

Avis de la Commission

29 septembre 2004

Dispositif : eFLOW, système de nébulisation pour aérosolthérapie

Conditionnement :

- 1 unité de génération de courant et de pilotage eFLOW,
- 1 nébuliseur,
- 2 membranes,
- 1 raccord amovible générateur/nébuliseur,
- notice

Fabricant et demandeur : PARI Gmbh (Allemagne)

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Classe IIa, notification par TÜV (0123), Allemagne.

Description

Générateur d'aérosol à membrane composé de :

- l'unité de génération de courant et de pilotage ;
- un nébuliseur à membrane connecté soit directement, soit par l'intermédiaire d'un câble de connexion d'une longueur de 1,25m.

Principe de fonctionnement :

Le générateur de courant transmet un signal électrique dans un circuit piézo-électrique circulaire collé sur une membrane en acier inoxydable du nébuliseur. Le circuit vibre et transmet sa vibration à une membrane à une fréquence de 120 kHz. Le liquide est éjecté au travers des trous de la membrane (diamètre 3,5µ) et est ainsi nébulisé.

Fonctions assurées

Les systèmes de nébulisation sont des dispositifs médicaux destinés à l'administration de médicaments dans les voies respiratoires.

Applications

La demande d'inscription concerne le traitement des patients atteints de mucoviscidose.

Modalités d'utilisation

Le générateur est garanti 2 ans, la membrane ayant une durée d'utilisation maximale de 6 mois.

Le nébuliseur en polypropylène est conçu pour être utilisé pendant 6 mois à 1 an en respectant les conditions d'hygiène usuelles.

eFLOW fonctionne soit sur prise électrique 230V/50hz, soit sur allume-cigare de voiture, soit avec 4 piles de type AA.

eFLOW doit préférentiellement être utilisé avec un embout buccal. Néanmoins, chez les sujets pour lesquels la coopération est impossible (nourrissons, jeunes enfants), eFLOW peut être utilisé avec un masque.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

La mucoviscidose est une pathologie chronique qui se traduit par une insuffisance respiratoire grave évolutive et des troubles digestifs permanents.

La mucoviscidose se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Performances

Les systèmes de nébulisation servent de vecteur pour l'administration de médicaments dans les voies respiratoires ou pour l'humidification de celles-ci. Selon les experts, les données cliniques spécifiques aux systèmes de nébulisation ne sont pas nécessaires. L'efficacité du traitement est celle du médicament, le système de nébulisation devant permettre d'obtenir des particules dont la taille est compatible avec le traitement.

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 particules. Les performances techniques du eFLOW ont été contrôlées selon la méthode normative de l'impacteur à cascade.

Risques

Les risques liés à l'utilisation d'un système de nébulisation sont ceux inhérents à l'administration du médicament. La compatibilité du matériau et les performances granulométriques du système de nébulisation doivent être établies pour les spécialités pharmaceutiques destinées à être nébulisées.

Au total, le rapport performances / risques du système de nébulisation eFLOW est favorable pour son utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ce dispositif en vue de son remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne son service rendu à des conditions d'utilisation.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Aucun traitement curatif n'existe actuellement. La prise en charge respiratoire repose essentiellement sur la fluidification des sécrétions, sur la kinésithérapie respiratoire et le traitement anti-infectieux.

La nébulisation occupe une place importante dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose 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.

eFLOW est un système de nébulisation. Il n'existe pas d'alternative à l'utilisation d'un système de nébulisation pour l'administration de certains médicaments intervenant dans la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

4 Intérêt pour la santé publique

La mucoviscidose est une pathologie chronique grave pour laquelle les patients sont soumis tout au long de leur vie à des thérapeutiques inhalées multiples et quotidiennes. L'économie de temps consacré aux soins est susceptible d'optimiser l'observance. Le eFLOW a un intérêt par son débit important et ses conséquences potentielles en terme d'observance.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par eFLOW 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.

III – Éléments conditionnant le service rendu

Indications

Aérosolthérapie pour le traitement des troubles respiratoires de la mucoviscidose.

Modalités de prescription et d'utilisation

Documents d'information / Tout document d'information destiné aux prescripteurs et aux utilisateurs :

- Toutes les informations données aux prescripteurs et aux utilisateurs doivent l'être selon les termes de la norme NF EN 13544-1 (Matériel respiratoire thérapeutique – Partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants).
- Les performances granulométriques du eFLOW, ainsi que la compatibilité des matériaux, doivent être renseignées pour les spécialités pharmaceutiques avec lesquelles le système est validé.

Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Le dossier s'appuie sur la comparaison des performances techniques avec d'autres systèmes de nébulisation (pneumatiques et ultrasoniques), et une pré-étude in vivo.

