



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2012 a fait l'objet d'une audition le 14 mars 2012

ESBRIET 267 mg, gélules

B/63 (CIP : 416 883-1)

B/252 (CIP : 416 884-8)

Laboratoire INTERMUNE France

pirfénidone

Code ATC : L04AX05 (Immunosuppresseur)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin (date de désignation) : 16 novembre 2004

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 février 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pirfénidone

1.2. Indication thérapeutique

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

1.3. 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.

« Adultes

La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation d'environ 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs jusqu'à la dose d'entretien recommandée 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 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 d'entretien.

En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente 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 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 ré-augmenter la dose en fonction de la tolérance du patient. 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 du RCP). 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 traitement devra être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4 du RCP). Après disparition des lésions cutanées, il peut être envisagé de réinstaurer le traitement si le médecin le considère 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 transaminases hépatiques (alanines 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 du RCP.

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 du RCP).

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 (stade 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 (voir rubrique 5.2 du RCP). 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 du RCP).

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 du RCP).

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 du RCP).

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 (CrCl < 30 ml/mn) ou une maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP).

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 sera 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). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L04 : Immunomodulateurs / Stimulants
L04A : Immunosuppresseurs
L04AX : Autres immunosuppresseurs
L04AX05 : pirfénidone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de médicament ayant une AMM dans la fibrose pulmonaire idiopathique.
En pratique, l'acétylcystéine peut être utilisée en monothérapie hors AMM¹.

¹ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande les données suivantes :

- les études PIPF-004 et PIPF-006 de phase III, randomisées en double aveugle, versus placebo ; 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 de ces trois études ;
- une méta-analyse Cochrane, comparant des substances actives non stéroïdiennes à un placebo ou à un corticoïde ;
- 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.

3.1 Efficacité

3.1.1 Etudes PIPF-004 et PIPF-006

Objectifs et méthodologie

Les études PIPF-004 et PIPF-006 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirféridone (2 403 mg/jour) chez des patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ont le même plan expérimental, à l'exception de l'existence d'un troisième groupe de patients traités par une dose intermédiaire de pirféridone (1 197 mg/jour) dans l'étude PIPF-004 afin de déterminer la relation dose-réponse. Aucune analyse statistique n'ayant été prévue dans le protocole pour ce bras et ce dosage étant hors AMM, ses résultats ne seront pas décrits.

Les études PIPF-004 et PIPF-006 ont fait l'objet d'une analyse groupée prévue au protocole.

Méthodologie : études de phase III, randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo et d'une durée minimale de 72 semaines.

Les études comprenaient:

- une période de sevrage de 28 jours (période pendant laquelle les patients devaient arrêter la prise de médicaments tels que les cytotoxiques, les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs, les antagonistes des récepteurs de l'endothéline, les traitements administrés pour traiter la FPI ou un traitement expérimental),
- et une période de traitement par pirféridone de 72 semaines minimum, conduite conformément au schéma posologique du RCP.

Principaux critères d'inclusion :

Patients âgés de 40 à 80 ans ayant une FPI diagnostiquée au cours des 48 derniers mois, avec une capacité vitale forcée prédictive² CVFp \geq 50% de la valeur théorique et une DLCo³ \geq 35% de la valeur prédite et sans amélioration de la sévérité de la FPI au cours de l'année précédant l'inclusion dans les études.

La définition de sévérité de la FPI ne fait pas l'objet d'un consensus.

Critère principal de jugement : variation de la capacité vitale forcée prédictive (CVF, % de la valeur prédite) entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 72.

