

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 02/07/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/07/2019.

CONCLUSIONS

I-NEB AAD, Système de nébulisation ultrasonique

Demandeur : PHILIPS France Commercial (FRANCE)

Fabricant : PHILIPS Home Healthcare Solutions (ETATS-UNIS)

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

Indications revendiquées :	<p>Aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement de la mucoviscidose :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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) :	<p>Insuffisant</p> <p>Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de I-NEB AAD.</p>
-------------------------------	--

Données analysées :	<p>Deux études cliniques spécifiques ont été analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'étude de Häussermann et al. ayant évalué la déposition de l'inhibiteur de l'alpha-1 protéinase avec le système de nébulisation I-NEB AAD chez 21 patients sains ou atteints de mucoviscidose. – l'étude de Van Velzen et al. ayant comparé l'influence des modes d'inhalation TIM et TBM chez 18 patients atteints de mucoviscidose. <p>Les performances techniques du système de nébulisation I-NEB AAD ont été évaluées à travers une étude de performance, selon la norme EN 13544-1.</p>
----------------------------	--

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 :

Dénomination	Référence
Système I-NEB	RA85-225
Chargeur de batterie	1100131L
Cordon d'alimentation	RP 6458L
Panier de lavage	1036199
Chambre I-NEB avec embout buccal TBM et guide de médicament 0,3 ml (gris)	85-138T
Chambre I-NEB avec embout buccal TIM et guide de médicament 0,3 ml (gris)	1062260T
Chambre I-NEB avec embout buccal TBM et guide de médicament 0,5 ml (lilas)	85-181T
Chambre I-NEB avec embout buccal TIM et guide de médicament 0,5 ml (lilas)	1062257T
Disque dose d'urgence	PL562
Etui de protection en cuir	1068938

01.2. CONDITIONNEMENT

Le dispositif I-NEB AAD est mis à disposition sous la forme d'un kit comprenant :

- un système I-NEB,
- un chargeur de batterie,
- un cordon d'alimentation,
- un panier de lavage,
- une chambre I-NEB 0,3 ml avec embout buccal TBM,
- une chambre I-NEB 0,3 ml avec embout buccal TIM,
- un disque dose d'urgence,
- un étui de protection en cuir,
- une notice d'utilisation,
- un guide du médicament.

Des références additionnelles peuvent être rajoutées :

- une chambre I-NEB 0,5 ml avec embout buccal TBM,
- une chambre I-NEB 0,5 ml avec embout buccal TIM.

Chaque élément du conditionnement est unitaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« 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 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. »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont : les autres systèmes de nébulisation utilisés dans le traitement de la mucoviscidose, en particulier PARI LC SPRINT et PARI EFLOW.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du système de nébulisation I-NEB AAD.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système I-NEB AAD est un système de nébulisation ultrasonique portable associant une technologie de maille vibratoire dite VMT (*Vibrating Mesh Technology*) avec une technologie de délivrance d'aérosol adaptée dite AAD (*Adaptative Aerosol Delivery*).

Pour nébuliser le médicament, la technologie VMT utilise un cornet vibrant à basse fréquence couplé à un maillage composé de milliers de trous coniques. Le médicament en contact avec la maille est forcé à travers les trous par la vibration et forme des gouttelettes d'aérosol qui s'éloignent de la surface de la maille avec une vitesse relativement faible. Quand le patient va respirer par l'embout buccal, l'air va entrer par la valve à clapet et se mélanger avec l'aérosol généré.

Le demandeur précise que la technologie AAD surveille et s'adapte au schéma respiratoire du patient en n'autorisant l'administration du médicament qu'au moment de l'inhalation. Cette technologie permet également de contrôler le modèle de respiration du patient en détectant des changements éventuels de pression pendant l'inspiration et d'adapter en conséquence la génération de l'aérosol.

