

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

brensocatib

BRINSUPRI 25 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 mars 2026

- Bronchiectasies non liées à la mucoviscidose
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)

Synthèse

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « BRINSUPRI est indiqué dans le traitement de la bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois ».

| | |
|---|---|
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>La prise en charge repose sur une stratégie consistant à traiter les pathologies sous-jacentes, et à ajuster progressivement le traitement en fonction de la réponse clinique, évaluée selon la charge symptomatique, la gravité des exacerbations, l'état infectieux, la spirométrie et la qualité de vie. Il n'existe pas de séquence thérapeutique standardisée, et la stratégie reste très hétérogène tant dans sa composition que dans son déroulement au fil du temps.</p> <p>BRINSUPRI (brensocatib) peut être utilisé en complément de la prise en charge habituelle dans le traitement de la bronchiectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant eu au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois.</p> |
| Service médical rendu (SMR) | MODERE dans le périmètre de l'AMM. |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité du brensocatib 25 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois, dans l'étude ASPEN sur : <ul style="list-style-type: none"> • le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires (critère de jugement principal) a été de 1,036 (IC95% : [0,927 ; 1,157]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 1,286 (IC95% : [1,158 ; 1,428]) dans le groupe placebo, (RR=0,806 ; IC95% : [0,694 ; 0,936], p ajusté=0,0048) ; • et que le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires est de bonne pertinence clinique ; |

- et les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont par ailleurs montré :
 - un **allongement du délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire** de 17,5% par rapport au placebo (HR : 0,825 ; IC95% [0,703 ; 0,968] ; p ajusté = 0,0364) avec une valeur médiane de 50,7 semaines dans le groupe brensocatib 25 mg et 36,7 semaines dans le groupe placebo ;
 - une augmentation du pourcentage de patients **sans exacerbations pulmonaires** par rapport au placebo (**48,5% versus 40,3%**) correspondant à un odds ratio de 1,400 (IC95% [1,095 ; 1,792], p ajusté=0,0364) ;
 - une **stabilisation du VEMS** post-bronchodilatateurs de +38 mL (IC95% : [0,011 ; 0,065], p ajusté <0,0001) par rapport au placebo ;
- de plus, les résultats de l'étude de phase II, WILLOW (n = 256 patients), ont mis en évidence la supériorité de brensocatib 25 mg par rapport au placebo en termes **d'allongement du délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire**. Le délai médian de survenue de la première exacerbation pulmonaire n'était pas atteint (IC90% : [NE ; NE]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 189 jours (IC90% : [141 ; NE]) dans le groupe placebo ;
- avec une tolérance acceptable du brensocatib.

Cependant la portée de ces résultats des deux études est limitée par les points suivants :

- la **quantité d'effet de la différence entre le groupe brensocatib 25 mg et le groupe placebo est faible et de pertinence clinique non assurée sur le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires (critère de jugement principal) de l'étude pivotale ;**
- **l'absence de démonstration de réduction du risque d'exacerbations pulmonaires sévères ;**
- **l'absence de données robustes de qualité de vie ;**
- **l'absence de recherche d'une efficacité sur la mortalité, ni d'effet modificateur de la maladie ;**
- un **faible échantillon d'adolescents** (n=40 dans l'étude ASPEN, soit 2,3% de la population totale), ce qui ne permet guère d'évaluer l'efficacité et la tolérance propre du brensocatib dans cette population, d'autant qu'un biais de sélection et attrition sur des critères ne peuvent être exclus ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;

la Commission considère que BRINSUPRI (brensocatib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 2.2 Prise en charge actuelle).

| | |
|--------------------------------------|--|
| Population cible | La population cible est estimée à 39 350 patients. |
| Demande de données | Sans objet. |
| Recommandations particulières | Sans objet. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 5 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 5 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 7 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 10 |
| 3.2.1 Etude ASPEN | 10 |
| 3.2.2 Etude WILLOW | 15 |
| 3.3 Profil de tolérance | 17 |
| 3.3.1 Etude ASPEN | 17 |
| 3.3.2 Etude WILLOW | 20 |
| 3.4 Modification du parcours de soins | 21 |
| 3.5 Programme d'études | 21 |
| 3.5.1 Dans d'autres indications | 22 |
| 4. Discussion | 22 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 24 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 24 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 24 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 24 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 25 |
| 5.5 Population cible | 26 |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission | 27 |

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mars 2026

1. Contexte

| | |
|--|---|
| Résumé du motif d'évaluation | Inscription |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « BRINSUPRI est indiqué dans le traitement de la bronchiectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant eu au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois. » |
| DCI (code ATC) Présentations concernées | brensocatib (code ATC) BRINSUPRI 25 mg, comprimé pelliculé – Plaquette (PVC/PCTFE/Alu) de 28 comprimés (CIP : 34009 303 313 7 8) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | INSMED |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché) | Date de l'AMM : 18 novembre 2025 (procédure centralisée) |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription initiale réservée aux spécialistes en pneumologie ou pédiatrie. Renouvellement non restreint. Statut particulier – Statut PRIME de l'EMA |
| Posologie dans l'indication évaluée | 25 mg par voie orale une fois par jour. Pour plus de précisions, se référer au RCP. |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit du premier inhibiteur sélectif et réversible de la dipeptidyl peptidase 1 (DPP1). |
| Mécanisme d'action | La DPP1 active les protéases sériques neutrophiles pro-inflammatoires (NSP) dans les neutrophiles en maturation, qui sont impliquées dans la pathogenèse des maladies inflammatoires à médiation neutrophile, notamment la bronchiectasie. |
| Information au niveau international | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Ce médicament fait également l'objet d'une évaluation en vue d'une autorisation de mise sur le marché auprès de la MHRA au Royaume-Uni dans la même indication. La FDA a délivré une autorisation de mise sur le marché pour BRINSUPRI (brensocatib) le 12 août 2025 dont le libellé d'indication est le suivant : « BRINSUPRI is a dipeptidyl peptidase 1 (DPP1) inhibitor indicated for the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adult and pediatric patients 12 years of age and older ». |
| Rappel des évaluations précédentes | Une demande d'autorisation d'accès précoce a été examinée par la Commission de la Transparence le 14 janvier 2026 dans l'indication sollicitée suivante : « BRINSUPRI est indiqué pour le traitement des bronchiectasies non liées à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant |

| | |
|-------------------------------------|--|
| | présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois, malgré une prise en charge optimisée par les traitements usuels, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à ces médicaments. ». Cette demande fait l'objet d'un avis séparé. |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 14 janvier 2026. • Date d'adoption : 28 janvier 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 18 mars 2026. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Pathologie

Les bronchiectasies non liées à la mucoviscidose, aussi appelées dilatations des bronches (DDB), sont caractérisées par une dilatation anormale et permanente du calibre des bronches, avec notamment une toux chronique et productive, une production excessive de crachats purulents et un essoufflement. Une caractéristique majeure de la maladie est l'aggravation périodique et transitoire des symptômes, se manifestant par des exacerbations pulmonaires récurrentes et invalidantes. Les infections respiratoires récurrentes affectent plus de la moitié des patients.¹

L'inflammation neutrophilique constitue un processus caractéristique de la maladie et est considérée comme un facteur clé de sa gravité et de sa progression.² Une augmentation du nombre de neutrophiles a été associée à une mortalité plus élevée chez les patients atteints de bronchiectasies non liées à la mucoviscidose.

Épidémiologie

Au niveau international, la prévalence de la bronchiectasie varie entre les pays occidentaux, estimée entre 67 et 714 cas pour 100 000 personnes adultes.³ En France, les estimations issues de la base de données THIN suggèrent une prévalence comprise entre 140 et 160 cas pour 100 000 adultes.

Il convient de noter que la population à haut risque, définie par la présence d'exacerbations fréquentes et correspondant à l'indication sollicitée, constitue un sous-groupe restreint et sévère de l'ensemble des patients atteints de bronchiectasies. Les données du registre européen European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC) montrent qu'environ 50 % des patients présentent au moins deux exacerbations par an malgré le traitement.⁴

¹ Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, et al., European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J.2017.50:3.

² Halmers JD, Chang AB, Chotirmall SH, Dhar R, McShane PJ., Bronchiectasis. Nat Rev Dis Primers.2018.4 :11,45.

³ Henkle E, Curtis JR, Chen L, Chan B, Aksamit TR, Daley CL, et al., Comparative risks of chronic inhaled corticosteroids and macrolides for bronchiectasis. Eur Respir J.2019.54 :11.

⁴ Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al., Characterization of the "frequent exacerbator phenotype" in bronchiectasis. » Am J Respir Crit Care Med.2018.197:11,1410-20.

Exacerbations pulmonaires

L'hétérogénéité clinique constitue une caractéristique distinctive des bronchiectasies et représente l'une de ces difficultés pour sa prise en charge.