Principaux critères secondaires de jugement (évalués à la 72^{ème} semaine de traitement) :

- variation en valeur absolue de la CVFp (capacité vitale forcée prédictive, % de la valeur prédite) par rapport à la valeur d'inclusion⁴
- survie sans progression définie comme le délai jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : la baisse en valeur absolue de 10% de la CVFp⁵, la baisse en valeur absolue de 15% de la DLCo⁶ (ces 2 critères correspondant aux critères fonctionnels de progression de la FPI) ou un décès
- variation par rapport à la valeur d'inclusion de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (6MWT)
- variation par rapport à la valeur d'inclusion de la saturation en oxygène par oxymétrie pulsé mesurée au cours du test de marche de 6 minutes
- variation par rapport à la valeur d'inclusion du pourcentage de la DLco prédite
- variation par rapport à la valeur d'inclusion de la dyspnée
- délai d'aggravation de la FPI, critère composite défini par : une exacerbation aiguë de la FPI, un décès lié à la FPI, une transplantation pulmonaire, une hospitalisation pour cause respiratoire.

Principaux critères de jugement exploratoires : survie globale, qualité de vie

² 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.

³ Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

⁴ Cette variation a été appréciée selon les critères suivants :

- aggravation sévère : baisse de la CVFp \geq 20% ou décès ou transplantation pulmonaire
- aggravation modérée : baisse de la CVFp $<$ 20% mais \geq 10%
- aggravation légère : baisse de la CVFp $<$ 10% mais \geq 0%
- amélioration légère : amélioration de la CVFp $>$ 0% mais $<$ 10%
- amélioration modérée : amélioration de la CVFp \geq 10%

⁵ baisse évaluée entre 2 consultations séparées d'au moins 6 semaines

Résultats d'efficacité

➤ Caractéristiques des patients inclus

Dans l'étude PIPF-004 435 patients ont été inclus et dans l'étude PIPF-006, 344.

Tableau 1 :

Critères	Etude PIPF-004		Etude PIPF-006	
	Pirféridone 2403 mg/jour N = 174	Placebo N = 174	Pirféridone 2403 mg/jour N = 171	Placebo N = 173
âge				
moyenne ± DS	65,7 ± 8,15	66,3 ± 7,53	66,8 ± 7,90	67,0 ± 7,80
≥ 65 ans (n)	99	101	101	112
CVFp (%)				
n	174	174	171	173
moyenne ± DS	74,5 ± 14,47	76,2 ± 15,51	74,9 ± 13,15	73,1 ± 14,21
DLco (%)				
n	174	172	171	173
moyenne ± DS	46,4 ± 9,49	46,1 ± 10,24	47,8 ± 9,82	47,4 ± 9,15
6MWT distance (m)				
n	170	170	169	168
moyenne ± DS	411,1 ± 91,87	410,0 ± 90,93	378,0 ± 82,24	399,1 ± 89,74
Utilisation d'oxygène, n (%)				
oui	29 (16,7%)	25 (14,4%)	48 (28,1%)	49 (28,3%)
non	145 (83,3%)	149 (85,6%)	123 (71,9%)	124 (71,7%)
Temps entre le diagnostic de FPI et la randomisation (années)				
n	174	174	171	172
moyenne ± DS	1,3 ± 0,96	1,4 ± 1,12	1,2 ± 1,09	1,1 ± 0,99

➤ Résultats sur le critère principal de jugement

A 72 semaines, dans l'étude PIPF-004, la réduction de la CVFp a été de 8,0% dans le groupe pirféridone (n=174) et de 12,4% dans le groupe placebo (n=174), soit une différence de 4,4% (IC 95% [0,7 ; 9,1], p = 0,001).

Dans l'étude PIPF-006, aucune différence entre les groupes n'a été observée.

Dans l'analyse groupée des études PIPF-004 et PIPF-006, la réduction de la CVFp a été de 8,5% dans le groupe pirféridone (n=345) et de 11,0% dans le groupe placebo (n=347), soit une différence de 2,5% (IC non disponible, p = 0,005).

