

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****18 février 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 17 décembre 2014
a fait l'objet d'une audition le 18 février 2015*

ESBRIET 267 mg, gélules**Boîte de 63 gélules (CIP : 3400941688317)****Boîte de 252 gélules (CIP : 3400941688485)**

Laboratoire ROCHE

DCI	Pirféridone
Code ATC (2013)	L04AX05 (Immunosuppresseurs)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible, à la demande du laboratoire en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« ESBRIET est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. »

SMR	Modéré
ASMR	Compte tenu de l'efficacité de la pirfénidone, appréciée selon un critère intermédiaire, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo, et des limites méthodologiques de l'analyse comparative de la mortalité, la Commission de la transparence considère que la spécialité ESBRIET apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLco \geq 30 %.
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les dernières recommandations françaises, la pirfénidone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Compte tenu de l'absence de consensus sur la définition des stades d'évolution de la maladie, la Commission estime que les patients qui ne consomment pas de tabac, ayant une fibrose pulmonaire idiopathique confirmée radiologiquement et/ou histologiquement, susceptibles de bénéficier du traitement sont les patients présentant les critères fonctionnels respiratoires correspondant aux critères d'inclusion de l'étude ASCEND, à savoir une CVF \geq 50 % et une DLco \geq 30 %.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 28 février 2011 Demande de variation de type II déposée auprès de l'EMA pour intégrer les résultats de l'étude ASCEND dans le RCP. Engagements dans le cadre de l'AMM : étude d'interactions médicamenteuse entre la pirfénidone et les médicaments inhibiteurs du cytochrome P450, mise en place d'un registre, plan de gestion de risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date de désignation : 16 novembre 2004) Médicament d'exception Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée à certains spécialistes (Pneumologues)

Classement ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L04	Immunomodulateurs/stimulants
	L04A	Immunosuppresseurs
	L04AX	Autres immunosuppresseurs
	L04AX05	Pirfénidone

02 CONTEXTE

Le laboratoire InterMune¹ a sollicité une réévaluation du SMR et de l'ASMR de la spécialité ESBRIET (pirfénidone), dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Il revendique également une modification du périmètre de la population cible à partir des critères d'inclusion de l'étude clinique présentée dans cet avis (ASCEND).

La pirfénidone est un immunosuppresseur, substrat du cytochrome P1A2. Il s'agit d'un médicament orphelin.

Pour rappel, la Commission a évalué ESBRIET pour son inscription le 14 mars 2012 dans cette indication, et ses conclusions ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ESBRIET est faible et uniquement chez les patients au diagnostic clinique et radiologique confirmé de FPI et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLCo \geq 35%. »

- « la spécialité ESBRIET apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients évalués dans les essais, à savoir ceux au diagnostic clinique et radiologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique et ayant une CVF \geq 50% et une DLCo \geq 35%. »

De plus, dans son avis et à la demande de la Direction Générale de la Santé, la Commission souhaitait, « compte tenu de l'incertitude sur la quantité d'effet et le bénéfice clinique, [...] que des données sur les caractéristiques des patients traités et sur l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle et comparativement aux traitements habituels, soient apportées par le laboratoire. ». Une étude ancillaire à l'étude européenne de tolérance à long terme PASSPORT est en cours dans l'objectif de répondre à cette demande.

¹ La spécialité est exploitée par le laboratoire Roche depuis le 1^{er} janvier 2015.

Par ailleurs, ESBRIET a été approuvé par la FDA en octobre 2014 suite au dépôt des données de l'étude ASCEND. Cette étude a été réalisée à la demande de la FDA en 2010, qui n'avait pas approuvé ESBRIET au vu des données d'efficacité présentées.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ESBRIET est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. »

03.2 Posologie

« Le traitement par ESBRIET® doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Posologie

Adultes

La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation de 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 9 gélules par jour, selon le schéma suivant :

- jours 1 à 7 : 1 gélule de 267 mg, trois fois par jour (soit 801 mg/jour)
- jours 8 à 14 : 2 gélules, trois fois par jour (soit 1602 mg/jour)
- jour 15 et au-delà : 3 gélules, trois fois par jour (soit 2403 mg/jour)

La dose quotidienne d'entretien recommandée pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique est de 3 gélules de 267 mg, 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg/jour.

Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont pas recommandées, quel que soit l'état clinique du patient.

En cas d'interruption du traitement par ESBRIET® pendant 14 jours consécutifs ou plus, celui-ci sera repris en respectant une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose selon le schéma préconisé lors de la mise en route initiale du traitement, en augmentant la dose progressivement par paliers successifs sur une période de 14 jours jusqu'à la dose quotidienne d'entretien recommandée.

En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente quotidienne d'entretien, sans passer par une phase d'augmentation progressive de la dose.

Ajustements posologiques et autres considérations pour une utilisation sûre

Troubles gastro-intestinaux : en cas d'intolérance au traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux, il convient de rappeler aux patients de prendre le médicament au moment des repas. Si les symptômes persistent néanmoins, la posologie d'ESBRIET® sera réduite à 1 ou 2 gélules (267 mg – 534 mg) 2 à 3 fois/jour au cours des repas, en tentant, une fois que les symptômes ont régressé, de réaugmenter la dose en fonction de la tolérance. Si les symptômes subsistent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement pendant 1 à 2 semaines, pour permettre leur résorption.

Réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée : En cas de survenue de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité légère à modérée, il convient de rappeler au patient la nécessité d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire et d'éviter l'exposition au soleil (voir rubrique 4.4). Il peut être envisagé de réduire la dose quotidienne d'ESBRIET® à 3 gélules/jour (1 gélule, trois fois par jour). Si l'éruption cutanée persiste malgré tout après 7 jours, le traitement devra être interrompu pendant 15 jours, en veillant à respecter une nouvelle phase de ré-augmentation de la posologie selon le schéma recommandé pour l'initiation de la dose lorsque le traitement sera réinstauré. En cas de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité sévère, le patient devra interrompre le traitement immédiatement et consulter un médecin (voir rubrique 4.4). Après disparition des lésions cutanées, il peut être envisagé de réinstaurer le traitement si le médecin considère qu'il est approprié, et en respectant de toute façon une phase d'ascension progressive de dose par paliers successifs selon le schéma préconisé pour l'initiation du traitement.

Fonction hépatique : en cas d'augmentation importante des enzymes hépatiques : alanine et/ou aspartate aminotransférases (ALT/AST), avec ou sans augmentation de la bilirubinémie, le traitement devra être interrompu ou la posologie devra être diminuée selon les recommandations précisées à la rubrique 4.4.

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas lieu d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stades A et B selon le score de Child-Pugh). Cependant, compte tenu de la possibilité d'augmentation des taux plasmatiques de pirféridone en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est requise chez ces patients lors du traitement par ESBRIET®. La tolérance du traitement devra être étroitement surveillée chez ces patients, notamment en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.5 et 5.2). ESBRIET® n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale. Par conséquent, ESBRIET® ne doit pas être utilisé dans cette population (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique pendant le traitement et des ajustements de la dose peuvent être nécessaires en cas d'anomalies (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Le traitement par ESBRIET® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 ml/mn) ou une maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ESBRIET® dans la population pédiatrique pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Mode d'administration

La gélule entière doit être avalée avec de l'eau sans être croquée, avec un aliment, pour réduire le risque de nausées et de vertiges (voir rubriques 4.8 et 5.2). »

04 BESOIN THÉRAPEUTIQUE²

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie rare et représente la forme la plus fréquente de pneumopathie interstitielle diffuse, de cause inconnue. Elle est caractérisée par son aspect histopathologique et/ou radiologique de pneumopathie interstitielle commune. Selon les Cahiers d'Orphanet, sa prévalence serait de 11,5/100 000 personnes.

La fibrose pulmonaire idiopathique est majoritairement diagnostiquée entre 60 et 70 ans avec une légère prédominance masculine. Le diagnostic est souvent tardif devant des signes cliniques peu spécifiques : dyspnée d'effort, d'installation progressive, toux non productive, râles crépitants et hippocratisme digital. A un stade avancé, la maladie évolue vers une insuffisance respiratoire chronique restrictive et une hypertension pulmonaire précapillaire est souvent présente, notamment en cas d'emphysème associé. Le diagnostic nécessite la réalisation d'un bilan biologique et radiologique afin d'exclure les autres pneumonies interstitielles diffuses : connectivite ou autre maladie systémique, sarcoïdose, toxiques, cancer pulmonaire, œdème pulmonaire lésionnel ou hémodynamique, notamment. Le scanner thoracique de haute résolution montre un aspect caractéristique dans 50 % des cas ; dans les autres cas, une biopsie pulmonaire permet d'affirmer le diagnostic.

Devant un diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique, des explorations fonctionnelles respiratoires sont réalisées afin de mesurer le retentissement fonctionnel de la maladie. Elles montrent un trouble ventilatoire restrictif avec diminution de la capacité vitale forcée (CVF) et de la capacité pulmonaire totale, ainsi qu'une diminution précoce de la diffusion du monoxyde de carbone (DLco) et de son coefficient de transfert (DLco/VA). La gazométrie artérielle est habituellement normale au repos. Une réduction de l'aptitude à l'exercice peut être observée lors du test du périmètre de marche de 6 minutes avec diminution de la saturation percutanée en oxygène notamment.

Outre le sexe et l'âge, une augmentation de la mortalité serait associée aux signes et symptômes suivants :

- lors du diagnostic : importance de la dyspnée, DLco < 30 ou 45 % de la valeur théorique, saturation percutanée en oxygène < 88 % au cours du test de marche de 6 minutes, hypertension pulmonaire précapillaire ;
- au cours de l'évolution : aggravation de la dyspnée, diminution de la CVF de plus de 5 à 10 % en valeur absolue ou 10 % en valeur relative à 6 mois, diminution de la DLco de plus de 15 % en valeur absolue ou relative à 6 mois et de la distance parcourue de plus de 50 mètres au test de marche.

Un retard à la prise en charge dans un centre spécialisé serait également associé à une moindre survie.

Prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Selon les dernières recommandations françaises¹ ainsi que le dernier avis de la Commission de la transparence³, la pirféridone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients ayant les critères respiratoires fonctionnels suivants : CVF ≥ 50 % et DLco ≥ 35 %. Ce traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la FPI. Il nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et des taux d'enzymes hépatiques, ainsi qu'un arrêt du tabac.

