

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
16 juin 2015

CONCLUSIONS

SALITOL 7%, Solution stérile de chlorure de sodium à 7% pour nébulisation

Demandeur : PARI Pulmomed SARL (France)

Fabricant : INQUA GmbH (Allemagne)

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

Indication retenue :	Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients atteints par la mucoviscidose, en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : • l'intérêt thérapeutique, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Le comparateur retenu par la Commission est le sérum salé isotonique à 0,9%.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV, chez les patients âgés de 6 ans et plus. ASA de niveau V, chez les patients âgés de moins de 6 ans.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Le demandeur a fourni cinq études cliniques pour étayer le rapport bénéfices/risques : - Trois études non contrôlées ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du sérum salé hypertonique administré par nébulisation. L'événement indésirable le plus fréquemment décrit dans les études est la toux. - Deux études contrôlées randomisées multicentriques et en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sérum salé hypertonique à 7% vs le sérum salé isotonique à 0,9%, administrés par nébulisation. L'étude d'Elkins, publiée en 2006, a inclus des patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 6 ans et ayant un VEMS $\geq 40\%$. Le critère de jugement principal était un critère composite basé sur l'évolution du VEMS, de la CVF et du DEP25-75. L'étude a inclus 162 patients (80 dans le groupe contrôle et 82 dans le groupe traitement). L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère de jugement principal. Parmi les nombreux critères de jugement secondaires, le taux d'exacerbations était de 62% dans le groupe sérum salé hypertonique à 7% contre 76% dans le groupe sérum salé isotonique. L'étude de Rosenfeld, publiée en 2012, a inclus des patients ayant une mucoviscidose et âgés de moins de 6 ans. Le critère de jugement principal était la fréquence des exacerbations. Avec une fréquence des exacerbations pulmonaires de 2,3 événements par an identique dans chacun des groupes, cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre le sérum salé à 7% et le sérum salé isotonique. Au vu de ces données, la commission considère que le niveau de démonstration de l'efficacité de SALITOL 7% est faible (absence de démonstration sur le critère de jugement principal).
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Sans objet
Modalités de prescription et d'utilisation :	- la prescription initiale doit être réalisée par un médecin du Centre de Ressources et Compétence de la Mucoviscidose (le traitement par SALITOL 7% doit faire l'objet d'une réévaluation clinique et fonctionnelle à 3 et 6-12 mois avant poursuite) ; - la première séance de nébulisation de SALITOL 7% doit être réalisée à l'hôpital pour évaluer la tolérance ; - chaque séance doit systématiquement être précédée de l'administration d'un broncho-dilatateur.
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 de SALITOL 7% ne peut pas être estimée précisément. Elle est, au maximum, de l'ordre de 6 000 patients.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Boîte de 20 unidoses – code article 502G7000

Boîte de 60 unidoses – code article 502G7003

01.2. CONDITIONNEMENT

Unidoses en polyéthylène de 4 mL, conditionnées en boîte de 20 ou de 60.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients atteints par la mucoviscidose, quel que soit leur âge et leur VEMS (en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont :

- l'absence de traitement pour indisponibilité / non-remboursement du produit,
- le traitement avec un mélange extemporané réalisé par le patient lui-même.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif SALITOL 7%.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIa - notification par l'organisme TÜV (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Solution stérile hypertonique pour nébulisation composée de chlorure de sodium à 7%.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

SALITOL 7% est administré par nébulisation dans le but de fluidifier les sécrétions qui s'accumulent dans les bronches des patients atteints de mucoviscidose.

03.4. PRESTATION ASSOCIEE

L'administration de SALITOL 7% nécessite l'utilisation d'un système de nébulisation, pris en charge sur la LPPR.

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Le demandeur fournit cinq études cliniques pour étayer le rapport bénéfices/risques :

- Trois études non contrôlées ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du sérum salé hypertonique administré par nébulisation. Elles sont décrites dans le paragraphe 04.1.1.2.
- Deux études contrôlées randomisées (résumées dans des tableaux en annexe) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité (sur des critères de jugement différents) et la tolérance du sérum salé hypertonique à 7% vs le sérum salé isotonique à 0,9%, administrés par nébulisation.

