



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION
13 juillet 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	STRATOS PRO / SIDESTREAM , système de nébulisation pour aérosolthérapie
Modèles et références retenus :	La demande concerne le couple composé du compresseur STRATOS PRO et du nébuliseur SIDESTREAM
Fabricant :	MEDEL S.p.A. (Italie)
Demandeur :	INVACARE POIRIER S.A.S. (France)
Données disponibles :	Les performances techniques du système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM ont été contrôlées selon la méthode normative.
Service attendu (SA) :	Suffisant , en raison de l'intérêt thérapeutique des médicaments destinés à être nébulisés
Indications :	Administration de médicaments ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration et, le cas échéant, selon les conditions de prescription du médicament définies par l'autorisation de mise sur le marché. Les indications actuellement concernées sont les suivantes : - traitement symptomatique des asthmes aigus graves ; - poussées aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive ; - traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant ; - traitement au long cours des infections chroniques à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose ; - traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose ; - traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ; - prévention des infections pulmonaires à <i>Pneumocystis carinii</i>
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Les documents d'information doivent être mis en conformité avec les exigences définies dans l'avis du 10 janvier 2007
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Telles que définies dans l'avis du 10 janvier 2007
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres systèmes de nébulisation
Type d'inscription :	Description générique selon l'avis relatif aux systèmes de nébulisation du 10 janvier 2007
Durée d'inscription :	Assujettie à celle de la description générique proposée par avis du 10 janvier 2007
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Pour les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose, asthme aigu grave et décompensation de BPCO et hypertension artérielle primitive, 60 000 patients au maximum en France (estimation ne prenant pas en compte la population pédiatrique traitée pour asthme persistant sévère pour laquelle aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population cible)

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ Modèles et références

La demande concerne le couple composé du compresseur STRATOS PRO et du nébuliseur SIDESTREAM.

■ Conditionnement : unitaire

■ Applications : La demande d'inscription concerne les indications suivantes : aérosolthérapie par nébulisation.

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 CEPP a proposé par avis du 10 janvier 2007¹, leur inscription sous description générique. Cet avis définit les indications, les spécifications techniques, les conditions de prescription et d'utilisation ainsi que le contenu de la prestation.

Par arrêté du 19 janvier 2009 (JO du 22 janvier 2009), le générateur STRATOS PRO est inscrit sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) dans le traitement de la mucoviscidose et des affections respiratoires avec un autre nébuliseur que celui faisant l'objet de la demande (MEDELJET PRO). La date de fin de prise en charge de cet autre système de nébulisation est le 15 janvier 2014.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par TÜV Product Service GmbH (n°123), Allemagne.

■ Description

Système de nébulisation pneumatique, constitué d'un ensemble générateur nébuliseur.

La préparation est nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé produit par le compresseur (effet Venturi) :

- l'air comprimé (O₂ ou air) passe par un fin orifice dénommé gicleur, ce qui crée une surpression localisée
- cette surpression crée une dépression autour d'elle permettant l'aspiration du liquide dans 2 canaux creusés dans le nébuliseur (effet Venturi).

Caractéristiques techniques du compresseur :

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

- Poids	1,7 kg
- Niveau sonore	58 dB(A)
- Mode de fonctionnement	continu
- Pression maximale du compresseur	230 kPa
- Débit de gaz moyen du compresseur	9,0 l/min

Caractéristiques techniques du nébuliseur :

- Capacité	2 à 10 ml
- Débit de nébulisation	0,07 ml/mn
- MMAD	2,4 µm
- Pression de fonctionnement	1,0 bars
- Volume résiduel	1,2 ml
Effet Venturi	

- **Fonctions assurées** : Transformation d'une solution ou d'une suspension en aérosol
- **Acte ou prestation associée** : Les générateurs de nébulisation sont actuellement proposés à la location, à l'exception des consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation qui sont à patient unique.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / risques liés à 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 peuvent être² :

- des médicaments ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette voie d'administration ;
- des produits reconnus efficaces par cette voie d'administration, que leur action soit principalement pharmacologique ou physique.

