

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
23 septembre 2014

CONCLUSIONS

Compresseur INNOSPIRE DELUXE et nébuliseur SIDESTREAM, système de nébulisation pour aérosolthérapie

Demandeur : PHILIPS France activité Healthcare (France)

Fabricant : Respironics Respiratory Drug Delivery (United Kingdom)

La demande concerne le couple composé du compresseur INNOSPIRE DELUXE et du nébuliseur SIDESTREAM.

Indications retenues :	Aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement des affections respiratoires et de la mucoviscidose : - pour l'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, - ou pour l'administration de dispositifs médicaux destinés à la nébulisation inscrits sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale et, le cas échéant, selon les conditions de prescription définies pour le dispositif médical.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de l'intérêt thérapeutique des médicaments ou des dispositifs médicaux 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 DELUXE / SIDESTREAM ont été établies selon la norme NF EN 13544-1 relative aux systèmes de nébulisation. Aucune donnée clinique spécifique de INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM n'a été transmise.
Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Les documents d'information doivent être en conformité avec les exigences définies dans l'avis de la Commission du 10/01/2007. Telles que définies dans l'avis de la Commission 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 :	Comprise entre 55 000 et 155 000 patients

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 (LPPR).

01.1. MODELES ET REFERENCES

La demande concerne le couple composé du compresseur INNOSPIRE DELUXE et du nébuliseur SIDESTREAM (référence 1112278).

Le tableau suivant détaille l'ensemble des références et leur conditionnement (les quantités sont entre parenthèses).

Eléments	Référence	Conditionnement
InnoSpire Deluxe / Sidestream	1112278	Compresseur InnoSpire Deluxe (1), Nébuliseur SideStream Réutilisable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Embout buccal (1), Masque pédiatrique (1), Masque adulte (1), Filtres à air (4), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream réutilisable (pack annuel)	2010A	Nébuliseur SideStream Réutilisable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Embout buccal (1), Masque pédiatrique (1), Masque adulte (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream réutilisable avec masque adulte	1223A	Nébuliseur SideStream Réutilisable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Masque adulte (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream réutilisable avec masque pédiatrique	1224A	Nébuliseur SideStream Réutilisable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Masque pédiatrique (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream réutilisable avec embout buccal	1225A	Nébuliseur SideStream Réutilisable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Embout buccal (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream Jetable	4445A	Nébuliseur SideStream Jetable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Embout buccal (1), Masque pédiatrique (1), Masque adulte (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream Jetable avec masque adulte	4446A	Nébuliseur SideStream Jetable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Masque adulte (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream Jetable avec masque Pédiatrique	4447A	Nébuliseur SideStream Jetable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Masque pédiatrique (1), Manuel d'utilisation (1)
Kit nébuliseur SideStream Jetable avec embout buccal	4448A	Nébuliseur SideStream Jetable (1), Tubulure du nébuliseur (1), Embout buccal (1), Manuel d'utilisation (1)
Filtres à air (4)	1113525	Filtres de remplacement du compresseur Deluxe (4)

01.2. CONDITIONNEMENTS

Détailés au paragraphe 01.1.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les dispositifs sont proposés en location par les prestataires de services, à l'exception des consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation qui sont à patient unique. Les systèmes de nébulisation pris en charge par le biais de ces forfaits de location sont inscrits sous nom de marque à la LPPR. La Commission avait proposé par avis du 10 janvier 2007¹, leur inscription sous description générique. Cet avis a défini 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 pour le système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM.

Le nébuliseur SIDESTREAM, associé à un autre compresseur, a déjà fait l'objet d'avis de la HAS :

- avis du 28 janvier 2014 pour INNOSPIRE ELEGANCE / SIDESTREAM ; inscrit à la LPPR par arrêté du 28 juillet 2014 (JO du 19 août 2014)
- avis du 28 janvier 2014 pour SAMI THE SEAL / SIDESTREAM ; inscrit à la LPPR par arrêté du 28 juillet 2014 (JO du 19 août 2014)
- avis du 21 décembre 2010 pour INSPIRATION ELITE / SIDESTREAM ; inscrit à la LPPR par arrêté du 19 juillet 2011 (JO du 22 juillet 2011)
- avis du 13 juillet 2010 pour STRATOS PRO / SIDESTREAM ; inscrit à la LPPR par arrêté du 10 décembre 2010 (JO du 16 décembre 2010)
- avis du 27 septembre 2006 pour PORTA-NEBLITE / SIDESTREAM ; inscrit à la LPPR par arrêté du 9 mars 2007 (JO du 23 mars 2007)

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 DELUXE) et d'un nébuliseur (SIDESTREAM). La préparation à administrer est nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé produit par le compresseur (effet Venturi).