Le système I-NEB AAD est activé par l'insertion d'un disque à l'avant de l'appareil. Le disque contient des données électroniques qui sont transférées à l'appareil lorsqu'il est allumé. Ceci permet à I-NEB AAD de délivrer la dose pré-réglée au niveau de puissance correct. Ce disque est fourni sur une carte dans le conditionnement des médicaments compatibles avec l'utilisation du système I-NEB AAD. Un disque de secours est fourni dans le conditionnement du système I-NEB AAD, en cas de besoin.

Actuellement, dans le cadre du traitement de la mucoviscidose, seul le médicament TADIM (Colistiméthate sodique) est conditionné avec le disque permettant l'activation du système de nébulisation I-NEB AAD.

Le système I-NEB AAD est alimenté par une batterie dont l'autonomie autorise jusqu'à 40 traitements par charge.

Deux modes de fonctionnement sont possibles :

- le **mode de respiration courante TBM** (*Tidal Breathing Mode*) qui analyse en permanence le profil inspiratoire du patient afin de prédire la durée de la prochaine inspiration. Ainsi, à partir de cette information, l'aérosol est généré au début de l'inhalation et se termine après 50% de la durée de l'inspiration prédite. La moyenne des 3 inspirations précédentes est utilisée par l'algorithme de prédiction. Le profil inspiratoire est analysé toute les 30 millisecondes par le logiciel qui détermine la pente de la courbe inspiratoire sur les 3 premières mesures.

- le **mode d'inspiration cible TIM** (*Target Inhalation Mode*) qui limite le débit inspiratoire du patient à 20 L/min. Le but de l'algorithme est de fournir au patient une durée cible optimale pour chaque inhalation. Le mode TIM est associé à l'utilisation d'un embout buccal muni d'une valve limitant le flux inspiratoire à 20 L/min sans restriction du flux expiratoire. Lorsque le temps d'inhalation cible est atteint, une vibration transmise à l'embout buccal signale au patient que la durée cible est atteinte. En cas d'atteinte de la durée cible initiale, l'algorithme va proposer une durée cible augmentée et jusqu'à 8 secondes au maximum. En cas d'échec, l'algorithme revient à la durée cible précédemment atteinte et mémorise les données pour les séances d'inhalation ultérieure. Une autre caractéristique du mode TIM est de stopper la génération de l'aérosol 1 seconde avant l'atteinte de la valeur cible. Ce mode, démarrant à une durée cible de 3 secondes (correspondant à un volume de $\approx 0,75$ L) nécessite une capacité vitale $>$ à 1,75 L rendant ce mode difficile pour certains patients et notamment les jeunes enfants.

Les principales caractéristiques du système de nébulisation I-NEB AAD figurent dans le tableau ci-dessous :

Principales caractéristiques techniques	
Poids	225 g (batterie comprise)
Dimensions	45 x 65 x 150 mm
Volume de remplissage maximal	5 ml
Volume de remplissage minimal	1 ml
Niveau sonore	$<$ 30 dB
Pression maximale	Non applicable

Le système I-NEB AAD est garanti 2 ans par le fabricant.

Le système de nébulisation I-NEB AAD peut être utilisé avec le logiciel I-NEB insight (logiciel fourni sur demande).

Le logiciel I-NEB insight possède une mémoire informatique permettant d'enregistrer jusqu'à 5000 événements (les données enregistrables concernent notamment la date et l'heure de chaque traitement, la dose délivrée et le temps de traitement).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

Dans son rapport du 10 janvier 2007¹, sur les systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie, la Commission a défini qu'un système de nébulisation était 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 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.

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Les études suivantes ont été fournies par le demandeur :

- l'étude de Quintana et al.³ ayant évalué l'observance et la satisfaction des patients ;
- l'étude de Häussermann et al.⁴ ayant évalué la déposition de l'inhibiteur de l'alpha-1 protéinase (I-A1P) avec le système de nébulisation I-NEB AAD ;
- l'étude de Van Velzen et al.⁵ ayant comparé l'influence des modes d'inhalation TIM et TBM.