² Cottin V, Crestani B, Valeyre D et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Elaborées par le centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. Rev Mal Respir 2013;30:879-902.

³ Avis de la Commission de la transparence du 14 mars 2012 pour ESBRIET.

Il convient de rappeler que la trithérapie prednisone-azathioprine-N-acetylcystéine⁴, ainsi que la coumadine, la colchicine, la ciclosporine A, l'interféron γ 1b, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (bosentan, macitentan, et ambrisentan), et l'etanercept ne sont plus recommandés.

La corticothérapie ou le cyclophosphamide intra-veineux peuvent être prescrits uniquement en cas d'exacerbation aigüe de la fibrose, et les anti-vitamines K lorsqu'il existe une indication cardiovasculaire.

La CVF et la DLco doivent être évaluées tous les 3 à 6 mois. En cas d'aggravation de la FPI (diminution de 10% de la CVF absolue et/ou de 15% de la DLco, critères associés à une augmentation du risque de mortalité⁵), le traitement doit être réévalué.

Chez les patients avec hypoxémie sévère au repos (insuffisance respiratoire chronique grave), l'oxygénothérapie de longue durée est recommandée. Un programme de rééducation respiratoire peut également être proposé pour les patients ayant une limitation de leur capacité à l'effort avec un handicap significatif.

Enfin, la transplantation pulmonaire est à envisager dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie chez des patients âgés de moins de 65 ans.

⁴ Cottin V, Crestani B, Valeyre D. Alerte : la trithérapie n'est plus une option recommandée pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique. Cette actualité est un message d'alerte et ne constitue pas une recommandation thérapeutique. E-info respiration. 14 Février 2012. Disponible sur <http://www.splf.org/e-info-respi/e-info-alerte-23-2-12.html>

⁵ Lors de la surveillance de la maladie, l'augmentation de la dyspnée et l'extension de la fibrose au scanner sont également associées à une augmentation du risque de mortalité.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre médicament de même classe thérapeutique dans l'indication de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Il est à noter que le nintedanib (inhibiteur de la tyrosine kinase) a été approuvé par la FDA en octobre 2014 dans l'indication « traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique » et est en cours d'évaluation par la Commission.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent d'ESBRIET.

06 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	Périmètres (indications) et conditions particulières	
Autriche	Oui	Indication de l'AMM Taux de remboursement 100%	
Belgique			
Chypre			
Danemark			
Allemagne			
Grèce			
Islande			
Irlande			
Italie			
Luxembourg			
Pays-Bas			
Norvège			
Finlande			Patients avec CVF comprises entre 50 et 80% Taux de remboursement 100%
Suède			Patients avec CVFp<80% Taux de remboursement 100%
Royaume-Uni	Taux de remboursement 100%		
Croatie	Evaluation en cours		
République Tchèque	Oui	Patients avec CVF comprises entre 50 et 80% Taux de remboursement 100%	
Estonie	Evaluation en cours		
Malte			
Pologne			
Portugal			
Espagne	Oui	Patients avec CVF comprise entre 50 et 80 %	
Etats-Unis	Oui		
Canada	Evaluation en cours		

07 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (Motif de la demande)	14 mars 2012 Inscription aux collectivités
Indication	« ESBRIET est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. »
SMR (libellé)	« Le service médical rendu par ESBRIET est faible et uniquement chez les patients au diagnostic clinique et radiologique confirmé de FPI et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLCo \geq 35 %. »
ASMR (libellé)	« Au vu de l'ensemble des données disponibles, la Commission de la transparence considère que la spécialité ESBRIET apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients évalués dans les essais, à savoir ceux au diagnostic clinique et radiologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique et ayant une CVF supérieure ou égale à 50% et une DLCo supérieure ou égale à 35%. »
Etudes demandées	« Compte tenu de l'incertitude sur la quantité d'effet et le bénéfice clinique à attendre de la pirféridone dans le traitement des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la Commission souhaite, à la demande de la DGS (Direction Générale de la Santé), que des données sur les caractéristiques des patients traités et sur l'impact en termes de morbi-mortalité, en pratique réelle et comparativement aux traitements habituels, soient apportées par le laboratoire. Au cas où le registre « PASS », mis en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques, ne pourrait répondre à la question posée, une étude spécifique devra être réalisée. Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé. »

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de la spécialité ESBRIET s'appuie sur les données d'efficacité de l'étude ASCEND⁶ (PIPF-016), réalisée à la demande de la FDA, ainsi que sur les données de tolérance actualisées de l'étude RECAP (PIPF-012) et les données intermédiaires de l'étude PASSPORT. Compte tenu de leur utilisation dans l'étude ASCEND, les résultats des études précédemment évaluées dans l'avis de la Commission du 14 mars 2012 sont rappelés dans cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des études présentées dans l'avis du 14 mars 2012

Lors de la demande d'inscription d'ESBRIET, la Commission a notamment examiné les données des études ou analyses suivantes :

- les études PIPF-004 et PIPF-006 de phase III (études CAPACITY), ainsi que leur analyse groupée ;
- l'étude SP3 de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo, comparant deux doses de pirféridone à un placebo ;
- une analyse groupée des trois études précédentes ;
- l'étude RECAP (PIPF-012), ouverte, de suivi de la tolérance à long terme incluant les patients ayant terminé les études PIPF-004 et PIPF-006.