Etudes contrôlées randomisées

L'étude d'Elkins¹, publiée en 2006, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sérum salé hypertonique à 7% vs le sérum salé isotonique à 0.9%. Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a inclus des patients atteints de mucoviscidose âgés d'au moins 6 ans et ayant un VEMS $\geq 40\%$. Le critère de jugement principal était un critère composite basé sur l'évolution du VEMS (volume expiratoire minimal à la première seconde, de la CVF (capacité vitale forcée) et du DEP25-75 (débit expiratoire de pointe). L'étude a inclus 162 patients (80 dans le groupe contrôle et 82 dans le groupe traitement). L'étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur le critère de jugement principal. Parmi les nombreux critères de jugement secondaires, le taux d'exacerbations était de 62% dans le groupe sérum salé hypertonique à 7% contre 76% dans le groupe-témoin. Ce résultat, basé sur un critère de jugement secondaire, reste exploratoire.

Suite à l'étude de Elkins menée chez des patients de 6 ans et plus, une nouvelle étude clinique a été mise en place afin de tester l'hypothèse d'une diminution des exacerbations chez les patients atteints de mucoviscidose traités par sérum salé hypertonique à 7% et âgés de moins de 6 ans.

Ainsi, l'étude de Rosenfeld², publiée en 2012, avait pour objectif de démontrer que le sérum salé hypertonique à 7% permettait de diminuer la fréquence des exacerbations par rapport au sérum salé isotonique à 0,9% chez des patients ayant une mucoviscidose et âgés de moins de 6 ans. Le critère de jugement principal était la fréquence des exacerbations. L'hypothèse pour calculer le nombre de sujets nécessaires était basée sur une réduction de 20% de la fréquence des exacerbations avec le sérum salé à 7% vs le contrôle. L'étude menée aux Etats-Unis et au Canada dans 30 centres entre 2009 et 2011 a inclus 321 patients (158 dans le groupe traitement et 163 dans le groupe contrôle) suivis pendant 48 semaines. Avec une fréquence des exacerbations pulmonaires de 2,3 événements par an identique dans chacun des groupes, cette étude n'a pas mis en évidence de différence entre le sérum salé à 7% et le sérum salé isotonique.

¹ Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB et al; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006;354:229-40.

² Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:2269-77.

La méthode et les résultats des études contrôlées randomisées sont détaillés dans des tableaux en annexe.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Subbarao et al³ ont évalué, en 2007, la tolérance du sérum salé hypertonique à 7% après une administration unique chez 13 patients pédiatriques ayant une mucoviscidose âgés de 25 à 140 semaines (soit environ 6 mois à 3 ans). Une toux a été observée chez 4 patients. Les auteurs ont également mesuré l'évolution des paramètres pulmonaires des patients après administration du sérum salé hypertonique afin de détecter une mauvaise tolérance du produit. Il n'y a pas eu de modifications significatives des paramètres pulmonaires.

Dellon et al⁴ ont évalué, en 2008, la tolérance du sérum salé à 3% et à 7% après une administration unique chez des patients pédiatriques ayant une mucoviscidose. Deux groupes de patients ont été distingués : ceux âgés de 4 mois à 3 ans (n=6) et ceux âgés de 4 à 7 ans (n=8). Les auteurs ont évalué la fonction pulmonaire des patients et relevé les événements indésirables. Une baisse du VEMS supérieure à 20% a été observée chez un patient. Des épisodes de toux ont été observés.

Rosenfeld et al⁵ ont évalué, en 2011, la tolérance et l'observance chez des patients ayant une mucoviscidose, âgés de 12 à 30 mois et recevant du sérum salé hypertonique à 7%, deux fois par jour pendant 14 jours. Le critère de jugement principal était un critère de tolérance basé la fréquence respiratoire, la SpO₂, les sifflements, la toux et les vomissements après administration. Cette étude menée sur 3 centres a inclus 20 patients. 19 patients ont reçu au moins une dose (1 patient est sorti d'étude lors de la première administration sur demande des parents). 18 patients ont complété l'étude (1 patient a développé une intolérance lors de la première administration – chute de SpO₂). À l'issue des 2 semaines, un patient a été jugé intolérant (respiration difficile associée à une infection respiratoire et une otite). L'observance moyenne a été bonne (traitement suivi pendant 13 jours sur 14 ; intervalle : 11 à 14 jours). L'événement indésirable le plus fréquent était la toux (fréquence dans l'heure suivant l'administration = 39% à J1 et 8% à J13).

En conclusion, l'événement indésirable le plus fréquemment décrit dans les études est la toux.

