

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 juillet 2020

Faisant suite à l'examen du 07/07/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/07/2020

CONCLUSIONS

NEBUSAL, solution stérile de chlorure de sodium à 7% pour nébulisation

Demandeur : TEVA SANTE (France)

Fabricant : Merckle GmbH (Allemagne)

La référence retenue est celle fournie par le demandeur : 58499

Indications retenues :	Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients à partir de 6 ans atteints de mucoviscidose en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Solution saline isotonique
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque, en l'absence de description générique existante. La Commission note que la création d'une description générique dans l'indication sus visée peut-être envisagée pour ce type de dispositif. Elle considère en effet que des données cliniques spécifiques à chaque solution stérile de chlorure de sodium hypertonique pour nébulisation ne sont pas nécessaires.
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Aucune donnée spécifique à NEBUSAL n'a été fournie. Les données non spécifique suivante ont été analysées : Etudes cliniques : - L'étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle d'Elkins <i>et al.</i>, 2006. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la solution saline hypertonique à 7% par rapport à une solution saline isotonique à 0,9 % chez 164 patients ayant une mucoviscidose cliniquement stable, âgés d'au moins 6 ans et ayant un VEMS $\geq$ 40%. - L'étude multicentrique contrôlée randomisée en double aveugle de Dentice <i>et al.</i>, 2016. Son objectif était d'évaluer l'efficacité de l'inhalation d'une solution saline hypertonique à 7 % par rapport à une solution saline isotonique à 0,12% chez 132 patients hospitalisés pour exacerbation pulmonaire de leur mucoviscidose. - L'étude multicentrique contrôlée randomisée réalisée en ouvert et en cross-de Suri <i>et al.</i>, 2001. L'objectif était de comparer l'efficacité d'une solution de rhDNase administrée une fois par jour à une solution de rhDNase administrée un jour sur deux ainsi qu'à une solution saline hypertonique à 7% chez 48 enfants ayant une mucoviscidose à l'état stable. - L'étude monocentrique comparative, randomisée de Singh <i>et al.</i>, 2019. Son objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du XYLITOL nébulisé par aérosol pendant 2 semaines par rapport à une solution saline hypertonique à 7% chez 62 patients hospitalisés pour une exacerbation pulmonaire de leur mucoviscidose. Recommandations : La recommandation américaine de la <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> publiée en 2013 par Mogayzel <i>et al.</i> avait pour objectif de définir les recommandations de prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. La recommandation du NICE d'octobre 2017 avait pour objectif d'établir l'efficacité clinique et le coût des agents mucoactifs et mucolytiques dans l'amélioration de la clairance des voies respiratoires des enfants, des jeunes adultes et des adultes atteints de mucoviscidose.
Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités de prescription et d'utilisation :	- la prescription initiale doit être réalisée par un médecin de Centre de Ressources et Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) (le traitement par NEBUSAL 7% doit faire l'objet d'une réévaluation clinique et fonctionnelle à 3 et 6-12 mois avant poursuite) ; - la première séance de nébulisation avec NEBUSAL doit être réalisée à l'hôpital pour évaluer la tolérance ; - chaque séance doit être systématiquement précédée de l'administration d'un broncho-dilatateur (β2-mimétique).
Population cible :	La population cible de NEBUSAL 7% ne peut pas être estimée précisément. A titre informatif, en 2017, le nombre de patients recensés par le Registre français de la mucoviscidose, est de 7114. La population rejointe correspondant au nombre de patients de plus de 9 ans traités par une solution de NaCl hypertonique inhalé pendant au moins 3 mois était de 623 en 2017.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Unidoses de 4 ml.

Boîtes de 60 unidades dont la référence est 58499.

01.2. CONDITIONNEMENT

NEBUSAL est conditionné en unidose de 4 ml. Chaque boîte contient 60 (6x10) unidades.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le sérum salé isotonique à 0,9%.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe I stérile – notification par MEDCERT (n°0482), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

NEBUSAL est une solution stérile de chlorure de sodium hypertonique à 7% pour nébulisation.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

NEBUSAL 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 ASSOCIEES

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

Les générateurs de nébulisation sont actuellement proposés à la location, à l'exception des consommables (nébuliseurs, tubulures, interfaces) nécessaires à la réalisation de la nébulisation destiné à un patient unique¹.

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 NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies par le demandeur :

- Quatorze publications correspondant à douze essais cliniques (contrôlé randomisé ou observationnel) ;
- Une revue Cochrane (méta-analyse de Wark 2018) ;
- Six recommandations professionnelles ;
- Un guide pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de mucoviscidose à destination des professionnels concernés (protocole national de diagnostic et de soins, PNDS 2017).

En complément, la recommandation du NICE de 2017 (National Institute for Health and Care Excellence), Cystic fibrosis : diagnosis and management, a été identifié.

► Parmi les quatorze publications d'études cliniques, les 9 publications suivantes n'ont pas été retenues :

- Les six publications suivantes : Subbarao *et al.*, 2007², Subbarao *et al.*, 2013³, Dellon *et al.*, 2008⁴, Rosenfeld *et al.*, 2011⁵, Rosenfeld *et al.*, 2012⁶, Nenna *et al.*, 2017⁷ car l'âge des patients inclus ne correspondait pas à la limite d'âge des patients (âge > à 6 ans) mentionnée dans l'indication revendiquée et dans la précaution d'emploi de la notice CE de NEBUSAL.

¹ Haute Autorité de Santé. Commission d'Evaluation des Produits et Prestation. Systèmes de nébulisation pour aérosolthérapie. Avis du 10 janvier 2007.

² 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.

³ Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, *et al.* Lung Clearance Index as an Outcome Measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(4):456-60.

⁴ Dellon EP, Donaldson I SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 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.

⁶ Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, *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; 6;307(21):2269-2277.

⁷ Nenna, R, Midulla F, Lambiase C, De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, *et al.* « Effects of Inhaled Hypertonic (7%) Saline on Lung Function Test in Preschool Children with Cystic Fibrosis: Results of a Crossover, Randomized Clinical Trial ». *Italian Journal of Pediatrics*; December 2017 (n° 1), 43.

- Les deux publications suivantes : Eng *et al.*, 1996⁸ ; Balmann *et al.*, 2002 ⁹ car la concentration de solution saline hypertonique étudiée ne portait pas uniquement sur une solution saline hypertonique à 7%.
- La publication de Suri *et al.*¹⁰ de 2002, car l'objectif était de comparer les coûts et les conséquences de l'administration de rhDNase quotidienne par rapport à la rhDNase administrée un jour sur 2 et à la solution saline à 7% chez les patients ayant une mucoviscidose.

► La méta-analyse de Wark *et al.*, 2018¹¹ car la concentration de solution saline hypertonique étudiée ne portait pas uniquement sur une solution saline hypertonique à 7% et que l'âge des patients des études incluses pouvait être ≤ à 6 ans. A titre informatif, des résultats complémentaires décrits dans cette méta-analyse ont permis de compléter les études Elkins *et al.*, 2006, Dentice *et al.*, 2016 et Suri *et al.*, 2001.

► Parmi les 6 recommandations professionnelles fournies :

5 recommandations n'ont pas été retenues :

- Smyth *et al.*, 2014¹²; Marguet *et al.*, 2005¹³ Dubus *et al.*, 2014¹⁴ en raison de l'absence de méthodologie et de niveau de gradation des preuves.

- Lahiri *et al.*, 2016¹⁵ portant sur la prise en charge de la mucoviscidose pour les enfants entre 2 et 5 ans car la population étudiée ne correspondait pas à l'âge des patients de l'indication revendiquée.

- La conférence de consensus sur la prise en charge du patient atteint de mucoviscidose¹⁶ publié par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (Thème 1 : pneumologie et infectiologie) car la date de publication de 2002 était trop ancienne.

Les recommandations professionnelles retenues sont les suivantes : la recommandation du NICE ¹⁷ ¹⁸ de 2017 sur le diagnostic et le « management » de la mucoviscidose, et celle de la Cystic Fibrosis Foundation (Flume *et al.*, 2007¹⁹; Mogayzel *et al.*, 2013²⁰).

Nous avons également retenu le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)²¹ de 2017 qui est décrit au paragraphe 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

⁸ Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21: 77–83

⁹ Ballmann M, Von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase : a randomized cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002 ; 1 : 35 – 37

¹⁵ Suri R, Grieve R, Normand C, Metcalfe C, Thompson S, Wallis C, Bush A. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57:841-846.

¹¹ Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Issue 9. Art.No.:CD001506

¹² Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P. European Cystic Fibrosis Society Standards of care : best practice guidelines (Review). *Journal of cystic fibrosis* 2014 ; 13 S23-S42.

¹³ Marguet C et Couderc L « prise en charge respiratoire de la mucoviscidose (en dehors de l'antibiothérapie et de l'insuffisance respiratoire chronique). *mt pédiatrie*, vol. 8, n° 3, mai-juin 2005

¹⁴ Dubus JC, Bassinet L, Chedeveigne F, Delaisi B, Desmazes-Dufeu L, Reyckler G, Vecellio L. Mucoviscidose et traitements inhalés : quoi de neuf en 2013 ? *Revue des Maladies Respiratoires* 2014. 31,336—346

¹⁵ Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016 ;137(4) :e20151784

¹⁶ Conférence de consensus, prise en charge du patient atteint de mucoviscidose, lundi 18 et mardi 19 novembre 2002. Pneumologie et infectiologie. Prise en charge des patients atteints de mucoviscidose texte des recommandations avec la participation de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé et la Société Française de Pédiatrie.

¹⁷ Nice guidelines. Cystic fibrosis : diagnosis and management. 2017.nice.org.uk/guidance/ng78.

¹⁸ Villanueva G, Marceciuk G, Murphy S, Walshaw M, Cosulich R. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017 ; 359:j4574.

¹⁹ Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson Ka, Goss CH, Mogayzel Jr, Willey-Courande DB. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, chronic medications maintenance of lung health. *Am j Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 (957-969)

²⁰ Mogayzel P, Naurecka E, Robison K, Mueller G, Hadjiladis D, Hoag J. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines, chronic medications maintenance of lung health. *Am j Respir Crit Care Med* 2013 ; 187 (680-689)

²¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), mucoviscidose. Juillet 2017.

Les 4 études cliniques et les 2 recommandations retenues sont décrites ci-après :

▪ **Comparaison solution saline hypertonique par rapport à une solution isotonique**

➤ **L'étude d'Elkins MR et al.**, publiée en 2006²² est multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 164 patients ayant une mucoviscidose cliniquement stable, âgés d'au moins 6 ans et ayant un VEMS $\geq 40\%$. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la solution saline hypertonique à 7% (NaCl 7%) par rapport à une solution saline isotonique à 0,9 % (NaCl 0,9%).

Le critère de jugement principal était un critère composite basé sur l'évolution du VEMS²³, de la CVF²⁴ et du DEM25-75²⁵ évalué de l'inclusion à 4, 12, 36 et 48 semaines de traitement. Toutefois, le calcul du nombre de sujet était effectué uniquement sur le VEMS.

Les 2 groupes de patients étudiés étaient :

- Groupe NaCl 7% : patients traités par inhalation d'une solution saline à 7% (ampoule de 4 ml), 2 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur Pari LC plus et compresseur Pari pro neb pendant 48 semaines ;
- Groupe NaCl 0,9% : patients traités par inhalation d'une solution saline à 0,9% (ampoule de 4 ml) 2 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur Pari LC plus et compresseur Pari pro neb pendant 48 semaines.

Pendant l'étude, chaque séance de nébulisation était précédée de l'administration d'un bronchodilatateur, le salbutamol et tous les soins standards étaient maintenus, toutefois aucune information n'était fournie sur le type de traitements concomitants administrés.

Résultats

Cent soixante-deux patients ont été inclus dans l'analyse (82 dans le groupe NaCl 7% et 80 dans le groupe NaCl 0,9%). A l'inclusion, l'âge moyen des patients du groupe NaCl 7% était de 18,4 $\pm$ 9,3 ans et le VEMS de 73 $\pm$ 21%.

39% des patients utilisaient de façon régulière la rhDNase dans le groupe NaCl 7% *versus* 36% dans le groupe NaCl 0,9%.

34 % des patients avaient utilisé antérieurement une dose de solution saline hypertonique dans le groupe NaCl 7% *versus* 32% dans le groupe NaCl 0,9%.