⁶ King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. The ASCEND study group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;22:2083-92.

Dans son avis du 14 mars 2012, les conclusions de la Commission sur ces études ont été les suivantes :

« La pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour, a été évaluée principalement dans deux études (PIPF-004 et PIPF-006), randomisées en double aveugle, versus placebo à la 72^{ème} semaine, chez un total de 779 patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

D'après le libellé d'indication de l'AMM, la pirfénidone est indiquée dans le traitement de la FPI « légère à modérée ». Les stades d'évolution de la FPI tels que mentionnés dans l'indication de l'AMM ne font pas l'objet d'une définition claire, précise et unanimement reconnue. Il convient donc de définir les patients ayant une FPI susceptibles de bénéficier du traitement par pirfénidone, selon les paramètres de la fonction pulmonaire des patients inclus dans les études PIPF-004 et PIPF-006 et recommandés, à savoir une CVF \geq 50% et une DLCo \geq 35%. Les caractéristiques des patients dans ces 2 études ont été comparables.

A 72 semaines, dans l'étude PIPF-004, la différence absolue entre le groupe de traitement par pirfénidone et le groupe placebo sur la capacité vitale forcée (en % de la valeur prédite), critère principal de jugement, a été de 4,4% (IC 95% [0,7 ; 9,1], p = 0,001). Dans l'étude PIPF-006, il n'y a pas eu de différence entre les groupes sur ce critère. Dans l'analyse groupée des études PIPF-004 et PIPF-006 prévue au protocole, cette différence a été de 2,5% (IC non disponible, p = 0,005).

Parmi les critères secondaires de morbi-mortalité :

- aucune différence n'a été observée sur le critère « délai d'aggravation de la FPI » dans les deux études,
- aucune différence n'a été observée sur le critère « survie sans progression » dans l'étude PIPF-006,
- le risque de progression ou de survenue d'un décès a été de 0,64 (IC 95% [0,44 ; 0,95], p = 0,023) dans l'étude PIPF-004.

L'efficacité de la pirfénidone a été appréciée selon un critère intermédiaire évaluant la fonction pulmonaire et marqueur de la progression de la maladie. La différence observée sur ce critère est en faveur de la pirfénidone par rapport au placebo mais cette différence est faible, de signification clinique mal connue et hétérogène d'une étude à l'autre. Cette hétérogénéité qui touche également les critères secondaires ne peut s'expliquer de façon univoque.

Le bénéfice clinique apporté aux patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique est difficile à apprécier car les critères cliniquement pertinents (qualité de vie, survie globale...) ont fait l'objet d'analyses exploratoires et non robustes, ce que la Commission de la transparence regrette.

Les principaux effets indésirables observés ont été des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée, dyspepsie), des troubles cutanés (photosensibilisation et rash) et des troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie et perte d'appétit). »

8.1.2 Etude ASCEND (PIPF-016)

L'étude ASCEND est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contre placebo et multicentrique.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone à la dose de 2403 mg/jour par rapport au placebo.

Méthode

La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude ASCEND

	Etude ASCEND
Dates et lieux	127 centres dans 9 pays (USA, Australie, Brésil, Croatie, Israël, Mexique, Nouvelle-Zélande, Pérou, Singapour) Juin 2011 à février 2014
Critères d'inclusion	- âge de 40 à 80 ans - diagnostic radiologique ou sur biopsie de FPI établi entre 6 mois et 48 mois avant et symptomatique depuis au moins 12 mois, avec pour critères de sévérité : - CVF prédite [50%;90%] - DL _∞ prédite [30%;90%] - au moins 150 m de distance parcourue au test de marche de 6 minutes
Principaux critères de non inclusion	- ratio VEMS/CVF < 0,8 après administration d'un bronchodilatateur - réponse au bronchodilatateur définie par une augmentation d'au moins 12 % ou 200 mL de VEMS et/ou CVF - tabagisme dans les trois mois précédents - antécédent d'asthme ou de maladie pulmonaire chronique obstructive - prise d'un traitement pour la FPI dans les 28 jours précédents
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés en deux groupes de traitement selon un schéma de randomisation 1:1 avec une période de titration de 14 jours : - pirfénidone : 1 capsule trois fois par jour de J1 à J7 (801 mg/j), 2 capsules trois fois par jour de J8 à J14 (1602 mg/j), 3 capsules trois fois par jour au-delà (2403 mg/j). - placebo Les patients étaient traités pendant 52 semaines. Les corticostéroïdes n'étaient pas autorisés.
Critère de jugement principal	Variation du pourcentage de CVF ⁷ prédite entre l'inclusion et la 52 ^{ème} semaine. Cette variable a été catégorisée (déclin de la CVF prédite ≥10% ou décès, déclin <10 % ou pas de déclin).
Critères de jugement secondaires	- variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes - survie sans progression (décès ou diminution de la CVF ≥10 % ou de la distance parcourue ≥50m) - mortalité toutes-causes et en lien avec la fibrose pulmonaire idiopathique
Nombre de sujets nécessaires	Le NSN a été estimé à 250 par groupe au moyen d'un test non paramétrique pour le critère de jugement principal (détection d'une différence de rangs normalisés à 0,08 (écart-type à 0,27) entre les deux groupes avec une puissance d'au moins 90 %.
Analyse statistique prévue	- analyse du critère de jugement principal avec la méthode Rank ANCOVA (test non paramétrique) avec $\alpha=0,0498$ - analyse hiérarchisée pour les 2 critères de jugement secondaires (test de marche et survie sans progression) : si le test du critère de jugement principal est significatif avec $p=0,0498$, alors les 2 critères de jugement secondaires seraient analysés : <ul style="list-style-type: none"> • avec un risque $\alpha=0,05$ si les 2 p-value de ces critères sont $\leq 0,05$ • avec un risque $\alpha=0,025$ si l'une des 2 p-value est $>0,05$. - analyse non hiérarchisée pour la mortalité (critère secondaire additionnel). - analyse groupée des données de mortalité des études CAPACITY (PIPF-004, PIPF-006) et ASCEND.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude ASCEND, 555 patients ont été randomisés, soit 278 dans le groupe pirfénidone et 277 dans le groupe placebo, représentant la population en intention-de-traiter. Le pourcentage d'arrêt du traitement a été de 19,8 % dans le groupe pirfénidone et de 14,1 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec un événement indésirable (12,6 % et