Le demandeur n'a répertorié aucune déclaration de matériovigilance pour SALITOL 7% depuis son introduction en Europe.

La commission considère que le niveau de démonstration de l'efficacité de SALITOL 7% est faible :

- la diminution des exacerbations observée dans l'étude Elkins 2006, chez les patients âgés de 6 ans et plus, est basée sur une analyse exploratoire d'un critère de jugement secondaire ; l'analyse sur le critère de jugement principal (critère composite basé sur l'évolution du VEMS, de la CVF et du DEP25-75) n'a pas mis en évidence de différence significative entre le sérum salé hypertonique à 7% et le sérum salé isotonique à 0,9%.*

³ Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:471-6.

⁴ Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:1100-6.

⁵ Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, Johnson R et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:666-71.

- *l'étude Rosenfeld 2012, chez les patients âgés de moins de 6 ans, n'a pas mis en évidence une diminution des exacerbations (critère de jugement principal).*

Au vu des données cliniques, la Commission estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables ou risques liés à l'utilisation de SALITOL 7% est favorable.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les patients atteints de mucoviscidose nécessitent l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire (médecin traitant, centres spécialisés, équipe paramédicale avec kinésithérapeute et infirmière), exerçant dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM).

Le traitement est symptomatique et nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge symptomatique repose sur 4 types d'interventions complémentaires à visée symptomatique :

- la prise en charge respiratoire : kinésithérapie, fluidifiants bronchiques, antibiothérapie, oxygénothérapie,
- la prise en charge nutritionnelle et digestive,
- la mise en place d'une prévention optimale respectant le calendrier vaccinal,
- l'éducation thérapeutique des patients.

PULMOZYME ayant montré sa supériorité par rapport au sérum salé hypertonique à 7% dans des études⁶, la Commission estime que SALITOL 7% peut être utilisé en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME (mécanismes d'actions différents).

Au vu de ces données, la Commission estime que SALITOL 7% a un intérêt dans le traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients atteints par la mucoviscidose, en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à SALITOL 7% pour un usage compassionnel.

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.

⁶ Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001506. doi: 10.1002/14651858.CD001506.pub3.

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 mucoviscidose⁷.

04.2.3. IMPACT

Des produits destinés à traiter l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose ont été mis sur le marché. Il s'agit des médicaments PULMOZYME (désoxyribonucléase 1 ou dornase alpha) et BRONCHITOL (mannitol) poudre pour inhalation en gélules ; et des dispositifs médicaux MUCOCLEAR solution stérile de chlorure de sodium pour nébulisation à 6% et HYANEB, solution stérile hypertonique pour inhalation.

Ces produits n'ont pas les mêmes indications que SALITOL 7% et ne sont pas tous remboursés.

SALITOL 7% répond à un besoin non couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité de la mucoviscidose, SALITOL 7% 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 de SALITOL 7% 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 recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : « Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients atteints par la mucoviscidose, en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME. »

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- la prescription initiale doit être réalisée par un médecin du Centre de Ressources et Compétence de la Mucoviscidose (le traitement par SALITOL 7% doit faire l'objet d'une réévaluation clinique et fonctionnelle à 3 et 6-12 mois avant poursuite) ;
- la première séance de nébulisation de SALITOL 7% doit être réalisée à l'hôpital pour évaluer la tolérance ;
- chaque séance doit systématiquement être précédée de l'administration d'un broncho-dilatateur.

⁷ Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2012

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le sérum salé hypertonique à 7% a été comparé au sérum salé isotonique à 0,9% au sein des études cliniques contrôlées randomisées. Par conséquent, le comparateur retenu par la Commission est le sérum salé isotonique à 0,9%.

06.2. NIVEAU D'ASA

Dans l'étude publiée par Elkins en 2006, menée chez des patients ayant 6 ans et plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le critère de jugement principal (critère composite basé sur l'évolution du VEMS, de la CVF et du DEP25-75) entre le sérum salé hypertonique à 7% et le sérum salé isotonique à 0,9%. Une analyse exploratoire sur des critères de jugement secondaires a montré une diminution des exacerbations dans le groupe traité par sérum salé hypertonique à 7% par rapport au groupe traité par sérum salé isotonique à 0,9%.

Dans l'étude publiée par Rosenfeld en 2012, menée chez des patients ayant moins de 6 ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le sérum salé hypertonique à 7% et le sérum salé isotonique à 0,9% sur le critère de jugement principal (fréquence des exacerbations).