- Critère de jugement principal

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de l'évolution du VEMS, de la CVF et du DEM25-75 entre 0 et 48 semaines de traitement. Les valeurs numériques en % de la valeur théorique n'étaient pas rapportés dans cette publication (seuls des résultats exprimés en ml étaient décrits).

²² 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.

²³ VEMS : volume expiratoire maximal seconde ou volume expiratoire maximal au bout d'une seconde d'expiration.

²⁴ CVF : capacité vitale forcée

²⁵ DEM 25-75 : débit expiratoire moyen pris entre 25% et 75 % de la CVF

- Critères de jugement secondaires

▪ Exacerbations pulmonaires :

Analyse en ITT	NaCl 7% Moyenne n=82	NaCl 0,9% Moyenne n=80	Différence entre les moyennes (IC _{95%})	p
Taux de survie <u>sans exacerbations</u> nécessitant des antibiotiques à 48 semaines (%)	76	62	NR	0,03

▪ Evolution du VEMS en % de valeur théorique aux différents temps de l'étude

	NaCl 7% Moyenne (écart-type)	NaCl 0,9% Moyenne (écart-type)	Différence de moyenne (IC 95%)
4 semaines	3,5 (12,18)	0,71 (8,01)	2,79 (-0,46 à 6,04)
12 semaines	3,96 (15,13)	-0,14 (10,61)	4,10 (-0,08 à 8,28)
24 semaines	4,46 (13,31)	-0,91 (12,85)	5,37 (1,03 à 9,71)
36 semaines	5 (15,61)	1,37 (15,05)	3,63 (-1,56 à 8,82)
48 semaines	4,75 (14,71)	2,44 (14,97)	2,31 (-2,72 à 7,34)

- Tolérance :

Les événements indésirables imputés à la solution saline hypertonique et isotonique (dont 6 ont conduits à un arrêt ou une sortie d'étude) sont décrits dans le tableau ci-dessous :

Effets indésirables	NaCl 7% n=82	NaCl 0,9% n=80
toux	4	0
gêne thoracique	3	0
pharyngite	3	0
hémoptysie	1	0
sinusite	1	0
éternuement	1	0
amygdalite	0	1
vomissement	1	0
total	14	1

Les autres résultats sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe 1.

Commentaires :

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé uniquement sur le VEMS alors que le critère de jugement principal était un critère composite (valeurs numériques de ce critère non fournies). Les résultats des critères de jugement secondaires, restent exploratoires, comme notamment le taux de patient sans exacerbations nécessitant des antibiotiques à 48 semaines et l'évolution du VEMS à 24 semaines. 19,8 % (32/162) patients au total étaient sortis d'étude ou avaient arrêté le traitement dont 18,2 % (15/82) dans le groupe NaCl 7%. Cette étude ne précisait pas si l'effet de la solution hypertonique était évalué en complément ou à la suite de l'échec du traitement par rhDNase.

➤ **L'étude Dentice RL et al.**, publiée en 2016 ²⁶ était multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle totalisant 132 patients adultes ayant un diagnostic confirmé de mucoviscidose et admis à l'hôpital suite à une exacerbation pulmonaire de leur maladie.

²⁶ Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, Bishop JR, Wark AB P, Dorahy DJ et al.; A randomised trial of hypertonic saline during hospitalization for exacerbation of cystic fibrosis. Thorax 2016; 71 :141-147

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité de l'inhalation d'une solution saline hypertonique (NaCl 7 %) par rapport à une solution saline isotonique à 0,12% (NaCl 0,12%) durant l'hospitalisation pour exacerbation de la mucoviscidose avec une administration 3 fois par jour.

Les 2 groupes de patients étudiés étaient :

- Groupe NaCl 7% : patients traités par inhalation d'une solution saline à 7% soit 4 ml, 3 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur à jet, Pari LC, star ;
- Groupe NaCl 0,12% : patients traités par inhalation d'une solution saline à 0,12% soit 4ml, 3 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur à jet, Pari LC, star.

Pendant l'étude, un bronchodilatateur était administré avant la première dose de la solution saline attribuée afin de s'assurer de l'absence de chute du VEMS > 15% et les patients recevaient, si nécessaire, d'autres traitements inhalés, toutefois aucune information n'était fournie sur le type de traitements administrés.

Le critère de jugement principal était la durée de séjour à l'hôpital.

Les critères de jugements secondaires étaient notamment : l'évolution des paramètres respiratoires (VEMS et CVF) mesurés quotidiennement par spirométrie, le délai jusqu'à la prochaine hospitalisation pour une exacerbation pulmonaire, les effets secondaires.

Résultats

A l'inclusion, l'âge moyen des patients du groupe solution hypertonique était de 28±9 ans et le VEMS de 49±22 %.

55% des patients du groupe NaCl 7% *versus* 60% du groupe NaCl 0,12% utilisaient de façon régulière la rhDNase.

21% des patients du groupe NaCl 7% *versus* 17% du groupe NaCl 0,12% utilisaient une solution saline hypertonique.

- Critère de jugement principal

Analyse en ITT ; N=128	NaCl 7% N=66	NaCl 0,12% N=62	Différence moyennes entre les groupes (IC _{95%})	p
Durée du séjour (jours)	12	13	1 (0 ; 2)	NS

- Critères de jugement secondaires

- Evaluation de l'échec à récupérer le « VEMS pré-exacerbation » * à la sortie de l'hôpital

Analyse en ITT ; N=128	NaCl 7% n=66	NaCl 0,12% n=62	Risque relatif (95% IC)
Echec à récupérer le « VEMS pré-exacerbation » à la sortie ; n (%)	17 (25%)	28 (43%)	0,59 (0,36 à 0,96)

*VEMS pré-exacerbation est défini comme le meilleur volume expiratoire forcé en 1 seconde enregistré chez un patient en ambulatoire dans les 6 mois précédant l'exacerbation

- Délai de ré hospitalisation pour exacerbation pulmonaire : HR (hazard ratio) = 0,86 (IC 95 % : 0,57 - 1,30)

- Tolérance :

Les participants ont rapporté une augmentation modérée et transitoire de toux et des sifflements résolus, après 15 minutes d'inhalation dans le groupe solution hypertonique (valeurs numériques non rapportées). Aucune chute aiguë du VEMS (>15%) ni de désaturation de l'oxygène n'a été observée après l'administration de la 1ère dose de solution saline précédée de salbutamol. Aucun événement indésirable grave n'était rapporté dans les 2 groupes.

Commentaires : Les résultats des critères de jugement secondaire, restent exploratoires, comme notamment le taux d'échec de récupération du VEMS pré exacerbation et le délai de ré-hospitalisation pour exacerbation pulmonaire.

Concernant la randomisation, les modalités d'attribution des traitements dans les 2 groupes manquent de précision ne permettant pas d'exclure un biais de sélection. Elle ne précise pas non plus si l'effet de la solution hypertonique était évalué en complément ou à la suite de l'échec du traitement par rhDNase

▪ **Comparaison solution NaCl 7% versus rhDNase et XYLITOL**

➤ **L'étude Suri R et al.**, publiée 2001²⁷ (2002²⁸) était une étude prospective multicentrique contrôlée randomisée réalisée en ouvert et en cross-over chez 48 enfants ayant une mucoviscidose à l'état stable.

L'objectif était de comparer l'efficacité d'une solution de rhDNase administrée une fois par jour à une solution de rhDNase administrée un jour sur deux ainsi qu'à une solution saline hypertonique à 7% administrée 2 fois par jour.

Trois groupes de patients recevant alternativement selon un ordre randomisé pendant 12 semaines (2 semaines de wash-out) les traitements suivants :

- Groupe rhDNase chaque jour (rhDNase) : 2,5 mg, une fois par jour ;
- Groupe rhDNase un jour sur 2 (rhDNase ½) : 2,5 mg, un jour sur 2 ;
- Groupe solution saline hypertonique (NaCl 7%) : 5 ml, 2 fois par jour.

Avant l'administration de la solution saline, une dose test était administrée précédée d'un bronchodilatateur d'action courte, et en cas de chute du VEMS > 15%, le patient ne pouvait pas participer à l'étude. Les traitements de NaCl 7% et de rhDNase devaient être arrêtés deux semaines avant le début de l'étude.

Le critère de jugement principal était la variation du VEMS (Volume expiratoire maximal en 1 seconde) entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement.

Résultats

Quarante-huit patients ont été randomisés mais un patient n'ayant pas commencé le traitement a été exclu immédiatement après la randomisation en raison d'une maladie prolongée.

A l'inclusion, l'âge moyen des 47 enfants inclus était de 12,6±2,8 ans (intervalle de 7,3 à 17 ans) et le VEMS en pourcentage de la valeur théorique était de 48%±15 (intervalle de 14 à 77%).

²⁷ Suri R, Mecalfe C, Belinda L, Grieve R, Flather M, Normand C et al. Comparison of hypertonic saline and alternate day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial. The Lancet. 2001; 358(9290):1316-1321.

²⁸ Suri R, Wallis C, Bush A, Thompson S, Normand C, Flather M, et al. A comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rhDNase in children with cystic fibrosis. Health Technol Assess 2002; 6(34): iii, 1-60

De plus, 4 % des patients de l'étude utilisaient une solution saline hypertonique (NaCl 7%) et 83% des patients une solution de rhDNase.

- Critère de jugement principal

► Evolution du VEMS (en %), ajusté sur la valeur à l'inclusion (IC_{95%})

Analyse ITT	rhDNase vs NaCl 7% Différence moyenne	p
VEMS (n=40)	+ 8% (2 à 14%)	0,01
VEMS** (n=40)	+11% (5 à 17%)	NR

***ajustée sur la période, l'âge au début de la période et la saison*

- Tolérance :

Lors de l'administration de la dose test de solution hypertonique à 7%, 3 sujets ayant été randomisés ont eu une chute de leur VEMS supérieure à 15% malgré le bronchodilatateur.

La toux était rapportée dans les 3 groupes de traitement : 13 patients dans le groupe NaCl 7% ; 17 patients dans le groupe rhDNase chaque jour et 23 patients dans le groupe rhDNase 1 jour sur 2.

Commentaires : cette étude n'évaluait pas la solution saline hypertonique par rapport à la solution saline isotonique et les traitements n'étaient pas administrés à l'aveugle.

► **L'étude Singh et al., 2019²⁹** était une étude monocentrique comparative, randomisée réalisée chez 62 patients hospitalisés pour une exacerbation pulmonaire de leur mucoviscidose. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du XYLITOL nébulisé par aérosol pendant 2 semaines par rapport à une solution saline hypertonique à 7%.

Les groupes étudiés étaient :

- Groupe solution saline hypertonique (NaCl 7%) : 4 ml, 2 fois par jour pendant 14 jours administré à l'aide d'un nébuliseur Pari LC et du compresseur Vos ;
- Groupe XYLITOL : 5 ml, 2 fois par jour pendant 14 jours de XYLITOL à 15% administré à l'aide d'un nébuliseur Pari LC et du compresseur Vos.

Parmi les autres traitements qui étaient administrés pendant l'étude, les patients recevaient la rhDNase 2 fois par jour.

Pendant l'étude, chaque séance de nébulisation était précédée de l'administration d'un bronchodilatateur, l'albuterol (arrêt si la SpO₂ <89% et chute du VEMS >20%).

Les critères d'évaluation étaient multiples et évalués de l'inclusion à 2 semaines de traitement pour la variation de la fonction pulmonaire (VEMS en % de la valeur théorique ; CVF en % de la valeur théorique), pour la variation de la charge microbienne des expectorations, pour le questionnaire de qualité de vie révisé de la mucoviscidose.

²⁹ Singh S, Douglas H, Fedler J, Launspach JL, Teresi ME, Santacroce TR et al. Randomized controlled study of aerosolized hypertonic xylitol versus hypertonic saline in hospitalized patients with pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2019 ; available on line

Résultats :

A l'inclusion, dans le groupe NaCl 7% (n=29 patients), l'âge moyen était de 30,4±12,8 ans et le VEMS (en % de la valeur théorique) de 53,3%±18,8. Dans le groupe XYLITOL (n=30 patients), l'âge moyen était de 29,7±12,3 ans et le VEMS de 58,8±20,1 en % de la valeur théorique.