⁷ La CVF est une mesure de l'expiration forcée. Le patient est assis ou debout. Il inspire à fond et expire le plus fort possible tout l'air de ses poumons dans le spiromètre. On compare les résultats de la spirométrie aux valeurs théoriques ou prédites, qui sont calculées en partant de l'âge, du sexe, de la taille et du groupe ethnique du patient. La CVF % exprime le pourcentage de la CVF par rapport à cette valeur prédite.

8,7 % respectivement). La dose médiane de traitement par pirfénidone a été de 2299 mg/jour.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement dans les deux études. Les patients étaient âgés en moyenne de 68 ans, 71 % avaient plus de 65 ans et 21,6 % étaient des femmes. Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique avait été posé depuis 1,7 an en moyenne. Les caractéristiques de la maladie dans la population en intention-de-traiter sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude ASCEND

	Pirfénidone N=278	Placebo N=277
CVF prédite (%), moyenne (écart-type)	67,8 (11,2)	68,6 (10,9)
DLco (%), moyenne (écart-type)	43,7 (10,5)	44,2 (12,5)
Distance au test de marche 6 minutes (m), moyenne (écart-type)	415,0 (98,5)	420,7 (98,1)
Utilisation d'oxygène, n (%)	78 (28,1)	76 (27,4)
Temps entre le diagnostic de FPI et la randomisation (années), moyenne (écart-type)	1,7 (1,1)	1,7 (1,1)

Efficacité sur les critères de jugement

Cette étude a montré la supériorité de la pirfénidone par rapport au placebo en termes de variation de CVF prédite à la 52^{ème} semaine, avec notamment une absence de diminution de la CVF prédite pour 22,7 % des patients du groupe pirfénidone versus 9,7 % du groupe placebo (tableau 3). La diminution absolue de CVF prédite a été de -6,2 (\pm 12,1) % dans le groupe pirfénidone et de -10,9 (\pm 16,8) % dans le groupe placebo, soit une différence significative de 4,8 %.

Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau 3. La survie sans progression et la distance au test de marche était en faveur de la pirfénidone. Au total, 11 patients sont décédés dans le groupe pirfénidone et 20 dans le groupe placebo (analyse secondaire : HR=0,55 ; IC 95 % [0,26;1,15]).

L'analyse de la mortalité, après groupage des données des études PIPF-004, PIPF-006 et ASCEND a mis en évidence 22 décès toutes causes (3,5 %) dans le groupe pirfénidone et 42 (6,7 %) dans le groupe placebo (HR=0,52 ; IC 95 % [0,31;0,87]). Le nombre de décès liés à la fibrose pulmonaire idiopathique était de 7 (1,3 %) et 22 (3,5 %) dans chacun des groupes, respectivement.

Tableau 3. Résultats de l'étude ASCEND sur les critères de jugement (population ITT).

	Pirfénidone N=278	Placebo N=277	p* (versus placebo)
Critère de jugement principal : variation de la CVF prédite à 52 semaines			
Déclin \geq 10 % de la CVF ou décès, n(%)	46 (16,5)	88 (31,8)	p<10 ⁻⁶
Déclin < 10 %, n (%)	169 (60,8)	162 (58,5)	
Absence de déclin, n (%)	63 (22,7)	27 (9,7)	
Critères de jugement secondaires à 52 semaines			
Distance au test de marche 6 minutes (m)			
Réduction \geq 50 m ou décès, n(%)	72 (25,9)	99 (35,7)	p=0,036
Réduction < 50 m, n (%)	101 (36,3)	81 (29,2)	
Absence de variation, n (%)	105 (37,8)	97 (35,0)	
Patients décédés ou avec progression**	74 (26,6)	117 (42,2)	HR=0,57 [0,43;0,77] p<10 ⁻⁴

*analyse par rank ANCOVA ;

** diminution de la CVF \geq 10 % ou de la distance parcourue \geq 50m

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude ASCEND

Au total, 278 patients ont reçu au moins une dose de pirfénidone sur une durée médiane de 52,1 semaines.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 99,6 % des patients traités par pirfénidone, sans différence avec le placebo (98,2 %). Les événements indésirables liés au traitement ont concerné 87,1 % des patients traités par pirfénidone versus 66,4 % des patients sous placebo ; les plus fréquemment observés sous pirfénidone ont été : nausées (32 %), rash cutané (23 %), diarrhée ou dyspepsie (15,1 % chacun), anorexie (14 %), fatigue (13,7 %) et céphalée (10,8 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 19,8 % des patients traités par pirfénidone versus 24,9 % des patients sous placebo ; ils étaient considérés comme liés au traitement pour 2,2 % (n=6) et 1,8 % (n=5) des patients respectivement.