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

Caractéristiques techniques du compresseur :

- Poids	2,2 kg
- Niveau sonore	58 ± 3 dBA
- Pression maximale	3,6 bars
- Débit moyen	7 L/min

Caractéristiques techniques du nébuliseur :

- Capacité	2 à 10 ml
- Débit final	16 L/min

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. PRESTATIONS ASSOCIEES

Les systèmes de nébulisation sont pris en charge au travers de forfaits inscrits à la LPPR (101C03.11, 101C03.121, 101C03.122, 101C03.13, 101C03.14 et 101C05.11, 101C05.121, 101C05.122, 101C05.13, 101C05.14).

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 ou de dispositifs médicaux destinés à la nébulisation.

L'efficacité du traitement est celle du médicament ou du dispositif médical. 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.

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique de INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM n'a été transmise. Les performances techniques du système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM ont été établies selon la méthode normative :

Résultats Granulométriques	MMAD* (µm)	Fraction de particules Fines		
		% <1 µm	% 1-6 µm	Total : % ≤ 6 µm
Moyenne	2,82	4,31	80,44	84,75
Ecart-type	0,25	0,88	1,91	----

*Diamètre aérodynamique de masse médian

Le système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM permet d'obtenir des particules dont les caractéristiques granulométriques correspondent aux recommandations pour le traitement des affections pulmonaires et trachéo-bronchiques.

04.1.2. EVENEMENTS INDESIRABLES

Le système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM n'était pas commercialisé au moment du dépôt du dossier.

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

04.1.3. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La *European Respiratory Society* (ERS) et la *International Society for Aerosols in Medicine* (ISAM) ont publié des recommandations sur l'aérosolthérapie en 2011³.

L'aérosolthérapie est utilisée dans la prise en charge de l'asthme, de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), de la mucoviscidose, de l'hypertension artérielle pulmonaire et de certaines pathologies infectieuses.

Les produits autorisés pour une administration par voie inhalée sont des bronchodilatateurs, des anti-inflammatoires, des antibiotiques, des mucolytiques, des agents vasodilatateurs (analogues de la prostacycline). Pour leur administration, on dispose d'aérosols doseurs de liquide (utilisables avec une chambre d'inhalation) ou de poudre sèche et des systèmes de nébulisation. Le choix du dispositif d'inhalation dépend des formes disponibles pour le médicament choisi et du patient (notamment sa capacité à utiliser de façon efficace le dispositif).

Le système de nébulisation sert de vecteur à l'administration d'un produit par voie inhalée. Son service attendu est conforme au service attendu du produit à administrer (médicament ou dispositif médical).

Dans l'asthme, les médicaments administrés par nébulisation ont une indication dans le traitement symptomatique des asthmes aigus graves et dans le traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant. Seule la seconde indication relève d'une prise en charge à domicile.

Dans la BPCO, les médicaments administrés par nébulisation (bronchodilatateurs et d'anti-inflammatoires) ont une indication dans les exacerbations de BPCO. Le choix de cette voie

³ "What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies". ERS/ISAM TASK FORCE REPORT. Eur Respir J 2011; 37: 1308–1331, accessible sur : <http://erj.ersjournals.com/content/37/6/1308.full.pdf+html> (page consultée le 28 août 2014).

d'administration dépendra notamment de la dose à administrer et de la capacité du patient à utiliser le dispositif.

Dans la mucoviscidose, la nébulisation occupe une place importante dans la prise en charge de la maladie à domicile. En effet, pour certains produits (antibiotiques, mucolytiques), l'aérosolthérapie est actuellement la seule technique d'administration de la voie inhalée.

Les médicaments destinés à la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire (Iloprost) et de certaines pathologies infectieuses (Pentamidine) nécessitent l'utilisation d'un système de nébulisation particulier.

La place de la nébulisation dans la stratégie thérapeutique est différente selon les pathologies considérées.

