

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
17 AVRIL 2018

Faisant suite à l’examen du 17/04/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d’avis le 17/04/2018

CONCLUSIONS

TADIMDILUANT, Solution stérile de chlorure de sodium 0,45%, 1ml

Demandeur : ZAMBON (France)

Fabricant : ZAMBON (ITALIE)

Référence : TADIMDILUANT 1ML (ACL 3701160000004)

Indication retenue :	Solvant du médicament TADIM , 1 million d’unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur .
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l’intérêt thérapeutique des inhalations d’antibiotique par nébuliseur dans la prise en charge des infections pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose. – l’intérêt de santé publique compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie, engendrés par les affections pulmonaires et la mucoviscidose.
Comparateurs retenus :	Les autres solvants du médicament à base d’antibiotique de la famille des polymyxines : – solution de chlorure de sodium 0,9% ; – solution de chlorure de sodium 0,45% ; – eau pour préparation injectable.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	Données fournies lors de la demande d'inscription : Données non spécifiques : – Le rapport conjoint de l'<i>European Medicines Agency</i> (EMA) et du <i>Committee for Medicinal Products of Human Use</i> (CHMP) du 26 février 2015 consécutif à une révision des monographies européennes des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines en vue d'une harmonisation des Résumés des Caractéristiques Produits (RCP). – Les RCP du TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur mises à jour le 20 décembre 2017. – L'avis de la Commission de la Transparence du 21 février 2018 relatif à la réévaluation du TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur. Aucunes données spécifiques
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Le TADIMDILUANT 1ml doit être utilisé pour préparer une solution de TADIM 1 MUI pour inhalation avec un système de nébulisation avec chambre d'inhalation tel que mentionné dans la RCP du TADIM. La prise en charge doit être assurée dans la limite de la durée du traitement du TADIM. Le TADIM poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur doit être dissout avec le TADIMDILUANT avant son usage dans un nébuliseur approprié à la délivrance de l'antibiotique. Le volume de solvant à ajouter au flacon de TADIM est indiqué dans le mode d'emploi du nébuliseur.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations
Population cible :	La population cible estimée est d'environ 2500 patients par an.

Avis 1 définitif

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

01.1. CONDITIONNEMENT

Boîte de 30 unidoses stériles

01.2. INDICATION REVENDIQUEE

Solvant pour dissoudre le médicament **TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur.**

01.3. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est :

- le solvant inclus dans le conditionnement secondaire de la spécialité COLIMYCINE mais ne pouvant être vendu séparément.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité.

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile de chlorure de sodium isotonique 0,45% conditionnée dans une présentation unidose de 1ml, le contenant étant constitué de polyéthylène basse densité.

03.3. FONCTION ASSUREE

TADIMDILUANT 0,45% 1ml est destiné à dissoudre le médicament TADIM en vue de son administration par inhalation à l'aide d'un nébuliseur utilisant une chambre d'inhalation tel que ceux cités dans la RCP du TADIM.

03.4. ACTE ASSOCIE

Sans objet

03.5. INTERET DU PRODUIT

03.5.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

03.5.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données fournies sont les suivantes :

- Le rapport conjoint de l'European Medicines Agency (EMA) et du Committee for Medicinal Products of Human use (CHMP) du 26 février 2015 consécutif à une révision des monographies européennes des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines en vue d'une harmonisation des Résumés des Caractéristiques Produits (RCP)¹.

Pour l'administration par voie inhalée à l'aide de nébuliseur il est recommandé de reconstituer le principe actif soit avec de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une solution hypotonique, soit avec une solution de chlorure de sodium (0,45%) pour obtenir une solution isotonique, soit avec une solution de chlorure de sodium (0,9%) pour obtenir une solution hypertonique.

- Les résumés des caractéristiques (RCP) du produit **TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur** mises à jour le 20 décembre 2017².

Elles font références aux études de granulométrie in vitro réalisées avec différents systèmes de nébulisation. Pour le système de nébulisation avec chambre d'inhalation les études sont réalisées pour 1 million UI de TADIM et 1ml d'un mélange d'eau pour préparations injectables et de chlorure de sodium à 0,9 % (50:50) ajusté au volume recommandé pour chaque système de nébulisation.