Ont été rapportés 23 décès en lien avec des événements indésirables dont 8 dans le groupe pirfénidone (2,9 %) versus 15 dans le groupe placebo (5,4 %), jusqu'à 28 jours après la dernière dose. Parmi ces décès, près de la moitié ont été considérés comme liés à la FPI (1,4 % et 2,5 % respectivement).

Les arrêts de traitement en lien avec un événement indésirable ont concerné 14,4 % des patients sous pirfénidone versus 10,8 % sous placebo ; la cause d'arrêt la plus fréquente était notamment la FPI dans le groupe placebo (5,4 %, versus 1,1 % dans le groupe pirfénidone).

Actualisation des données de l'étude RECAP

Le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires (disponibles à la date du 7 août 2013) d'une étude ouverte, en cours, dont l'objectif principal était de recueillir des données de tolérance à long terme chez les patients traités par pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour et ayant terminé les études PIPF-004 ou PIPF-006.

Au total, 603 patients ont été inclus, âgés de 42 à 83 ans (âge médian 69 ans). Parmi ces patients, 261 avaient été traités par pirfénidone 2 403 mg/jour dans les études précédentes, 274 par placebo et 68 par pirfénidone 1 197 mg/jour. Les patients ont tous été traités par pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour dans cette étude.

Après 7 ans de suivi, 24,9 % des patients inclus étaient traités par pirfénidone (n=150) ; les arrêts de traitement ont été principalement en lien avec des événements indésirables (38,5 % des patients). La durée médiane de traitement dans cette étude à la date de soumission des données était de 152 semaines pour les patients initialement sous placebo et de 175 semaines pour les patients initialement sous pirfénidone.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 99,3 % des patients (n=599). Les événements indésirables liés au traitement ont concerné 79,8 % des patients ; les plus fréquemment observés ont été : nausées (24,2 %), diarrhée (13,3 %), rash cutané (13,1 %), dyspepsie (11,3 %) et fatigue (10,4 %).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 62,4 % des patients ; ils étaient considérés comme liés au traitement pour 7,3 % des patients. Il s'agissait le plus fréquemment de FPI, de pneumonie et d'insuffisance respiratoire (0,7 %, n= 4 patients pour chaque).

Ont été rapportés 141 décès (23,4 %), en lien avec des événements indésirables. Parmi ces 141 décès, 78 ont été considérés comme liés à la FPI (12,9 %).

Les arrêts de traitement en lien avec un événement indésirable ont concerné 45,1 % des patients ; le plus fréquemment en lien avec une FPI (16,1 %).

Etude PASSPORT

L'objectif principal de l'étude post-inscription PASSPORT, observationnelle et prospective, était d'évaluer la tolérance d'ESBRIET sur 2 ans de suivi. Des résultats intermédiaires sont disponibles sur la période allant du 16 février 2012 au 12 décembre 2013.

Sur les 547 patients inclus, 530 patients ont reçu ESBRIET. Au total, 85 patients ont arrêté l'étude en raison d'événements indésirables liés au traitement (16 %). La majorité des patients inclus étaient des hommes (81 %) et l'âge médian était de 71 ans. Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique avait été posé en moyenne 1,8 ans auparavant et environ 30 % avaient une oxygénothérapie. La CVF prédite des patients était en moyenne de 65,3 % (n=334 patients).

Au total, 311 patients ont eu au moins un événement indésirable (58,7 %) dont 170 dans le 30 premiers jours (32,1 %). Les principaux événements indésirables ont été des troubles gastro-intestinaux (30,4 %), une photosensibilité et des rashes cutanés (19,1 %) ainsi que de la fatigue (18,5 %). Trente-et-un patients ont eu au moins un événement indésirable grave (5,8 %).

8.2.2 Données issues du RCP et modifications

Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 14 mars 2012, des modifications de RCP ont été réalisées (voir annexe), principalement dans les rubriques suivantes :

- 4.2 Posologie et mode d'administration ;
- 4.3 Contre-indications : ajout de « antécédent d'angio-oedème avec la pirféridone » ;
- 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi : ajout d'angio-oedème ;
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments ;
- 4.8 Effets indésirables.

Les effets indésirables identifiés depuis la commercialisation, selon leur fréquence, sont les suivants :

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : dyspepsie, nausées, diarrhées, réaction de photosensibilisation, éruption cutanée, fatigue ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : infection des voies respiratoires supérieures, des voies urinaires, perte de poids, anorexie, perte d'appétit, insomnie, vertiges, céphalées, somnolence, dysgueusie, bouffées de chaleur, dyspnée, toux, reflux gastro-oesophagien vomissements, distension, gêne ou douleur abdominale, gêne gastrique, gastrite, constipation, flatulence, augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, Gamma-GT) et de la bilirubine sérique totale, prurit, érythème, sécheresse cutanée, éruption érythémateuse, maculeuse ou pruritique, myalgie, arthralgie, douleur thoracique, coup de soleil ;
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : angio-oedème ;
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) : agranulocytose.

