

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

27 septembre 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	PORTA-NEBLITE , système de nébulisation pour aérosolthérapie
Modèles et références retenus :	système de nébulisation PORTA-NEBLITE (référence 2800) composé par l'association du générateur PORTA-NEBLITE et du nébuliseur SIDESTREAM
Fabricant :	RESPIRONICS UK LIMITED (Royaume-Uni)
Demandeur :	TELEFLEX MEDICAL (France)
Données disponibles :	Aucune étude clinique n'est présentée. Les performances techniques du système de nébulisation PORTA-NEBLITE ont été contrôlées selon les exigences de la norme NF EN 13544-1.
Service attendu (SA) :	Suffisant , en raison de l'intérêt thérapeutique des médicaments destinés à être nébulisés
Indications :	nébulisation de médicaments dans les voies aériennes inférieures, conformément aux indications retenues par l'autorisation de mise sur le marché de chaque spécialité
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Les documents d'information doivent être conformes aux exigences réglementaires.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	-
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres systèmes de nébulisation inscrits sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Pour les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose, asthme aigu grave et décompensation de BPCO, 60000 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)

Les spécifications techniques et les modalités de prescription et d'utilisation seront actualisées à l'issue de la réflexion de la CEPP sur les modalités d'inscription des systèmes de nébulisation.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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 système composé par l'association du générateur *PORTA-NEBLITE* et du nébuliseur *SIDESTREAM*.

■ **Conditionnement**

Le compresseur est livré avec le nébuliseur *SIDESTREAM* à patient unique et avec ses accessoires : embout buccal, masque adulte, masque enfant, tuyau de raccordement, filtre antibactérien.

Conditionnement unitaire.

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications suivantes : nébulisation de médicaments dans les voies respiratoires.

Historique du remboursement

Les systèmes de nébulisation sont proposés à la location par l'intermédiaire d'un prestataire de services.

Ces dispositifs étaient antérieurement soumis à la procédure d'agrément par la Commission Consultative des Prestations Sanitaires (CCPS). Par arrêté du 6 août 2001, ces dispositifs ont été inscrits sous nom de marque car « devant faire l'objet d'un contrôle approfondi, notamment en ce qui concerne la compatibilité des différentes parties du dispositif entre elles et avec les produits administrés ».

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe IIa, notification par SGS UK Ltd (n°120), Royaume-Uni.

■ 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 du générateur :	
- Poids	2,3 kg
- Niveau sonore	50 dB
- Mode de fonctionnement	continu
- Pression maximale du compresseur	100 kPa
- Pression d'utilisation	80 kPa (avec nébuliseur SIDESTREAM)
- Débit maximal	15 l/min
- Débit avec buse	5,1 l/min
Caractéristiques du nébuliseur :	
- double venturi	valve permettant une communication avec l'air ambiant à l'inspiration qui augmente la dépression autour du gicleur, augmentant ainsi le débit d'aérosol ;
- capacité	- volume minimum de remplissage : 2ml - volume maximum de remplissage : 8 ml

■ Fonctions assurées

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

■ Acte ou prestation associée :

Les systèmes de nébulisation sont actuellement proposés à la location.

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

Les systèmes de nébulisation sont des dispositifs médicaux destinés à administrer des produits dans les voies aériennes. Ces produits peuvent être¹ :

- 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 (eau).

Concernant les affections pneumologiques, les seules indications retenues par l'AMM pour l'aérosolthérapie par nébulisation concernent la mucoviscidose, l'asthme, les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la prévention des infections pulmonaires à *Pneumocystis carinii* (séances hospitalières) et l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Les 2 dernières indications ne sont pas concernées par la mise à disposition, à domicile, d'un système de nébulisation.

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.

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.