Conformément aux recommandations de l'EMA il est précisé que « TADIM peut être reconstitué à l'aide d'eau pour préparations injectables (eau ppi) afin d'obtenir une solution hypotonique limpide, incolore à jaune pâle ou à l'aide d'un mélange 50/50 d'eau pour préparations injectables et de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'obtenir une solution isotonique limpide, incolore à jaune pâle soit avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une solution hypertonique. Le volume utilisé pour la reconstitution doit être celui indiqué dans le mode d'emploi du nébuliseur et n'excède généralement pas 4 ml. »

- L'avis de la Commission de la Transparence du 21 février 2018 relatif à la réévaluation du **TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur**³.

La Commission considère que le service médical rendu par TADIM est important chez l'adulte et l'enfant dans la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

TADIM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COLIMYCINE 1 MUI, solution pour inhalation par nébuliseur.

¹ Assessment report Polymyxin based products. EMEA. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/05/WC500187326.pdf

² Résumé des Caractéristiques du produit TADIM. ANSM ; 2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0314250.htm>

³ Avis de la Commission de la Transparence du 21/02/2018 relatif au TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13297_TADIM_PIC_INS_AvisPostAud_CT13297.pdf

03.5.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au TADIMDILUANT n'est fournie.

03.5.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucuns évènements en France depuis sa commercialisation en 2016.

Aucune donnée spécifique au TADIMDILUANT n'a été fournie.

03.5.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après la commission de la Transparence dans son avis du 22 janvier 2014⁴ La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose repose sur les recommandations émises en 2002 par l'ANAES et la SFP⁵.

La stratégie thérapeutique de prise en charge de l'infection pulmonaire chronique de la mucoviscidose s'intègre dans une prise en charge globale de la maladie. La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en cause sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. L'infection à *P. aeruginosa* constitue un tournant évolutif de la maladie respiratoire. A l'âge adulte, environ 70% des patients seraient colonisés de façon chronique par ce germe.

Le traitement d'une primo-colonisation à *P. aeruginosa* nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine antipyrécyanique + aminoside), suivie ou non d'un traitement antibiotique par voie inhalée. L'association de ciprofloxacine per os et d'aérosols de colistine est également proposée.

Le bénéfice de l'antibiothérapie inhalée en traitement systématique programmé de l'infection pulmonaire chronique à *P. aeruginosa* est démontré. Son intérêt est de délivrer directement les antibiotiques au site de l'infection endobronchique et de diminuer leur absorption systémique donc leur toxicité. La tobramycine ou la colistine par voie inhalée sont indiquées. En pratique, la tobramycine est l'antibiotique inhalé le plus fréquemment utilisé dans cette indication.

La Commission estime que TADIMDILUANT, en tant que diluant de TADIM, a un intérêt dans la stratégie thérapeutique des infections pulmonaires à P. aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose.

03.5.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique du TADIMDILUANT solvant du TADIM 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur dans le traitement des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 22/01/2014 relatif au TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur HAS ; 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13297_TADIM_PIC_INS_AvisPostAud_CT13297.pdf

⁵ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation des Établissements de Santé) et SFP (Société Française de Pédiatrie). Conférence de consensus : Prise en charge des patients atteints de mucoviscidose - Pneumologie et Infectiologie : Texte des recommandations (version longue). Novembre 2002.

03.6. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

03.6.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La mucoviscidose est une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. La maladie est marquée par des épisodes infectieux pulmonaires associés à une inflammation qui conduisent à la dégradation de la fonction respiratoire, à l'insuffisance respiratoire puis au décès.

L'infection puis la colonisation par *P. aeruginosa* représente un tournant évolutif dans la maladie. Sa fréquence atteint 76% chez les patients âgés de 30 à 34 ans. Ce pathogène doit être rapidement pris en charge par une antibiothérapie adaptée. Le caractère quasi systématique de cette infection et la multi-résistance de *P. aeruginosa* rendent intéressante toute nouvelle molécule ayant une activité potentielle sur ce pathogène tant chez l'adulte que chez l'enfant^{5,6,7}.

