

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****TADIMDILUANT**

Solution stérile de chlorure de sodium 0,9%,
3 mL

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 12 mars 2024

Faisant suite à l'examen du 12 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 mars 2024.

Demandeur : ZAMBON (France)

Fabricant : ZAMBON S.p.A (Italie)

Le modèle proposé par le demandeur est le suivant : TADIMDILUANT 3 mL, ACL : 3401060025311.

L'essentiel

Indication retenue	Solvant du médicament TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres solvants des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines : – solution de chlorure de sodium à 0,9% ; – solution de chlorure de sodium à 0,45% ; – eau pour préparation injectable.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 17/04/2018, aucune donnée non spécifique ou spécifique de TADIMDILUANT n'a été transmise.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	

– Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Sans objet. Le TADIMDILUANT 3 mL doit être utilisé pour préparer une solution de TADIM 1 MUI pour inhalation avec un système de nébulisation avec compresseur ou tamis vibrant tel que ceux mentionnés 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.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible des patients susceptibles de bénéficier de TADIMDILUANT est d'environ 2 100 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Conditionnement	4
1.3 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte associé	5
4. Service rendu (SR)	5
4.1 Intérêt du produit	5
4.2 Intérêt de santé publique	7
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	8
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	8
5.1 Spécifications techniques minimales	8
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	8
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	8
6.1 Comparateurs retenus	8
6.2 Niveau d'ASR	8
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	9
8. Durée d'inscription proposée	9
9. Population cible	9

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Conditionnement

Boite de 30 unidoses stériles de 3 mL.

1.3 Revendications du demandeur

1.3.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Solvant du médicament TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur ».

1.3.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les suivants :

« Les autres solvants des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines :

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

1.3.3 ASR revendiquée

Une ASR de niveau V est revendiquée.

2. Historique du remboursement

TADIMDILUANT a été évalué pour la première fois par la Commission en 2018. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 09/01/2019 (Journal officiel du 16/01/2019).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

¹ Arrêté du 9 janvier 2019 portant inscription de la solution saline isotonique NaCl 0,9 % (3 ml) stérile TADIMDILUANT du laboratoire Zambon France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 16/01/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/03/2024]

3.2 Description

Solution stérile de chlorure de sodium isotonique 0,9% conditionnée dans une présentation unidose de 3 mL, le contenant étant constitué de polyéthylène basse densité.

3.3 Fonctions assurées

TADIMDILUANT 0,9% 3 mL est destiné à dissoudre le médicament TADIM en vue de son administration par inhalation à l'aide d'un nébuliseur utilisant un compresseur ou tamis vibrant tel que ceux cités dans la RCP du TADIM.

3.4 Acte associé

Sans objet.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 17/04/2018², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une 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 à 0,9%, solution de chlorure de sodium à 0,45% et eau pour préparation injectable), sur la base des éléments non spécifiques suivants :

- 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) ;
- 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.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune étude non spécifique n'est fournie.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude spécifique à TADIMDILUANT n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

² Avis de la Commission du 17/04/2018 relatif à TADIMDILUANT, Solution stérile de chlorure de sodium 0,9%, 3ml. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2849685/fr/tadimdiluant

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet.

Matériorivigilance

Les données issues de la matériorivigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement en France et dans le monde depuis 2019.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, aucune donnée n'a été fournie et la matériorivigilance ne rapporte pas de signal particulier.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

D'après la commission de la Transparence dans son avis du 17 avril 2019³, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose repose sur les recommandations émises en 2002 par l'ANAES et la SFP⁴.

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. À l'âge adulte, environ 17,2% des patients seraient colonisés de façon chronique par ce germe⁵.

Le traitement d'une primo-colonisation à *P. aeruginosa* nécessite l'association d'antibiotiques bactéricides par voie IV (bêta-lactamine antipyrénylque + 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Malgré l'absence de nouvelles données, 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.

³ Avis de la Commission de la Transparence du 17/04/2019 relatif au TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur HAS ; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17602_TADIM_PIS_RI_Avis1_CT17602.pdf

⁴ 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.

⁵ Vaincre la Mucoviscidose. Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2022. Septembre 2023. registre-francais-mucoviscidose-bilan2022.pdf (vaincrelamuco.org)

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La mucoviscidose est une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif définitif. Néanmoins, de nouvelles thérapies ciblées sont disponibles en traitement de fond. 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 50,2% chez les patients âgés de 30 à 34 ans et 55,2% chez les plus de 40 ans⁵. Ce pathogène doit être rapidement pris en charge par une antibiothérapie adaptée. Le caractère quasi systématique de cette infection et la multirésistance de *P. aeruginosa* rendent intéressante toute nouvelle molécule ayant une activité potentielle sur ce pathogène tant chez l'adulte que chez l'enfant^{4,6,7}.

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 antipyocyanique recommandée peut associer différentes voies d'administration : inhalée, orale (per os) et intraveineuse (IV)^{4,7}.

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^{4,7}.

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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les données 2022 du registre français de la mucoviscidose ont été éditées en septembre 2023 par l'association Vaincre la Mucoviscidose⁵. Elles recensent 7 743 patients dont 7 572 ont été vus dans l'année parmi lesquels 62,5% sont adultes et 37,5% des enfants (52,4% des hommes ; 47,6% des femmes).

4.2.3 Impact

TADIMDILUANT répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur 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, TADIMDILUANT a un intérêt de santé publique.

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 (PNDS). Guide - Affection de longue durée. Juillet 2017.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de TADIMDILUANT sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans l'indication suivante :

« Solvant du médicament TADIM, 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur ».

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Sans objet.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Le TADIMDILUANT 3 mL doit être utilisé pour préparer une solution de TADIM 1 MUI pour inhalation avec un système de nébulisation avec compresseur ou tamis vibrant tel que ceux mentionnés 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.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus par la Commission sont :

Les autres solvants des médicaments à base d'antibiotique de la famille des polymyxines :

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

6.2 Niveau d'ASR

En l'absence de données cliniques, il n'est pas possible de comparer TADIMDILUANT avec les solutions de chlorure de sodium à 0,9% ou 0,45% ou l'eau pour préparation injectable.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de TADIMDILUANT 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.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. 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 2022 du registre français de la mucoviscidose, édité en septembre 2023 par l'association Vaincre la Mucoviscidose⁵. En 2022, le nombre de patients recensés dans le registre était d'environ 7 743 patients.

Un prélèvement positif à *P. aeruginosa* a été observé chez 26,7% des patients atteints de mucoviscidose ayant eu au moins un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). On estime alors à environ 2 068 le nombre de patients atteints de mucoviscidose ayant une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa*.

La population cible des patients susceptibles de bénéficier de TADIMDILUANT est d'environ 2 100 patients par an.