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 ayant³ :

- 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 13544-1³ 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

² B. Dautzenberg et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2000; 117 : 327-332

³ Norme NF EN 13544-1- Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002)

particules. Le compresseur n'étant pas réglable, la validation du couple STRATOS PRO / SIDESTREAM a été faite au débit et à la pression de fonctionnement du compresseur :

Résultats masse inhalable					
	Aérosol produit	Débit d'aérosol	Volume résiduel	Fraction inhalée	Temps de nébulisation
	(ml)	(ml / min)	(ml)	(%)	
Moyenne	0,33	0,07	1,2	17	4' 36''
Ecart type	0,01	0,01	0,0	0	0' 04''
Résultats granulométriques					
	MMAD*	0.5µm<%<3µm	2µm<%<6µm	%>5µm	
	(µm)				
Moyenne	2,4	55	39	23	
Ecart type	0,4	7	4	5	

*Diamètre aérodynamique de masse médian

Selon la norme NF EN 13544-1, les particules d'aérosol ayant un diamètre compris entre 2 et 6 µm se déposent au niveau trachéo-bronchique. Le compresseur STRATOS PRO connecté au nébulisation SIDESTREAM génère, à partir d'un volume de 2 ml de solution, un aérosol correspondant à 17% de la charge en 4 minutes et 36 secondes, soit un débit de 0,07ml/min. L'aérosol produit est caractérisé par un MMAD moyen de 2,4 µm avec 77% de particules ayant une taille inférieure à 5µm.

Ce système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM permet d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondent aux recommandations pour le traitement des affections pulmonaires.

Au vu des caractéristiques techniques et de la fonction des systèmes de nébulisation, le rapport performances/risques du système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM est favorable pour l'administration d'un médicament dans les indications faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 nébulisation² 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 STRATOS PRO / SIDESTREAM, de par les caractéristiques granulométriques de l'aérosol produit, est destiné à l'administration de médicaments dans les affections pneumologiques.

Les indications retenues par l'AMM des spécialités concernées par l'aérosolthérapie par nébulisation concernent la mucoviscidose, l'asthme, les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et la prévention des infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii*.

En pratique actuellement, l'administration de pentamidine (PENTACARINAT®) dans la prévention des infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii* est réalisée au cours de séances hospitalières. Cette dernière indication n'est qu'exceptionnellement concernée par la mise à disposition, à domicile, d'un système de nébulisation.

Ces indications correspondent à des situations très précises et restreintes.

- Dans le traitement de l'asthme persistant sévère de l'enfant, le budésonide est un traitement de première intention continu anti-inflammatoire. L'administration de ce médicament par voie nébulisée correspond aux situations cliniques suivantes⁴ :
 - l'enfant de moins de 5 ans ayant un asthme mal contrôlé par les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (les doses administrées sont alors de 0,25 mg à 1 mg / jour),
 - l'enfant au-dessus de 5 ans, uniquement si son état nécessite des doses importantes de corticoïdes inhalés pour un asthme sévère et s'il n'est pas capable d'utiliser les autres modes d'administration par voie inhalée (les doses administrées sont alors de 0,5 à 4 mg / jour).
- Dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose, la nébulisation occupe une place importante pour l'administration de médicaments. Les médicaments actuellement nébulisés sont des antibiotiques, muco-modificateurs et des broncho-dilatateurs pour lesquels l'aérosolthérapie est actuellement la seule technique d'administration de la voie inhalée.
- Dans l'asthme aigu grave et les décompensations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'administration d'un bronchodilatateur à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'administration d'une posologie élevée de produit par voie inhalée.
- Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire⁵, l'administration d'iloprost (VENTAVIS®) par un système de nébulisation peut être considérée comme une alternative au bosentan (TRACLEER®), notamment en cas de contre-indication ou en cas d'intolérance hépatique sous TRACLEER®. La durée du traitement par iloprost (VENTAVIS®) dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée. Il est à noter que le traitement par iloprost (VENTAVIS®) nécessitant le recours à une inhalation toutes les 3 ou 4 heures et donc la proximité d'un nébuliseur adapté, représente une modalité d'administration contraignante. Ces contraintes sont plus importantes que l'administration orale de bosentan (TRACLEER®), mais moins importantes que les perfusions d'époprosténol (FLOLAN®).

