

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

4 juin 2019

Faisant suite à l'examen du 04/06/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 04/06/2019.

CONCLUSIONS

NEB 400 / NEB KIT, système de nébulisation pour aérosolthérapie

Demandeur : MICROLIFE FRANCE (France)

Fabricant : GLOBAL MEDICAL TECHNOLOGY (Chine)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

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 dans les indications retenues.
Comparateurs retenus :	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 NEB 400 / NEB KIT ont été évaluées à travers l'étude de performance 18-0092, selon la norme EN 13544-1. Aucune donnée clinique spécifique à NEB 400 / NEB KIT n'a été transmise.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR : – 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.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Comprise entre 155 000 et 205 000 patients

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

La demande concerne le système de nébulisation NEB KIT associé au compresseur NEB 400 :

Compresseur	Nébuliseur
NEB 400 (référence p957400-5)	NEB KIT (Airjet GC1001) (référence S995002-0)

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement du compresseur NEB 400 est unitaire et contient:

- un compresseur NEB 400
- un câble d'alimentation,
- un compartiment filtre à air,
- une notice d'utilisation,
- une sacoche de rangement.

Le conditionnement du kit de nébulisation NEB KIT comprend :

- un nébuliseur assemblé Airjet GC1001,
- un tuyau flexible de raccordement au compresseur,
- un sachet contenant 5 filtres à air échangeables,
- un masque adulte,
- un masque pédiatrique,
- un embout buccal,
- un embout nasal,
- une notice d'utilisation
- une sacoche de rangement.

L'ensemble du système de nébulisation est transportable avec une sacoche.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont les autres systèmes de nébulisation inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit d'une première demande d'inscription sous nom de marque.

Les dispositifs sont proposés en location par les prestataires de service, 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.

03 CARACTERISTIQUES 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 NEB 400 / NEB KIT est un système de nébulisation pneumatique. La préparation à administrer est nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé produit par le compresseur.

Le compresseur NEB 400 est composé :

- d'un boîtier de protection contenant le compresseur, qui produit l'air comprimé, l'interrupteur de commande marche / arrêt, le compartiment pour filtre à air,
- d'un cordon électrique reliant le compresseur au secteur.

Le compresseur NEB 400 présente un boîtier en forme d'ours. De par sa forme, le système NEB 400 / NEB KIT est plus spécifiquement destiné à un usage pédiatrique.

Son composant principal est le compresseur à piston permettant de comprimer l'air : MEDEL EASY.

Tableau : Caractéristiques techniques du compresseur NEB 400

Caractéristiques	NEB 400
Poids	1 424g
Dimension	200 x 183 x 153 mm
Niveau sonore	52 dBA
Pression d'utilisation	80 - 155 kPa
Débit d'air effectif	5,31 L/min

Le compresseur NEB 400 dispose d'une garantie de 5 ans.

Le kit de nébulisation NEB KIT est composé de plusieurs éléments qui sont démontables et nettoyables :

- d'un nébuliseur complet assemblé Airjet GC1001,
- d'un tuyau de raccordement au compresseur, qui assure l'acheminement de l'air comprimé,
- d'une cuve-réservoir, destinée à recevoir le médicament à nébuliser,
- d'une chambre de réception de l'aérosol produit (corps du nébuliseur),
- des interfaces avec le patient (embout buccal, embout nasal, masque naso-buccal adulte ou masque naso-buccal pédiatrique).

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 11/03/2019) [\[lien\]](#)

Tableau : Caractéristiques techniques du nébuliseur Airjet GC1001

Caractéristiques	NEB 400
Volume minimal de la cuve	2 mL
Volume maximal de la cuve	8 mL
Volume résiduel	0,8 ml

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. PRESTATIONS ASSOCIEES

Les forfaits correspondants au système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT sont les forfaits relatifs aux systèmes de nébulisation pneumatiques sans humidificateur. Il s'agit :

- de forfaits de location hebdomadaire, appliqués en fonction de la durée de la location (courte durée discontinue, jusqu'à la 65^{ème} semaine, au-delà de la 65^{ème} semaine) :
 - respectivement 101C03.11, 101C03.121, 101C03.122, pour le traitement des affections respiratoires,
 - respectivement 101C05.11, 101C05.121, 101C05.122, pour le traitement de la mucoviscidose à forme respiratoire.
- de forfaits d'achat des consommables (achat du kit nébuliseur et masque pour les systèmes de nébulisation pneumatiques, renouvellement du masque)
 - respectivement 101C03.13 et 101C03.14 pour le traitement des affections respiratoires,
 - respectivement 101C05.13 et 101C05.14 pour le traitement de la mucoviscidose à forme respiratoire.

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 2007 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 inhalation¹. 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).

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.

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 NON SPECIFIQUES

Les performances techniques du système de nébulisation GCE808 / NEB KIT ont été évaluées à travers l'étude de performance 18-0092, selon la norme EN 13544-1².

Les performances du compresseur NEB 400 ont été évaluées via celles du compresseur GCE808 qui présente les mêmes caractéristiques techniques et qui utilise également le compresseur MEDEL EASY. Seule la forme de la boîte de protection diffère.