Les exacerbations pulmonaires récurrentes constituent la principale caractéristique clinique des bronchiectasies et correspondent à des épisodes aigus d'aggravation des symptômes respiratoires. Selon la définition consensuelle utilisée dans les registres européens EMBARC et américains (US BRR pour *United States Bronchiectasis Research Registry*), une exacerbation de la bronchiectasie est définie comme suit⁵ :

- La survenue d'au moins 3 des symptômes cliniques suivants pendant au moins 48 heures :
 - Aggravation de la toux ;
 - Augmentation du volume des expectorations et/ou modification de leur consistance ;
 - Augmentation de la purulence des expectorations ;
 - Aggravation de l'essoufflement et/ou diminution de la tolérance à l'effort ;
 - Fatigue et/ou malaise ;
 - Hémoptysie ;
- ET la nécessité de modifier le traitement de la bronchiectasie, telle que déterminée par un clinicien.

En raison de leur valeur pronostique et de leur impact sur la qualité de vie des patients, la réduction des exacerbations à moins de deux épisodes par an, et idéalement leur suppression, constitue un objectif clinique important.

Mortalité

Dans l'ensemble, les patients atteints de bronchiectasies non liées à la mucoviscidose présentent un risque de mortalité plus élevé que les individus non atteints⁶.

La mortalité est corrélée à la fréquence des exacerbations⁷ :

- Dans le registre européen EMBARC, sur une période de suivi allant jusqu'à 5 ans, le risque de mortalité était accru de 60 % chez ceux ayant présenté 2 exacerbations et de 86 % chez ceux ayant présenté au moins 3 exacerbations comparativement aux patients n'ayant rapporté aucune exacerbation.
- En comparaison, dans l'étude EMBARC, la survenue d'une seule exacerbation antérieure n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité.

⁵ Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, et al., Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J.* 2017. 49:16.

⁶ Shoaib S, Feliciano J, Dasenbrook EC, Maynard J, Batchu L, Mohanty M, Lauterio M, Feld AJ. Real-world disease burden, mortality, and healthcare resource utilization associated with bronchiectasis. *Chron Respir Dis.* 2025.22.

⁷ Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the "frequent exacerbator phenotype" in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018.197 :111, 1410-20.

2.2 Prise en charge actuelle^{8,9,10}

L'approche thérapeutique actuelle se concentre sur la prise en charge symptomatique des manifestations cliniques prédominantes :

- prise en charge de l'altération de la clairance mucociliaire par l'utilisation d'agents mucoactifs, le drainage bronchique et les techniques de dégagement des voies respiratoires ;
- traitement des infections pulmonaires par antibiotiques en traitement aigu et antibiothérapie en prophylaxie chronique ;
- prise en charge des étiologies spécifiques chez la minorité de patients dont l'endotype est associé à une cause sous-jacente pouvant être traitée (tels qu'immunodéficience primaire ou secondaire, immunosuppression) ;
- prise en charge des comorbidités et des complications.

Il n'existe actuellement aucune thérapeutique permettant de cibler l'inflammation neutrophilique dans les bronchiectasies. Les corticostéroïdes n'exercent pas d'effet sur cette inflammation neutrophilique et peuvent augmenter le risque d'infections. Par conséquent, les recommandations déconseillent leur utilisation en dehors de la prise en charge des comorbidités respiratoires telles que la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) ou l'asthme.

Étant donné l'hétérogénéité importante des pathologies sous-jacentes, la prise en charge varie d'un patient à l'autre. Il n'existe pas d'algorithme décisionnel ni protocole de traitement séquentiel pour la prise en charge des bronchiectasies.

Les recommandations reposent globalement sur une stratégie consistant à traiter les pathologies sous-jacentes, et à ajuster progressivement le traitement en fonction de la réponse clinique, évaluée selon la charge symptomatique, la gravité des exacerbations, l'état infectieux, la spirométrie et la qualité de vie. Il n'existe pas de séquence thérapeutique standardisée, et la stratégie reste très hétérogène tant dans sa composition que dans son déroulement au fil du temps.

Conformément à la stratégie thérapeutique en vigueur (Figure 1 et 2), la prise en charge repose sur une combinaison de médicaments appartenant aux catégories suivantes :

- antibiotiques, principalement des macrolides oraux, dont l'azithromycine est le plus courant. La tobramycine, la colistine et la gentamicine en nébulisation sont utilisées chez une petite minorité de patients ;
- bronchodilatateurs, incluant les LAMA (antagonistes muscariniques à longue durée d'action) et LABA (bêta-agonistes à longue durée d'action) en monothérapie, ainsi que les associations fixes doubles et triples avec des corticostéroïdes inhalés ;
- corticostéroïdes inhalés, en monothérapie ou en association fixe à des bronchodilatateurs ;
- mucoactifs, notamment les expectorants.

En outre, des traitements antibiotiques de courte durée sont utilisés soit pour éradiquer les infections connues, soit à titre préventif après l'apparition d'une exacerbation. Selon les recommandations, les antibiotiques utilisés comprennent : les macrolides et les fluoroquinolones par voie orale ; les bêtalactamines et les aminoglycosides par voie intraveineuse ; ainsi que la tobramycine, la colistine et la gentamicine par inhalation.

⁸ Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, et al., European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.*2017.50:3.

⁹ Chalmers JD, Elborn S, Greene CM. Basic, translational and clinical aspects of bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev.*2023.32:1168.

¹⁰ Martínez-García MÁ, Oscullo G, García-Ortega A, Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Inhaled Corticosteroids in Adults with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: From Bench to Bedside. A Narrative Review. *Drugs.*2022.82;114 :1453-1468.

Les bronchodilatateurs à courte durée d'action peuvent également être utilisés en cas de crise aiguë pour soulager un essoufflement sévère.

Figure 1 : Recommandations thérapeutiques européennes dans le traitement de la bronchiectasie (partie 1/2)

Non-antibiotic maintenance treatments (adults)

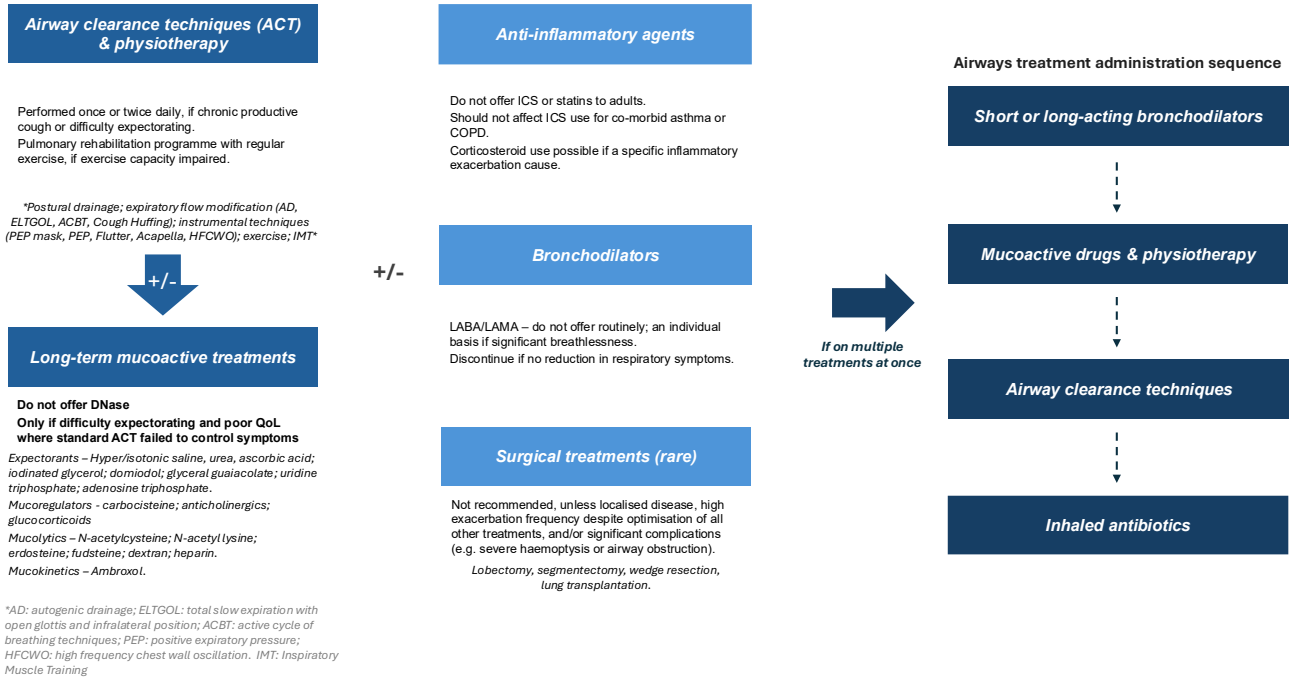
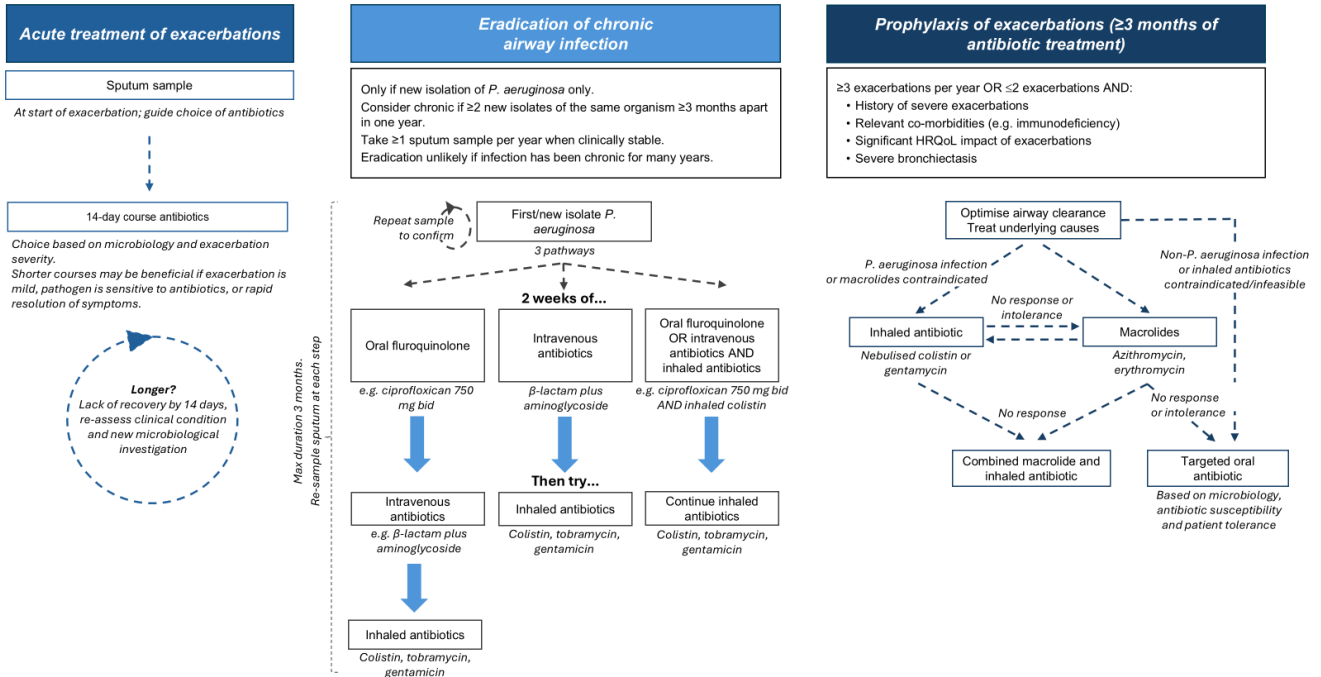