L'étude de Quintana et al.³ présentant d'importantes faiblesses méthodologiques (ne permet pas d'évaluer l'efficacité de I-NEB AAD), seules les études suivantes ont été retenues :

Etude de Häussermann et al.⁴

Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, en cross-over qui avait pour objectif d'évaluer la déposition de l'I-A1P, avec le système de nébulisation I-NEB AAD, chez des patients sains et chez des patients atteints de mucoviscidose.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations. Commission du 10/01/2007. « *Systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie* ». (consulté le 02/07/2019) [\[lien\]](#)

² Norme NF EN 13544-1- Matériel respiratoire thérapeutique : partie 1 : 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.

³ Quintana-Gallego E. et al. Utilisation de la colistine nébulisée par rapport à la tobramycine nébulisée dans le traitement de la colonisation chronique à Pseudomonas chez des patients souffrant de fibrose kystique. Med Clin (Barc) 2013 (article traduit de l'espagnol)

⁴ Haussermann S. et al. Lung Deposition of Alpha1-Proteinase Inhibitor (Human) (A1-PI[H]) Inhalation Solution Using Two Inhalation Modes of the I-neb Adaptive Aerosol Delivery (AAD) System in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016 Jun ; 29(3) :242-50

⁵ Van velzen A.J. et al. The influence of breathing mode on tobramycin serum levels using the I-neb AAD system in adults with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 14 (2015) 748–754

Le critère d'évaluation principal était le taux de dépôt pulmonaire de l'I-A1P par rapport à la dose inhalée via l'utilisation de l'un des 2 modes d'inhalation de I-NEB AAD, TIM ou TBM.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- le taux de dépôt extra-thoracique de l'I-A1P par rapport à la dose de médicament en solution,
- la fraction d'I-A1P exhalée par rapport à la dose de médicament en solution,
- le taux résiduel d'I-A1P dans le nébuliseur par rapport à la dose de médicament en solution,
- le ratio C/P (dépôt dans la région pulmonaire centrale / dépôt dans la région pulmonaire périphérique),
- variation du compte de pixels (pour estimer l'homogénéité générale de la déposition).

***N.B.** : les résultats de l'évaluation de la fonction pulmonaire ne sont pas rapportés dans cet avis car aucune valeur clinique n'a été rapportée dans la publication.*

Les critères d'inclusion de l'étude concernaient tous les patients sains et souffrant de mucoviscidose confirmée, âgés entre 18 et 65 ans, ayant donné leur consentement et en mesure d'utiliser le nébuliseur.

Les patients sélectionnés ont effectué 2 visites à 4 jours d'intervalle (J1 et J5), au cours desquelles ils ont inhalé une dose de 77 mg d'I-A1P, marqué au ^{99m}Tc-Venticoll via l'un des 2 modes d'inhalation (TIM ou TBM) dans un ordre aléatoire. Immédiatement après l'inhalation, une scintigraphie par gamma-caméra était effectuée afin de mesurer le dépôt pulmonaire.

Les différents paramètres ont été comparés en fonction des méthodes d'inhalation par un modèle d'analyse de la variance (ANOVA).

Résultats

Au total, 21 patients ont été inclus dans l'étude dont 6 patients sains et 15 patients atteints de mucoviscidose. Tous les patients ont reçu le traitement mais 2 patients ont été exclus de l'étude car les résultats du critère de jugement principal étaient manquants.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Paramètres	Patients sains (n=6)	Patients atteint de mucoviscidose (n=15)
Age (années)	23,5 ± 2,2	32,9 ± 6,2
Taille (cm)	171,8 ± 11,6	176,0 ± 10,8
Poids (kg)	66,1 ± 14,0	69,8 ± 16,0
Homme	2	12
Femme	4	3
VEMS (L)	3,9±1,0	2,5 ± 1,0
VEMS (% prédit)	103,2 ± 12,9	61,3 ± 19,4
CVF (L)	4,7 ± 1,1	4,1 ± 1,2
IC (L)	3,2 ± 0,6	3,4 ± 0,9

