

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

6 octobre 2015

CONCLUSIONS

PARI SINUS / PARI LC SPRINT SINUS, système de nébulisation pour aérosolthérapie des voies respiratoires supérieures

Demandeur : PARI GmbH (Allemagne)

Fabricant : PARI GmbH (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications
revendiquées :

Aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement 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 de 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.
Le système de nébulisation est destiné à une aérosolthérapie des voies respiratoires supérieures (cavité des sinus) pour les enfants à partir de 6 ans et les adultes.

Service Attendu
(SA) :

Insuffisant.
Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de PARI SINUS / PARI LC SPRINT SINUS.

Données
analysées :

Le demandeur a versé trois études cliniques : une étude menée chez 3 volontaires sains et deux études, menées chez des patients atteints de mucoviscidose, dont le schéma ne permet pas d'évaluer l'efficacité du système de nébulisation.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Descriptif / Taille	Références
Compresseur PARI SINUS	028G1000
Nébuliseur PARI LC SPRINT SINUS (nébuliseur PARI LC SPRINT SINUS, coude, connecteur, embout nasal, bouchon nasal)	023G2860
Kit d'application PARI LC SPRINT SINUS (coude, connecteur, embout nasal, bouchon nasal)	023G2840
Tubulures de raccordement LC SINUS	041B4570
Embout narinaire pour nébulisation PARI SINUS	041E0573
Embout narinaire souple pour étanchéité pack de 3	041B0576
Filtre à air (pack de 5)	041B4852
Cordon électrique (1,5 m)	041E8236

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement comprend les éléments suivants : compresseur, nébuliseur, connecteur, bouchon nasal, embout nasal, coude, tuyau du bolus pour vibration, tuyau d'air comprimé et câble secteur, notice d'utilisation, sacoche de transport.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement 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 de 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.

Le système de nébulisation est destiné à une aérosolthérapie des voies respiratoires supérieures (cavité des sinus) pour les enfants à partir de 6 ans et les adultes.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Autres systèmes de nébulisation.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

02.1. RAPPEL DE L'HISTORIQUE DE REMBOURSEMENT DU DM EVALUE

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système de nébulisation PARI SINUS/PARI LC SPRINT SINUS.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Système de nébulisation composé du compresseur PARI SINUS et du nébuliseur PARI LC SPRINT SINUS.

Le compresseur génère de l'air comprimé (formation de l'aérosol) et une onde de pression (bolus) qui se superpose au flux d'aérosol via un tube relié à la partie supérieure du nébuliseur. La technologie de flux d'air pulsé permet d'administrer l'aérosol **dans les voies respiratoires supérieures (cavité des sinus)**.

Les caractéristiques techniques du compresseur et du nébuliseur sont détaillées dans les tableaux suivants :

Caractéristiques techniques du compresseur PARI SINUS	
Type de compresseur	Compresseur double : piston de génération de l'air comprimé, membrane de génération du bolus
Débit du compresseur	10,9 L/min
Niveau de pression acoustique	Environ 56 dB
Pression de service	150 kPa (1,5 bar)
Bolus amplitude de pression absolu	20 kPa (0,2 bar)
Fréquence bolus amplitude de pression	44 Hz
Dimension du boîtier (cm)	19,2 x 14,5 x 15 (L x H x P)
Poids	1,8 kg
Débit	4,5 L/min

Caractéristiques techniques du nébuliseur PARI LC SPRINT SINUS	
Gaz de fonctionnement	Air, oxygène
Débit minimal	3,0 L/min
Pression de service minimale correspondante	0,5 bar / 50 kPa
Débit maximal	6,0 L/min
Pression de service maximale correspondante	2,0 bar / 200 kPa
Volume de remplissage minimum	2 mL
Volume de remplissage maximum	8 mL

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. PRESTATIONS ASSOCIEES

Les systèmes de nébulisation, à visée **pulmonaire**, sont pris en charge, pour le traitement de la mucoviscidose, au travers de forfaits hebdomadaires de location inscrits à la LPPR (101C05.11, 101C05.121, 101C05.122, 101C05.13, 101C05.14). Ces forfaits ne sont pas destinés à la prise en charge des systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie des voies aériennes supérieures (cavité des sinus).

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 pour permettre son inhalation. Les systèmes de nébulisation sont destinés à administrer des produits dans les voies aériennes. Il s'agit de 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 ayant ¹ :

- 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 ne précise pas le diamètre optimal des particules pour un dépôt dans la cavité des sinus.