De plus, à l'inclusion, 48% des patients du groupe NaCl 7% utilisaient la dornase alfa (versus 43% dans le groupe XYLITOL).

Critères d'évaluation

► Variation de la fonction pulmonaire depuis l'inclusion à 2 semaines de traitement :

	XYLITOL 15% n=30 Différence moyenne depuis l'inclusion (IC _{95%})	NaCl 7% n=29 Différence moyenne depuis l'inclusion (IC _{95%})	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})
VEMS (% prédit)	11,8 (8,1 ; 15,5)	8,8 (4,7 ; 12,9)	3 (-2,4 ; 8,5)
CVF (% prédit)	11,3 (7,1 ; 15 ; 6)	8,6 (3,7 ; 13,6)	2,7 (-3,7, 9,1)

Les autres critères sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe.

► Tolérance :

Huit sujets avaient un événement indésirable dans le groupe XYLITOL et 11 dans le groupe solution saline hypertonique. Dans le groupe solution saline hypertonique, 2 sujets avaient un événement indésirable grave, un syndrome d'occlusion intestinale distale non relié au traitement.

Commentaires : il s'agit d'une étude comparative réalisée sur un faible effectif, un seul centre et une durée de traitement courte (14 jours) et dont l'analyse a été effectuée en per-protocol uniquement qui ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes sur la fonction pulmonaire.

De plus, cette étude n'évaluait pas la solution saline hypertonique par rapport au comparateur revendiqué, la solution saline isotonique. Toutefois dans cette étude, la rhDNase était administrée en complément de la solution saline hypertonique.

▪ Recommandations professionnelles

➤ Cystic Fibrosis Foundation (Flume et al, 2007; Mogayzel et al, 2013) :

L'objectif était de définir les recommandations de prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. La méthode d'élaboration de ces recommandations reposait sur une revue systématique de la littérature effectuée en 2007 et actualisée en 2013. La recherche bibliographique était limitée aux essais contrôlés randomisés en groupe parallèles ou en cross-over. Ces recommandations étaient établies par un comité multidisciplinaire d'experts dans les soins pulmonaires de la mucoviscidose. Les recommandations étaient gradées selon un diagramme qui englobait une estimation de la magnitude du bénéfice net et de la certitude du bénéfice net (US Preventive services task force evidence grading).

La «Cystic Fibrosis Fundation » recommande : « Pour les individus de 6 ans et plus, avec une maladie pulmonaire modérée à sévère, l'utilisation chronique de solution saline hypertonique inhalée pour améliorer la fonction pulmonaire et la qualité de vie et réduire les exacerbations. Cette recommandation est qualifiée de niveau de preuve et de bénéfice modéré (recommandation de niveau B) ».

➤ **NICE guideline, octobre 2017** : Recommandations pour le diagnostic et le « management » de la mucoviscidose (chapitre 9 « Pulmonary monitoring, assessment and management », sous chapitres 9.3 « mucoactive agents ») :

Méthode : revue systématique (jusqu'en janvier 2017) et recommandations d'un groupe d'experts

L'objectif de cette revue était d'établir l'efficacité clinique et de coût des agents mucoactifs et mucolytiques dans l'amélioration de la clairance des voies respiratoires des enfants, des jeunes adultes et des adultes. Les agents mucoactifs et mucolytiques inhalés ou nébulisés incluaient la dornase alpha, le chlorure de sodium nébulisé (isotonique et hypertonique), mannitol et l'acétylcystéine.

Les études incluses dans l'évaluation de l'efficacité des agents mucoactifs et mucolytiques étaient notamment basées sur les comparaisons suivantes :

- Solution saline nébulisée (>3%) versus placebo (0,9% à 0,12%) ou faible concentration $\leq 3\%$)
 - Solution saline 7% versus placebo (0,9%) : 3 études (Amin 2010, Elkins 2006 et Rosenfeld 2012) ;
 - Solution saline 7% versus placebo (0,12%) : 1 étude (Dentice 2016)
 - Solution saline 7% versus faible concentration ($\leq 3\%$) : 1 étude (Gupta 2016)
 - Solution saline 6 % versus placebo (0,9%) : 1 étude (Mainz 2016)
- Dornase alpha versus solution saline nébulisée : 2 études (une étude reportée dans Balmann 1998 et Balman 2002 et une étude reportée dans Suri 2001, Suri 2002a et Suri 2002b).

Compte tenu d'éléments de preuve contradictoire pour la comparaison de la solution saline à 7% et la solution isotonique à 0,9%, le comité s'est basé sur son expérience et son expertise pour recommander une solution hypertonique au lieu d'une solution saline isotonique.

Le comité du Nice recommande : *« l'utilisation de la rhDNase (dornase alfa, recombinant humain de la désoxyribonucléase) comme agent mucoactif de première intention. L'utilisation de la solution hypertonique de chlorure de sodium (seule ou associée à la rhDNase) n'étant à envisager qu'en cas de réponse inadéquate à la rhDNase, sur la base de l'évaluation clinique ou de la fonction pulmonaire. De plus, cette recommandation préconise l'utilisation d'une solution saline hypertonique plutôt qu'une solution saline isotonique, mais ne donne pas de précision sur la concentration de la solution saline hypertonique à utiliser. Le comité a noté que le traitement devait être adapté à chaque individu en prenant en compte les traitements antérieurs avec des agents mucoactifs et des preuves de leur efficacité. »*

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique à NEBUSAL n'a été fournie.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables sont décrits dans les études analysées au paragraphe 4.1.1.2

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance fournies par le demandeur en Europe. Sur la période de novembre 2015 à fin 2018, 19 événements ont été rapportés principalement des difficultés d'utilisation du produit (n=7).

Le demandeur rapporte également sur la période de 2016 à 2018 en Europe, 45 cas (correspondant à 75 événements indésirables) identifiés comme possiblement reliés à NEBUSAL issus d'une base de données « *global patient safety et pharmacovigilance* ». Parmi ces 75 événements, les principaux événements rapportés sont des toux ou toux productives (n=32) ; des sensations d'oppression (n=10), des dyspnées (n=5) et des gorges irritées ou sèches (n=4).

Pour l'année 2019, le demandeur rapporte « 40 cas de pharmacovigilance similaires à ceux rapportés sur les années précédentes » sans autre précision.

Au total, sur les 4 études non spécifiques analysées, les 2 études contrôlées, randomisées réalisées en double aveugle (Elkins et al. ; 2006 et Dentice et al. ; 2016) ont évalué une solution saline hypertonique (NaCl 7%) par rapport à une solution saline isotonique chez des patients de 6 ans et plus.

L'étude Elkins et al., n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'évolution de la fonction pulmonaire sur 48 semaines (critère de jugement principal) entre le groupe solution saline hypertonique (7%) et le groupe solution saline isotonique (0,9%). L'analyse des critères de jugement secondaire met en évidence un taux de patients sans exacerbations nécessitant des antibiotiques à 48 semaines de 76% dans le groupe NaCl 7% versus 62 % dans le groupe NaCl 0,9% et une évolution du VEMS de 5,37% à 24 semaines. Toutefois ces résultats basés sur des critères de jugement secondaire, restent exploratoires.

L'étude Dentice et al., n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation entre le groupe solution saline hypertonique (7%) et le groupe solution saline isotonique (0,12%). L'analyse des critères de jugement secondaire met en évidence un taux d'échec de récupération du VEMS pré exacerbation de 25% dans le groupe NaCl 7% et de 43% dans le groupe NaCl 0,12%. Cependant le délai de ré-hospitalisation pour exacerbation pulmonaire n'était pas différent entre les deux groupes. S'agissant de critères de jugement secondaires ces résultats restent exploratoires.

Ces études ne précisait pas si la solution saline hypertonique était administrée en complément ou à la suite d'un échec du PULMOZYME (rhDNase).

Les recommandations professionnelles (Cystic Fibrosis Foundation et Nice) placent la solution saline hypertonique (sans précision de concentration) dans la stratégie thérapeutique pour le traitement de la fonction respiratoire des patients atteints de mucoviscidose. De plus, la recommandation du Nice de 2017, préconise l'utilisation de la solution saline hypertonique (seule ou associée à la rhDNase) plutôt qu'une solution saline isotonique en deuxième ligne en cas de réponse inadéquate à la rhDNase.

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, à ce jour, nécessaire à vie. La transplantation pulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes avancées.

La prise en charge repose sur 4 types d'interventions complémentaires notamment à visée symptomatique³⁰ tel que décrit dans le PNDS publié en 2017 :

► La prise en charge respiratoire :

- La kinésithérapie respiratoire quotidienne qui peut être précédée d'une fluidification du mucus par une nébulisation de sérum salé hypertonique ou de rhDNase ;
- L'aérosolthérapie : des fluidifiants bronchiques (sérum hypertonique, rhDNase), un bronchodilatateur. Le rhDNase ou dornase alpha (PULMOZYME³¹) est traitement de première intention indiqué chez les patients de plus de 5 ans et dont le VEMS est supérieur à 40% de la valeur théorique. Néanmoins son efficacité n'est constatée que chez 30% des patients ;
- L'antibiothérapie inhalée, orale ou intra-veineuse ;
- L'utilisation d'anti-inflammatoires (azithromycine et corticoïdes inhalés) ;
- L'oxygénothérapie ;
- Les nouvelles thérapeutiques : sont notamment l'ivacaftor³² qui est un traitement pharmacologique de la protéine CFTR indiqué pour les « nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5kg à moins de 25kg atteints de la mucoviscidose porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR et l'association de l'ivacaftor avec le lumacaftor chez les patients de plus de 12 ans homozygotes pour la mutation F508del ;

► La prise en charge nutritionnelle et digestive, qui doit être équilibrée et hypercalorique. Il faut apporter en complément de l'alimentation du NaCl (ou bicarbonate de sodium), des vitamines liposolubles (A, D, E, K, bêta carotène), des oligo-éléments (en particulier, zinc, sélénium, magnésium).

► L'éducation thérapeutique des patients.

► La mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires respectant le calendrier vaccinal.

Au vu de ces données, la Commission estime que NEBUSAL 7% a un intérêt dans le traitement symptomatique par nébulisation de l'encombrement bronchique chez les patients à partir de 6 ans 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 total, la Commission estime que la solution saline hypertonique à 7% pour nébulisation, NEBUSAL a un intérêt thérapeutique dans l'indications suivante : traitement symptomatique de l'encombrement bronchique chez les patients à partir de 6 ans atteints par la mucoviscidose, en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME.

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*

³⁰ Mucoviscidose. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Juillet 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf (consulté le 9 octobre 2018)

³¹ Avis de la Commission de transparence du 23/09/2015 relatif à PULMOZYME, solution pour inhalation par nébuliseur. HAS2015. https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT14135_PULMOZYME_PIS_RI_Avis2_CT14135.pdf

³² Avis de la Commission de transparence du 03/06/2020 relatif à KALYDECO, granulé en sachet. HAS 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18423_KALYDECO_PIC_INS_EI_AvisDef_CT18423&18428.pdf

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.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques graves dans la population blanche (transmission autosomique récessive).

En 2017, le nombre de patients recensés par le Registre français de la mucoviscidose est de 7114³³.

Sur les 6931 patients suivis dans les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, 79,2% reçoivent une aérosolthérapie au long cours (≥ 3 mois). Les produits administrés en aérosolthérapie par nébulisation sont le plus souvent les bronchodilatateurs inhalés (59,0%), la rhDnase (43,6%), les solutions salines hypertoniques représentant pour leur part, 11,7% de ces produits.

04.2.3. IMPACT

Des produits destinés à traiter l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose sont disponibles.

NEBUSAL 7% répond donc à un besoin couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'intérêt thérapeutique de NEBUSAL 7% dans le traitement de la mucoviscidose qui est une maladie grave, NEBUSAL 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 est suffisant pour l'inscription de NEBUSAL 7% sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

En l'absence de description générique existante, 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 à partir de 6 ans atteints de mucoviscidose en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME.

La Commission note que la création d'une description générique dans l'indication sus visée peut-être envisagée pour ce type de dispositif. Elle considère en effet que des données cliniques spécifiques à chaque solution stérile de chlorure de sodium hypertonique pour nébulisation ne sont pas nécessaires.

