



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

23 novembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	HYANEB , solution stérile hypertonique pour inhalation
Modèles et références :	Unidoses de 5 mL (boîte de 30 unidoses)
Fabricant :	EUPHARMA SRL
Demandeur :	PRAXIS Pharmaceutical France
Indications :	Faciliter l'expectoration des sécrétions de mucus chez les patients atteints de mucoviscidose.
Données disponibles :	Les données soumises consistent en 7 publications et une étude non publiée. Les publications portent sur des études cliniques ayant évalué l'utilisation des solutions hypertoniques de chlorure de sodium dans la mucoviscidose ou sur des données expérimentales obtenues in vitro ou chez l'animal avec l'acide hyaluronique. Ces publications, qui évaluent les deux composants de HYANEB (chlorure de sodium et acide hyaluronique) administrés de façon séparée, ne sont pas retenues par la Commission dans la démonstration du rapport bénéfice/risque de HYANEB. La seule étude clinique ayant évalué l'utilisation de HYANEB chez des patients atteints de mucoviscidose n'est pas publiée. Il s'agit d'une étude contrôlée, en simple aveugle, croisée, non randomisée, monocentrique. L'objectif de l'étude était de comparer l'acceptabilité et la tolérance d'une solution hypertonique de chlorure de sodium à 7% avec et sans acide hyaluronique à 0,1%, après administration unique, chez des patients atteints de mucoviscidose. Cette étude a des limites méthodologiques. Elle porte sur un nombre limité de patients (20 patients). L'efficacité de HYANEB, c'est-à-dire l'action de faciliter l'expectoration des sécrétions de mucus, n'a pas été évaluée. La tolérance de HYANEB n'a été évaluée qu'après une administration unique. Les données de tolérance au long terme sont manquantes. Les critères de jugement pour évaluer l'acceptabilité et la tolérance de HYANEB reposent sur des scores obtenus à partir d'échelle de cotation non validées, remettant en cause leur pertinence clinique.
	Insuffisant
Service Attendu (SA) :	Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour établir le rapport bénéfice/risque favorable de la solution HYANEB dans l'indication revendiquée.

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

Ampoules unidoses en polyéthylène transparent contenant chacune 5 ml de solution prête à l'emploi.

■ Conditionnement

Boîte de 30 unidoses.

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Faciliter l'expectoration des sécrétions de mucus chez les patients atteints de mucoviscidose. »

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DM de classe I stérile. Notification par « Istituto Di Certificazione Della Qualita » (0546), Italie.

■ Description

HYANEB est une solution aqueuse stérile de chlorure de sodium à 7% et hyaluronate de sodium à 0,1%, sans conservateur.

■ Fonctions assurées

Le chlorure de sodium favoriserait les expectorations du mucus bronchique par effet osmotique. L'acide hyaluronique réduirait les effets irritants de la solution saline hypertonique par son effet hydratant.

■ Acte ou prestation associée

Sans objet.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Les données soumises consistent en 7 publications et une étude non publiée.

Les publications portent sur des études cliniques ayant évalué l'utilisation des solutions hypertoniques de chlorure de sodium dans la mucoviscidose ou sur des données expérimentales obtenues in vitro ou chez l'animal avec l'acide hyaluronique. Ces publications n'évaluent pas le dispositif médical faisant l'objet de la demande mais concernent les deux composants de HYANEB (chlorure de sodium et acide hyaluronique) administrés de façon séparée. Ces publications ne sont pas retenues par la Commission dans la démonstration du rapport bénéfice/risque de HYANEB.

La seule étude clinique ayant évalué l'utilisation de HYANEB chez des patients atteints de mucoviscidose n'est pas publiée. Il s'agit d'une étude contrôlée, en simple aveugle, croisée, non randomisée, monocentrique. Cette étude a inclus des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus, avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) au moins égal à 40% de la valeur théorique. L'objectif de l'étude était de comparer l'acceptabilité et la tolérance d'une solution hypertonique de chlorure de sodium à 7% avec et sans acide hyaluronique à 0,1%. Les patients ont reçu une administration unique de la solution de chlorure de sodium à J₁ puis une administration unique de la solution de chlorure de sodium additionnée d'acide hyaluronique à J₂. L'inhalation a été réalisée à l'aide d'un nébuliseur pneumatique, 15 min après administration d'un bronchodilatateur. Une période de vidange thérapeutique de 24 h a été respectée entre les deux administrations. Une échelle a permis d'évaluer l'acceptabilité selon un score (très désagréable = 1 ; plutôt désagréable = 2 ; ni désagréable, ni agréable = 3 ; plutôt agréable = 4 ; très agréable = 5). Trois critères ont été inclus pour évaluer la tolérance : toux, irritation de la gorge, goût salé dans la bouche. Un score a été calculé pour chaque critère (absent = 0 ; léger = 1 ; modéré = 2 ; sévère = 3) puis un score total a été calculé pour la tolérance.