8.2.3 Données issues des PSUR

L'analyse des PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2011 au 27 février 2014 permet de déterminer le nombre total de patients exposés à 13 191 patients-années.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été les troubles gastro-intestinaux (1344 événements indésirables dont 78 graves), les troubles cutanés et du tissu conjonctif (736 dont 41 graves) et les troubles généraux (748 dont 77 graves). Il a été rapporté 526 décès dont 117 ont été considérés comme liés au traitement.

08.3 Données d'utilisation

D'après les bases de remboursement, le nombre de boîtes remboursées a été de 116 en 2012 et 2 546 en 2013. Le faible nombre de boîtes ne permet pas l'analyse qualitative des données.

08.4 Résumé & discussion

La demande de réévaluation de la spécialité ESBRIET repose sur les données d'efficacité de l'étude de phase III ASCEND (PIPF-016), réalisée à la demande de la FDA, sur les données actualisées de l'étude de tolérance RECAP, toujours en cours et sur le rapport intermédiaire de l'étude PASSPORT.

L'étude ASCEND est une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer, par rapport au placebo, l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone à la dose maximale recommandée de 2403 mg/jour.

Cette étude a inclus 555 patients âgés en moyenne de 68 ans, dont 78 % d'hommes, avec une fibrose pulmonaire idiopathique diagnostiquée depuis en moyenne 1,7 an. A l'inclusion, la capacité vitale forcée (CVF) prédite était en moyenne de 68 % et la diffusion du monoxyde de carbone (DLco) de 44 %. La distance parcourue au test de marche de 6 minutes était comprise entre 415 et 420 mètres. Environ 28 % des patients avaient recours à l'oxygénothérapie.

Ces patients ont été randomisés en deux groupes (pirfénidone (n=278), placebo (n=277)) et suivis pendant 52 semaines.

La supériorité de la pirfénidone par rapport au placebo a été démontrée en termes de variation du pourcentage de CVF prédite (critère de jugement principal) avec un déclin de la CVFp de -6,2 points dans le groupe pirfénidone versus -10,9 points dans le groupe placebo, et selon la catégorisation suivante : la CVF prédite a été maintenue pour 22,7 % des patients sous pirfénidone versus 9,7 % des patients sous placebo, elle a diminué de moins de 10 % pour 60,8 % et 58,5 % des patients de chaque groupe respectivement ; une diminution de la CVF prédite d'au moins 10 % ou bien un décès ont été enregistrés pour 16,5 % des patients sous pirfénidone versus 31,5 % des patients sous placebo.

Parmi les critères secondaires de jugement, la survie sans progression était en faveur de la pirfénidone avec 26,6 % de patients décédés ou ayant eu un déclin de la CVFp ou du périmètre de marche sous pirfénidone, versus 42,2 % sous placebo. Une réduction du test de marche de 6 minutes d'au moins 50 mètres a été observée chez 25,9 % des patients du groupe pirfénidone versus 35,7 % dans le groupe placebo.

Selon des analyses prévues au protocole de l'étude ASCEND, un groupage des données de mortalité des études précédemment évaluées (PIPF-004 et PIPF-006) et de l'étude ASCEND, a montré une plus faible mortalité dans le groupe pirfénidone que dans le groupe placebo (3,5 % versus 6,7 %). L'analyse secondaire de la mortalité dans l'étude ASCEND ne montrait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Pour rappel, aucune différence n'avait été observée sur la mortalité par rapport au placebo dans les deux autres études ; il s'agissait d'un critère exploratoire.

Le profil de tolérance connu n'est pas modifié par les nouvelles données fournies. Les événements indésirables liés au traitement ont concerné 87,1 % des patients sous pirfénidone dans l'étude ASCEND (versus 66,4 % sous placebo) parmi lesquels 2,2 % étaient graves (versus 1,8 %). Les arrêts de traitement en lien avec un événement indésirable ont concerné 14,4 % des patients sous pirfénidone (versus 10,8 % sous placebo). Sept ans après le démarrage de l'étude RECAP, environ 25 % des patients sont toujours présents dans la cohorte et traités par pirfénidone ; les arrêts de traitement en lien avec un événement indésirable ont concerné 45 % des patients.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, diarrhée), rash cutané et photosensibilité, ainsi qu'une fatigue. Le taux des enzymes hépatiques est à surveiller en cours de traitement.

Remarques

Au total, l'efficacité de la pirfénidone a été appréciée selon un critère intermédiaire, marqueur de la progression de la maladie, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo.

La survie sans progression, critère de jugement secondaire, s'est également montrée plus favorable dans le groupe pirfénidone ; il convient toutefois de préciser que ce critère composite reprenait des critères déjà évalués et favorables à la pirfénidone.

La mortalité a été comparable entre les deux groupes dans l'étude ASCEND. L'analyse groupée des données des trois études (ASCEND, PIPF-004 et PIPF-006) a montré une différence absolue de mortalité d'environ 3,5 %, en faveur du groupe pirfénidone. L'absence d'une démonstration directe de l'homogénéité des patients dans ces trois études, et d'un bon niveau de puissance statistique, limite la prise en compte de ces résultats.