³³ Registre français de la mucoviscidose. Bilan de données de 2017

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- la prescription initiale doit être réalisée par un médecin de Centre de Ressources et Compétence de la Mucoviscidose (CRCM) (le traitement par NEBUSAL 7% doit faire l'objet d'une réévaluation clinique et fonctionnelle à 3 et 6-12 mois avant poursuite) ;
- la première séance de nébulisation avec NEBUSAL doit être réalisée à l'hôpital pour évaluer la tolérance ;
- chaque séance doit être systématiquement précédée de l'administration d'un broncho-dilatateur (β_2 -mimétique).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

La solution saline hypertonique à 7% a été comparée à une solution saline isotonique à 0,9% ou 0,12% au sein des études cliniques contrôlées randomisées. Par conséquent, le comparateur retenu par la Commission est la solution saline isotonique.

06.2. NIVEAU D'ASA

Dans les études cliniques publiées par Elkins en 2006 et Dentice en 2016, menées chez des patients de plus de 6 ans, 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 dans l'étude Elkins et durée d'hospitalisation dans l'étude Dentice). Cependant, une analyse exploratoire sur des critères de jugement secondaire a montré une diminution des exacerbations dans le groupe traité par une solution saline à 7% par rapport au groupe traité par une solution saline isotonique à 0,9% dans l'étude Elkins et une meilleure récupération du VEMS pré-exacerbation dans le groupe traité par une solution saline à 7% par rapport au groupe traité par une solution saline isotonique à 0,12% dans l'étude Dentice.

Les recommandations de la Cystic Fibrosis Foundation et du Nice placent la solution saline hypertonique dans le traitement de la mucoviscidose toutefois le Nice, préconise son utilisation (seule ou en association avec la rhDNase) après échec de la rhDNase qui est à envisager en première intention chez les personnes atteintes de mucoviscidose. De plus, cette recommandation préconise l'utilisation d'une solution saline hypertonique plutôt qu'une solution saline isotonique, mais ne donne pas de précision sur la concentration de la solution saline hypertonique à utiliser.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA de niveau IV) par rapport à une solution saline isotonique.
--

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription pour la solution stérile de chlorure de sodium à 7% pour nébulisation NEBUSAL. 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 des prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

La population cible de l'indication retenue correspond aux patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans en cas d'échec ou en complément du traitement avec PULMOZYME.

En 2017, 7114 patients atteints de mucoviscidose ont été recensés par les centres participant au Registre français de la mucoviscidose³³.

En 2017, le nombre de patient atteint de mucoviscidose âgés de plus de 9 ans traités par PULMOZYME plus de 3 mois est de 2469³³.

En 2017, 623 patients âgés de plus de 9 ans ont été traités par une solution de NaCl hypertonique inhalée plus de 3 mois³³.

La population cible de NEBUSAL 7% ne peut pas être estimée précisément.

A titre informatif, en 2017, le nombre de patients recensés par le Registre français de la mucoviscidose, est de 7114. La population rejointe correspondant au nombre patients de plus de 9 ans traités par une solution de NaCl hypertonique inhalé pendant au moins 3 mois était de 623 en 2017.

ANNEXE I Données 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. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018, Issue 9. Art.No.:CD001506
Type	Etude multicentrique comparative randomisée (groupes parallèles) en double aveugle
Date et durée	2000 à 2003
Objectif (s)	Evaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du NaCl hypertonique à 7% nébulisé chez des patients avec une mucoviscidose
METHODE	
Critères d'inclusion et de non-inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> - Diagnostic confirmé de mucoviscidose dans un état clinique stable - Âge minimum 6 ans - VEMS $\geq$ 40% de sa valeur théorique pour taille, l'âge et le sexe et égale $\pm 10\%$ de la valeur maximale des 6 derniers mois <u>Critères de non-inclusion</u> - Colonisation du mucus par Burkholderia cepacia - Utilisation de solution saline hypertonique ou d'antibiotiques non utilisés en routine dans les 14 jours précédents - Fumeurs
Cadre / Lieu	Australie (16 hôpitaux adultes et pédiatriques)
Produits étudiés	NaCl 7% (solution saline hypertonique) versus NaCl 0,9% (solution saline isotonique) soit 4 ml (en ampoule) de solution administrée 2 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur à jet PARI LC PLUS et d'un compresseur PARI ProNeb Turbo. Durée du traitement : 48 semaines Aveugle : goût salé masqué par adjonction de sulfate de quinine (0,25mg/ml). Les solutions étaient préparées par Pfizer. Chaque séance de nébulisation était précédée de l'administration d'un bronchodilatateur, le salbutamol. Tous les soins standards étaient maintenus.
Critère jugement Principal	Comparaison de l'évolution des scores de VEMS, CVF et DEP 25/75 entre les deux groupes de patients (critère composite) entre la valeur initiale et à 4, 12, 24, 36, 48 semaines.
Critères jugement Secondaires	▪ Niveau de la fonction pulmonaire pendant le traitement ▪ Exacerbations pulmonaires définies sur le besoin d'un traitement antibiotique ou des signes et symptômes ne nécessitant pas de traitement antibiotique (incidence, temps sans exacerbations pulmonaires) ▪ Qualité de vie : - Questionnaire SF36 (36 items répartis en 8 domaines : activité physique, limitations liées à des problèmes physiques, santé psychique, limitations liées à des problèmes émotionnels, relations sociales, vitalité, la douleur physique, perception générale de l'état de santé). - Questionnaire spécifique de la mucoviscidose pour adultes et parents (Cystic Fibrosis Questionnaire) ▪ Analyse du mucus ▪ Concentration en cytokines (liste non exhaustive)
Taille échantillon	Nombre de sujets nécessaires : 164 patients (puissance de 80% ; différence entre les groupes de 10% sur l'évolution du VEMS (% de la valeur théorique) / la valeur initiale. Ces estimations étaient basées sur des estimations publiées sur la déviation standard de l'évolution du VEMS / valeur initiale exprimée en % de la valeur prédit (19%) et un taux d'attrition de 30% dans des essais similaires.
Méthode de Randomisation	Centralisée. Méthode de minimisation algorithmique pour équilibrer les facteurs suivants entre les groupes : âge, VEMS, présence absence d'un traitement à long terme avec rhDNase, utilisation ou non de la physiothérapie, centre de l'étude.
Méthode pour analyse résultats	Analyse en intention de traiter pour critère de jugement principal (réalisé sur le VEMS) sur la base d'un modèle à effets mixtes prenant en compte les interactions temps/traitements entre les groupes.

RESULTATS																																								
Nombre de sujets inclus	162 patients analysés (82 dans le groupe traité et 80 dans le groupe contrôle) inclus entre septembre 2000 et décembre 2002. ► 2 participants ont eu une chute du VEMS de plus de 15% après inhalation de la solution hypertonique. Cependant après un nouveau test réussi, ces 2 participants ont pu prendre la solution de l'étude. ► 2 patients sortis d'étude avant la première administration et non pas été pris en compte dans l'analyse en intention de traiter ► Dans le groupe NaCl 7% : - 7 sont sortis d'étude : 2 pour de contraintes de temps ; 2 pour des bénéfices insuffisants de la solution à l'étude ; 2 pour effet indésirables : toux liée au traitement de l'étude ; 1 raison non précisée - 8 ont arrêté les nébulisations mais sont restés dans l'étude : 4 pour effets indésirables (1 toux et vomissement, 1 pharyngite avec sifflement, 1 changement de voix, 1 douleur de poitrine) ; 2 mauvaise tolérance au gout de la solution, 1 par manque d'intérêt, 1 par manque de bénéfice du traitement ► Dans le Groupe NaCl 0,9% : 10 sont sortis d'étude : 5 pour de contraintes de temps, 3 pour des bénéfices insuffisants de la solution à l'étude, 1 effet indésirable (toux liée au traitement de l'étude), 1 échec d'attente (failed to attend), 1 raison non précisée 7 ont arrêté le traitement mais sont restés dans l'étude : 3 pour contraintes de temps, 2 pour effets indésirables (1 pour amygdalite et 1 léthargie), 1 manque de bénéfice du traitement de l'étude, 1 raison non précisée																																							
Durée du suivi	Suivi 4, 12, 24, 36 semaines + 2 visites à 48 semaines. A chaque visite, mesure des VEMS / CVF / DEP 25-75, remplissage du questionnaire sur la qualité de vie, évaluation clinique et prélèvement d'un échantillon de mucus (avec analyse par un laboratoire centralisé).																																							
Caractéristiques des patients / groupes	<table><thead><tr><th></th><th>NaCl 7% n=82</th><th>NaCl 0,9% n=80</th></tr></thead><tbody><tr><td>Age (années)</td><td>18,4±9,3</td><td>18,7±9,2</td></tr><tr><td>VEMS (% de la valeur théorique)</td><td>73±21 [40-132]</td><td>76±21% [40-127]</td></tr><tr><td>CVF (% de la valeur théorique)</td><td>85±18 [45-127]</td><td>88±18 [44-137]</td></tr><tr><td>DEP 25-75 (% de la valeur théorique)</td><td>56±34 [11-155]</td><td>61±35 [10-151]</td></tr><tr><td>Mucus :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Nombre d'expectoration</td><td>62%</td><td>58%</td></tr><tr><td>% de <i>P. aeruginosa</i></td><td>79%</td><td>78%</td></tr><tr><td>% de <i>S. aureus</i></td><td>44%</td><td>47%</td></tr><tr><td>Utilisation régulière de rhDNase (%)</td><td>39%</td><td>36%</td></tr><tr><td>Inhalation antérieure d'une dose de solution saline hypertonique (%)</td><td>34%</td><td>32%</td></tr><tr><td>Utilisation régulière d'un bronchodilatateur (%)</td><td>47%</td><td>54%</td></tr><tr><td>Valeurs exprimées en moyenne± écart-type ; [intervalle]</td><td></td><td></td></tr></tbody></table>		NaCl 7% n=82	NaCl 0,9% n=80	Age (années)	18,4±9,3	18,7±9,2	VEMS (% de la valeur théorique)	73±21 [40-132]	76±21% [40-127]	CVF (% de la valeur théorique)	85±18 [45-127]	88±18 [44-137]	DEP 25-75 (% de la valeur théorique)	56±34 [11-155]	61±35 [10-151]	Mucus :			Nombre d'expectoration	62%	58%	% de <i>P. aeruginosa</i>	79%	78%	% de <i>S. aureus</i>	44%	47%	Utilisation régulière de rhDNase (%)	39%	36%	Inhalation antérieure d'une dose de solution saline hypertonique (%)	34%	32%	Utilisation régulière d'un bronchodilatateur (%)	47%	54%	Valeurs exprimées en moyenne± écart-type ; [intervalle]		
	NaCl 7% n=82	NaCl 0,9% n=80																																						
Age (années)	18,4±9,3	18,7±9,2																																						
VEMS (% de la valeur théorique)	73±21 [40-132]	76±21% [40-127]																																						
CVF (% de la valeur théorique)	85±18 [45-127]	88±18 [44-137]																																						
DEP 25-75 (% de la valeur théorique)	56±34 [11-155]	61±35 [10-151]																																						
Mucus :																																								
Nombre d'expectoration	62%	58%																																						
% de <i>P. aeruginosa</i>	79%	78%																																						
% de <i>S. aureus</i>	44%	47%																																						
Utilisation régulière de rhDNase (%)	39%	36%																																						
Inhalation antérieure d'une dose de solution saline hypertonique (%)	34%	32%																																						
Utilisation régulière d'un bronchodilatateur (%)	47%	54%																																						
Valeurs exprimées en moyenne± écart-type ; [intervalle]																																								
Résultats inhérents au critère principal	Evolution des scores de VEMS, CVF et DEP 25-75 (critère composite) à tous les temps de l'étude entre la valeur initiale jusqu'à 48 semaines : pas de différence significative entre les deux groupes entre 0 et 48 semaines.																																							
Résultats inhérents aux Critères secondaires	► <u>Fonction pulmonaire</u> - Evolution entre 0 et 48 semaines :<table><thead><tr><th>Analyse en ITT ; N=162</th><th>Différence* de la variation de la fonction pulmonaire de l'inclusion à 48 semaines ml/wk** (IC95)</th></tr></thead><tbody><tr><td>VEMS</td><td>0,3 (-1,3 à 1,8)</td></tr><tr><td>CVF</td><td>0,5 (-1,3 à 2,3)</td></tr><tr><td>DEP 25-75</td><td>-1,5 (-4,2 à 1,2)</td></tr></tbody></table> *les différences sont celles entre la solution saline hypertonique et la solution saline isotonique. Les valeurs positives représentent un bénéfice de la solution hypertonique. Les valeurs étaient ajustées sur l'âge, le sexe et la taille. **wk : semaine <u>Evolution entre 4 et 48 semaines</u> : la fonction pulmonaire était plus élevée dans le groupe solution hypertonique par rapport au groupe contrôle entre 4 et 48 semaines.<table><thead><tr><th>N=162 ; ITT</th><th>Différence absolue de la fonction pulmonaire sur 4 à 48 semaines** ml (IC95%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>VEMS</td><td>68 (3 ; 132)</td></tr><tr><td>CVF</td><td>82 (12 ; 153)</td></tr><tr><td>DEP 25-75</td><td>39 (-67 ; 146)</td></tr></tbody></table> **4 semaines est la 1^{ère} mesure post-inclusion. Cette analyse était ajustée sur la valeur d'inclusion	Analyse en ITT ; N=162	Différence* de la variation de la fonction pulmonaire de l'inclusion à 48 semaines ml/wk** (IC95)	VEMS	0,3 (-1,3 à 1,8)	CVF	0,5 (-1,3 à 2,3)	DEP 25-75	-1,5 (-4,2 à 1,2)	N=162 ; ITT	Différence absolue de la fonction pulmonaire sur 4 à 48 semaines** ml (IC95%)	VEMS	68 (3 ; 132)	CVF	82 (12 ; 153)	DEP 25-75	39 (-67 ; 146)																							
Analyse en ITT ; N=162	Différence* de la variation de la fonction pulmonaire de l'inclusion à 48 semaines ml/wk** (IC95)																																							
VEMS	0,3 (-1,3 à 1,8)																																							
CVF	0,5 (-1,3 à 2,3)																																							
DEP 25-75	-1,5 (-4,2 à 1,2)																																							
N=162 ; ITT	Différence absolue de la fonction pulmonaire sur 4 à 48 semaines** ml (IC95%)																																							
VEMS	68 (3 ; 132)																																							
CVF	82 (12 ; 153)																																							
DEP 25-75	39 (-67 ; 146)																																							