VEMS : Volume expiratoire maximal seconde ;
CI : Capacité inspiratoire ; CVF : Capacité vitale forcée

Les résultats concernant le critère de jugement principal sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Taux de dépôt pulmonaire de l'I-A1P (%)	TIM	TBM
Patients sains	50,0 ± 6,7	54,8 ± 7,0
Patients atteints de mucoviscidose	47,0 ± 6,6	46,7 ± 10,3

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	TIM	TBM
Taux de dépôt extra-thoracique (%)		
Patients sains	16,3 ± 4,5	23,7 ± 7,5
Patients atteints de mucoviscidose	19,9 ± 5,1	27,0 ± 8,3
Fraction exhalée de l'I-A1P (%)		
Patients sains	0,7 ± 0,2	2,4 ± 1,1
Patients atteints de mucoviscidose	0,8 ± 0,5	1,7 ± 0,7
Taux résiduel de l'I-A1P (%)		
Patients sains	33,0 ± 5,3	19,1 ± 7,5
Patients atteints de mucoviscidose	32,3 ± 6,5	24,7 ± 7,2
Ratio C/P		
Patients sains	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,4
Patients atteints de mucoviscidose	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2
Variation de pixels		
Patients sains	2,3 ± 2,4	2,4 ± 2,4
Patients atteints de mucoviscidose	1,4 ± 0,7	1,6 ± 1,0

Critères additionnels

Des résultats concernant le temps de traitement et le temps global d'inhalation en fonction des modes d'inhalation ont été rapportés.

La valeur moyenne de volume inhalé par respiration était de :

- pour le mode TIM :
 - patients sains : 3,4 ± 0,8 L pour un temps d'inhalation de 3,5 ± 1,5 min ;
 - patients atteints de mucoviscidose : 2,8 ± 1,5 L pour un temps d'inhalation de 3,0 ± 0,6 min ;
- pour le mode TBM :
 - patients sains : 1,1 ± 0,4 L pour un temps d'inhalation de 4,4 ± 0,8 min ;
 - patients atteints de mucoviscidose : 2,2 ± 1,2 L pour un temps d'inhalation de 4,5 ± 2,1 min.

Le nombre de respirations était de :

- pour le mode TIM :
 - patients sains : 27,8 ± 9,7 respirations pour une durée de traitement de 6,5 ± 2,4 min ;
 - patients atteints de mucoviscidose : 22,6 ± 6,8 respirations pour une durée de traitement de 5,3 ± 1,2 min ;
- pour le mode TBM :
 - patients sains : 121,4 ± 20,7 respirations pour une durée de traitement de 10,3 ± 1,8 min ;
 - patients atteints de mucoviscidose : 92,8 ± 87,0 respirations pour une durée de traitement de 10,7 ± 5,8 min.

Toutefois, la méthodologie de l'étude ne permet pas de conclure sur un mode d'inhalation plus efficace qu'un autre.

Un questionnaire de satisfaction de l'utilisation du système I-NEB AAD a été réalisé auprès des patients. La méthode d'analyse des résultats du questionnaire n'a pas été rapportée. Les résultats rapportés sont difficilement interprétables car seuls les patients atteints de mucoviscidose (n=15) ont répondu au questionnaire.

Etude de Van Velzen et al.⁵

Il s'agit d'une étude monocentrique, non randomisée, en cross-over dont l'objectif était de comparer l'influence des modes d'inhalation de I-NEB AAD, TIM et TBM, sur la déposition pulmonaire de tobramycine.

Les critères de sélection des patients étaient d'avoir au moins 18 ans et un diagnostic confirmé de mucoviscidose.