Chez les patients âgés de 6 ans et plus, la Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA de niveau IV) par rapport à au sérum salé isotonique à 0,9%.

Chez les patients âgés de moins de 6 ans, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA de niveau V) par rapport au sérum salé isotonique à 0,9%.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

D'après les données du registre français de la mucoviscidose⁷, environ 6 000 personnes sont atteintes de mucoviscidose en France.

La population cible de SALITOL 7% ne peut pas être estimée précisément. Elle est, au maximum, de l'ordre de 6 000 patients.

ANNEXE

DONNEES CLINIQUES

Référence	Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB et al; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2006;354:229-40.
Type	Etude multicentrique comparative randomisée (groupes parallèles) en double aveugle
Date et durée	Septembre 2000 à Mars 2003 ; 48 semaines par patient
Objectif (s)	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du NaCl hypertonique à 7% nébulisé
METHODE	
Critères d'inclusion	Diagnostic confirmé de mucoviscidose ; âge minimum 6 ans ; VEMS d'au moins 40% de sa valeur théorique, état clinique stable
Cadre / Lieu	Australie (16 hôpitaux adultes et pédiatriques)
Produits étudiés	NaCl 7% (sérum salé hypertonique) vs. NaCl 0,9% (sérum physiologique) en ampoules de 4 ml nébulisées par compresseur PARI ProNeb Turbo et nébuliseur PARI LC PLUS. Dans les 2 groupes : goût salé masqué par adjonction de sulfate de quinine (0,25mg/ml) Les séances de nébulisation étaient précédées d'une administration de salbutamol.
Critère jugement Principal	Comparaison de l'évolution des scores de VEMS, CVF et DEP 25/75 entre les deux groupes de patients (critère composite)
Critères jugement Secondaires	Comparaison entre nombre d'exacerbations et d'infections entre les deux groupes de patients Qualité de vie (liste non exhaustive)
Taille échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 164 patients (puissance de 80% ; différence entre les groupes de 10%)
Méthode de Randomisation	Centralisée
Méthode pour analyse résultats	Analyse en intention de traiter pour critère de jugement principal
RESULTATS	
Nombre de sujets inclus	162 patients (80 en groupe témoin + 82 en groupe traité) Remarques : 2 patients perdus de vue avant la première administration (non pris en compte dans l'analyse en intention de traiter) 10 perdus de vue supplémentaires dans le groupe contrôle ; 7 dans le groupe traité
Durée du suivi	Visites de contrôles aux semaines 4, 12, 24, 26 + 2 visites à 48. A chaque visite, mesures des VEMS / CVF / DEP 25-75, remplissage du questionnaire sur la qualité de vie et prélèvement d'un échantillon de mucus.
Caractéristiques des patients / groupes	Groupe-témoin (NaCl 0,9%) : âge moyen 18,7 ans, VEMS 76% de la valeur théorique Groupe traité (NaCl 7%) : âge moyen 18,4 ans, VEMS 73% de la valeur théorique

Résultats inhérents au critère principal	Evolution des scores de VEMS, CVF et DEP 25/75 (critère composite) : pas de différence significative entre les deux groupes.
Résultats inhérents Critères secondaires	CVF plus élevé (82 ml) et VEMS plus élevé (68 ml) en volume dans le groupe NaCl 7% (P = 0,03). Taux d'exacerbations de 62% dans le groupe NaCl 7% contre 76% dans le groupe-témoin (P = 0,02). Qualité de vie : différence annoncée des scores du SF-36 = 5,2 points (P = 0,02) en faveur du groupe NaCl 7%. Les résultats en valeur absolue du SF-36 ne sont pas rapportés. Remarque : Les critères d'évaluations rapportés dans les résultats sont multiples et non identifiés a priori : plusieurs définitions de l'exacerbation, absentéisme scolaire, hospitalisations, observance. Les analyses en sous-groupes, non prévues a priori, sont rapportées dans l'article.
Evénements indésirables	Groupe témoin : 1 amygdalite Groupe traité : 4 toux (n=4), gêne thoracique (n=3), pharyngite (n=3), hémoptysie (n=1), sinusite (n=1), éternuements (n=1), régurgitation (n=1). 6 événements indésirables ont imposé l'arrêt du traitement.