Les performances techniques du système de nébulisation PORTA-NEBLITE ont été contrôlées selon les exigences de la norme NF EN 13544-1. Les caractéristiques de l'aérosol produit avec l'essai normatif au fluorure de sodium sont les suivantes :

Conditions de validation : Pression en service : 80 Kpa / Débit en service : 6 l/mn

Résultats masse inhalable

	Masse inhalée / masse exhalée	Débit aérosol (ml/mn)	Volume résiduel (ml)	Fraction inhalée (%)	Temps de nébulisation
Moyenne	0.7	0.07	1.2	15	4'28"
Ecart type	0.1	0.01	0.1	2	0'04"

Résultats granulométriques

	MMAD (μm)	$0.5 \mu\text{m} < \% < 3 \mu\text{m}$ (%)	$2 \mu\text{m} < \% < 6 \mu\text{m}$ (%)	$5 \mu\text{m} < \% < 10 \mu\text{m}$ (%)
Moyenne	3.3	43	68	25
Ecart type	0.3	6	7	3

Le système de nébulisation PORTA-NEBLITE permet d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondent aux recommandations pour le traitement des affections pulmonaires. 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.

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

¹ B. Dautzenberg et al. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2000; 117 (5): 327-332

² Norme NF EN 13544-1 (février 2002)

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 et les générateurs ultrasoniques.

Les bonnes pratiques de nébulisation¹ indiquent que le choix du système de nébulisation sera fonction :

- des recommandations existantes concernant la forme galénique à nébuliser,
- de l'indication médicale (ORL, bronchique ou pulmonaire),
- 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.

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 et des mucomodificateurs pour lesquels l'aérosolthérapie est actuellement la seule technique d'obtention 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'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée.

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

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 3 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 entre 4 000 et 5 000 patients, selon l'Observatoire National de la Mucoviscidose.

- 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 ^{4, 5, 6} 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 PORTA-NEBLITE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le traitement des affections concernée par 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 attendu par le système de nébulisation PORTA-NEBLITE 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.

⁴ Huchon GJ et al. Eur Respir J 2002; 20(4): 806-812

⁵ Neukirch F et al. Rev Mal Respir. 1988; 5(4):331-346

⁶ 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 conformes aux exigences réglementaires.

- Modalités d'utilisation et de prescription

Sans objet

- Conditionnement

Sans objet

Amélioration du Service Attendu

Le dossier s'appuie sur la comparaison des performances techniques du PORTA-NEBLITE avec d'autres systèmes de nébulisation pneumatiques, établies par le même laboratoire (INSERM Tours) et selon la même méthode.

Caractéristiques	Atomisor Box+ / Atomisor NL9M	Maxaer 1000 / SideStream	Turbo Boy N / LC Plus	ST26 / CPS 26	Freeway freedom / SideStream	Porta- NebLite / SideStream
Masse inhalée/ masse exhalée	1,9	1,0	1,3	1,5	0,5	0,7
Débit (ml/min)	0,12 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,05 ± 0,0	0,08 ± 0,00	0,07 ± 0,01
MMAD* (µ)	3,9 ± 0,1	3,1 ± 0,2	4 ± 0,6	3,9 ± 0,3	3 ± 0,4	3,3 ± 0,3
Fraction inhalée (%)	25 ± 1	15 ± 1	20 ± 2	15 ± 2	14 ± 2	15 ± 2
Durée de nébulisation	4min 36	3min 58	3min 16	6min 34	3min 40	4 min 28
Débit de service (l/min)	-	7,5	-	8	6	6

*diamètre aérodynamique de masse médian

Le choix des comparateurs n'est pas argumenté par rapport à l'ensemble des dispositifs actuellement proposés sur le marché. Par ailleurs, aucun bénéfice pour le patient n'est objectivé par ces données.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une Absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du système de nébulisation PORTA-NEBLITE par rapport aux autres système de nébulisation inscrits sur la LPPR

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

▪ 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 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.

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^{4,5,6} 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 000⁶ 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.

⁷ avis de la Commission de la Transparence – juin 2005

Sur les données épidémiologiques disponibles pour les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose, asthme aigu grave et décompensation de BPCO, 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.