Figure 2 : Recommandations thérapeutiques européennes dans le traitement de la bronchiectasie (partie 2/2)

Antibiotic treatments (adults)



Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Conformément à la stratégie thérapeutique, les classes de médicaments suivants peuvent être utilisés : bronchodilatateurs, mucolytiques, corticostéroïdes inhalés et antibiotiques (principalement l'azithromycine).

Néanmoins il convient de préciser que tous ces traitements sont utilisés hors AMM dans la prise en charge de certaines bronchiectasies.

Ils peuvent être considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

Il n'existe pas de traitement spécifique des bronchiectasies.

→ Traitements non-médicamenteux

Les techniques de drainage bronchique et de dégagement des voies respiratoires sont utilisées dans le cadre des soins de support dans le cadre de la stratégie thérapeutique existante. Elles sont administrées à domicile et optimisées lors de consultations avec des spécialistes.

La physiothérapie respiratoire est également intégrée aux soins de support, bien que l'accès à cette prise en charge puisse rester limité pour certains patients.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements spécifiques validés des bronchiectasies, efficaces et bien tolérés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BRINSUPRI (brensocatib) repose sur une étude clinique de phase III et une étude de phase II réalisées chez des patients ayant des bronchiectasies :

| Études | Description | Nombre de patients |
|-----------------------------|---|--|
| ASPEN (NCT04594369) | Étude de phase 3 de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo. dont l'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité de brensocatib à la dose de 10 et 25 mg par rapport au placebo sur le taux annuel d'exacerbations pulmonaires. | 1721 patients randomisés (population ITT) dont : <ul style="list-style-type: none">– 583 patients dans le groupe brensocatib 10 mg– 575 patients dans le groupe brensocatib 25 mg– 563 patients dans le groupe placebo |
| WILLOW (NCT03218917) | Étude de phase 2 , multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de brensocatib par rapport au placebo sur le délai de survenue d'une exacerbation pulmonaire au cours de la période de traitement de 24 semaines | 256 patients randomisés (population ITT) : <ul style="list-style-type: none">– 82 patients dans le groupe brensocatib 10 mg– 87 patients dans le groupe brensocatib 25 mg– 87 patients dans le groupe placebo |

Ces études ont évalué les posologies de 10 mg/j et 25 mg/j de brensocatib mais la posologie de l'AMM est de 25 mg/jour.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

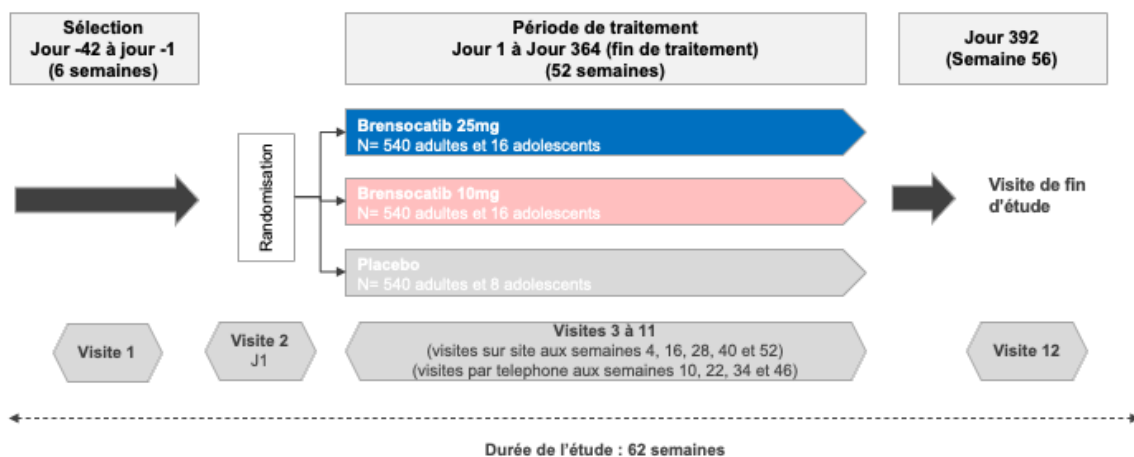
3.2.1 Etude ASPEN¹¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée en double-aveugle, en groupes parallèles (ratio 1:1:1), évaluant le brensocatib à la dose de 10 mg et 25 mg par rapport au placebo chez des patients atteints d'une bronchiectasie non liée à la mucoviscidose. La durée de la phase de traitement a été de 52 semaines.

L'étude a débuté le 10 novembre 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28 mars 2024.

Figure 3 : Schéma de l'étude – Étude ASPEN



Traitements reçus

Au total, 1767 patients ont été randomisés dont 1721 ont été analysés (population ITT) :

- 583 patients dans le groupe brensocatib 10 mg
- 575 patients dans le groupe brensocatib 25 mg
- 563 patients dans le groupe placebo

Tous les participants des centres d'étude ukrainiens (44 adultes, 0 adolescent) ont interrompu le traitement et ont été exclus des analyses, de même que 2 sujets pour non compliance aux bonnes pratiques cliniques.

Les patients adultes ont été randomisés selon un ratio 1:1:1 et les adolescents ont été randomisés selon un ratio 2:2:1 entre les groupes brensocatib 10 mg, brensocatib 25 mg et placebo.

La randomisation des patients adultes a été stratifiée selon la région géographique (Amérique du Nord, Europe, reste du monde), expectoration positive ou négative à *P. aeruginosa* lors de la visite de sélection et fréquence des exacerbations (2 ou ≥ 3) au cours des 12 mois précédents

Aucune stratification n'était réalisée pour les adolescents.

¹¹ Chalmers JD, Burgel PR, Daley CL, De Soyza A, Haworth CS, Mauger D, Loebinger MR, McShane PJ, Ringshausen FC, Blasi F, Shteinberg M, Mange K, Teper A, Fernandez C, Zambrano M, Fan C, Zhang X, Metersky ML; ASPEN Investigators. Phase 3 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2025 Apr 24;392(16):1569-1581

Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 60,2 ans (brensocatib 25mg : 60,6 ans ; placebo : 60,0 ans) et étaient majoritairement de sexe féminin (62,6% ; 64,3%) et d'origine caucasienne (74,8% ; 71,9%).

L'IMC moyen était de 25,33 kg/m².

Le score BSI¹², prédictif de la mortalité et des exacerbations, était en moyenne de 7,1 et on note que 31,7% des patients avaient un score ≥ 9 .

Près d'un tiers des patients (29,2%) avaient eu au moins 3 exacerbations pulmonaires au cours des 12 derniers mois et 24,5% avaient été hospitalisés en raison d'une exacerbation pulmonaire au cours des 24 derniers mois.

Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 73,5% ($\pm 23,4$) de la valeur théorique.

Les cultures d'expectorations étaient positives pour *P. aeruginosa* dans 35,3 % des cas.

Moins de 20% des patients avaient des comorbidités respiratoires d'asthme (18,7%) ou de BPCO (15,2%).

Concernant les traitements reçus à l'inclusion : 25,2% des patients étaient traités par un antibiotique (19,1% étaient sous macrolides) et 58,1% par un corticoïde inhalé.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était le **taux annualisé d'exacerbations pulmonaires** de bronchiectasie non liée à la mucoviscidose pendant la période de traitement de 52 semaines dont l'évaluation a été confirmée par un comité d'évaluation indépendant en aveugle.

Pour que les événements d'exacerbations soient comptabilisés comme des événements distincts, ils devaient être séparés d'au moins 14 jours.

Une exacerbation pulmonaire a été définie par la survenue d'au moins 3 des symptômes suivants pendant au moins 48 heures et entraînant la décision de l'investigateur de prescrire des antibiotiques systémiques :

- aggravation de la toux
- augmentation du volume des expectorations ou modification de leur consistance
- augmentation de la purulence des expectorations
- aggravation de l'essoufflement et/ou diminution de la tolérance à l'exercice fatigue et/ou malaise
- hémoptysie.

Pour les patients sous traitement chronique par macrolides, un changement de dose ou de fréquence n'était pas considéré comme répondant à la définition d'une exacerbation.

Une exacerbation sévère a été définie par une exacerbation pulmonaire nécessitant un traitement antibiotique IV et/ou une hospitalisation.

¹² Le Bronchiectasis Severity Index (BSI) est un outil clinique validé qui permet d'évaluer la sévérité de la bronchiectasie non liée à la mucoviscidose. Il aide à prédire la mortalité, les hospitalisations, les exacerbations et la qualité de vie. Le score est calculé à partir de plusieurs critères cliniques, radiologiques et microbiologiques. De 0 à 4 la sévérité est faible, de 5 à 8 elle est modérée, supérieure ou égale à 9 elle est élevée.

Critères de jugement ayant fait l'objet d'un ajustement du risque alpha :

- Délai de survenue de la première exacerbation pulmonaire
- Pourcentage de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation au cours de la période de traitement de 52 semaines
- Variation du VEMS (en mL) entre l'inclusion et la semaine 52
- Taux annualisé d'exacerbations pulmonaires sévères (requérant un traitement antibiotique IV et/ou hospitalisation) pendant la période de traitement de 52 semaines
- Variation du score QOL-B (*Quality of Life in Bronchiectasis*)¹³ concernant l'item symptômes respiratoires entre l'inclusion et la semaine 52 (adultes).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Après 52 semaines de traitement, le **taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été** de 1,015 (IC95% : [0,910 ; 1,132], p ajusté=0,0038) dans le groupe brensocatib 10 mg, **de 1,036 (IC95% : [0,927 ; 1,157], p ajusté=0,0048) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 1,286 (IC95% : [1,158 ; 1,428]) dans le groupe placebo.**

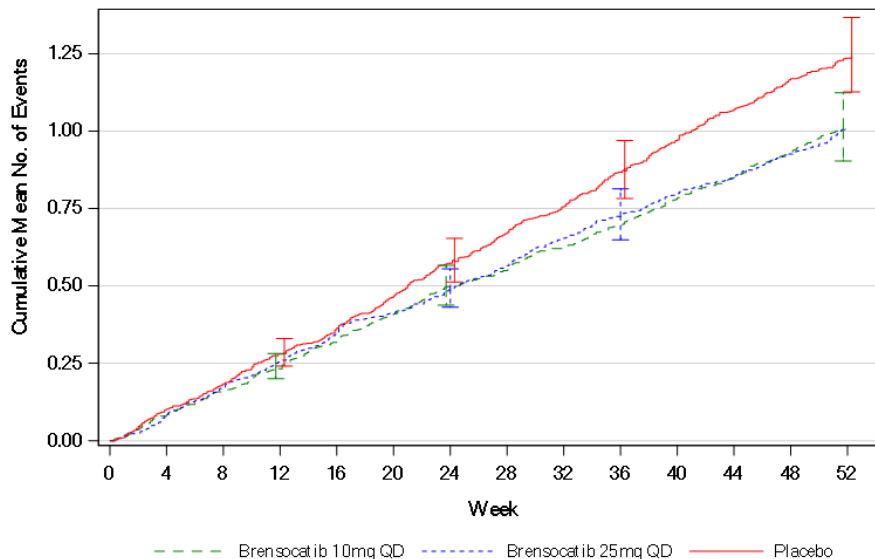
Pour rappel, la posologie de l'AMM est de 25 mg/jour.

Tableau 1 : Résultats sur le critère de jugement principal - taux annualisé d'exacerbations pulmonaires entre la semaine 52 et l'inclusion - Population ITT- Étude ASPEN

| | Brensocatib 10 mg (N=583) | Brensocatib 25 mg (N=575) | Placebo (N=563) |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Patients ≥ 1 événement d'exacerbation | 292 (50,1) | 288 (50,1) | 324 (57,5) |
| Nombre de patients selon la fréquence d'exacerbations | | | |
| 0 | 291 (49,9) | 287 (49,9) | 239 (42,5) |
| 1 | 153 (26,2) | 146 (25,4) | 145 (25,8) |
| 2 | 63 (10,8) | 67 (11,7) | 88 (15,6) |
| ≥ 3 | 76 (13,0) | 75 (13,0) | 91 (16,2) |
| Nombre total d'exacerbations | 563 | 554 | 669 |
| Taux annualisé d'exacerbations (IC95%) | 1,015 (0,910 ; 1,132) | 1,036 (0,927 ; 1,157) | 1,286 (1,158 ; 1,428) |
| Rate ratio vs, placebo (IC95%) | 0,789 (0,680 ; 0,916) | 0,806 (0,694 ; 0,936) | |
| Valeur de p ajustée | 0,0038 | 0,0048 | |
| Durée totale des événements d'exacerbations (jours) | 7445 | 7362 | 9094 |
| N | 563 | 554 | 669 |
| Moyenne (ET) | 13,2 (9,78) | 13,3 (13,18) | 13,6 (10,28) |
| Médiane | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Min ; Max | 1 ; 75 | 1 ; 202 | 1 ; 113 |

¹³ Score établi sur un questionnaire validé sur la qualité de vie dans la bronchiectasie, indexé de 0 à 100 (dégradation maximale).

Figure 4 : Nombre cumulé moyen d'exacerbations – Population ITT - Étude ASPEN



Number of Participants

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Brensocatib 10mg QD | 583 | 582 | 582 | 576 | 570 | 565 | 564 | 555 | 546 | 540 | 533 | 529 | 522 | 516 |
| Brensocatib 25mg QD | 575 | 572 | 568 | 566 | 563 | 552 | 550 | 543 | 540 | 537 | 528 | 523 | 520 | 515 |
| Placebo | 563 | 562 | 556 | 551 | 547 | 544 | 539 | 534 | 529 | 522 | 519 | 509 | 507 | 499 |

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Compte tenu de la démonstration de supériorité du brensocatib par rapport au placebo sur le critère de jugement principal (critère 1), l'hypothèse de supériorité par rapport au placebo a pu être testée pour les critères de jugement secondaires (critères 2 à 6) inclus dans la procédure d'analyse hiérarchique.

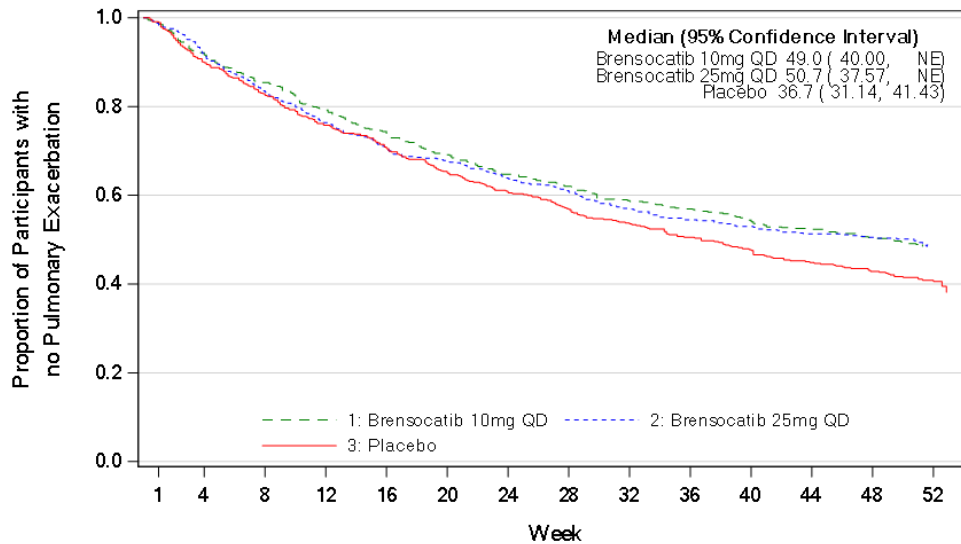
Comme pour le critère de jugement principal, les résultats présentés ci-dessous sont ceux issus de l'analyse dans la population ITT.