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires

- *Variation en valeur absolue de la CVFp en pourcentage de la valeur prédite par rapport à la valeur d'inclusion*

Dans l'étude PIPF-004, il a été observé :

- une amélioration légère à modérée de la CVFp chez 42 patients du groupe pirféridone (n=174) et 24 patients du groupe placebo (n=174), dont 2 améliorations modérées dans le groupe pirféridone et 0 dans le groupe placebo, p < 0,001 ;
- une aggravation légère à modérée de la CVFp chez 118 patients du groupe pirféridone (n=174) et 123 patients du groupe placebo (n=174), p < 0,001 ;

- une aggravation sévère de la CVFp chez 14 patients du groupe pirfénidone (n=174) et 27 patients du groupe placebo (n=174).
Dans l'étude PIPF-006, aucune différence entre les groupes n'a été observée sur ce critère.
- *Survie sans progression :*
Dans l'étude PIPF-004, le risque relatif 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-006, aucune différence entre les groupes n'a été observée sur ce critère.
- *Distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (6MWT)*
Dans l'étude PIPF-004, aucune différence n'a été observée.
Dans l'étude PIPF-006, il a été observé une diminution du périmètre de marche parcouru au test de 6 minutes de 45,1 m dans le groupe pirfénidone (n=171) et de 76,9 m dans le groupe placebo (n=173), soit une différence de 31,8 m (IC non disponible, p < 0,001).
- *Variation de la saturation en oxygène au cours du test de marche de 6 minutes, variation de la DLco, évaluation de la dyspnée, délai d'aggravation de la FPI :*
Aucune différence n'a été observée sur ces critères.

3.1.2 **Etude SP3**

Cette étude est décrite à titre informatif car elle a été incluse dans l'analyse groupée des essais réalisée par le laboratoire et la méta-analyse Cochrane décrites dans ce document mais elle pose le problème de la transposabilité des données du fait de sa réalisation au Japon et a des faiblesses méthodologiques (modification du critère de jugement, critères de sélection des patients non validés...).

Objectifs et méthodologie

Objectif principal : évaluer l'efficacité et la tolérance de la pirfénidone à la dose de 1 800 mg/jour (comparable à la dose de 2 403 mg/jour dans les populations Américaines et Européennes des études PIPF-004 et PIPF-006 sur une base de poids normalisé) chez des patients Japonais ayant une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Cette étude avait un objectif secondaire qui était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose réduite de pirfénidone (1 200 mg/jour) comparée à la dose 1 800 mg/jour et à un placebo chez des patients ayant une FPI. Cette faible dose (1 200 mg/jour) n'étant pas celle retenue par l'AMM, les résultats correspondants ne seront pas présentés.

Méthodologie : étude de phase III, randomisée en double aveugle, versus placebo réalisée chez 275 patients et d'une durée de 52 semaines. Pour être inclus dans l'étude, les patients (20 ans < âge < 75 ans) devaient avoir un diagnostic clinique et radiologique de FPI.

Critère principal de jugement : variation de la capacité vitale entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 52.

Principaux critères secondaires de jugement (évalués à la semaine 52) :

- la survie sans progression définie comme le temps jusqu'à la survenue d'un décès ou d'une réduction d'au moins 10% de la capacité vitale évaluée
- la variation de la SpO₂ lors du test de marche de 6 minutes par rapport à la valeur à l'inclusion.

Résultats d'efficacité

➤ Caractéristiques des patients inclus

Au total, 275 patients ont été randomisés : 110 dans le groupe pirfénidone 1 800 mg/jour, 109 dans le groupe placebo⁶. L'âge moyen des patients était de 65,4 ans dans le groupe pirfénidone 1 800 mg/jour et de 64,7 ans dans le groupe placebo. La capacité vitale moyenne des patients était de 2 401 ml dans le groupe pirfénidone 1 800 mg/jour et de 2 472 ml dans le groupe placebo.

➤ Résultat sur le critère principal de jugement

A la semaine 52, la capacité vitale a diminué de 90 ± 20 ml dans le groupe pirfénidone et de 160 ± 20 ml dans le groupe placebo (différence de 70 ml, $p=0,042$).

➤ Résultats sur les critères secondaires

Le risque relatif de progression ou de survenue d'un décès a été de 0,45 (IC 95%, [0,11 ; 0,79], $p = 0,028$).