Les critères d'évaluation des patients étaient les paramètres pharmacocinétiques de la tobramycine, utilisés comme critères de mesure indirecte de la déposition, après inhalation à l'aide du nébuliseur I-NEB AAD :

- C_{max} : concentration sanguine maximale de tobramycine,
- AUC_{0-24} : aire sous la courbe temps-concentration comprise entre 0 et 24h,
- C_{min} : concentration sanguine minimale de tobramycine, 12h après administration,
- T_{max} : temps nécessaire pour atteindre la C_{max} ,
- F_{rel} : biodisponibilité relative du mode TIM / mode TBM.

Deux visites pour l'inhalation de tobramycine étaient prévues au protocole, l'une réalisée avec TBM et l'autre avec TIM, dans un ordre aléatoire et séparées d'une semaine. Lors de chaque visite, les patients ont eu un examen physique, une évaluation de la fonction rénale et des tests spirométriques.

Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour estimer l'effet du mode respiratoire sur les paramètres pharmacocinétiques et le temps de nébulisation en prenant les sous-groupes et les visites comme facteurs fixes ; le sexe et l'âge des patients comme covariables.

Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives pour les critères d'évaluation.

Résultats

Dix-huit patients ont été inclus (10 hommes et 8 femmes). La moyenne d'âge était de 33,9 ans ([19 ; 57] ans).

Les patients ont ensuite été classés, selon leur capacité pulmonaire (VEMS), dans l'un des 3 sous-groupes suivants :

- Sous-groupe 1 : VEMS \leq 59%,
- Sous-groupe 2 : VEMS = 60 - 79%,
- Sous-groupe 3 : VEMS \geq 80%.

Chaque sous-groupe comprenait 6 patients.

Les résultats des différents critères d'évaluation sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Paramètres pharmacocinétiques	TIM	TBM	p
C_{max} (mg/L)			
Population totale	1,22 ± 0,46	0,82 ± 0,39	<0,001
Sous-groupe 1	1,09 ± 0,63	0,63 ± 0,28	0,046
Sous-groupe 2	1,10 ± 0,42	0,73 ± 0,50	NS
Sous-groupe 3	1,48 ± 0,19	1,10 ± 0,22	NS
AUC_{0-24} (h x mg/L)			
Population totale	8,45 ± 2,85	5,79 ± 2,21	<0,001
Sous-groupe 1	7,88 ± 4,43	4,64 ± 1,89	NS
Sous-groupe 2	7,80 ± 2,05	5,48 ± 2,85	NS
Sous-groupe 3	9,68 ± 1,01	7,24 ± 0,88	0,004
C_{min} (mg/L)			
Population totale	0,22 ± 0,073	0,15 ± 0,052	<0,001
Sous-groupe 1	0,21 ± 0,12	0,13 ± 0,048	NS
Sous-groupe 2	0,21 ± 0,045	0,14 ± 0,065	0,024
Sous-groupe 3	0,25 ± 0,029	0,19 ± 0,018	0,004
T_{max} (min)			
Population totale	87,83 ± 12,54	91,00 ± 16,44	NS
Sous-groupe 1	89,33 ± 13,97	86,67 ± 7,69	NS
Sous-groupe 2	92,67 ± 13,56	101,00 ± 20,96	NS
Sous-groupe 3	81,50 ± 8,78	85,33 ± 15,46	NS

F_{rel}			
Population totale	1,53 ± 0,41	-	<0,001
Sous-groupe 1	1,58 ± 0,38	-	0,014
Sous-groupe 2	1,74 ± 0,52	-	0,017
Sous-groupe 3	1,26 ± 0,13	-	0,004

La durée moyenne de nébulisation en fonction du mode d'inhalation était de :

- 7,63 ± 1,66 min avec le mode TIM ;
- 16,34 ± 4,09 min avec le mode TBM.