➔ Délai jusqu'à la survenue de la première exacerbation pulmonaire (critère hiérarchisé n°2)

Après 52 semaines de traitement, il a été mis en évidence un allongement du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation pulmonaire de 17,5% dans le groupe brensocatib 25 mg par rapport au groupe placebo (HR : 0,825 ; IC95% [0,703 ; 0,968] ; p ajusté= 0,0364).

Le délai médian de survenue de la première exacerbation pulmonaire a été de 50,71 (min : 37,57 ; max : NE) semaines dans le groupe brensocatib 25 mg et 36,71 (min : 31,14 ; max : 41,43) semaines dans le groupe placebo.

Figure 5 : Délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire – Population ITT - Étude ASPEN



Number of Participants at Risk

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1: Brensocatib 10mg QD | 583 | 537 | 498 | 459 | 427 | 393 | 367 | 346 | 322 | 310 | 292 | 280 | 265 | 183 |
| 2: Brensocatib 25mg QD | 575 | 526 | 475 | 433 | 400 | 380 | 357 | 337 | 313 | 296 | 282 | 270 | 264 | 169 |
| 3: Placebo | 563 | 506 | 461 | 417 | 386 | 354 | 328 | 303 | 281 | 261 | 245 | 228 | 217 | 154 |

➔ **Pourcentage de patients sans exacerbations pulmonaires lors des 52 semaines de traitement (critère hiérarchisé n°3)**

Après 52 semaines de traitement, le pourcentage de patients sans exacerbation pulmonaire a été plus important dans le groupe **brensocatib 25 mg (48,5%)** que dans le groupe **placebo (40,3%)** correspondant à un odds ratio de 1,400 (IC95% [1,095 ; 1,792], p ajusté=0,0364).

➔ **Variation du VEMS post-bronchodilatateurs entre l'inclusion et la semaine 52 (critère hiérarchisé n°4)**

Après 52 semaines, la variation (moyenne des moindres carrés) du VEMS post-bronchodilatateurs par rapport à l'inclusion a été de **-24 mL dans le groupe brensocatib 25 mg versus -62 ml dans le groupe placebo** (p ajusté=0,0364).

➔ **Taux annualisé d'exacerbations pulmonaires sévères (requérant un traitement antibiotique IV et/ou hospitalisation) pendant la période de traitement de 52 semaines (critère hiérarchisé n°5)**

Après 52 semaines de traitement, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires sévères a été de 0,137 (IC95% : [0,105 ; 0,179]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 0,185 (IC95% : [0,142 ; 0,242]) dans le groupe placebo.

La **différence** entre les groupes est **non statistiquement significative** (RR=0,740 ; IC95% : [0,515 ; 1,062], NS).

Compte tenu de la non-atteinte du seuil de significativité, les résultats obtenus concernant le critère suivant (évaluation du score QOL-B) sont exploratoires et ne sont pas présentés.

Qualité de vie

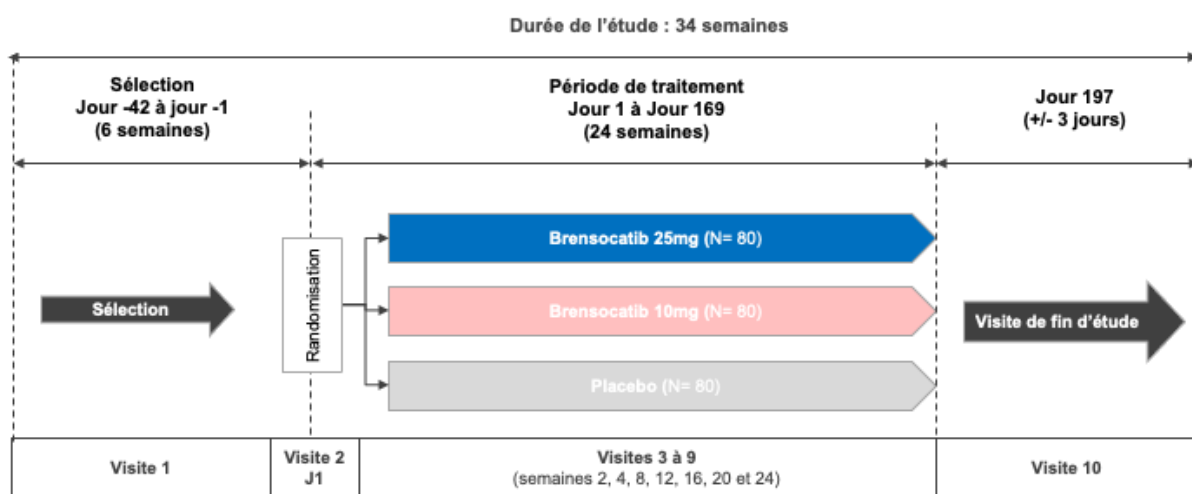
La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ASPEN dans des analyses exploratoires à l'aide du score QOL-B. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude WILLOW

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative de 2 doses (10 et 25 mg du brensocatib) versus placebo. La durée de la phase de traitement a été de 24 semaines. L'étude a débuté le 31 octobre 2017 (1er patient inclus).

Figure 6 : Schéma de l'étude – Étude WILLOW



Traitements reçus

Au total, 256 patients adultes ont été randomisés entre 3 bras parallèles (population ITT) :

- 82 patients dans le groupe brensocatib 10 mg
- 87 patients dans le groupe brensocatib 25 mg
- 87 patients dans le groupe placebo.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1:1.

Les patients ont été stratifiés selon l'utilisation des macrolides pour la prévention des exacerbations pulmonaire et l'expectoration positive ou négative à *P. aeruginosa* lors de la visite de sélection.

Cette étude n'a inclus que des adultes.

Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les groupes de traitement.

Les patients étaient âgés en moyenne de 64,1 ans (brensocatib 25mg : 63,7 ans ; placebo : 64,0 ans) et étaient majoritairement de sexe féminin (71,3% ; 63,2%) et d'origine caucasienne (89,7% ; 81,6%).

L'IMC moyen était de 25,9 kg/m² et environ un tiers des patients étaient fumeurs ou avaient un antécédent de tabagisme.

Le score BSI, prédictif de la mortalité et des exacerbations, était en moyenne de 8,3 et 44,5% des patients avaient un score ≥ 9 .

Près d'un tiers des patients (32,8%) avaient eu au moins 3 exacerbations pulmonaires au cours des 12 derniers mois et 35,9% avaient été hospitalisés en raison d'une exacerbation pulmonaire au cours des 24 derniers mois. Le VEMS moyen post-bronchodilatateur était de 67,8% ($\pm 23,7$) de la valeur théorique et les cultures d'expectorations étaient positives à *P. aeruginosa* dans 34,8 % des cas.

Moins de 25% des patients avaient des comorbidités respiratoires d'asthme (25,0%) ou de BPCO (16,4%).

Concernant les traitements reçus à l'inclusion : 15,6% des patients étaient traités par un macrolide en entretien et 56,3% par un corticoïde inhalé.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était le **décal de survenue de la première exacerbation pulmonaire** au cours de la période de traitement de 24 semaines.

Pour que les événements d'exacerbations soient comptabilisés comme des événements distincts, ils devaient être séparés d'au moins 4 semaines.

La définition de l'exacerbation pulmonaire est identique à celle de l'étude ASPEN.

De même, un délai minimum de 4 semaines était nécessaire entre la survenue d'une exacerbation et la suivante. Toute exacerbation survenue moins de 4 semaines après l'exacerbation précédente n'était pas considérée comme une nouvelle exacerbation. Également comme dans l'étude ASPEN, pour les patients sous traitement chronique par macrolides, un changement de dose ou de fréquence n'était pas considéré comme répondant à la définition d'une exacerbation.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