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

En 2007, la Commission a procédé à la réévaluation des systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie. Lors de cette évaluation, la Commission a distingué les applications des systèmes de nébulisation en pneumologie et en ORL. Dans son avis du 10 janvier 2007², les conclusions de la Commission quant à l'utilisation de l'aérosolthérapie en ORL, sont les suivantes :

« *En ORL, les seules applications actuellement validées de l'aérosolthérapie par nébulisation concernent les laryngites croûteuses ou les laryngites sub-aiguës dyspnéisantes virales ou bactériennes.*

Deux points ressortent de la revue de la littérature:

- *l'incertitude du franchissement des ostiums en cas de sinusite (aiguë ou chronique)*
- *la non démonstration de l'efficacité clinique de cette voie d'administration au vu notamment des études réalisées sur les sinus nasalisés.*

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

² 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

Malgré l'absence de démonstration clinique d'efficacité, les experts soulignent l'intérêt de l'humidification des voies aériennes par nébulisation (chlorure de sodium à 0,9% ou sérum hypertonique) dans les situations suivantes :

- humidification des patients trachéostomisés ou trachéotomisés (nébuliseurs avec réchauffeur)
- complément du drainage mécanique en pathologie rhino-sinusienne chronique
- otites séro-muqueuses.

Cette possibilité thérapeutique en pathologie rhino-sinusienne et otologique est laissée à l'appréciation des ORL et pneumologues, afin de répondre à des situations spécifiques et de permettre la réalisation d'études bien menées. Le renouvellement de la prise en charge dans ces indications sera subordonné à la présentation des résultats de l'humidification. »

La nébulisation dans les voies respiratoires supérieures pour le traitement de la mucoviscidose ne faisait pas partie des indications de prise en charge recommandées par la Commission dans son avis de 2007.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

La norme NF EN 13544-1¹ 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.

Performances techniques du système de nébulisation PARI SINUS/PARI LC SPRINT SINUS selon la norme NF EN 13544.1	
Débit d'aérosol	0,075 ± 0,01 mL/min
Quantité d'aérosol produit	0,39 ± 0,01 mL
Diamètre aérodynamique médian massique	2,35 ± 0,1 µm
% particules de diamètre < 5 µm	~ 72%

Le demandeur a versé trois études cliniques réalisées avec le système de nébulisation PARI SINUS/PARI LC SPRINT SINUS.

L'étude de Möller 2009³, menée chez des volontaires sains, avait pour objectifs d'observer la distribution nasale et sinusale de gaz krypton 81m et de mesurer l'efficacité du dépôt d'une solution de ^{99m}Tc-DTPA (acide diéthylène triamine penta acétique), après administration dans les voies nasales par aérosolthérapie en mode pulsé et sans mode pulsé. Les mesures ont été réalisées par imagerie dynamique à l'aide d'une caméra gamma. Le système de nébulisation utilisé était constitué du compresseur PARI SINUS et du nébuliseur PARI LC SPRINT JUNIOR. L'étude a inclus 3 volontaires sains. Les auteurs concluent que 3 à 5 % de la dose nébulisée pénètre dans les sinus avec l'aérosolthérapie en mode pulsé. Sans le mode pulsé, moins de 1% de la dose se dépose dans les sinus.

Les points suivants sont notés :

- Etude chez les volontaires sains.
- Seulement 3 individus.
- Absence de randomisation.

L'étude pilote de Mainz 2014⁴, prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, a été menée dans deux centres en Allemagne. Son objectif était

³ Möller W, Schuschnig U, Meyer G, Häussinger K, Keller M, Junge-Hülsing B et al; Ventilation and aerosolized drug delivery to the paranasal sinuses using pulsating airflow - a preliminary study. Rhinology. 2009;47:405-12.

⁴ Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A et al; Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Drug Des Devel Ther. 2014;8:209-17.

d'évaluer, chez des patients atteints de mucoviscidose, l'efficacité de la tobramycine vs contrôle (solution de NaCl 0,9%) après aérosolthérapie en mode pulsé dans les voies respiratoires supérieures. Le système de nébulisation utilisé était constitué du compresseur PARI SINUS et du nébuliseur PARI LC SPRINT STAR. Les patients recevaient le traitement alloué une fois par jour pendant 28 jours. Le critère de jugement principal était l'évolution après 28 jours de traitement du nombre de colonies de *Pseudomonas aeruginosa* dans le liquide de lavage nasal (recueilli après instillation de 10 mL de sérum physiologique dans chaque narine).

L'étude a inclus 9 patients (6 hommes, 3 femmes), d'âge compris entre 11 et 39 ans (moyenne 23 ans). Parmi les 9 patients inclus, 3 ont été randomisés dans le bras contrôle et 6 dans le bras tobramycine.

Les résultats ont montré :

- dans le bras tobramycine, le nombre de colonies de *Pseudomonas aeruginosa* a diminué chez 4 patients, il a été inchangé chez 1 patient et il a augmenté chez 1 patient,
- dans le bras contrôle, le nombre de colonies de *Pseudomonas aeruginosa* a augmenté chez 2 patients et il a été inchangé chez 1 patient.