Vingt patients ont été inclus dans l'étude parmi les 190 patients suivis dans le centre. Ils avaient un âge moyen de 13 ans (intervalle : 8,9 à 17,7 ans) et un VEMS moyen de 91,5% (intervalle : 53 à 130 %). Les scores moyens pour l'acceptabilité et la tolérance ont été calculés pour la solution de chlorure de sodium avec et sans acide hyaluronique. Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans l'étude.

Cette étude a des limites méthodologiques. Elle porte sur un nombre limité de patients. L'efficacité de HYANEB, c'est-à-dire l'action de faciliter l'expectoration des sécrétions de mucus, n'a pas été évaluée. La tolérance de HYANEB n'a été évaluée qu'après une administration unique. Les données de tolérance au long terme sont manquantes. Les critères de jugement pour évaluer l'acceptabilité et la tolérance de HYANEB reposent sur des scores obtenus à partir d'échelle de cotation non validées, remettant en cause leur significativité.

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur un rapport bénéfice/risque favorable de la solution HYANEB dans l'indication revendiquée.

1.2 Place dans la 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). Les patients sont suivis en France par des centres de soins pluridisciplinaires spécialisés, les Centres de Ressources et de Compétences contre la Mucoviscidose (CRCM). 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.

Le désencombrement bronchique est un des piliers du traitement et se fonde sur la kinésithérapie respiratoire avec drainage bronchique à raison d'une à plusieurs séances quotidiennes. Dans ce but, plusieurs techniques et médicaments peuvent contribuer à l'amélioration du désencombrement bronchique. Ils ont fait l'objet d'une Conférence de Consensus ¹ et sont inscrits dans le Guide Affection Longue Durée pour la Mucoviscidose ².

La rhDNase ou dornase alpha (PULMOZYME) est le fluidifiant bronchique de référence indiqué chez les patients de plus de 5 ans et dont le VEMS est supérieur à 40% de la valeur théorique. Néanmoins son efficacité n'est constatée que chez 30% des patients ³. Le sérum hypertonique représente une alternative en cas d'échec ou d'intolérance à la dornase alpha.

Les données soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur la place de HYANEB dans la stratégie thérapeutique de la mucoviscidose.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche (transmission autosomique récessive). Elle est liée à une anomalie du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). ⁴ La mucoviscidose entraîne l'épaississement de toutes les sécrétions du corps humain. Le manque de fluidité provoque des difficultés au niveau des voies respiratoires et digestives. Les bronches s'encombrent (présence de toux et d'expectorations) puis sont colonisées par des bactéries (principalement *Pseudomonas aeruginosa*). L'atteinte respiratoire évolue sous forme de poussées de surinfection bronchique vers l'insuffisance respiratoire chronique. Les voies digestives (intestins, pancréas, foie) peuvent également être obstruées, provoquant des problèmes de digestion. Pour les enfants qui naissent en 2008, l'espérance de vie est de 46 ans. L'âge moyen de décès de l'ensemble des patients est de 27 ans. ⁵

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic vital des patients atteints de mucoviscidose.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Chaque année en France, plus de 200 enfants naissent atteints de la mucoviscidose. Deux millions de français sont porteurs du gène responsable de la maladie. En France, environ 6 000 personnes sont atteintes de mucoviscidose.

2.3 Impact

D'autres fluidifiants bronchiques sont disponibles pour les patients atteints de mucoviscidose : PULMOZYME (dornase alpha) indiqué en première intention et MUCOCLEAR (chlorure de sodium à 6%) indiqué en cas d'échec ou d'intolérance à la dornase alpha.

HYANEB répond à un besoin déjà couvert par MUCOCLEAR.

Au total, le Service Attendu de HYANEB est insuffisant pour son inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

1 Société Française de Pédiatrie. Conférence de consensus. « Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose ». 2002

2 Haute Autorité de Santé. Guide ALD. « Mucoviscidose. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ». Novembre 2006.

3 Haute Autorité de Santé. Fiche Bon Usage du Médicament. « PULMOZYME : Sortie de la réserve hospitalière 2004 ». Novembre 2007.

4 D.Hubert. « Mucoviscidose de l'adulte » EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-031-A-20,2008.

5 Site internet « vaincre la mucoviscidose » http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/m/mucoviscidose.php