Aucune différence n'a été observée en termes de variation de la SpO_2 lors du test de marche de 6 minutes.

3.1.3 Analyse groupée des études PIPF-004, PIPF-006 et SP3

Cette analyse groupée des résultats des études PIPF-004 et 006 et SP3, réalisée par le laboratoire avait pour objectif d'évaluer l'effet de la pirfénidone en termes de réduction de la CVFp ou de la CV en fonction des essais et en termes de survie sans progression.

Les critères de jugement étaient différents selon les études et aucun test d'hétérogénéité n'a été réalisé. Ses résultats sont donc à interpréter avec prudence.

Résultats présentés à titre informatif :

- variation de la CVFp ou de la CV : $RR = 0,24$ (IC 95%, [0,10 ; 0,37], $p = 0,0009$).

- survie sans progression : $RR = 0,71$ (IC 95%, [0,57 ; 0,89], $p = 0,0026$).

3.1.4 Méta-analyse Cochrane⁷

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité d'un traitement autre qu'une corticothérapie chez des adultes ayant une FPI.

Les 15 études incluses dans cette méta-analyse ont été des études randomisées comparant des substances actives non stéroïdiennes à un placebo ou à un corticoïde.

Les critères principaux de jugement étaient la survie globale et la survie sans progression.

Une recherche exhaustive des données a été réalisée. Les tests d'hétérogénéité n'ont pas été significatifs.

Parmi les traitements évalués, les auteurs se sont intéressés à l'interféron γ -1- β et à la pirfénidone, molécules pour lesquelles ils disposaient de plus d'un essai clinique⁸. Aucune différence n'a été observée entre l'interféron et un placebo en termes de survie globale.

Pour la pirfénidone, évaluée versus placebo, le risque relatif de survie sans progression a été de 0,70 (IC 95% [0,56 ; 0,88], $p = 0,002$).

Les auteurs de la méta-analyse ont considéré que pour les autres traitements (azathioprine, cyclophosphamide, colchicine, etanercept, imatinib), évalués dans un seul essai clinique, les données étaient insuffisantes pour tirer des conclusions quant à leur usage clinique et que d'autres essais seraient nécessaires.

⁶ 56 dans le groupe pirfénidone 1 200 mg/jour

⁷ Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8; (9) : CD003134

⁸ Quatre études ont concerné la pirfénidone et deux études ont concerné l'interféron γ -1- β .

3.2 Tolérance

3.2.1 Etudes PIPF-004 et PIPF-006

Des effets indésirables considérés comme liés au traitement ont été observés chez 314/345 patients du groupe pirfénidone 2 403 mg/jour et 240/347 patients du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : nausées (36,2% dans le groupe pirfénidone versus 17,3% dans le groupe placebo), diarrhée (28,7% versus 19,3%), dyspepsie (19,1% versus 7,5%) ; fatigue (30,1% versus 20,5%), maux de tête (18,8% versus 16,1%) et vertiges (18,3% versus 10,1%) ; infections des voies respiratoires hautes (30,7% versus 29,4%), anorexie (10,7% versus 3,7%) et perte d'appétit (8,7% versus 2,9%), troubles cutanés (44,1% versus 17,9%) dont réaction de photosensibilisation (12,2% versus 1,7%) et rash (32,2% versus 11,5%).

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 51 patients du groupe pirfénidone et 30 du groupe placebo.

Les causes les plus fréquentes de décès ont été la FPI et l'insuffisance respiratoire. Il a été observé 19 décès dans le groupe pirfénidone (dont 12 dus à la FPI) et 29 dans le groupe placebo (dont 25 dus à la FPI).

3.2.2 Etude SP3

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe pirfénidone 1 800 mg/jour en comparaison au groupe placebo ont été : des réactions de photosensibilisation (51,4% versus 22,4%), des rhinopharyngites (49,5% versus 65,4%), de l'anorexie (16,5% versus 2,8%) et de l'inconfort intestinal (14,7% versus 11,2%).