La prise en charge globale repose notamment sur la prévention des infections pulmonaires, dont celles causées par *P. aeruginosa*, germe pathogène fréquemment retrouvé. L'antibiothérapie antityocyannique recommandée peut associer différentes voies d'administration : inhalée, orale (per os) et intraveineuse (IV)^{5,7}.

Le colistiméthate de sodium (ou colistine) est un antibiotique de la classe des polypeptides, disponible par voie inhalée ou IV, qui fait partie des antibiotiques actuellement recommandés pour le traitement de l'infection bronchopulmonaire à *P. aeruginosa* chez le patient atteint de mucoviscidose^{5,7}.

L'intérêt de cette molécule pour le traitement d'infections bronchopulmonaires redevient d'actualité, malgré sa toxicité et son spectre étroit, du fait de l'émergence de souches de *P. aeruginosa* multirésistantes. Il n'existe généralement pas de résistance croisée du colistiméthate de sodium (ou colistine) avec d'autres antibiotiques.

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

03.6.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données 2016 du registre français de la mucoviscidose ont été éditées en février 2017 par l'association Vaincre la Mucoviscidose et l'INED (Institut National d'Études Démographiques)⁸. Elles recensent 6757 patients dont 55% sont adultes, 45% des enfants ; 52,4% des hommes, 47,6% des femmes.

03.6.3. IMPACT

TADIMDILUANT répond à un besoin déjà couvert.

⁶ Encyclopédie Orphanet. Mucoviscidose. Avril 2006. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=586

⁷ HAS (Haute Autorité de Santé). Mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Guide - Affection de longue durée. Novembre 2006

⁸ Vaincre la Mucoviscidose et INED. Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2016. Décembre 2017. http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf

03.6.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu du handicap et de la dégradation de la qualité de vie, engendrés par les affections pulmonaires et la mucoviscidose, TADIMDILUANT a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du TADIMDILUANT 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.

04 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

04.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

04.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Le TADIMDILUANT 1ml doit être utilisé pour préparer une solution de TADIM 1 MUI pour inhalation avec un système de nébulisation avec chambre d'inhalation tel que mentionné dans la RCP du TADIM.

La prise en charge doit être assurée dans la limite de la durée du traitement du TADIM. Le **TADIM poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur** doit être dissout avec le **TADIMDILUANT** avant son usage dans un nébuliseur approprié à la délivrance de l'antibiotique. Le volume de solvant à ajouter au flacon de TADIM est indiqué dans le mode d'emploi du nébuliseur.

05 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

05.1. COMPARATEURS RETENUS

Dans le rapport conjoint de l'*European Medicines Agency* (EMA) et du *Committee for Medicinal Products of Human Use* (CHMP) du 26 février 2015¹ il est recommandé de reconstituer les médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines soit avec de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une solution hypotonique, soit avec une solution de chlorure de sodium (0,45%) pour obtenir une solution isotonique, soit avec une solution de chlorure de sodium (0,9%) pour obtenir une solution hypertonique.

Ainsi, les comparateurs retenus sont :

- solution de chlorure de sodium à 0,9% ;
- solution de chlorure de sodium à 0,45% ;
- eau pour préparation injectable.

05.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de TADIMDILUANT avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9% ou 0,45% ou l'eau pour préparation injectable.

En l'absence de données la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA de niveau V) par rapport aux autres solvants des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines :

- Solution de chlorure de sodium 0,9% ;
- Solution de chlorure de sodium 0,45% ;
- Eau pour préparations injectables.

06 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

06.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

06.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

07 POPULATION CIBLE

La population cible de TADIMDILUANT correspond aux patients atteints de mucoviscidose et ayant une colonisation ou une infection pulmonaire à *P. aeruginosa*.

L'estimation de cette population cible est réalisée à partir du bilan des données 2016 du registre français de la mucoviscidose, édité en décembre 2017 par l'association Vaincre la Mucoviscidose et l'INED (Institut National d'Études Démographiques)⁸. En 2016, le nombre de patients recensés dans le registre était d'environ 6 757 patients.

Un prélèvement positif à *P. aeruginosa* a été observé chez 38% des patients atteints de mucoviscidose ayant eu au moins un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). On estime alors à 2 500 le nombre de patients atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa*.

Compte tenu de ces éléments, la population cible de TADIMDILUANT estimée est d'environ 2 500 patients atteints de mucoviscidose.