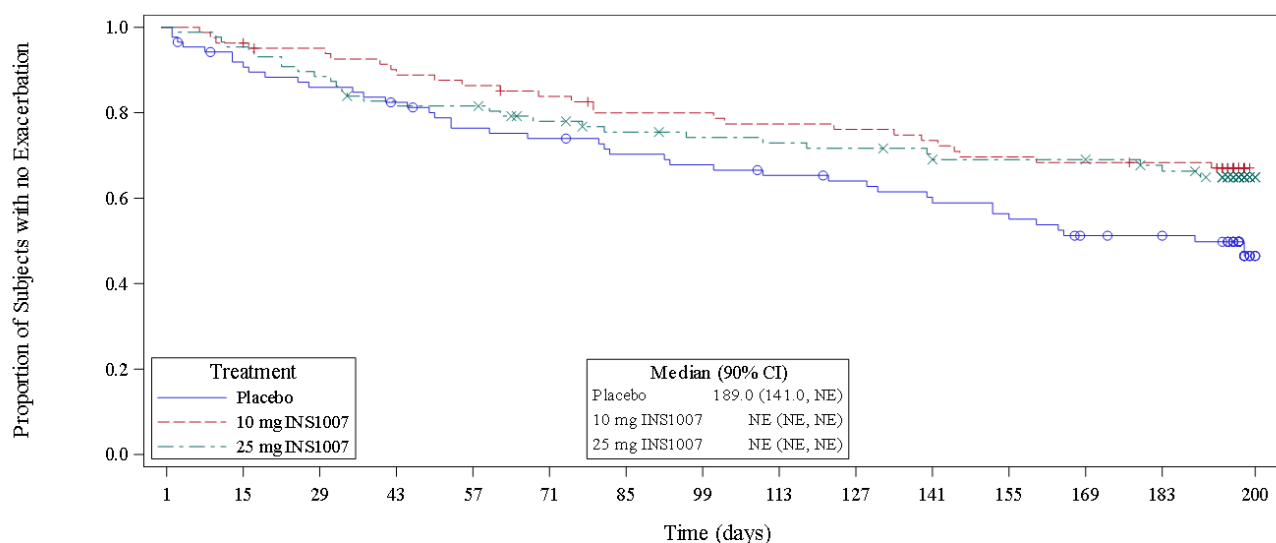
Après 24 semaines de traitement, il a été mis en évidence la supériorité de brensocatib 25 mg par rapport au placebo en termes d'**allongement du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation pulmonaire** (valeurs de p unilatérales selon log rank stratifié = 0,022 et log rank non stratifié = 0,028).

Le **décal médian de survenue de la première exacerbation pulmonaire** n'était **pas atteint** (IC90% : [NE ; NE]) ; min : 3 ; max : 211) dans le groupe **brensocatib** 25 mg et de **189 jours** (IC90% : [141 ; NE]) ; min : 2 ; max : 204) dans le groupe **placebo**.

Tableau 2 : Délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation pulmonaire - Population ITT- Étude WILLOW

| | Brensocatib 10 mg (N=583) | Brensocatib 25 mg (N=575) | Placebo (N=563) |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Patients ≥ 1 événement d'exacerbation | 26 (31.7) | 29 (33.3) | 42 (48.3) |
| Nombre de patients censurés | 56 (68.3) | 58 (66.7) | 45 (51.7) |
| Estimation de Kaplan-Meier : | | | |
| Médiane (jours) | NE | NE | 189.0 |
| IC90% | (NE, NE) | (NE, NE) | (141.0, NE) |
| Min ; max | (7, 276) | (3, 211) | (2, 204) |
| Valeur de P (log rank stratifié) | 0.014 | 0.022 | - |

Figure 7 : Délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire – Population ITT – Étude WILLOW



| | Cumulative Number of Events/Number at Risk | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Placebo | 0/87 | 8/78 | 12/73 | 15/69 | 20/63 | 22/61 | 25/57 | 27/55 | 29/52 | 30/50 | 34/47 | 37/44 | 40/38 | 40/37 | 42/5 |
| 10 mg INS1007 | 0/82 | 3/79 | 4/76 | 9/72 | 11/69 | 13/66 | 16/62 | 16/62 | 18/60 | 19/59 | 21/57 | 24/54 | 25/53 | 25/52 | 26/4 |
| 25 mg INS1007 | 0/87 | 4/83 | 10/77 | 16/71 | 16/70 | 19/64 | 21/60 | 22/58 | 23/57 | 24/56 | 26/54 | 26/52 | 26/52 | 28/49 | 29/10 |

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude WILLOW dans des analyses exploratoires à l'aide du score QOL-B. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ASPEN

A la date de clôture des données pour l'analyse principale (28 mars 2024), l'ensemble des patients adultes avaient terminé la phase en double aveugle et 20/41 adolescents étaient encore sous traitement.

A cette date, la durée moyenne de traitement a été de 340,0 jours dans la population totale et similaire entre les groupes de traitement (brensocatib 10 mg : 339,7 jours, brensocatib 25mg : 340,3 jours et placebo : 339,4 jours).

Tolérance générale

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement : 77,7% (452/582) dans le groupe brensocatib 10 mg, 76,7% (440/574) dans le groupe brensocatib 25 mg et 79,6% (448/568) dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables – Étude ASPEN – Population de tolérance

| | Brensocatib 10 mg (N=582) | Brensocatib 25 mg (N=574) | Placebo (N=563) |
|---|--|--|----------------------------|
| Patients avec ≥1 EI | 452 (77.7) | 440 (76.7) | 448 (79.6) |
| Patients avec ≥1 EI sévère | 74 (12.7) | 67 (11.7) | 90 (16.0) |
| Patients avec ≥1 EI lié au traitement | 72 (12.4) | 85 (14.8) | 73 (13.0) |
| Patients avec ≥1 EI grave | 101 (17.4) | 97 (16.9) | 108 (19.2) |
| Patients avec ≥1 EI grave lié au traitement | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Patients avec ≥1 EI ayant conduit au décès | 3 (0.5) | 4 (0.7) | 7 (1.2) |
| Patients avec ≥1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement | 25 (4.3) | 22 (3.8) | 23 (4.1) |
| Patients avec ≥1 EI ayant entraîné l'interruption du traitement | 46 (7.9) | 63 (11.0) | 58 (10.3) |
| Patients avec ≥1 EI grave lié entraînant le retrait de l'étude | 14 (2.4) | 16 (2.8) | 16 (2.8) |
| Patients avec ≥1 EI d'intérêt particulier | 42 (7.2) | 56 (9.8) | 53 (9.4) |
| Hyperkératose | 8 (1.4) | 17 (3.0) | 4 (0.7) |
| EI parodontal / gingival | 8 (1.4) | 12 (2.1) | 15 (2.7) |
| Infection - sévère | 4 (0.7) | 7 (1.2) | 4 (0.7) |
| Infection - Pneumonie | 23 (4.0) | 27 (4.7) | 33 (5.9) |

Événements indésirables les plus fréquents

Les EI les plus fréquemment rapportés (>5% dans l'un des groupes de traitement) étaient généralement similaires entre les groupes de traitement. Les EI rapportés avec une incidence supérieure dans le groupe brensocatib 25 mg par rapport au groupe placebo ont été : COVID-19 (20,9% versus 15,8%) et maux de tête (8,5% versus 6,9%).

Événements indésirables liés au traitement

Un EI lié au traitement a été rapporté chez 14,8 % des patients (85/574) du groupe brensocatib 25mg et 13,0% (73/563) patients du groupe placebo.

Les SOC dont l'incidence des EI était ≥ 2,5 % des patients dans n'importe quel groupe étaient les suivants : « troubles cutanés et sous-cutanés » (4,8 %, 7,3 % et 2,8 % respectivement pour les doses de 10 mg, 25 mg et placebo), « troubles gastro-intestinaux » (5,8 %, 5,1 % et 5,7 %) et « troubles du système nerveux » (1,7 %, 2,6 %, 1,6 %).

Aucun événement indésirable lié au traitement n'a été rapporté chez ≥ 2,5 % des patients dans aucun des groupes.

Événements indésirables par grade de sévérité

Pour la plupart des patients, la sévérité observée pour les EI a été légère ou modérée (brensocatib 25 mg : 88,3% ; placebo : 84%).

Les EI d'intensité sévère ont été rapportés moins fréquemment dans les groupes brensocatib (10 mg : 12,7% ; 25 mg : 11,7%) que dans le groupe placebo (16,0%).

L'EI sévère le plus fréquemment rapporté (fréquence $\geq 5\%$) dans tous les groupes de traitement était la bronchiectasie avec une incidence plus faible dans les groupes brensocatib (10 mg : 6,0% ; 25 mg : 5,9%) que placebo (9,4%).

Événements indésirables graves

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été plus faible dans le groupe brensocatib 25 mg (16,9% ; 97/574 patients) que dans le groupe placebo (19,2% ; 108/563 patients).

Un patient du groupe brensocatib 25 mg a rapporté un EI grave considéré lié au traitement (pneumonie à éosinophiles).

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était similaire entre les groupes de traitement. Un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été rapporté chez 3,8 % des patients (22/574) du groupe brensocatib 25 mg et 4,1% (23/563) patients du groupe placebo.

Décès

Les décès dus à un effet indésirable survenus pendant le traitement ont été de 7 cas (1,2 %) sous placebo, et de 3 cas (0,5 %) et 4 cas (0,7 %) respectivement sous brensocatib 10 mg et 25 mg. Un décès post-traitement, dû à une insuffisance respiratoire, est survenu sous placebo.

Événements d'intérêt particulier

Au regard du mécanisme d'action du brensocatib, certains EI avait été pré-spécifiés comme des événements d'intérêt particulier : hyperkératose, infections (infections sévères et pneumonies), gingivites/parodontites.

L'incidence de survenue des EI d'intérêts particulier a été similaire entre les groupes de traitement : 7,2% (42/582 patients) dans le groupe brensocatib 10 mg, 9,8% dans le groupe brensocatib 25 mg (56/574 patients) et 8,5% (98/1156 patients) dans le groupe placebo.