Le fabricant a établi une déclaration attestant de la transposabilité des résultats de l'étude de performance jointe au dossier. La conformité pour le marquage CE a été validée sur la base des résultats de ce protocole.

Les critères de performance mesurés figurent dans le tableau suivant :

Performances techniques du système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT	
Débit d'aérosol produit (ml/min)	0,28 ml/min
Quantité d'aérosol produit	0,85 ml
Taille des particules (MMAD)	3,1 µm
% de particules de diamètre compris entre 0,5 µm - 5 µm	59 %

MMAD : Diamètre aérodynamique de masse médian

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à NEB 400 / NEB KIT n'a été transmise.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance, transmises par le demandeur, ne rapportent aucun événement de matériovigilance lié à l'utilisation du système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT en Europe, depuis 2018.

Le système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT n'est actuellement pas commercialisé en France.

Aucune donnée spécifique au système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT n'a été fournie. Les données fournies reposent sur l'étude de performance 18-0092 évaluant les performances techniques du système de nébulisation GCE808 / NEB KIT évaluées selon la norme NF EN 13544-1. La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur le compresseur GCE808 en faveur du compresseur NEB 400.

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 2011³.

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.

³ « 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 17/05/2019) [\[lien\]](#).

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 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données, la Commission estime que le système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée au traitement des affections pulmonaires 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 DE LA PATHOLOGIE

Les pathologies concernées par la mise à disposition du système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT 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, ou chez 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 inhalée ;
- les exacerbations de la BPCO ;
 - la mucoviscidose.

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

- selon les données de l'institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES), 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 population⁴. Selon les indications retenues par l'AMM, les systèmes de nébulisation ne devraient concerner qu'une faible proportion de ces patients.
- La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Entre 5% et 10% de la population de plus de 45 ans serait atteinte de BPCO⁵, soit 1,5 à 3 millions d'adultes de plus de 45 ans⁶. Les formes sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO, soit 150 000 à 450 000 patients. Selon les indications retenues par l'AMM, les systèmes de nébulisation ne devraient concerner qu'une faible proportion de ces patients.
- La prévalence de la mucoviscidose en France est estimée à 6 757 patients recensés selon le registre français de la mucoviscidose⁷.

04.2.3. IMPACT

Le système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Le système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du système de nébulisation NEB 400 / NEB KIT 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.

La Commission retient les indications d'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.**

⁴ Raheison C, Bourdin A, Bonniaud P et al. Mise à jour des recommandations (2015) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes et adolescents (de 12 ans et plus) sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). Rev Mal Respir 2016 ; 33 : 279-325.

⁵ Fuhrman C, Delmas MC; pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. Rev Mal Respir. 2010;27:160-8.

⁶ Calcul effectué sur la base de 29,2 millions d'habitants de plus de 45 ans en France (INSEE, chiffres au 1er janvier 2019, France métropolitaine et DOM-TOM) [\[lien\]](#)

⁷ Bilan des données 2016 du Registre français de la mucoviscidose (consulté le 17/05/2019) [\[Lien\]](#)

05 ÉLÉMENTS 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 10/01/2007¹.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Telles que définies dans l'avis de la Commission du 10/01/2007¹.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs choisis par la CNEDiMTS sont les autres systèmes de nébulisation au regard des indications qui sont superposables.

06.2. NIVEAU D'ASA

Au vu des données disponibles (absence de donnée clinique spécifique pour le système NEB 400 / NEB KIT), 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 NEB 400 / NEB KIT par rapport aux autres systèmes de nébulisation inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la population cible :

Mucoviscidose

Environ 5 100 patients atteints de mucoviscidose sont sous aérosolthérapie en 2016⁷. 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 de séjours pour exacerbation de BPCO chez des adultes âgés de 25 ans ou plus et résidant en France (hors Mayotte) se situait entre 100 000 et 150 000 selon l'indicateur utilisé, en 2015. Cela correspond à une augmentation de 33% depuis 2012. Le taux brut d'hospitalisation pour

exacerbation de BPCO, tous âges et sexes confondus était de l'ordre 15,9 à 24,9 pour 100 000 habitants⁸.

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

En 2017, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD⁹ était de 229 507 après extrapolation à tous régimes (167 540 assurés au régime général, représentant 73% des régimes). Cela correspond à une augmentation de la prévalence de 4,8% entre 2012 et 2017.

Chez l'enfant, cette prévalence peut être approchée à l'aide d'une analyse des données de l'Assurance Maladie, réalisée par la HAS¹⁰. 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 155 000 et 205 000 patients en France. Ces chiffres sont en augmentation depuis 3 ans.

⁸ Santé Publique France. Surveillance épidémiologique de la broncho-pneumopathie chronique obstructive et de l'insuffisance respiratoire chronique en France. (consulté le 17/05/2019) [\[lien\]](#)

⁹ AMELI. Données statistiques ALD 2017. (consulté le 17/05/2019) [\[lien\]](#)

¹⁰ 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).