- Une comparaison des performances selon l'essai normatif entre le eFLOW et des systèmes de nébulisation pneumatiques ou ultrasoniques a été réalisée :

Caractéristiques de l'aérosol produit	Nébuliseurs pneumatiques			Nébuliseur ultrasonique	Nébuliseur à membrane
	TURBOBOY N / LC PLUS	TURBOBOY N / LC STAR	PORTA-NEB/SIDESTREAM	LS/kit2601	eFLOW
Quantité (ml)	0,51	0,66	0,30	0,52	1,04
Débit (ml/min)	0,14	0,16	0,07	0,08	0,38
MMD* (microns)	3,9	3,2	3,3	4,6	4,3
Fraction respirable (%)	63	72	75	56	62
Durée de nébulisation	2min 56sec	3min 03 sec	4 min 28 sec	6 min 06 sec	2 min 46sec
Pression (bars)	1,6	1,6	0,8	-	-
Débit service (l/min)	5	5	6	-	-

* diamètre de masse médian

Les 3 nébuliseurs pneumatiques pour lesquels les performances sont présentées sont des modèles à double venturi. Les nébuliseurs PARI LC PLUS et LC STAR sont pourvus de valves économiseuses. Le nébuliseur SIDESTREAM en est dépourvu, ce qui explique notamment la quantité nébulisée inférieure aux autres systèmes.

■ Comparaison de la nébulisation de Salbutamol (1250 et/ou 2500µg/2,5ml) par eFLOW versus nébuliseurs pneumatiques

Méthode : le eFLOW et 7 couples de compresseur/nébuliseur ont été testés. Deux essais réalisés avec 3 nébuliseurs de même modèle (4 pour eFLOW)

Un simulateur respiratoire (15 cycles/min, VT = 0,5 l, inspiration = expiration) est utilisé pour tous les tests.

Paramètres mesurés :

- répartition de taille des particules et du MMD par diffraction laser;
- mesure de la dose de médicament délivrée par prélèvement sur filtres inspiratoire et expiratoire des circuit.

Compresseur	Nébuliseur	MMD* µm	Fraction respirable (RF) %>5µm	Durée min	Dose délivrée (DD) %dose initiale	Débit (DDR) µg/min	Dose respirable (RD) %dose initiale	Débit respirable (RDDR) µg/min<5µm
-	PARI eFLOW	3,84	73,4	5,9	58,1	124	42,6	91
PARI PRONEB Ultra	PARI LC STAR	3,30	76,9	6,5	35,8	69	27,6	53
PARI PRONEB Ultra	PARI LC PLUS	3,98	63,7	3,1	24,6	100	15,7	63
DE VILBISS PULMO AIDE	HUDSON RCI MICROMIST	4,69	55,4	4,1	13,0	37	7,2	21
INVACARE ENVOY	SIDESTREAM MS2200	3,74	69,2	4,9	14,8	42	10,2	29
MPV TRUMA MICRODROP	MPV TRUMA MASTERJET	3,47	70,2	3,0	11,2	44	7,8	31
OMRON CX	OMRON VC	5,44	45,1	3,7	12,1	37	5,5	17
MEDIC AID PORTA NEB	SISTREAM MS 2400	3,34	75,2	4,3	5,5	12	4,2	9

*MMD: diameter de masse median

▪ **Comparaison des taux plasmatiques de tobramycine après administration par le nébuliseur PARI LC PLUS et après nébulisation par eFLOW**

Objectif : évaluer la possibilité de réduire la durée de nébulisation avec le eFLOW

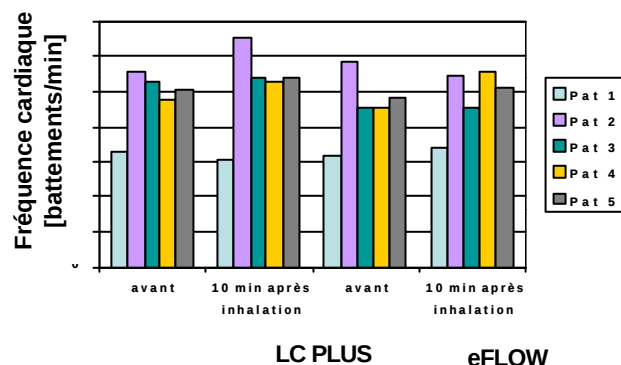
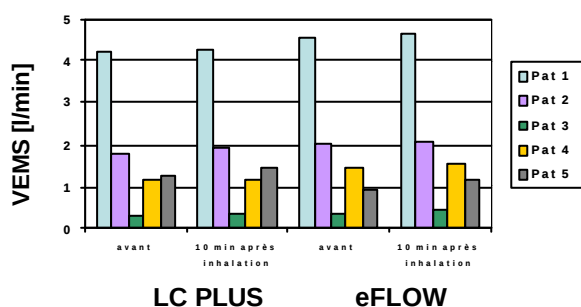
Méthode :

- caractérisation de l'aérosol in vitro (5 ml de tobramycine 60 mg/ml / 2,5ml de salbutamol 1mg/ml) avec les 2 nébuliseurs testés avec recueil sur filtres inspiratoires et expiratoires. La dose délivrée (DD) est déterminée par HPLC.
- La répartition de la taille des particules est déterminée par diffraction laser, permettant de déterminer la dose respirable (RD, particules <5µm)
- Essai in vivo sur 5 patients atteints de fibrose cystique (11-29 ans) avec une valeur attendue de VEMS (Volume expiratoire maximal à la première seconde, ou FEV1) entre 12,1% et 95,9% : à la première visite, nébulisation de 2,5ml de Salbutamol (2,5mg) et 5ml de Tobramycine (300mg) avec PARI BOY N/LCPLUS ; à la 2^{ème} visite, nébulisation de 1,1ml de Salbutamol (1,1mg) et 3,3ml de Tobramycine (200mg) avec eFLOW. L'équivalence des doses respirables avec les 2 systèmes de nébulisation a été déterminée in vitro. Les patients continuaient leur traitement habituel, l'utilisation d'antibiotiques par voie inhalée ou intra-veineuse étant interdite pendant les 7 jours précédant l'essai.

