'ancienne version de générateur).

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Le nombre de patients recensés atteints de mucoviscidose en France en 2010 est d'environ 6 000. Le nombre de patients en France en 2010 sous aérosolthérapie est d'environ 4 500 (livre blanc de la mucoviscidose 2010).

Sur les données épidémiologiques disponibles pour les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose, la population cible des systèmes de nébulisation serait au maximum de 6 000 patients en France.