	Evolution du VEMS (% prédict) à 4,12,24 ,36 et 48 semaines :				
	VEMS	NaCl 7% Moyenne (écart-type)	NaCl 0,9% Moyenne (écart-type)	Différence de moyenne (IC 95%)	
	4 semaines	3,5 (12,18)	0,71 (8,01)	2,79 (-0,46 à 6,04)	
	12 semaines	3,96 (15,13)	-0,14 (10,61)	4,10 (-0,08 à 8,28)	
	24 semaines	4,46 (13,31)	-0,91 (12,85)	5,37 (1,03 à 9,71)	
	36 semaines	5 (15,61)	1,37 (15,05)	3,63 (-1,56 à 8,82)	
	48 semaines	4,75 (14,71)	2,44 (14,97)	2,31 (-2,72 à 7,34)	
	►Exacerbations pulmonaires :				
	N=162 ; ITT	NaCl 7% Moenne n=82	NaCl 0,9% Moyenne n=80	Différence entre les moyennes (IC _{95%})	p
	Nombre moyen d'exacerbations traité par antibiotiques par participant	0,39	0,89	0,5 (0,14 ; 0,86)	
	Nombre moyen de jour d'exacerbations nécessitant des antibiotiques à 48 semaines	6	17	11 (3 ; 19)	0,02
	Taux de survie <u>sans exacerbations</u> nécessitant des antibiotiques à 48 semaines (%)	76	62	NR	0,03
	Nombre moyen d'exacerbations par participant définies en termes de symptômes	1,32	2,74	1,42 (0,86 ; 1,99)	<0,01
	Nombre moyen de jour d'exacerbations définies en termes de symptômes	22	69	47 (30 ; 63)	<0,01
	Taux de survie sans exacerbations définies en termes de symptômes à 48 semaines (%)	41	16	NR	
Nombre médian de jour d'antibiotiques pour exacerbations	11 (0-49) *	50 (6-144) *	NR		
Nombre médian de jour d'antibiotiques quelle que soit la raison	144 (36-351) *	167 (56-388) *	NR		
Nombre médian de jour d'antibiotiques en IV quelle que soit la raison	0 (0-25) *	0 (0-34) *	NR		
*intervalle inter quartile ; NR : non renseigné					
►Qualité de vie : différence annoncée des scores du SF-36 ³⁴ = 5,2 points (en faveur du groupe NaCl 7%). Les résultats en valeur absolue du SF-36 ne sont pas rapportés.					
►Analyse du mucus :					
-Pas de différence sur la teneur en P.aeruginosa, ni en S.aureus.					
-Pas de différence en terme de nouvelles colonisation pour P aeruginosa, S aureus, B.cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Candida albicans, aspergillus species et haemophilus influenzae.					
-5 nouvelles colonisations par bactéries coliformes dans le groupe NaCl 0,9% (aucune dans le groupe NaCl 7%).					
Evénements indésirables	Evénements imputables au traitement				
		NaCl 7% n=82	NaCl 0,9% N=80		
	toux	4	0		
	gène thoracique	3	0		
	pharyngite	3	0		
	hémoptysie	1	0		
	sinusite	1	0		
	éternuement	1	0		
	amygdalite	0	1		
	vomissement	1	0		
	total	14*	1		

³⁴ SF36 : La SF-36 a 8 sous-échelles : Activité physique, Limitations dues à l'état physique, Santé perçue, Vitalité, Vie et relations avec les autres, Limitations dues à l'état psychique, Santé psychique, Évolution de la santé perçue. Chacun des 8 scores sommaires est linéairement transformé sur une échelle de 0 (négatifs à la santé) à 100 (favorables à la santé) pour obtenir un score pour chaque sous-échelle.

	*p=0,01 6 effets indésirables ont imposé l'arrêt du traitement ou la sortie d'étude.
--	--

Référence	Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG, Bishop JR, Wark AB P, Dorahy DJ et al. ; <i>A randomised trial of hypertonic saline during hospitalization for exacerbation of cystic fibrosis</i> . Thorax 2016 ; 71 :141-147 Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018, Issue 9. Art.No.:CD001506
Type de l'étude	Etude multicentrique prospective, contrôlée randomisée (groupe parallèle) réalisée en double aveugle.
Date et durée de l'étude	Durée de l'étude est de 6 ans à partir de décembre 2005 (1 ^{er} inclus). Le suivi des réadmissions à l'hôpital s'est terminé en février 2013.
Objectif de l'étude	Déterminer les effets de l'inhalation d'une solution hypertonique nébulisée à 7% comparée à une solution saline à 0,12% durant l'hospitalisation pour exacerbation de sujets adultes atteints de mucoviscidose sur la longueur du séjour, la fonction pulmonaire, tolérance à l'exercice, la qualité de vie, la charge bactérienne et le délai jusqu'à la prochaine hospitalisation.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> -diagnostic confirmé de mucoviscidose -admission à l'hôpital pour la prise en charge pour un minimum de 7 jours d'une exacerbation pulmonaire (définie comme au moins 4/12 des critères de utilisés par Fuchs et al). <u>Critères de non-inclusion</u> -hémoptysie majeure dans l'année antérieure (>250 ml dans les 24h) -thrombocytopénie (plaquettes < 150x10 ⁹ /L) -allergie au sulfate de quinine -déficience en glucose 6 sulfate déshydrogénase -purpura thrombopénique immun -burkholderia cepacia ou mycobactéries déjà isolées dans le mucus -transplantation pulmonaire.
Cadre et lieu de l'étude	3 centres en Australie (Nouvelle-Galles du Sud) : Royal Prince Alfred Hospital, Westmead Hospital et John Hunter Hospital.
Produits étudiés	-NaCl 7% (solution saline hypertonique) vs. NaCl 0,12% (solution saline isotonique) soit 4 ml de solution administrée 3 fois par jour à l'aide d'un nébuliseur à jet (PARI LC Star, Hamburg, Allemagne). -Aveugle : Le sulfate de quinine était utilisé pour masquer la différence de goût entre la solution hypertonique et la solution isotonique. -Les participants devaient utiliser un bronchodilatateur avant la 1 ^{ère} dose de la solution saline attribuée. La variation du VEMS avant et après cette 1 ^{ère} dose était mesurée afin de s'assurer qu'aucune chute était < à 15%, brève et non associée à une désaturation de l'oxygène < 90%.
Critère de jugement principal	Durée du séjour à l'hôpital (en jour). Le jour de sortie de l'hôpital était décidé sur la base de la fonction pulmonaire et des symptômes (plutôt que sur une durée fixe d'antibiothérapie) par le médecin habituel en aveugle du groupe de traitement.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Evolution de la fonction pulmonaire basée sur la mesure par spirométrie du VEMS et du CVF chaque jour. - Scores des symptômes mesurés par EVA (100 mm) chaque jour jusqu'à la sortie de l'hôpital. - Oxygénation mesurée chaque jour par un oxymètre de pouls. - Tolérance à l'effort mesurée par le MST-25 (Modified shuttle test) ³⁶ à l'admission et à J7. - Scores de qualité de vie mesurés par le SF36 ³⁴ et par le CFQ ³⁶ (Cystic Fibrosis Questionnaire) questionnaire spécifique de la mucoviscidose à l'admission, à J7 et à la sortie de l'hôpital. - Charge bactérienne à l'admission et à J7. - Délai jusqu'à la prochaine hospitalisation pour exacerbation pulmonaire sur un suivi minimum d'1 an. - Tolérabilité de l'intervention à l'aide d'un test de tolérance à la première dose - Effets secondaires.
Taille de l'échantillon	132 sujets. Le calcul du nombre de sujet était basé sur une durée moyenne de séjour de 15 jours et une déviation standard de 4,2 jours avec une puissance de 83% pour obtenir une réduction de 2 jours du temps du séjour d'hospitalisation.
Méthode de randomisation	-Randomisation stratifiée sur le centre, l'utilisation de rhDNase, VEMS (≥/≤50% de la valeur théorique à l'admission), le sexe, la baisse de VEMS (≥/≤25% baisse calculée à partir de la meilleure valeur de VEMS en ambulatoire dans les derniers 6 mois). -Allocation des traitements dans chaque centre par méthode de minimisation. -Les participants, les cliniciens et les investigateurs étaient en aveugle du traitement attribué pendant toute la durée de l'étude.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses en intention de traiter (ITT) avec un IC de 95%. Le délai jusqu'à une nouvelle exacerbation était analysé en Hazard Ratio (HR) à partir des courbes de survies de Kaplan-Meier. La fonction pulmonaire, la sévérité des symptômes, et l'oxygénation étaient analysés selon un modèle statistique mixte avec un ajustement pour la valeur initiale mais sans hypothèse de linéarité.