En conclusion, au vu des données fournies, le système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM a un intérêt thérapeutique comparable à celui des autres dispositifs correspondant à la description générique proposée pour les systèmes de nébulisation par avis du 10 janvier 2007. Cet intérêt est sous-tendu à l'efficacité du médicament à administrer.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence – décembre 1994 non modifié en 2001

⁵ Avis de la Commission de la Transparence – avril 2004

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Sur les pathologies concernées par la mise à disposition à domicile d'un système de nébulisation, les données épidémiologiques disponibles sont les suivantes :

- Concernant la mucoviscidose⁶, 5140 patients étaient suivis par les centres participant au registre français de la mucoviscidose en 2007. Cet effectif représenterait près de 90% de la population atteinte de mucoviscidose en France. Environ 6 000 personnes seraient atteintes de mucoviscidose en France.

L'incidence est de 1 / 4 600 naissances soit environ 200 nouveaux cas par an.

- Selon les données du Centre de Recherche d'Etude et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES 1998), en France, 3,5 millions de personnes souffrent d'une forme d'asthme, soit une prévalence de 5,8%

- D'après les données épidémiologiques françaises disponibles^{7,8,9}, environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas, soit chez environ 1.150.000 patients.

Selon les indications retenues par l'AMM, les systèmes de nébulisation ne devraient concerner qu'une faible proportion de ces patients.

2.3 Impact

Le système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le traitement des affections concernées la mise à disposition, à domicile, d'un système de nébulisation présente un intérêt pour la santé publique compte tenu de leur gravité.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service du système de STRATOS PRO / SIDESTREAM est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications pour lesquelles l'administration d'un médicament est reconnue.

⁶ Registre français de la mucoviscidose : Bilan des données 2007
http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/m/mucoviscidose.php[consulté le 6 juillet 2010]

⁷ Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Bami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. et al. Eur Respir J 2002; 20 : 806-812

⁸ Neukirch F, Perdrizet S. Chronic bronchitis. Development, prevention. Rev Mal Respir. 1988; 5 :331-346

⁹ SPLF – Actualisation des recommandations de la SPLF pour la prise en charge de la BPCO. Janvier 2003

Eléments conditionnant le Service Attendu

- **Spécifications techniques minimales** : Les documents d'information doivent être mis en conformité avec les exigences définies dans l'avis du 10 janvier 2007.
- **Modalités d'utilisation et de prescription** : Telles que définies dans l'avis du 10 janvier 2007
- **Conditionnement** : Sans objet

Amélioration du Service Attendu

En l'absence de données cliniques comparatives, la Commission s'est prononcée pour une Absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système de nébulisation STRATOS PRO / SIDESTREAM par rapport aux autres systèmes de nébulisation.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : Sans objet

Durée d'inscription proposée : Assujettie à celle de la description générique proposée par avis du 10 janvier 2007

Population cible

Les données épidémiologiques disponibles permettant d'estimer la population cible sont décrites en suivant :

- Mucoviscidose

Le nombre de patients atteints de mucoviscidose en France en 2004 est de 6 000 (livre blanc de la mucoviscidose 2005) dont 4 500 sont recensés par l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) et suivis dans les CRCM (Centres de Ressources et de compétences de la mucoviscidose).

L'incidence est de 1 / 4 600 naissances soit environ 200 nouveaux cas par an.