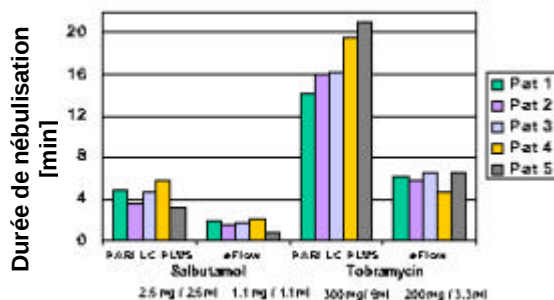
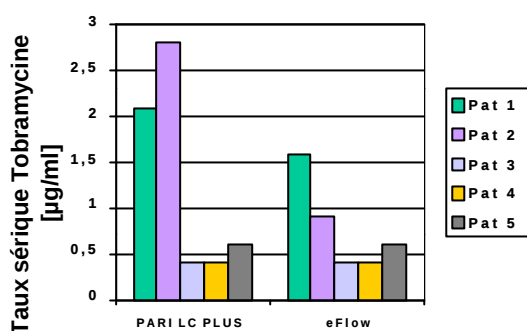
Résultats : absence d'analyse statistique dans les résultats présentés. L'essai ayant permis de déterminer l'équivalence des doses n'est pas détaillé.

Produit nébulisé	Volume (ml)	Nébuliseur	MMD µm	RF %>5µm	DD mg	RD mg
Salbutamol 1mg/ml	2,5	PARI BOY N/LCPLUS	4,0"0,2	62"2,4	0,609"0,29	0,390"0,19
	1,1	eFLOW	4,3"0,2	63"4	0,623"0,107	0,391"0,67
Tobramycine 60mg/ml	5	PARI BOY N/LCPLUS	4,0,+0,2	62,3"2,4	114"6	71"6
	3,3	eFLOW	3,8"0,04	71"1	98"7	70"5

- fonctions pulmonaires et cardiaques : absence de modification du VEMS et de la fréquence cardiaque



- taux sérique de tobramycine et durée de nébulisation (salbutamol / tobramycine)



La méthodologie des essais présentés ne permet pas de mettre en évidence de différence statistique en faveur du eFLOW par rapport aux autres systèmes de nébulisation testés. Le choix des comparateurs n'est par ailleurs pas motivé.

Néanmoins, les tests mettent en valeur la rapidité de l'administration du système eFLOW, ainsi qu'une dose délivrée supérieure aux autres systèmes testés (pneumatiques ou ultrasoniques).

La diminution de la durée des séances est un élément en faveur de l'augmentation de l'observance chez les patients atteints de mucoviscidose qui sont polymédicamentés et doivent respecter plusieurs séances quotidiennes d'aérosol. Les performances techniques du eFLOW indiquent également une augmentation de la dose délivrée au patient.

La Commission s'est prononcée pour une Amélioration du Service Rendu mineure (IV) en faveur du eFLOW par rapport aux autres systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie inscrits.

V – Conditions du renouvellement

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

VI – Population cible

En France, la prévalence de la mucoviscidose est estimée entre 5 000 et 6 000 sujets atteints. Soixante quinze pourcents des patients reçoit un traitement par aérosolthérapie au long cours¹, soit 3750 à 4500 personnes.

La population cible des patients atteints de mucoviscidose relevant d'un traitement par aérosolthérapie au long cours est de l'ordre de 3 700 à 4 500 sujets.

¹ Observatoire National de la Mucoviscidose-2002

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	eFLOW , système de nébulisation pour aérosolthérapie
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications : Aérosolthérapie pour le traitement de la mucoviscidose.	
Conditions de prescription et d'utilisation :	<u>Documents d'information / Tout document d'information destiné aux prescripteurs et aux utilisateurs :</u> - Toutes les informations données aux prescripteurs et aux utilisateurs doivent l'être selon les termes de la norme NF EN 13544-1 (Matériel respiratoire thérapeutique – Partie 1 : systèmes de nébulisation et leurs composants). - Les performances granulométriques du eFLOW, ainsi que la compatibilité des matériaux, doivent être renseignées pour les spécialités pharmaceutiques avec lesquelles le système est validé.
Spécifications techniques : -	
ASR :	IV par rapport aux autres systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie inscrits
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 :	de l'ordre de 3 700 à 4 500 sujets