	Les autres critères étaient analysés par un test de Student quand la distribution était normale.				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	Parmi les 203 patients admis à l'hôpital pour une exacerbation de leur mucoviscidose, 132 patients ont été randomisés et 128 analysés : -67 patients analysés dans le groupe NaCl 7%dont 66 analysés pour le critère de jugement principal car 1 sujet a quitté prématurément l'hôpital. -65 patients analysés dans le groupe NaCl 0,9% dont 62 analysés pour le critère de jugement principal car 3 sujets ont quitté prématurément l'hôpital.				
Durée du suivi	Jusqu'à la sortie de l'hôpital (1 an pour le délai jusqu'à la nouvelle hospitalisation pour exacerbation)				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		NaCl 7% n=66	NaCl 0,12% n=62		
	Age (années)	28±9 (17-62)	27±9 (18-63)		
	Sexe (femmes)	35 (52)	30(46)		
	IMC (kg/m²)	21±3 (15-32)	21±3 (15-29)		
	VEMS (% de la valeur théorique)	49±22 (10-94)	47±19 (16-88)		
	CVF (% de la valeur théorique)	70±21 (25-118)	67±19 (26-110)		
	DEM ₂₅₋₇₅ (% de la valeur théorique)	24±20 (2-96)	21±16 (3-88)		
	Baisse du VEMS avec exacerbation / à la meilleure valeur de VEMS en ambulatoire dans les derniers 6 mois	18±16 (8-63)	18±15 (19-59)		
	Baisse du VEMS avec exacerbation >25%	18 (27%)	15 (23%)		
	Score d'exacerbation (/12)	7±2 (4-11)	7±1 (4-10)		
	Tolérance à l'effort par MST-25 ³⁶ (mètres)	737±354 (30-1500)	726±26 (270-1390)		
	Utilisation régulière de RhDNase	37 (55%)	39 (60%)		
	Utilisation régulière de HS	14 (21%)	11 (17%)		
	Valeurs exprimées en moyenne +/- écart type (intervalle), ou nombre (%) ; HS : solution saline hypertonique				
Aucun patient n'a eu de chute aiguë ni du VEMS ni de désaturation d l'oxygène après leur 1 ^{ère} dose de traitement.					
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en ITT	NaCl 7% n=66	NaCl 0,12% n=62	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})	p
	Durée du séjour (jours)	12	13	1 (0 ; 2)	NS
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Variation de la fonction pulmonaire mesuré en ml sur le VEMS et CVF				
				Différence moyennes entre les groupes (IC _{95%})	
	Variation du VEMS (mL) durant l'admission jusqu'au 10 ^{ème} jour d'hospitalisation			172 (42 ; 301)	
	Variation du CVF (mL) durant l'admission jusqu'au 10 ^{ème} jour d'hospitalisation			66 (-56 ; 188)	
	Variation du VEMS (mL) à la sortie de l'hôpital			170 (-70 ; 410)	
	Variation du CVF (mL) à la sortie de l'hôpital			160 (0 ; 320)	
	Variation de la fonction pulmonaire mesuré en % de la valeur théorique sur le VEMS et CVF				
	VEMS	Différence de moyenne (IC 95%)			
	Jour 7	3,95 % (-16,09 à 25,49)			
	Jour 10	-2,70% (-24,69 à 19,29)			
Sortie de l'hôpital	5,10% (-14,67 à 24,87)				
CVF	Différence de moyenne (IC 95%)				
Jour 7	1,10 % (-5,74 à 7,94)				
Jour 10	7,90 % (-1,86 à 17,66)				
Sortie de l'hôpital	6,1% (-0,68 à 12,88)				

Evaluation de l'échec à récupérer le « VEMS pré-exacerbation »* à la sortie de l'hôpital

Analyse en ITT ; N=128	NaCl 7% n=66	NaCl 0,12% n=62	Risque relatif (95% IC)
Echec à récupérer le « VEMS pré-exacerbation » à la sortie ; n (%)	17 (25%)	28 (43%)	0,59 (0,36 à 0,96)

*VEMS pré-exacerbation est défini comme le meilleur volume expiratoire forcé en 1 seconde enregistré chez un patient en ambulatoire dans les 6 mois précédant l'exacerbation

Evolution des symptômes mesurés quotidiennement (échelle EVA 100 mm)

De l'admission à la sortie de l'hôpital	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})
Variation de la congestion poitrine ; (mm)	9 (4 ; 14)
Variation des dyspnées ; (mm)	6 (1 ; 12)
Variation des troubles du sommeil ; (mm)	15 (6 ; 23)
Variation de la fatigue ; (mm)	8 (0 ; 15)
Variation de la toux ; (mm)	6 (0 ; 11)

A la sortie de l'hôpital	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})
Variation de la congestion poitrine ; (mm)	10 (3 ; 18)
Variation de la dyspnée ; (mm)	8 (1 ; 16)
Variation des troubles du sommeil ; (mm)	13 (4 ; 23)

Délai jusqu'à la prochaine hospitalisation : pas de différence significative sur entre les groupes : HR (hazard ratio) = 0,86 (95% CI 0,57 à 1,30)

Evolution de la qualité de vie, de la tolérance à l'effort et de la microbiologie du mucus entre l'admission et J7 et entre l'admission et la sortie de l'hôpital

Evolution de l'admission à J7

	NaCl 7% N=66	NaCl 0,12% N=62	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})
SF36³⁴ (0-100)			
Activité physique	11±18	7±13	4 (-1 ; 9)
Etat de santé générale	5±12	5±13	0 (-4 ; 4)
Vitalité	7±15	6±12	2 (-3 ; 6)
CFQ³⁵ (0-100)			
Activité physique	11±16	9±14	2 (-4 ; 7)
Poids	0±14	0±14	-1 (-6 ; 4)
Etat de santé	12±19	14±17	-2 (-8 ; 4)
Etat respiratoire	13±19	12±16	1 (-5 ; 7)
MST-25³⁶			
	166±36	120±210	46 (-19 ; 110)
Densité bactérienne (log₁₀ CFU/g)			
Pseudomonas aeru.	-0,8±0,22	-1,1±2,2	0,2 (-0,6 ; 1,1)
Staph. aureus	-0,4±1,4	-0,8±1,6	0,4 (-0,8 ; 1,6)

Valeurs exprimées en moyenne ±écart type

UFC/g : Unité Formant Colonie par gramme de mucus

Evolution de l'admission à la sortie de l'hôpital

	NaCl 7% N=66	NaCl 0,12% N=62	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})
SF36 (0-100)			
Activité Physique	13±19	9±19	4 (-2 ; 10)
Etat de santé générale	7±11	8±16	-1 (-6 ; 4)

³⁵ CFQ(Cystic Fibrosis Questionnaire) : Le CFQ a été développé pour évaluer la HRQoL des patients atteints de mucoviscidose et englobe des domaines généraux de HRQoL (fonctionnement physique, fonctionnement des rôles, vitalité, perception de la santé, fonctionnement émotionnel et fonctionnement social), ainsi que des domaines spécifiques à la mucoviscidose (image corporelle, troubles de l'alimentation, charge de traitement et symptômes respiratoires et digestifs)

Scores allant 0 à100, avec des hauts scores indiquant un meilleur état santé. 3 versions ont été développées : une pour les adolescents âgés de 14 ans ou plus et les adultes (CFQ-Teen / Adult), et deux pour évaluer les enfants de 6 à 13 ans, une à compléter par l'enfant (CFQ-Child) et l'autre par les parents (CFQ-Parent)

³⁶ Modified Shuttle Test 25 (MST-25) : correspond à une extension du Modified Shuttle Test qui est validé pour les personnes atteintes de mucoviscidose (adultes et enfants) et qui mesure la capacité à l'effort des personnes atteintes de mucoviscidose. Le test à 15 niveaux « The Modified Shuttle Test (MST) » a été étendu à 25 niveaux.

	Vitalité	11±20	13±15	-1 (-7 ; 4)
	CFQ (0-100)			
	Activité Physique	16±19	14±17	3 (-4 ; 9)
	Poids	1±15	-1±20	1 (-4 ; 7)
	Etat de santé	20±21	18±20	2 (-5 ; 10)
	Etat respiratoire	19±21	21±18	-2 (-8 ; 5)
Evénements indésirables	Aucun événement indésirable grave n'est rapporté dans les 2 groupes.			
	Les participants ont rapporté une augmentation modérée et transitoire de la toux et des sifflements résolu après 15 minutes d'inhalation dans le groupe solution saline hypertonique (valeurs numériques non rapportées).			
	A la suite de la première dose test de NaCl 7% précédé de l'administration de salbutamol, aucun patient n'avait eu de chute aigue de son VEMS de plus 15% ou de désaturation de l'oxygène.			
	Adhérence médiane aux inhalations étaient de 100% dans le groupe NaCl 7% et de 98% dans le groupe contrôle. Seulement 6% des patients du groupe NaCl 7% et 14% des patients du groupe contrôle avaient une adhérence <75% pour le traitement alloué.			

Référence	Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomized trial. <i>Lancet</i> 2001; 358(9290):1316-1321 Suri R, Wallis C, Bush A, Thompson S, Normand C, Flather M, et al. A comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rhDNase in children with cystic fibrosis. <i>Health Technol Assess</i> 2002; 6(34): iii, 1-60 Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2018, Issue 9. Art.No.:CD001506
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée réalisée en cross-over et en ouvert
Date et durée de l'étude	Non renseigné
Objectif de l'étude	Etait de comparer l'efficacité d'une solution de rhDNase administrée quotidiennement à une solution de rhDNase administrée un jour sur 2 et à une solution saline hypertonique (NaCl 7%) dans le traitement des patients ayant une mucoviscidose.
METHODE	
Critères d'inclusion et de non inclusion	<u>Critères d'inclusion</u> -Diagnostic confirmé de mucoviscidose confirmée soit par un test à la sueur (niveau de chlorure $\geq 60\mu\text{mol/L}$ ou soit par un génotypage avec présence de 2 mutations identifiées comme responsable de la mucoviscidose) -patient âgés de 5 à 18 ans -cliniquement stable -capable de réaliser un examen de spirométrie -patient en cours de traitement par rhDNase ou ayant un VEMS de moins de 70% de la valeur théorique. <u>Critères de non-inclusion</u> -hypersensibilité connue à la rhDNase ou à NaCl 7% -colonisation du mucus par <i>Burkholderia cepacia</i> -patient avec une infection des voies respiratoires basses nécessitant une modification de leur traitement antibiotique, corticoïdes ou bronchodilatateurs dans 14 jours précédant la randomisation -patient incapable de prendre les traitements de l'étude ou de suivre l'étude
Cadre et lieu de l'étude	2 centres à Londres : hôpital de Great Ormond Street et hôpital Royal Brompton et Harefield
Produits étudiés	3 périodes de traitement de 12 semaines chacune selon un ordre randomisé avec un période de wash-out de 2 semaines entre chaque traitement (au maximum 4 semaines) : - 2,5 mg de rhDNase tous les jours, en flacon plastique, nébulisé une fois par jour - 2,5 mg de rhDNase un jour sur 2, en flacon plastique, nébulisé une fois par jour, Pour les solutions de rhDNase, il était recommandé de l'administrer à la même heure chaque et au moins une heure avant la physiothérapie. - 5 ml de NaCl 7 %, deux fois par jour administré immédiatement avant la physiothérapie habituelle et préparé à partir d'un flacon de 100ml contenant chacune 20 doses de NaCl 7% prélevé à l'aide d'une seringue et placé dans le nébuliseur. 20 seringues et 20 aiguilles étaient fournies au patient. Les traitements de routine et la physiothérapie devaient être continués pendant l'étude mais les patients sous rhDNase ou NaCl 7% devaient avoir arrêté leur traitement 2 semaines avant le début de l'étude. Les solutions à l'étude étaient administrées avec le nébuliseur « Durable Sidestream » associé au compresseur « Porta-Neb » (Medic-Aid, Bognor Regis, UK) qui était fourni à chaque patient de l'étude. Chaque patient recevait un nouveau nébuliseur à chaque période de traitement. Avant de commencer la période de traitement avec la solution hypertonique, chaque patient recevait une dose test à l'hôpital. De ce fait, il pouvait être monitoré pour une bronchoconstriction. Les enfants qui prenaient déjà un bronchodilatateur d'action courte devaient en prendre une dose avant de prendre la solution hypertonique. Les autres recevaient un broncho dilateur d'action courte si leur VEMS chutait de plus de 15% après la 1^{ère} dose de solution hypertonique. Si après ce traitement, il y avait toujours une chute de plus de 15%, ils n'étaient pas éligibles pour la solution hypertonique.
Critère de jugement principal	Variation du VEMS (résultats en différences de pourcentage) à la fin du traitement entre 2 groupes de traitement Les fonctions pulmonaires (VEMS et CVF) étaient mesurées à l'aide d'un spiromètre (Vitalograph UK) calibré quotidiennement. Les patients ne devaient pas utiliser de bronchodilatateur d'action rapide pendant au moins 4 heures avant la mesure. Lors des