Au total, ces 2 études sont de faible qualité méthodologique en raison :

- **de leur caractère monocentrique,**
- **de l'absence de randomisation,**
- **de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires,**
- **de la multiplicité des critères de jugement qui n'a pas été prise en compte d'un point de vue statistique pour l'étude de Van Velzen et al..**

Etude de performance

La norme NF EN 13544-1² relative aux systèmes de nébulisation et leurs composants décrit, notamment, la méthode d'essai pour le débit d'aérosol produit et le calibrage des particules. Les performances techniques du système de nébulisation I-NEB AAD, établies selon cette méthode normative sont présentées ci-dessous :

	Paramètres	TBM	TIM
Chambre I-NEB 0,3 ml	Débit d'aérosol (ml/min)	0,08	NR
	Quantité d'aérosol produit (ml)	0,342	NR
	Diamètre aérodynamique médian massique (µm)	NR	NR
	% particules de diamètre < 5 µm (%)	NR	NR

NR : Non renseigné (Les valeurs numériques n'étaient pas rapportées dans le rapport de l'étude)

	Paramètres	TBM	TIM
Chambre I-NEB 0,5 ml	Débit d'aérosol (ml/min)	0,12	0,11
	Quantité d'aérosol produit (ml)	0,528	0,462
	Diamètre aérodynamique médian massique (µm)	4,92	4,60
	% particules de diamètre < 5 µm (%)	51,57	56,35

04.1.1.1. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.1.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude de Häussermann et al.⁴

Sept patients ont présenté un effet indésirable en lien avec le traitement. Un événement a été jugé en lien avec la procédure. Aucun n'a été jugé en lien avec l'I-A1P.

Il n'y a eu aucune sortie d'essai du fait d'événements indésirables et aucun effet indésirable considéré comme en lien avec le médicament étudié.

Etude de Van Velzen et al.⁵

Aucun évènement indésirable n'a été rapporté.

4.1.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur déclare qu'aucun signalement de matériovigilance n'a été effectué pour ce dispositif, en France, depuis 2013.

Dans le monde, un seul cas de matériovigilance a été déclaré, en Grande-Bretagne, depuis 2006. Il s'agissait d'un défaut de batterie identifié comme étant isolé à un lot bien précis.

Deux études spécifiques au système de nébulisation I-NEB AAD ont été analysées. Ces études sont de faible niveau de preuve et ne permettent pas d'évaluer le système de nébulisation I-NEB AAD dans la prise en charge de la mucoviscidose.

L'étude évaluant les performances techniques du système de nébulisation I-NEB AAD, établies selon la norme NF EN 13544-1, est fournie. Certains résultats n'étaient pas renseignés pour la chambre de 0,3 ml tels que le diamètre aérodynamique médian massique, le pourcentage de % particules de diamètre < 5 µm ou bien encore le débit et la quantité d'aérosol produit avec l'embout TIM. Ainsi, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la performance technique du système de nébulisation I-NEB AAD dans son ensemble.

04.1.2. 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 2011⁶.

L'aérosolthérapie est utilisée dans la prise en charge de l'asthme, de la broncho-pneumopathie 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).

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.

Le système de nébulisation sert de vecteur à l'administration d'un produit par voie inhalée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques fournies ne permettent pas d'établir l'intérêt du système de nébulisation I-NEB AAD dans le cadre de l'aérosolthérapie par nébulisation dans le traitement de la mucoviscidose.

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.

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

⁶ « What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies ». ERS/ISAM TASK FORCE REPORT. Eur Respir J 2011;37:1308-31 (consulté le 02/07/2019) [[lien](#)].

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La mucoviscidose est la pathologie concernée par la mise à disposition du système de nébulisation I-NEB AAD.

La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à 6 757 patients recensés selon le registre français de la mucoviscidose 2016⁷.

04.2.3. IMPACT

Le système de nébulisation I-NEB AAD répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du système de nébulisation I-NEB AAD 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 I-NEB AAD 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.

⁷ Bilan des données 2016 du Registre français de la mucoviscidose (consulté le 02/07/2019) [[Lien](#)]