04.1.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données, la Commission estime que le système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des affections pulmonaires et de la mucoviscidose par aérosolthérapie. Cet intérêt est sous-tendu à l'efficacité du produit 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DES PATHOLOGIES

Les pathologies concernées par la mise à disposition du système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM à domicile sont :

- l'asthme persistant sévère de l'enfant. Le budésonide (traitement de première intention) est administré par voie nébulisée chez : l'enfant de moins de 5 ans ayant un asthme mal contrôlé par les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, 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 inhalée⁴.
- les exacerbations de la BPCO ;
- et la mucoviscidose.

Pour ces pathologies, les données épidémiologiques disponibles sont les suivantes :

- La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à 6 196 patients recensés selon le registre français de la mucoviscidose 2012⁵.
- 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 population⁶. Selon les indications retenues par l'AMM, les systèmes de nébulisation ne devraient concerner qu'une faible proportion de ces patients.

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

⁵ http://www.vaincrelamuco.org/e_upload/pdf/registre_francais_de_la_mucoviscidose_2012.pdf (page consultée le 29 août 2014)

⁶ 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>

- Entre 7% et 10% de la population de plus de 40 ans serait atteinte de BPCO⁷ soit 2 à 3 millions d'adultes de plus de 40 ans⁸. 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 DELUXE / SIDESTREAM répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM a un intérêt pour la santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie engendrés par les affections pulmonaires et la mucoviscidose.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du système de nébulisation INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM 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 pour le traitement des affections respiratoires et de la mucoviscidose.

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Les documents d'information doivent être 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les comparateurs choisis par la CNEDiMTS sont les autres systèmes de nébulisation.

06.2. NIVEAU D'ASA

Au vu des données disponibles (absence de données spécifiques pour INNOSPIRE DELUXE / SIDESTREAM), la Commission se prononce sur une absence d'amélioration du service attendu.

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

⁷ Direction Générale de la Santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Novembre 2007.

⁸ Calcul effectué sur la base de 32,7 millions d'habitants de plus de 40 ans en France (INSEE, chiffres au 1er janvier 2014, France métropolitaine et DOM-TOM)

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 permettent d'estimer la population cible :

- Mucoviscidose

Environ 4 700 patients atteints de mucoviscidose sont sous aérosolthérapie en 2012 (registre français de la mucoviscidose 2012)⁹. Dans la mucoviscidose, la population cible des systèmes de nébulisation serait de l'ordre de 5 000 patients en France.

- Exacerbations de BPCO

La proportion de patients ayant des exacerbations de BPCO et traités à domicile par nébulisation n'est pas connue. Selon les données d'hospitalisation en court séjour du Programme de Médicalisation des systèmes d'information (PMSI), le nombre d'hospitalisations liées à une exacerbation de la BPCO était de l'ordre de 100 000 en 2012⁹. De manière empirique, ce chiffre peut être retenu comme fourchette haute des patients atteints de BPCO susceptibles de bénéficier d'une aérosolthérapie.

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

En 2012, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD était de 218 973 après extrapolation tous régimes (159 851 assurés au régime général, représentant 73 % des régimes)¹⁰. Chez l'enfant, cette prévalence peut être approchée à l'aide d'une analyse des données de l'Assurance Maladie, réalisée par la HAS¹¹. Elle montre qu'en 2012, 51 499 enfants étaient traités pour asthme persistant sévère avec exonération du ticket modérateur au titre de l'ALD (Code CIM 10 sélectionné pour l'asthme J 45).

Compte tenu des données disponibles dans les indications relatives au traitement des patients atteints de mucoviscidose ou ayant des exacerbations de BPCO et des enfants atteints d'asthme sévère persistant, la population cible des systèmes de nébulisation serait comprise entre 55 000 et 155 000 patients en France.

⁹ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-insuffisance-respiratoire-chronique/Surveillance-epidemiologique-de-la-broncho-pneumopathie-chronique-obstructive-et-de-l-insuffisance-respiratoire-chronique-en-France> (page consultée le 11 septembre 2014)

¹⁰ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php> (page consultée le 11 septembre 2014)

¹¹ Données de remboursement faites à l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie par les régimes obligatoires de l'Assurance Maladie avec un recul de 3 ans plus l'année en cours au travers de la base de restitution DCIR (Datamart de Consommation inter-régimes)