	visites, les fonctions pulmonaires étaient enregistrées toutes les 3 heures de la journée à partir de la valeur d'inclusion.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- La capacité vitale forcée (CVF). - Le nombre d'exacerbations pulmonaires : les patients et les parents devaient noter dans un carnet les changements de symptômes, l'utilisation d'antibiotiques et les admissions à l'hôpital. A la fin des 12 semaines de traitement, les signes et les symptômes étaient évalués pour déterminer le nombre d'exacerbations pulmonaires. - Le gain de poids : les patients étaient pesés à chaque visite de l'étude. - La tolérance à l'exercice : pour le mesurer, il était demandé au de prendre une profonde inspiration et de compter à haute voix jusqu'à 15 sur une période de 8 secondes. Ce test était réalisé pendant les visites de l'étude après la spirométrie. Le score minimum est de 1. - La qualité de vie mesurée par un auto-questionnaire sur l'échelle Well-Being (QWB, form 1.04) : cette échelle a été validée dans plusieurs maladies chroniques telles que la mucoviscidose. Elle était complétée à chaque visite de l'étude par les enfants et les parents. 71 items avec score minimum = 0 (décès) et score maximum = 1 (meilleur état de santé général). Adhérence au traitement : mesurée par le retour des ampoules et des flacons de traitement ; Chaque patient devait noter en plus dans un carnet, la dose prise pour chaque traitement.
Taille de l'échantillon	En assumant une déviation standard du VEMS de 0,13 litres chez les enfants ayant une mucoviscidose, 40 patients par groupe étaient nécessaires pour avoir une puissance de plus de 90% et un risque d'erreur de 5%, pour détecter, une différence moyenne de 0,1 litres (environ 8%) dans la mesure finale du VEMS entre 2 groupes de traitements. Afin de prendre en compte les sorties d'étude, il était prévu d'inclure au total 50 patients.
Méthode de randomisation	La randomisation était réalisée par téléphone par une unité indépendante. Elle était stratifiée par centre et équilibrée après chaque groupe de 12 enfants. Des blocs de randomisation étaient utilisés de sorte que chacun des 6 ordres de traitement possibles soit équitablement distribués à l'intérieur du groupe pour supprimer les effets d'ordre ou de saison.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse définie a priori et réalisées en ITT. Les analyses ont été réalisées selon 2 comparaisons séparées : - rhDNase chaque jour (rhDNase) versus NaCl 7% - rhDNase chaque jour versus un jour sur deux (rhDNase ½) Les analyses comparaient les différences intra-sujet entre les résultats à la fin de chaque période de traitement, avec un ajustement pour les valeurs du début par un test ANCOVA. Le critère de jugement principal était analysé sur une échelle log, et les résultats présentés en pourcentage de la différence. Les résultats sur les critères secondaires n'étaient pas transformés. Des ajustements sur les co-variables additionnelles (période de traitement, les saisons de l'année, et l'âge de l'enfant au début de l'étude) était réalisé par régression multiple.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Sur les 62 patients sélectionnés, 14 patients n'ont pas été randomisés (4 étaient cliniquement instables et 10 pour retrait de consentement). Au total, 48 enfants ont été randomisés dans l'étude, avec 8 enfants aléatoirement alloué à chacun 6 ordres de traitement possible de l'étude. Une jeune fille de 14 ans est sortie de l'étude presque immédiatement après la randomisation en raison d'une maladie qui s'est prolongée et qui n'a pas été incluse dans l'analyse. Sur les 47 enfants restants (23 inclus à Ormond et 24 à Royal Brompton) : 8 enfants n'ont pas terminé les 3 périodes de traitements dont - 4 en raison d'un déclin sévère de leur statut pulmonaire nécessitant des antibiotiques en IV (2 sous rhDNase un jour sur 2, 1 sous NaCl 7%, 1 sous rhDNase tous les jours), - 1 en raison d'une chirurgie du foie (sous NaCl 7%), - 3 en raison d'une baisse du VEMS de plus de 15% lors de la 1^{ère} dose test de NaCl 7% malgré l'administration préalable d'un bronchodilatateur d'action rapide. Au total : 48 patients randomisés, 45 ont complété la 1^{ère} période de traitement (3 sortis d'étude), 44 patients la seconde période de traitement (1 sortis d'étude), et 40 patients la 3^{ème} période de traitement (1 sortis d'étude et 3 non éligibles à la solution hypertonique). En conséquence : - 43 enfants ont été analysés dans la comparaison rhDNase chaque jour et un jour sur 2

	- 40 enfants ont été analysés dans la comparaison rhDNase chaque jour et NaCl 7%			
Durée du suivi	Au total, 40 semaines de participation comprenant 6 visites : une visite d'inclusion (V1) et une visite de fin d'étude (V6) et 4 autres visites en début ou fin de période de traitement.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques à l'inclusion		N=47	
	Age (années)		12,6 ± 2,8 ; (7,3 -17)	
	Poids		28 ± 60	
	VEMS (litre)		1,18 ± 0,47 ; (0,44 -2,34)	
	VEMS (% de la valeur théorique)		48% ± 15 ; (14-77)	
	CVF (% de la valeur théorique)		68% ± 22 ; (20-112)	
	Tolérance à l'effort			
	Variation de la saturation en oxygène ^{1,2}		-2,6 ± 2,5 (-13 à 0)	
	Variation de la dyspnée (EVA, cm) ^{1,3} ;		2,4 ± 1,7 ; (0 à 1,6)	
	Variation de la respiration ;		0,49 ± 0,81 ; (-1 à 3)	
	Echelle QWB ⁴		0,61 ± 0,12 ; (0,35-0,84)	
	Solution hypertonique		2 (4%)	
	rhDNase		39 (83%)	
	Pseudomonas aeruginosa**		22 (48%)	
	Staphylococcus aureus**		18 (39%)	
	Stenotrophomonas maltophilia**		1 (2%)	
Valeurs exprimées en moyenne +/- écart type ; (intervalle), ou nombre (%)				
¹ 42 patients testés				
² Variation calculée comme le plus petit % de saturation en O ₂ durant l'exercice -le % de saturation en O ₂ avant l'effort.				
³ Echelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 cm. Avec comme résultat « pas du tout à court de souffle » et « le plus essoufflé que je n'ai jamais ressenti ». La variation est calculée entre la valeur à la fin de l'exercice - celle avant l'exercice. Des variations positives indiquant une augmentation de la dyspnée.				
⁴ QWB (Quality of Well-Being). Auto-questionnaire (version 1.04) qui évalue la qualité de vie. Ce questionnaire est rempli par le patient et le tuteur à chaque visite. 5 sous-sections sont combinées pour donner le score de bien-être entre 0 (décès) et 1 (bon état de santé général).				
⁵ : Nombre d'enfant avec 3 cultures positives d'expectoration ou de toux dans l'année passée.				
Adhérence estimée sur la base des conditionnements retournés				
84% dans les groupes rhDNase chaque jour et un jour /2				
93% dans le groupe NaCl 7%				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	► Evolution du VEMS en %, ajusté sur la valeur à l'inclusion (IC _{95%})			
	Analyse en ITT	rhDNase vs NaCl 7%	p	
		Différence moyenne		
	VEMS (n=40)	+ 8% (2 à 14%)	0,01	
	VEMS** (n=40)	+11% (5 à 17%)	NR	
	Analyse en ITT	rhDNase vs rhDNase 1 jour/2	p	
		Différence moyenne		
	VEMS (n=43)	+ 2% (-4 à 9%)	NS	
	VEMS** (n=43)	+2% (-5 à 9%)	NR	
	**ajustée sur la période, l'âge au début de la période et la saison			
Les analyses statistiques ne prenant pas en compte la valeur à l'inclusion donnent des résultats similaires.				
Dans les analyses en sous-groupe, Il n'y avait pas de preuve que les effets des traitements variaient conformément à la sévérité de la maladie				
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Aucune différence entre les traitements mise en évidence concernant les critères de jugement secondaires :			
	► Variation du VEMS (en litre) à chacune des périodes et dans chaque groupe (VEMS final – VEMS initial, exprimé en % de la valeur initiale)			
	L'augmentation globale du VEMS était de 16% dans le groupe rhDNase chaque jour, de 14% dans le groupe rhDNase un jour sur 2 et de 3% pour la solution saline hypertonique.			
		rhDNase	NaCl 7%	rhDNase 1/2
				Tous traitements
	Période 1	(n=15) 15 %	(n=12) 8%	(n=12) 14%
	Période 2	(n=14) 14 %	(n=12) 12%	(n=15) 18%
	Période 3	(n=14) 25 %	(n=16) -7%	(n=15) 9%
				(n=43) 12%
				(n=43) 13%

	n= nombre de patients ► Variation de la CVF (en litre) La comparaison de la variation de la CVF entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : 0,08 litres (IC_{95%} -0,03 ; 0,18) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : 0,03 litres (IC_{95%} -0,06 ; 0,12) p=NS ► Variation du poids (en kg) La comparaison de la variation du poids entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : -0,42 kg (IC_{95%} -1,03 ; 0,20) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : -0,09 kg (IC_{95%} -0,72 ; 0,55) p=NS Il y a eu pour un enfant qui était sous rhDNase 1 jour sur 2 et qui a eu une très grande variation de poids en raison de la pose d'une sonde de gastrotomie et dont le poids a augmenté de 34,5 kg à 44,8 kg. ► Tolérance à l'effort Les patients ont effectué un step-test de 3 minutes au début et à la fin de chaque période de traitement. Lors de ce test, la saturation en oxygène, la dyspnée sur EVA et le souffle étaient évalués. ▪ Variation à l'effort de la saturation d'oxygène SaO₂ en % La comparaison de la diminution de la SaO₂ en % entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : -0,06% (IC_{95%} -0,94 ; 0,83) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : 0,18% (IC_{95%} -0,73 ; 1,09) p=NS ▪ Variation à l'effort de la dyspnée sur l'échelle visuelle analogique (EVA en cm)* La comparaison du score de dyspnée entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : 0,38 cm (IC_{95%} -0,15 ; 0,92) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : 0,10 cm (IC_{95%} -0,37 ; 0,57) p=NS ▪ Variation à l'effort du nombre de respiration nécessaire pour compter jusqu'à 15 La comparaison de nombre de respiration avant et après l'effort entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : -0,05 respiration (IC_{95%} -0,44 ; 0,34) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : 0,00 respiration (IC_{95%} -0,44 ; 0,44) p=NS ► Variation du score sur l'échelle de qualité du bien-être (QWB) La comparaison de la variation des scores de qualité du bien-être entre les traitements n'a montré aucune différence significative : - rhDNase administré tous les jours vs NaCl 7% : 0,03 (IC_{95%} -0,02 ; 0,07) p=NS - rhDNase administré tous les jours vs rhDNase 1 jour sur 2 : 0,01 (IC_{95%} -0,02 ; 0,04) p=NS ► Exacerbations pulmonaires 15, 18 et 17 patients respectivement sous NaCl 7%, rhDNase au quotidien et rhDNase un jour sur 2 ont présenté une ou plusieurs exacerbations pulmonaires. Il n'y avait aucune différence entre les traitements.
Effets indésirables	Aucune différence entre les traitements n'a été mise en évidence concernant les événements indésirables. Toux : événement commun aux trois groupes : 13 patients dans le groupe NaCl 7% ; 17 dans le groupe rhDNase chaque jour et 23 dans le groupe rhDNase 1 jour sur 2. A la suite de la 1^{ère} dose test de NaCl 7% après l'administration du bronchodilatateur d'action rapide, 3 sujets ont eu une baisse de leur VEMS de plus de 15%. 4 sujets n'ont pas terminé l'étude en raison d'un déclin sévère de leur statut pulmonaire nécessitant des antibiotiques en IV (2 sous rhDNase un jour sur 2, 1 sous NaCl 7%, 1 sous rhDNase tous les jours),