09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Selon les dernières recommandations françaises, la pirfénidone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Compte tenu de l'absence de consensus sur la définition des stades d'évolution de la maladie, la Commission estime que les patients, ayant une fibrose pulmonaire idiopathique confirmée, susceptibles de bénéficier du traitement sont les patients présentant les critères fonctionnels respiratoires correspondant aux critères d'inclusion de l'étude ASCEND, à savoir une CVF \geq 50 % et une DLco \geq 30 %. Ce traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie. Il nécessite une surveillance régulière de la tolérance clinique et des taux d'enzymes hépatiques, ainsi qu'un arrêt du tabac, eu égard à son mécanisme d'action.

La corticothérapie ou le cyclophosphamide intra-veineux peuvent être prescrits uniquement en cas d'exacerbation aigüe de la fibrose et les anti-vitamines K lorsqu'il existe une indication cardiovasculaire.

La CVF et la DLco doivent être évaluées tous les 3 à 6 mois. En cas d'aggravation de la FPI (diminution de 10% de la CVF et/ou de 15% de la DLco, critères associés à une augmentation du risque de mortalité⁸), le traitement doit être réévalué.

Chez les patients avec hypoxémie sévère au repos (insuffisance respiratoire chronique grave), l'oxygénothérapie de longue durée est recommandée. Un programme de rééducation respiratoire peut également être proposé pour les patients ayant une limitation de leur capacité à l'effort avec un handicap significatif.

Enfin, la transplantation pulmonaire est à envisager dans les formes graves ou en cas d'aggravation de la maladie chez des patients âgés de moins de 65 ans.

⁸ Lors de la surveillance de la maladie, l'augmentation de la dyspnée et l'extension de la fibrose au scanner sont également associées à une augmentation du risque de mortalité

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme clinique la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. Elle apparaît généralement entre 60 et 70 ans, rarement avant l'âge de 50 ans. Le tableau clinique associe une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux non productive, et plus rarement des signes généraux. C'est une maladie fibrotique et inflammatoire, chronique rare, mettant en jeu le pronostic vital. Elle évolue progressivement vers une insuffisance respiratoire chronique et un décès, avec une médiane de survie d'environ 2 à 3 ans et une survie à 10 ans de l'ordre de 10%.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans l'indication de l'AMM est modéré.
- ▶ Il n'existe actuellement pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM dans cette indication.
- ▶ La pirfénidone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Compte tenu de l'absence de consensus sur la définition des stades d'évolution de la maladie, la Commission estime que les patients qui ne consomment pas de tabac, ayant une fibrose pulmonaire idiopathique confirmée radiologiquement et/ou histologiquement, susceptibles de bénéficier du traitement sont les patients présentant les critères fonctionnels respiratoires correspondant aux critères d'inclusion de l'étude ASCEND, à savoir une CVF \geq 50 % et une DLco \geq 30 %.

Intérêt de santé publique :

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie entrant dans le champ des maladies rares (sa prévalence est estimée à 11,5/100 000 personnes en Europe), dont le pronostic est très grave (survie médiane de 2 à 3 ans à partir du diagnostic). Du fait du faible nombre de personnes touchées, le poids de cette pathologie sur la santé publique est faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies rares représente un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014.

Au vu des données disponibles, l'impact de la pirfénidone (ESBRIET) sur la morbidité est modéré. Son impact sur la mortalité ne peut être quantifié compte tenu des limites méthodologiques de l'analyse statistique secondaire réalisée après groupage de données de trois études. L'impact d'ESBRIET sur la qualité de vie des patients traités ne peut être quantifié et il n'est pas attendu d'impact d'ESBRIET sur l'organisation des soins.

La transposabilité des résultats n'est pas assurée, en raison notamment de la difficulté du repérage des patients atteints de la pathologie et de la problématique de leur observance à ce traitement, nécessitant 3 prises quotidiennes et entraînant fréquemment des troubles gastro-intestinaux et généraux.

Aussi, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ESBRIET dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ESBRIET est modéré chez les patients au diagnostic clinique et radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLco \geq 30 %.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'efficacité de la pirfénidone, appréciée selon un critère intermédiaire, avec une quantité d'effet modérée par rapport au placebo, et des limites méthodologiques de l'analyse de la mortalité, la Commission de la transparence considère que la spécialité ESBRIET apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLco \geq 30 %.

010.3 Population cible

Le rapport ORPHANET⁹ publié en novembre 2013 indique que la prévalence de la fibrose pulmonaire idiopathique est de 11,5 cas pour 100 000 habitants, soit une population correspondant à 7 351 patients en France.

Il n'y a pas de données épidémiologiques ni de références bibliographiques permettant d'estimer avec précision le nombre de patients atteints de FPI en fonction des paramètres fonctionnels respiratoires. Cependant, d'après les résultats de l'étude COFI (cohorte prospective française concernant l'ensemble des 24 services hospitalo-universitaires de pneumologie) ayant inclus 210 patients avec un diagnostic récent de FPI (< 9 mois), 67,5 % des patients avaient une CVF \geq 50 % et une DLco \geq 30 % de la valeur prédite.

Aussi, la population cible d'ESBRIET, telle que retenue par la Commission (CVF \geq 50% et DLco \geq 30%) serait de 4 960 patients en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLco \geq 30 %.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁹ Orphanet report series. Rare disease collection. Nov 2013 – Number 1. Disponible sur http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.