Aucun événement indésirable grave n'a été décrit.

Les points suivants sont notés :

- Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.
- Randomisation déséquilibrée.
- Le schéma de l'étude comparant un bras avec tobramycine vs un bras avec sérum physiologique ne permet pas de conclure sur l'efficacité du système de nébulisation PARI SINUS / LC SPRINT SINUS.

L'étude de Mainz 2014⁵, prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en plans croisés, a été menée dans deux centres en Allemagne. Son objectif était d'évaluer, chez des patients atteints de mucoviscidose, l'efficacité de la dornase alpha vs contrôle (solution de NaCl 0,9%) après aérosolthérapie en mode pulsé dans les voies respiratoires supérieures. Le système de nébulisation utilisé était constitué du compresseur PARI SINUS et du nébuliseur PARI LC SPRINT STAR. Les patients recevaient le traitement alloué par randomisation une fois par jour pendant 28 jours, suivi d'une période de « wash-out » de 28 jours après laquelle les patients recevaient l'autre traitement (étude en plans croisés). Le critère de jugement principal était la valeur du sous-score PNS (*primary nasal symptom*) mesuré à l'aide de l'échelle SNOT 20 (*Sino-Nasal Outcome Test-20*) et représentatif des symptômes suivants : « obstruction nasale », « éternuements », « nez qui coule », « écoulement nasal épais » et « odorat diminué ». Plus le score est élevé, plus le patient est gêné par les symptômes. L'échelle SNOT 20 est une échelle de qualité de vie chez les patients atteints de rhino-sinusite. Cette échelle comprend 20 items, dont les 5 cités ci-dessus et évalués dans l'étude.

L'étude a inclus 23 patients (12 hommes, 11 femmes), d'âge compris entre 8 et 67 ans (moyenne 22 ans). Parmi eux, 9 patients recevaient concomitamment un traitement par dornase alpha nébulisé par voie pulmonaire.

L'évolution du score PNS mesuré à l'aide de l'échelle SNOT-20 est la suivante :

Paramètre : Evolution du Score PNS	Groupe 1 (n=11) (administration de sérum physiologique puis de dornase alpha)	Groupe 2 (n=12) (administration de dornase alpha puis de sérum physiologique)
sous dornase alpha	-15,6 ± 16,1	-7,7 ± 13,5
sous solution salé isotonique	-6,5 ± 15,2	-1,1 ± 21,7

⁵ Mainz JG, Schien C, Schiller I, Schädlich K, Koitschev A, Koitschev C, et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. J Cyst Fibros. 2014;13:461-70.

L'analyse statistique n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe dornase alpha et le groupe contrôle.

En termes de tolérance, une épistaxis a été reportée chez 2 patients sous dornase alpha. Les patients ont arrêté ce traitement à J1 et J8.

Les points suivants sont notés :

- Choix du schéma en plans croisés plutôt qu'en groupe parallèles non justifié.
- Le schéma de l'étude comparant un bras avec dornase alpha vs un bras avec sérum physiologique ne permet pas de conclure sur l'efficacité du système de nébulisation PARI SINUS / LC SPRINT SINUS

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Le système de nébulisation sert de vecteur à l'administration d'un produit par voie inhalée. Sa tolérance est conforme à celle du produit à administrer (médicament ou dispositif médical).

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Aucun cas de matériovigilance n'a été rapporté par la société PARI GmbH (le système de nébulisation est disponible en vente libre depuis 2004).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Aucun produit (médicament ou dispositif médical) utilisé dans le traitement de la mucoviscidose ne dispose d'une autorisation pour être nébulisé dans les voies respiratoires supérieures (sinus).

La place de la nébulisation dans les voies respiratoires supérieures (sinus) dans la stratégie de prise en charge de la mucoviscidose n'est pas documentée dans les recommandations de pratique clinique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du système de nébulisation PARI SINUS / PARI LC SPRINT SINUS pour l'aérosolthérapie des voies respiratoires supérieures (cavité des sinus) dans le traitement de la mucoviscidose.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La mucoviscidose entraîne l'épaississement de toutes les sécrétions du corps humain. Les bronches s'encombrent 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.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche (transmission autosomique récessive). En France, environ 6 000 personnes sont atteintes de mucoviscidose⁶.

04.2.3. IMPACT

Le besoin thérapeutique d'une nébulisation dans les voies respiratoires supérieures (sinus) n'étant pas établi dans la prise en charge de la mucoviscidose, l'impact du dispositif ne peut pas être déterminé.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de PARI SINUS / PARI LC SPRINT SINUS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du système de nébulisation PARI SINUS / PARI LC SPRINT SINUS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁶ Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2012