Référence	Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 2012;307:2269-77.
Type de l'étude	Etude multicentrique comparative randomisée (groupes parallèles) en double aveugle
Date et durée de l'étude	2009-2011
Objectif de l'étude	Déterminer si le traitement par NaCl hypertonique réduit la fréquence d'exacerbations pulmonaires chez les patients mucoviscidose de moins de 6 ans
METHODE	
Critères de sélection	Age 4 mois à 6 ans ET diagnostic mucoviscidose confirmé ET tolérabilité au NaCl hypertonique vérifiée
Cadre et lieu de l'étude	30 centres (Etats-Unis et Canada)
Produits étudiés	Sérum salé hypertonique (SSH) NaCl 7% (groupe traitement) vs Sérum physiologique (NaCl 0,9%) (groupe contrôle)
Critère de jugement principal	Fréquence des exacerbations pulmonaires (définition précise fournie a priori)
Critères de jugement secondaires	Evolution du poids / taille / fréquence respiratoire au repos / SaO2 / scores CFQ-R Fréquence des épisodes diurnes de toux signalés par les parents Nombre de jours sous antibiotiques (toutes indications) pendant le traitement Nombre d'interruptions / retraits du traitement Microbiologie des crachats Mesure de l'observance au traitement par comptage des dosettes rendues et analyses des questionnaires remplis Mesures des fonctions pulmonaires d'un sous-groupe de patients de 4 à 16 mois dans un établissement
Taille de l'échantillon	150 patients par groupe (puissance de 80%) pour mettre en évidence une réduction de 20% dans la fréquence des exacerbations (fréquence dans le groupe contrôle = 2,2 événements par an, sur la base d'une étude observationnelle menée aux États-Unis).
Méthode de randomisation	Centralisée
Méthode d'analyse des résultats	Modèle par régression linéaire pour le nombre de journées sous antibiotiques Méthode Kaplan-Meier pour les durées d'exacerbations Modèle de régression proportionnelle de risque pour les taux d'exacerbations Modèle par régression linéaire avec et sans ajustement pour l'âge, l'établissement et les scores de bases pour les évolutions de taille/poids / FR / SaO2 / score CFQ-R Modèle par régression linéaire avec ajustement pour les scores de bases, la taille, le poids, le sexe pour l'évaluation des fonctions pulmonaires
RESULTATS	
Nombre de sujets	321 (158 dans le groupe traitement et 163 dans le groupe contrôle)
Durée du suivi	48 semaines
Caractéristiques des patients / comparabilité des groupes	Caractéristiques de base similaires dans les deux groupes Âge moyen / répartition des sexes : 2,2 ans et 53% de garçons dans groupe traitement vs 2,3 ans et 56% de garçons dans groupe contrôle 39% de patients recevant également un traitement par dornase alpha dans groupe traitement et 40% dans groupe contrôle.
Résultats inhérents au critère principal	Pas de différence significative de la fréquence des épisodes d'exacerbation pulmonaire entre les deux groupes (2,3 épisodes par an par personne dans les deux groupes, ratio ajusté 0,98)

Résultats inhérents aux critères secondaires	<u>Evolution du poids / taille / fréquence respiratoire au repos / SaO2 / scores CFQ-R</u> : aucune différence significative entre les deux groupes <u>Fréquence des épisodes diurnes de toux signalés par les parents</u> : aucune différence significative entre les deux groupes <u>Nombre de jours sous antibiotiques (toutes indications) pendant le traitement</u> : 60 (49-70) pour le groupe 7% et 52(43-61) pour le groupe 0,9% (non significatif) <u>Nombre d'interruptions / retraits du traitement</u> : Plus fréquents dans le groupe 7% mais sans différence significative <u>Microbiologie des crachats</u> : aucune différence significative entre les deux groupes <u>Mesure de l'adhésion au traitement par comptage des dosettes rendues et analyses des questionnaires remplis</u> : résultats similaires des deux groupes (75%) <u>Mesures des fonctions pulmonaires d'un sous-groupe de patients de 4 à 16 mois dans un établissement</u> : Amélioration significative dans le groupe 7% par rapport au groupe 0,9%
Événements indésirables	2 patients intolérants lors de la dose test à l'inclusion avant randomisation Pas de différence entre les 2 groupes sur les événements indésirables graves. L'événement indésirable le plus fréquent était la toux (8% dans le groupe traitement et 10% dans le groupe contrôle.