

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

28 janvier 2014

CONCLUSIONS**INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM, système de nébulisation pour
aérosolthérapie**Demandeur : **PHILIPS FRANCE ACTIVITE HEALTHCARE (France)**Fabricant : **RESPIRONICS NEW JERSEY, INC (Etats-Unis d'Amérique)***Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)*

Indications retenues :	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>.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique d'INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM selon les médicaments destinés à être nébulisés
Comparateur retenu :	Autres systèmes de nébulisation

Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Les performances techniques du système de nébulisation INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM ont été établies selon la norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation. Aucune donnée clinique spécifique d'INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM n'a été transmise.

Eléments conditionnant le SA :	
– Spécifications techniques :	Les documents d'information sont en conformité avec les exigences définies dans l'avis du 10/01/2007
– Modalités de prescription et d'utilisation :	Telles que définies dans l'avis du 10/01/2007
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	Au maximum 98 000

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 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.

01.1 MODELES ET REFERENCES

Eléments	Référence
ELEGANCE 230 V/50 Hz EU plug	1099973
Kit nébuliseur SIDESTREAM ré-utilisable (pack annuel)	2010A
Kit nébuliseur SIDESTREAM ré-utilisable avec masque adulte	1223A
Kit nébuliseur SIDESTREAM ré-utilisable avec masque pédiatrique	1224A
Kit nébuliseur SIDESTREAM ré-utilisable avec embout buccal	1225A
Filtre à air (boîte de 4)	1102088

01.2 CONDITIONNEMENT

INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM est composé :

- d'un compresseur INNOSPIRE ELEGANCE,
- d'un nébuliseur ré-utilisable SIDESTREAM,
- d'un masque adulte,
- d'un masque pédiatrique,
- d'un embout buccal,
- d'un câble d'alimentation,
- d'une boîte de 4 filtres à air,
- d'une sacoche de rangement.

L'ensemble du système de nébulisation est transportable avec une sacoche.

01.3 INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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 *Pseudomonas aeruginosa* 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 *Pneumocystis carinii*.

01.4 COMPARATEUR REVENDIQUE

Autres systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie déjà inscrits sur la LPPR.

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.

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM.

Le dispositif de la gamme antérieure nommé INSPIRATION ELITE / SIDESTREAM a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 19/07/2011 (Journal officiel du 22/07/2011) : SIDESTREAM (nébuliseur) et INSPIRATION ELITE (générateur). Les dispositifs INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM et SAMI THE SEAL / SIDESTREAM se substitueront à la version antérieure INSPIRATION ELITE / SIDESTREAM.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1 MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2 DESCRIPTION

Système de nébulisation pneumatique, constitué d'un compresseur (INNOSPIRE ELEGANCE) et d'un nébuliseur (SIDESTREAM).

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

Caractéristiques techniques du compresseur :

- Poids	1,5 kg
- Niveau sonore	58±3 dBA
- Pression maximale du compresseur	317 kPa
- Débit maximal	8,0 l/min

Caractéristiques techniques du nébuliseur :

- Capacité	2 à 10 ml
- Débit moyen de nébulisation	entre 0,09 et 0,15 ml/min
- MMAD moyen	2,89 ± 0,20 µm
- Volume résiduel	1,11 ml

Effet Venturi

03.4 FONCTION ASSUREE

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

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

03.5 PRESTATION

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.

04 SERVICE ATTENDU

04.1 INTERET DU PRODUIT

04.1.1 ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, 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 ayant² :

- un diamètre > 5 µm 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 13544-1² 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.

04.1.1.2 DONNEES SPECIFIQUES

Les performances techniques du système de nébulisation INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM 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*
0,49 ml	0,09 ml/min	77 %	2,89 µm

*Diamètre aérodynamique de masse médian

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

² Norme NF EN 13544-1- Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants (février 2002)

Au vu des caractéristiques techniques et de la fonction des systèmes de nébulisation, le rapport performances/risques du système de nébulisation INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM est favorable pour l'administration de médicaments dans le traitement des affections pulmonaires et trachéobronchiques.

Aucune donnée clinique spécifique d'INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM n'a été transmise.

04.1.1.4 EVENEMENTS INDESIRABLES

Aucun incident de matériovigilance avec le système de nébulisation INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM n'a été rapporté selon le demandeur.

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM.

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 INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM, de par les caractéristiques granulométriques de l'aérosol produit, est destiné à l'administration de médicaments dans le traitement des affections pulmonaires et trachéobronchiques.

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 suivantes³ :
 - 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 pulmonaire⁴, 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®).

Au vu des données, la Commission estime qu'INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des affections pulmonaires et trachéobronchiques 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.

³ Avis de la Commission de la Transparence – décembre 1994 non modifié en 2001

⁴ Avis de la Commission de la Transparence – avril 2004

04.2.2 EPIDEMIOLOGIE 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 :

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

- Selon les données de l'institut de recherche et de documentation en économie de la santé, en 2006, 6,25 millions de personnes en France métropolitaine déclarent avoir souffert d'asthme à un moment quelconque de leur vie et, parmi elles, 4,15 millions continuent à en souffrir, soit 6,7 % de la population⁵.

- D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, la prévalence de la bronchite chronique en France est estimée à environ 4 % chez l'adulte et celle de la BPCO est estimée à 7,5 %⁶.

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

04.2.3 IMPACT

Le système de nébulisation INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM répond à un besoin déjà couvert.

INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés chez les patients atteints d'affections pulmonaires et trachéobronchiques.

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 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 *Pseudomonas aeruginosa* 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 *Pneumocystis carinii*.

05 ELEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1 SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Les documents d'information sont en conformité avec les exigences définies dans l'avis du 10/01/2007.

05.2 MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

⁵ Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes. Question d'économie de la santé IRDES ; Décembre 2008. <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes138.pdf>

⁶ Fuhrman C, Delmas MC, pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. Revue des maladies respiratoires. 2010, 27 : 160-168

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1 COMPAREUR RETENU

Compte tenu de l'absence d'étude spécifique à INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM et de comparaison aux autres systèmes de nébulisation, les comparateurs choisis par la CNEDiMTS sont les autres systèmes de nébulisation.

Compareur : Autres systèmes de nébulisation.

06.2 NIVEAU D'ASA

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres systèmes de nébulisation.

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

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

- Mucoviscidose

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.

- Asthme aigu grave et poussées aiguës de BPCO⁷

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 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.

⁷ Avis de la Commission de la Transparence – juin 2005

Selon les données de l'institut de recherche et de documentation en économie de la santé, en 2006, 6,25 millions de personnes en France métropolitaine déclarent avoir souffert d'asthme à un moment quelconque de leur vie et, parmi elles, 4,15 millions continuent à en souffrir, soit 6,7 % de la population⁵.

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 grave estimée à 52 534 en 2008 en France métropolitaine, selon le rapport de la DREES⁸.

D'après les données épidémiologiques françaises disponibles, la prévalence de la BPCO en France est estimée à 7,5 %⁶.

La proportion de ces patients susceptibles d'avoir 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'enfant³

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 primitive⁴

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 ayant 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.

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 98 000 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.

⁸ DREES - L'état de santé de la population en France Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 – Affections des voies respiratoires – Objectif 74 – Asthme. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf [consulté le 13/01/2014]