Sur les 4 500 patients recensés par l'observatoire national de la mucoviscidose (ONM) 2004, 75% des patients (soit 3 375) reçoivent des aérosols au long cours. L'ONM n'étant pas exhaustif, le nombre de patients atteints de mucoviscidose et relevant d'un traitement par aérosol peut être estimé à 4 500. Parmi ces patients, certains reçoivent 2 médicaments par cette voie d'administration (un antibiotique et un muco-modificateur) : 41% reçoivent des antibiotiques, 46% reçoivent de la rhDNase.

- Asthme aigu grave et poussées aiguës de BPCO¹⁰

Le plus souvent, dans les situations d'urgence, le médecin qui doit disposer d'un nébuliseur fournit la spécialité acquise dans le cadre de sa trousse d'urgence. Une très faible proportion de ces patients devrait donc être concernée par la prescription d'un système de nébulisation, pour

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence – juin 2005

laquelle la situation d'urgence doit être anticipée. Il s'agit notamment des patients ayant des antécédents de crises sévères suraiguës d'asthme, pour lesquels le médecin aura prescrit de façon préventive médicament et nébuliseur.

En France, 3,5 millions de personnes souffrent d'une forme d'asthme, soit une prévalence de 5,8% (CREDES 1998)

Dans l'asthme, la population cible correspond aux patients dont la gravité de la crise d'asthme est prévisible du fait d'antécédent de crise d'asthme grave suraiguë. En l'absence de données épidémiologiques spécifiques de l'asthme grave suraigu, on peut extrapoler la population cible à partir du nombre d'hospitalisations par an pour asthme aigu grave estimée au maximum à 16 000. (Révision de la troisième conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1998 L'Her E et al, 2002).

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles^{7, 8, 9} environ 3,5 millions de personnes seraient atteintes de bronchite chronique avec une évolution vers une BPCO dans un tiers des cas, soit chez environ 1.150.000 patients. La proportion de ces patients susceptibles de présenter des poussées aiguës de BPCO et de tirer un bénéfice d'un traitement à domicile n'est pas connue.

En 2000, la SPLF estimait à 40 000 le nombre total d'insuffisants respiratoires bénéficiant d'une prise en charge instrumentale (oxygénothérapie, ventilation, aérosolthérapie). De manière empirique, ce chiffre peut être retenu comme fourchette haute des patients atteints de BPCO susceptibles de bénéficier d'une aérosolthérapie à domicile.

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant¹¹

Le budésonide est un traitement de première intention continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant. L'administration de ce médicament par voie nébulisée correspond aux situations cliniques suivantes :

- l'enfant de moins de 5 ans ayant un asthme mal contrôlé par les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (les doses administrées sont alors de 0,25 mg à 1 mg / jour),
- l'enfant au-dessus de 5 ans, uniquement si son état nécessite des doses importantes de corticoïdes inhalés pour un asthme sévère et s'il n'est pas capable d'utiliser les autres modes d'administration par voie inhalée (les doses administrées sont alors de 0,5 à 4 mg / jour).

Les données épidémiologiques ne permettent pas de donner une estimation chiffrée de cette population.

- Hypertension artérielle pulmonaire primitive⁵

L'HTAP primitive est une maladie rare qui touche entre 400 et 500 personnes en France.

Parmi eux, environ 60% seraient en classe III de la NYHA, soit une population cible d'environ 250 à 300 patients.

Dans ce cadre, la population susceptible de bénéficier le plus de l'iloprost (VENTAVIS®) est constituée par les patients présentant des contre-indications ou une intolérance hépatique au bosentan (TRACLEER®) et chez qui l'administration d'époprosténol (FLOLAN®) par injection intraveineuse continue n'est pas appropriée. Ils représenteraient environ 10% de cette population, soit au maximum 50 patients.

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence – décembre 1994 non modifié en 2001

Sur les données épidémiologiques disponibles pour les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose, asthme aigu grave, décompensation de BPCO et hypertension artérielle primitive, la population cible des systèmes de nébulisation serait au maximum de 60 000 patients en France. Cette estimation ne tient pas compte de la population pédiatrique traitée pour asthme persistant sévère pour laquelle aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la population cible.