Un EI d'hyperkératose a été rapporté chez 1,4 % (8/582) des patients du groupe brensocatib 10 mg, 3,0 % (17/574) des patients du groupe brensocatib 25 mg et 2,2% (25/563) des patients du groupe placebo.

Un EI d'infection sévère a été rapporté chez 0,7% (4/582) des patients du groupe brensocatib 10 mg, 1,2% (7/574) des patients du groupe brensocatib 25 mg et 1,0% (11/563) des patients du groupe placebo.

Un EI de pneumonie a été rapporté chez 4,0% (23/582) des patients du groupe brensocatib 10 mg, 4,7 % (27/574) des patients du groupe brensocatib 25 mg et 4,3% (50/563) des patients du groupe placebo.

Un EI de gingivite/parodontite a été rapporté chez 1,4% (8/563) des patients du groupe brensocatib 10 mg, 2,1% (12/574) des patients du groupe brensocatib 25 mg et 1,7% (20/563) des patients du groupe placebo.

3.3.2 Etude WILLOW

La durée moyenne de traitement a été similaire entre les groupes de traitement : 152,3 jours dans le groupe brensocatib 25mg et 152,2 jours dans le groupe placebo.

Tolérance générale

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 92,6% (75/81) dans le groupe brensocatib 10 mg, 83,1% (74/89) dans le groupe brensocatib 25 mg et 78,8% (67/85) dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables – Étude WILLOW – Population de tolérance

| | Brensocatib 10 mg (N=81) | Brensocatib 25 mg (N=89) | Placebo (N=85) |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Patients avec ≥1 EI | 75 (92.6) | 74 (83.1) | 67 (78.8) |
| Sévérité | | | |
| Léger | 27 (33.3) | 30 (33.7) | 21 (24.7) |
| Modéré | 44 (54.3) | 37 (41.6) | 33 (38.8) |
| Sévère | 3 (3.7) | 6 (6.7) | 13 (15.3) |
| Patients avec ≥1 EI considéré lié au traitement | 38 (46.9) | 37 (41.6) | 35 (41.2) |
| Patients avec ≥1 EI d'intérêt particulier : | 27 (33.3) | 35 (39.3) | 23 (27.1) |
| – Cutanée | 12 (14.8) | 21 (23.6) | 10 (11.8) |
| – Dentaire | 13 (16.0) | 9 (10.1) | 3 (3.5) |
| – Infection | 11 (13.6) | 15 (16.9) | 15 (17.6) |
| Patients avec ≥1 EI grave | 11 (13.6) | 10 (11.2) | 19 (22.4) |
| Patients avec ≥1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement | 6 (7.4) | 6 (6.7) | 9 (10.6) |
| Patients avec ≥1 EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude | 3 (3.7) | 4 (4.5) | 3 (3.5) |
| Patients avec ≥1 EI ayant entraîné le décès | 0 | 1 (1.1) | 0 |

Événements indésirables les plus fréquents

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>5% dans l'un des groupes de traitement) ont été : toux (brensocatib 25mg : 13,5% ; placebo : 11,8%), augmentation des expectorations (10,1% et 7,1%), exacerbation infectieuse de bronchiectasie (4,5% et 10,6%), sinusite (4,5% et 7,1%), dyspnée (10,1% et 2,4%), maladie parodontale (5,6% et 0%), diarrhée (3,4% et 10,6%), maux de tête (13,5% et 3,5%), fatigue (7,9% et 7,1%) et hypertension (1,1% et 5,9%)

Les EI rapportés avec une incidence supérieure dans le groupe brensocatib 25 mg par rapport au groupe placebo ont été : toux (13,5% et 11,8%), pneumonie (5,6% et 3,5%), augmentation des expectorations (10,1% et 7,1%), dyspnée (10,1% et 2,4%), maladie parodontale (5,6% et 0%), maux de tête (13,5% et 3,5%) et fatigue (7,9% et 7,1%).

Événements indésirables liés au traitement

Un EI lié au traitement a été rapporté chez 41,6 % des patients (37/89) du groupe brensocatib 25 mg et 41,2%(35/67) patients du groupe placebo.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 5\%$ dans l'un des groupes de traitement) ont été : maladie parodontale (5,6% ; 0%) et maux de tête (5,6 % ; 2,4%).

Événements indésirables par grade de sévérité

Pour la plupart des patients, la sévérité observée pour les EI a été légère ou modérée (brensocatib 25mg : 75,3% ; placebo : 63,5%).

Les EI d'intensité sévère ont été rapportés moins fréquemment dans les groupes brensocatib (10 mg : 3,7% ; 25mg : 6,7%) que dans le groupe placebo (15,3%).

Événements indésirables graves

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été plus faible dans le groupe brensocatib 25 mg (11,2% ; 10/89 patients) que dans le groupe placebo (22,4% ; 19/85 patients).

Les EI graves les plus fréquents et rapportés par plus d'un patient ($\geq 2\%$) ont été : exacerbation infectieuse de bronchiectasie (4,5% ; 10,6%), pneumonie (4,5% ; 3,5%), hémoptysie (0 ; 2,4%) .

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement était plus faible dans les groupes brensocatib (10 mg : 7,4% et 25 mg : 6,7%) que dans le groupe placebo (10,6%).

Décès

Un décès considéré non lié au traitement a été rapporté dans le groupe brensocatib 25 mg (insuffisance respiratoire).

Événements d'intérêt particulier

L'incidence de survenue des EI d'intérêt particulier a été de 33,3% (27/81 patients) dans le groupe brensocatib 10 mg, 39,3% dans le groupe brensocatib 25mg (35/89 patients) et 27,1% (23/85 patients) dans le groupe placebo.

Un EI d'hyperkératose a été rapporté par un total de 5 patients : 3 patients (3,7%) du groupe brensocatib 10 mg, 1 patient (1,1%) du groupe brensocatib 25 mg et 1 (1,2%) patient du groupe placebo.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

→ Études cliniques interventionnelles

Sans objet

→ Études en vie réelle

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|---|--|---------------------------|
| Registre en lien avec la maladie | | |
| Registre européen EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration) | <p>Étude observationnelle, multicentrique et longitudinale des patients atteints de bronchectasie non liée à la mucoviscidose sur une période de 5 ans.</p> <p>Objectifs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Développer une base de données multicentrique paneuropéenne sur les bronchectasies, intégrant la collecte des données à l'inclusion et un suivi annuel – Décrire les caractéristiques démographiques, les comorbidités, l'étiologie, l'utilisation des médicaments, la consommation de ressources, la microbiologie, la gravité et le pronostic des bronchectasies en Europe. | Oui |
| Étude PASS | | |
| Long-term safety PASS | <p>Évaluer le profil de sécurité à long terme de BRINSUPRI, y compris l'incidence et le risque de tumeurs malignes et d'infections graves dans le traitement des patients atteints de NCFB dans un contexte réel.</p> <p>Étude de cohorte à bras unique, ouverte, observationnelle et non interventionnelle sur des patients atteints de NCFB traités par BRINSUPRI. Chaque patient sera suivi pendant environ cinq ans.</p> <p>Population cible de l'étude : patients atteints de NCFB commençant un traitement par BRINSUPRI dans les pays européens.</p> <p>Taille prévue de l'échantillon : 1 000 participants.</p> <p>Recrutement en collaboration avec le réseau EMBARC.</p> <p>Comparaison avec des cohortes historiques ou externes appariées par propension (provenant d'EMBARC ou d'autres registres/dossiers médicaux électroniques/bases de données de demandes de remboursement de haute qualité).</p> <p>Début au premier trimestre 2027. Rapport d'analyse intermédiaire au quatrième trimestre 2031 (ou n = 500 participants inscrits et ayant terminé les deux années de suivi). Rapport final au quatrième trimestre 2034.</p> | Non |

3.5.1 Dans d'autres indications

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|--------------------------------|--|----------------------------|
| Hidrosadénite suppurée | | |
| Étude CEDAR (NCT06685835) | Étude multicentrique de phase 2b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du brensocatib chez les adultes atteints d'hydrosadénite suppurée modérée à sévère. Population (estimée) : N=204 | Résultats finaux : Q1 2027 |
| Rhinosinusite chronique | | |
| Étude BiRCh (NCT06013241) | Étude multicentrique de phase 2b, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du brensocatib chez des participants atteints de rhinosinusite chronique sans polypes nasaux. Population (estimée) : N=270 | Résultats finaux : Q3 2025 |

4. Discussion

Au total, BRINSUPRI (brensocatib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase 3 (ASPEN) et une étude de phase 2 (WILLOW). Il s'agit d'études randomisées, en double aveugle versus placebo menée chez des patients atteints de bronchiectasie non liée à la mucoviscidose. Ces études ont évalué les doses de 10 mg et 25 mg. Seule la dose de 25 mg a été retenue par l'AMM (résultats ci-dessous).