Référence	Singh S, Hornick D, Fedler J, Launspach J, Teresi M, Santacroce TR, et al. Randomized controlled study of aerosolized hypertonic xylitol versus hypertonic saline in hospitalized patients with pulmonary exacerbation of cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2019 ; available on line
Type de l'étude	Etude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée en 2 groupes parallèle
Date et durée de l'étude	Janvier 2013 à avril 2018
Objectif de l'étude	Cette étude évalue la sécurité et l'efficacité de l'administration du XYLITOL sous forme nébulisé pendant 2 semaines par rapport au NaCl 7% chez des patients ayant une mucoviscidose et hospitalisés pour une exacerbation pulmonaire
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> -Patient ayant une mucoviscidose confirmée avec une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) <u>ou</u> un test à la sueur positif <u>ou</u> une différence de potentiel nasal (DPN) <u>ou</u> un ou plusieurs signes cliniques) -Patient âgés de 12 ans ou plus -Hospitalisés pour exacerbation pulmonaire -VEMS récent (% prédit) > 30%, saturation en oxygène ≥ 90% sur une fraction d'inspiration d'oxygène (FiO2) ≤ 50% <u>Critères de non-inclusion</u> -Hémoptysie > 60 ml -Absence de données de VEMS sur les 14 derniers jours -Utilisation d'un des traitements testés ou mise en place d'un traitement à base d'une solution saline hypertonique dans les 30 jours avant le début de l'étude ou participation à une précédente étude clinique -Intolérance connue à une solution saline hypertonique -Créatinémie de 2mg/dL ou plus -Cancer actif dans l'année précédant l'étude -Sur liste d'attente pour une transplantation pulmonaire ou antécédent de transplantation d'organe
Cadre et lieu de l'étude	Université d'Iowa
Produits étudiés	Solution de XYLITOL à 15% : 5 mL administré 2 fois par jour pendant 14 jours consécutif ou Solution saline hypertonique (NaCl à 7%) : 4mL administré 2 fois par jour pendant 14 jours consécutif L'aveugle pour les patients n'était pas assuré car il était possible de distinguer le goût salé ou sucré des 2 traitements. Prémédication par des inhalations d'Albuterol. Les sujets arrêtaient l'étude si la saturation de l'oxygène (SpO2) était < 89% ou si le VEMS chutait de 20% ou plus par rapport à l'inclusion. Tous les sujets recevaient des antibiotiques par voie IV, de la dornase alfa 2 fois par jour, des sessions quotidiennes de clairance des voies respiratoires 4 fois par jour.
Critère de jugement	Variation évaluée de l'inclusion à 2 semaines de traitement : Variation du VEMS (en % valeur théorique) et du CVF (en % de la valeur théorique) Variation de la charge microbienne des expectorations Questionnaire de qualité de vie révisé sur la mucoviscidose incluant un score de symptômes pulmonaires, le délai jusqu'à la prochaine hospitalisation pour exacerbation et la fréquence des événements indésirables
Taille de l'échantillon	Cette étude pilote visait à détecter les effets indésirables communs. Avec une puissance 80%, un échantillon de 30 sujets par groupe était nécessaire pour la détection d'événement. Plus spécialement, avec un échantillon de 30 sujets, la probabilité d'observer au moins un événement était de 80%.
Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 1 :1 effectuée à partir d'une liste de 5 blocs de 12 réalisée par le statisticien de l'étude. Le pharmacien essai clinique était en charge de l'attribution du traitement.
Méthode d'analyse des résultats	Les données des sujets randomisés qui avaient reçu au moins une dose de XYLITOL ou de solution saline hypertonique étaient analysées. Les différences dans les variations de la moyenne à partir de l'inclusion pour les critères dans les deux groupes de traitements étaient analysées en utilisant soit un test t ou un test de Wilkonson. Test bilatéral au risque α de 5%.
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés	70 sujets ont été sélectionnés et 62 sujets ont été randomisés : - 2 sujets n'ont pas reçu d'inhalation de XYLITOL car leur VEMS avait chuté de plus de 20 % depuis l'inclusion. - 1 sujet du groupe NaCl 7% est sorti d'étude après randomisation mais avant administration du traitement de l'étude et n'a pas été inclus dans l'analyse finale. - 1 sujet du groupe XYLITOL a arrêté le traitement en raison d'une toux excessive (sans changement à la spirométrie) mais il est resté dans l'étude et a complété les évaluations à 14 jours de traitement. - 1 sujet du groupe XYLITOL et 1 du groupe NaCl 7% ne sont pas revenus pour la visite de suivi à 14 jours (seulement suivi téléphonique). 48% des sujets avaient eu des inhalations de NaCl 7% de façon régulière avant d'être admis à l'hôpital.																																			
Durée du suivi	14 jours consécutifs. La durée moyenne de suivi : 12 jours dans les 2 groupes.																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th>Caractéristiques à l'inclusion</th><th>XYLITOL n=30</th><th>NaCl 7% n=29</th></tr><tr><td>Age en années ; moyenne ± ET</td><td>29,7 (12,3)</td><td>30,4 (12,8)</td></tr><tr><td>Hommes ; n (%)</td><td>15 (50)</td><td>17 (59)</td></tr><tr><td>IMC¹ à l'inclusion ; moyenne ± ET</td><td>22,3 (3,4)</td><td>22,0 (3,8)</td></tr><tr><td>Taux de leucocytes en Kilo par mm³ ; moyenne ± ET</td><td>11,6 (3,8)</td><td>11,0 (3,1)</td></tr><tr><td>VEMS² (% de la valeur théorique) ; moyenne ± ET</td><td>58,8 (20,1)</td><td>53,3 (18,8)</td></tr><tr><td>Genotype CFTR³, homozygote F508del ; n (%)</td><td>18 (60)</td><td>17 (59)</td></tr><tr><td>Pseudomonas aeruginosa ; médiane log CFU⁴ (min-max)^a</td><td>2,0 (0-7,6)</td><td>6,2 (0-7,3)</td></tr><tr><td>Staphylococcus aureus ; médiane log CFU (min-max)^a</td><td>3,5 (0-7,0)</td><td>4,7 (0-7,1)</td></tr><tr><td>Utilisation d'azithromycine ; n (%)</td><td>28 (93%)</td><td>28 (97%)</td></tr><tr><td>Utilisation de Dornase alfa ; n (%)</td><td>13 (43%)</td><td>14 (48%)</td></tr></table> ¹Indice de masse corporelle ; ²VEMS volume expiratoire moyen en 1 seconde ; ³cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ; ⁴CFU colony forming unit ou UFC unité formant colonie ^aLes données sur le pseudomonas et le staphylococcus n'étaient pas disponibles pour 2 patients dans le groupe XYLITOL et 3 dans le groupe NaCl 7%			Caractéristiques à l'inclusion	XYLITOL n=30	NaCl 7% n=29	Age en années ; moyenne ± ET	29,7 (12,3)	30,4 (12,8)	Hommes ; n (%)	15 (50)	17 (59)	IMC ¹ à l'inclusion ; moyenne ± ET	22,3 (3,4)	22,0 (3,8)	Taux de leucocytes en Kilo par mm ³ ; moyenne ± ET	11,6 (3,8)	11,0 (3,1)	VEMS ² (% de la valeur théorique) ; moyenne ± ET	58,8 (20,1)	53,3 (18,8)	Genotype CFTR ³ , homozygote F508del ; n (%)	18 (60)	17 (59)	Pseudomonas aeruginosa ; médiane log CFU ⁴ (min-max) ^a	2,0 (0-7,6)	6,2 (0-7,3)	Staphylococcus aureus ; médiane log CFU (min-max) ^a	3,5 (0-7,0)	4,7 (0-7,1)	Utilisation d'azithromycine ; n (%)	28 (93%)	28 (97%)	Utilisation de Dornase alfa ; n (%)	13 (43%)	14 (48%)
Caractéristiques à l'inclusion	XYLITOL n=30	NaCl 7% n=29																																		
Age en années ; moyenne ± ET	29,7 (12,3)	30,4 (12,8)																																		
Hommes ; n (%)	15 (50)	17 (59)																																		
IMC ¹ à l'inclusion ; moyenne ± ET	22,3 (3,4)	22,0 (3,8)																																		
Taux de leucocytes en Kilo par mm ³ ; moyenne ± ET	11,6 (3,8)	11,0 (3,1)																																		
VEMS ² (% de la valeur théorique) ; moyenne ± ET	58,8 (20,1)	53,3 (18,8)																																		
Genotype CFTR ³ , homozygote F508del ; n (%)	18 (60)	17 (59)																																		
Pseudomonas aeruginosa ; médiane log CFU ⁴ (min-max) ^a	2,0 (0-7,6)	6,2 (0-7,3)																																		
Staphylococcus aureus ; médiane log CFU (min-max) ^a	3,5 (0-7,0)	4,7 (0-7,1)																																		
Utilisation d'azithromycine ; n (%)	28 (93%)	28 (97%)																																		
Utilisation de Dornase alfa ; n (%)	13 (43%)	14 (48%)																																		
Résultats inhérents aux critères de jugement	► Evaluation de la fonction pulmonaire - Variation de la fonction pulmonaire depuis l'inclusion à 2 semaines de traitement : <table><tr><th></th><th>XYLITOL n=30 Différence moyenne depuis inclusion (IC_{95%})</th><th>NaCl 7% n=29 Différence moyenne depuis inclusion (IC_{95%})</th><th>Différence moyenne entre les groupes (IC_{95%})</th></tr><tr><td>VEMS (% prédit)</td><td>11,8 (8,1 ; 15,5)</td><td>8,8 (4,7 ; 12,9)</td><td>3 (-2,4 ; 8,5)</td></tr><tr><td>CVF (% prédit)</td><td>11,3 (7,1 ; 15 ; 6)</td><td>8,6 (3,7 ; 13,6)</td><td>2,7 (-3,7, 9,1)</td></tr></table> ► Evaluation microbiologique <table><tr><th>Microbiologie</th><th>XYLITOL n=22¹</th><th>NaCl 7% n=18¹</th><th>Différence moyenne entre les groupes ; (IC_{95%})</th></tr><tr><td></td><td colspan="2">Différence moyenne depuis l'inclusion</td><td></td></tr><tr><td>Pseudo. aeruginosa, log CFU</td><td>-0,9 (-2,3 ; 0,4)</td><td>-1,4 (-2,8 ; -0,1)</td><td>-0,5 (-2,3 ; 1,3)</td></tr><tr><td>Staphylo. aureus, log CFU</td><td>-1,7 (-2,7 ; -0,7)</td><td>-1,2 (-2,5 ; 0,2)</td><td>0,5 (-1,1 ; 2,1)</td></tr></table> ¹analyse uniquement sur les sujets qui avaient fourni des échantillons d'expectorations pré et post intervention ► Evaluation de la qualité de vie : il n'y avait pas de différences significatives sur les scores dans aucun des domaines entre les 2 groupes.				XYLITOL n=30 Différence moyenne depuis inclusion (IC _{95%})	NaCl 7% n=29 Différence moyenne depuis inclusion (IC _{95%})	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})	VEMS (% prédit)	11,8 (8,1 ; 15,5)	8,8 (4,7 ; 12,9)	3 (-2,4 ; 8,5)	CVF (% prédit)	11,3 (7,1 ; 15 ; 6)	8,6 (3,7 ; 13,6)	2,7 (-3,7, 9,1)	Microbiologie	XYLITOL n=22 ¹	NaCl 7% n=18 ¹	Différence moyenne entre les groupes ; (IC _{95%})		Différence moyenne depuis l'inclusion			Pseudo. aeruginosa, log CFU	-0,9 (-2,3 ; 0,4)	-1,4 (-2,8 ; -0,1)	-0,5 (-2,3 ; 1,3)	Staphylo. aureus, log CFU	-1,7 (-2,7 ; -0,7)	-1,2 (-2,5 ; 0,2)	0,5 (-1,1 ; 2,1)					
	XYLITOL n=30 Différence moyenne depuis inclusion (IC _{95%})	NaCl 7% n=29 Différence moyenne depuis inclusion (IC _{95%})	Différence moyenne entre les groupes (IC _{95%})																																	
VEMS (% prédit)	11,8 (8,1 ; 15,5)	8,8 (4,7 ; 12,9)	3 (-2,4 ; 8,5)																																	
CVF (% prédit)	11,3 (7,1 ; 15 ; 6)	8,6 (3,7 ; 13,6)	2,7 (-3,7, 9,1)																																	
Microbiologie	XYLITOL n=22 ¹	NaCl 7% n=18 ¹	Différence moyenne entre les groupes ; (IC _{95%})																																	
	Différence moyenne depuis l'inclusion																																			
Pseudo. aeruginosa, log CFU	-0,9 (-2,3 ; 0,4)	-1,4 (-2,8 ; -0,1)	-0,5 (-2,3 ; 1,3)																																	
Staphylo. aureus, log CFU	-1,7 (-2,7 ; -0,7)	-1,2 (-2,5 ; 0,2)	0,5 (-1,1 ; 2,1)																																	
Effets indésirables	Il n'y avait pas de différence significative d'incidence d'événements indésirables entre les 2 groupes : - 8 sujets avaient eu un événement indésirable dans le groupe XYLITOL - 11 sujets avaient eu un événement indésirable dans le groupe NaCl 7% Dans le groupe NaCl 7%, Il y avait 2 sujets avec un syndrome d'occlusion intestinale distale non relié au traitement.																																			