Les résultats, en analyse en ITT, de l'étude de phase III ASPEN (n= 1 721 patients) ont montré que :

- après 52 semaines de traitement, le **taux annualisé d'exacerbations pulmonaires** (critère de jugement principal) a été de **1,036** (IC95% : [0,927 ; 1,157]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de **1,286** (IC95% : [1,158 ; 1,428]) dans le groupe placebo, (RR=0,806 ; IC95% : [0,694 ; 0,936], p ajusté=0,0048) ;
- le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires est de bonne pertinence clinique ;
- Et les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont par ailleurs montré :
 - un **allongement du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation pulmonaire** de 17,5% par rapport au placebo (HR : 0,825 ; IC95% [0,70 ; 0,97] ; p ajusté = 0,0364) avec une valeur médiane de 50,7 semaines dans le groupe brensocatib 25 mg et 36,7 semaines dans le groupe placebo ;
 - une augmentation du pourcentage de patients **sans exacerbations pulmonaires** par rapport au placebo (**48,5% versus 40,3%**) correspondant à un odds ratio de 1,4 (IC95% [1,095 ; 1,792], p ajusté=0,0364) ;
 - une **stabilisation du VEMS** post-bronchodilatateurs de +38 mL (IC95% : [0,011 ; 0,065], p ajusté <0,0001) par rapport au placebo ;
- une tolérance acceptable du brensocatib.

Les résultats de l'étude de phase II WILLOW (n = 256 patients) ont mis en évidence la supériorité de brensocatib 25 mg par rapport au placebo en termes **d'allongement du délai de survenue de la 1^{ère} exacerbation pulmonaire**. Le délai médian de survenue de la première exacerbation pulmonaire n'était pas atteint (IC90% : [NE ; NE]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 189 jours (IC90% : [141 ; NE]) dans le groupe placebo.

Cependant la portée de ces résultats des deux études est limitée par les points suivants :

- **l'absence de démonstration de réduction du risque d'exacerbations pulmonaires sévères** ;
- l'absence de données robustes de **qualité de vie** ;
- l'absence de recherche d'une efficacité sur la **mortalité**, ni d'effet **modificateur de la maladie** ;
- un **faible échantillon d'adolescents** (n=41 dans l'étude ASPEN, soit 2,3% de la population totale), ce qui ne permet guère d'évaluer l'efficacité et la tolérance propre du brensocatib dans cette population, d'autant qu'un biais de sélection et d'attrition sur des critères ne peuvent être exclus ;
- le taux d'hospitalisation annualisé dans l'étude ASPEN (0,42 patient-année dans le groupe placebo), réalisé pendant la pandémie de COVID-19 a été environ deux fois inférieur à celui dans l'essai WILLOW (0,25 patient-année) qui s'est déroulé de 2017 à 2019, et ce taux a été moins de la moitié du taux observé en dehors de la pandémie dans la pratique clinique ;
- dans l'étude ASPEN, des amendements tardifs majeurs concernant la méthode de gestion du risque alpha, sans évaluation précise de son impact sur les conclusions de l'essai ;
- dans l'étude WILLOW, un risque d'erreur de type 1 consenti élevé (20% en formulation bilatérale).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de BRINSUPRI (brensocatib) sur la morbidité, sans démonstration sur la mortalité ni sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge repose sur une stratégie consistant à traiter les pathologies sous-jacentes, et à ajuster progressivement le traitement en fonction de la réponse clinique, évaluée selon la charge symptomatique, la gravité des exacerbations, l'état infectieux, la spirométrie et la qualité de vie. Il n'existe pas de séquence thérapeutique standardisée, et la stratégie reste très hétérogène tant dans sa composition que dans son déroulement au fil du temps.

BRINSUPRI (brensocatib) peut être utilisé en complément de la prise en charge habituelle dans le traitement de la bronchiectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant eu au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont l'ensemble des traitements recommandés dans la prise en charge de la bronchiectasie.

5.3 Service Médical Rendu

- Une caractéristique majeure des bronchiectasies non liées à la mucoviscidose est l'aggravation périodique et transitoire des symptômes, se manifestant par des exacerbations pulmonaires récurrentes et invalidantes. Les infections respiratoires récurrentes sont courantes. La spécialité est destinée à traiter une maladie grave.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- Il s'agit d'un traitement pouvant être utilisé en complément de la prise en charge habituelle dans le traitement de la bronchiectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, ayant eu au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de la réponse partielle / l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité ;
 - de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;

BRINSUPRI (brensocatib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BRINSUPRI (brensocatib) est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du brensocatib 25 mg par rapport au placebo chez des patients atteints de bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois, dans l'étude ASPEN sur :
 - le **taux annualisé d'exacerbations pulmonaires** (critère de jugement principal) a été de **1,036** (IC95% : [0,927 ; 1,157]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de **1,286** (IC95% : [1,158 ; 1,428]) dans le groupe placebo, (RR=0,806 ; IC95% : [0,694 ; 0,936], p ajusté=0,0048) ;
 - et que le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires est de bonne pertinence clinique ;
 - et les critères secondaires de jugement hiérarchisés ont par ailleurs montré :
 - un **allongement du délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire** de 17,5% par rapport au placebo (HR : 0,825 ; IC95% [0,703 ; 0,968] ; p ajusté = 0,0364) avec une valeur médiane de 50,7 semaines dans le groupe brensocatib 25 mg et 36,7 semaines dans le groupe placebo ;
 - une augmentation du pourcentage de patients **sans exacerbations pulmonaires** par rapport au placebo (**48,5% versus 40,3%**) correspondant à un odds ratio de 1,400 (IC95% [1,095 ; 1,792], p ajusté=0,0364) ;
 - une **stabilisation du VEMS** post-bronchodilatateurs de +38 mL (IC95% : [0,011 ; 0,065], p ajusté <0,0001) par rapport au placebo ;
- de plus, les résultats de l'étude de phase II WILLOW (n = 256 patients) ont mis en évidence la supériorité de brensocatib 25 mg par rapport au placebo en termes **d'allongement du délai de survenue de la 1ère exacerbation pulmonaire**. Le délai médian de survenue de la première exacerbation pulmonaire n'était pas atteint (IC90% : [NE ; NE]) dans le groupe brensocatib 25 mg et de 189 jours (IC90% : [141 ; NE]) dans le groupe placebo.
- avec une tolérance acceptable du brensocatib.

Cependant la portée de ces résultats des deux études est limitée par les points suivants :

- **la quantité d'effet de la différence entre le groupe brensocatib 25 mg et le groupe placebo est faible et de pertinence clinique non assurée sur le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires (critère de jugement principal) de l'étude pivotale ;**

- l'absence de démonstration de réduction du risque d'exacerbations pulmonaires sévères ;
- l'absence de données robustes de qualité de vie ;
- l'absence de recherche d'une efficacité sur la mortalité, ni d'effet modificateur de la maladie ;
- un faible échantillon d'adolescents (n=40 dans l'étude ASPEN, soit 2,3% de la population totale), ce qui ne permet guère d'évaluer l'efficacité et la tolérance propre du brensocatib dans cette population, d'autant qu'un biais de sélection et attrition sur des critères ne peuvent être exclus ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles.

la Commission considère que BRINSUPRI (brensocatib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (Cf. 2.2 Prise en charge actuelle).

5.5 Population cible¹⁴

La population cible de BRINSUPRI (brensocatib) correspond aux patients atteints de bronchectasie non liée à la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant présenté au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois.

En France, les estimations de prévalence reposent sur une analyse longitudinale du codage diagnostique issue de la base de données THIN. Sur cette base, la prévalence brute estimée des patients atteints de bronchectasie non liée à la mucoviscidose est de 202 pour 100 000 personnes âgées de 12 ans ou plus.

La proportion de patients prévalents bruts ayant présenté au moins deux exacerbations pulmonaires au cours des 12 derniers mois peut être approximé par les données suivantes :

- Les données issues du registre français EMBARC (n = 630) indiquent que 52,7 % des patients répondent à ce critère.
- L'analyse de la cohorte de patients ayant un diagnostic codé en 2018 ou antérieurement dans la base de données THIN (n = 6 194) montre que 12,5 % des patients répondent à ce critère.

Dans ce contexte, la valeur moyenne issue de ces deux sources, estimée à 32,6 %, peut être considérée comme une approximation de la proportion de patients relevant de l'indication thérapeutique.

Appliqué à la population française âgée d'au moins 12 ans (59 745 609 en France au 1er janvier 2025 selon les derniers chiffres de l'INSEE), la bronchectasie non liée à la mucoviscidose toucherait 117 600 patients.

Selon les données du registre EMBARC en France et des données de la base THIN, on peut approximer que 32,6 % des patients présentent au moins deux exacerbations par an malgré les traitements usuels soit environ 39 350 patients.

La population cible est donc estimée à 39 350 patients.

¹⁴ Burgel PR, Bergeron A, Maitre B, Andrejak C, Audoly C, Boitiaux JF et al..Bronchiectasis in France: data on disease characteristics in 630 patients from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). Respir Med Res.2025.88 :1101199.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.