Les arrêts de traitement, principalement pour cause d'effets indésirables, ont concerné 42/110 patients dans le groupe pirfénidone 1 800 mg/jour et 36/109 patients du groupe placebo.

3.2.3 Etude RECAP (Etude PIPF-012)

Le laboratoire a fourni les résultats intermédiaires (disponibles à la date du 27 avril 2009) 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. Les données présentées par le laboratoire étaient à 106 semaines.

Les patients qui avaient reçu un placebo ou la pirfénidone dosée à 1 197 mg/jour dans l'étude PIPF-004 ont tous été traités par pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour dans cette étude.

Au total, 603 patients ont été inclus, âgés de 42 à 83 ans (âge médian 69 ans). Parmi ces patients, 261 ont été précédemment traités par pirfénidone 2 403 mg/jour, 274 ont précédemment reçu un placebo et 68 ont été précédemment traités par pirfénidone 1 197 mg/jour.

La durée moyenne de traitement dans cette étude à la date de soumission des données était de 29,4 semaines.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 243 patients (93,1%) précédemment traités par pirfénidone 2 403 mg/jour, 264 (96,4%) ayant précédemment reçu un placebo, et 66 (97,1%) précédemment traités par pirfénidone 1 197 mg/jour.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : nausées (21,2% des patients), infections des voies respiratoires supérieures (15,1%), diarrhée (14,6%), nasopharyngites (14,3%), maux de tête (11,4%), dyspepsie (10,8%), toux (10,6%),

fatigue (10,6%), bronchites (10,1%), vertiges (10,0%).

Ces événements indésirables ont été à l'origine d'arrêt de traitement pour 48 patients.

Des effets indésirables considérés comme liés au traitement par pirféridone, essentiellement des nausées, ont été rapportés chez 143 patients (54,8%) précédemment traités par pirféridone 2 403 mg/jour, 197 (71,9%) ayant précédemment reçu un placebo et 39 (57,4%) précédemment traités par pirféridone 1 197 mg/jour.

Ont été rapportés 25 décès, dont 23 dans les 28 jours après la dernière dose de pirféridone. Parmi ces 23 décès, 12 ont été considérés comme liés à la FPI.

3.2.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (cf RCP)

Fonction hépatique

Des augmentations des ALT et AST > 3 x la limite supérieure de la normale ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par ESBRIET. Un bilan de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement par ESBRIET, puis à des intervalles mensuels pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois au-delà de cette période.

Réaction de photosensibilisation et éruption cutanée

Une exposition directe aux rayons solaires (y compris les lampes solaires) doit être évitée ou minimisée pendant le traitement par ESBRIET. Il doit être recommandé aux patients d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire, de porter des vêtements qui les protègent de l'exposition au soleil et d'éviter de prendre d'autres médicaments connus pour provoquer une photosensibilisation. Il convient de bien informer les patients qu'ils doivent signaler les symptômes de réaction de photosensibilisation ou d'éruption cutanée à leur médecin. Les réactions de photosensibilisation graves sont peu fréquentes. Des ajustements de la dose ou une interruption temporaire du traitement peuvent s'avérer nécessaires en cas de réaction de photosensibilisation ou d'éruption cutanée modérées à sévères.

Vertiges

Des vertiges ont été rapportés chez des patients prenant ESBRIET. Les patients doivent par conséquent savoir comment ils réagissent à ce médicament avant d'entreprendre des activités exigeant une bonne vigilance mentale ou de la coordination (voir rubrique 4.7 du RCP). Dans les études cliniques, la majorité des patients qui ont ressenti des vertiges n'ont connu qu'un seul épisode et la plupart des événements se sont résorbés après une durée moyenne de 22 jours. Si les vertiges ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent, un ajustement de la dose voire une interruption d'ESBRIET peut se justifier.

Perte de poids

Une perte de poids, de l'ordre de 3 à 4 kg, a été mentionnée chez des patients traités par ESBRIET (voir rubrique 4.8 du RCP). Les médecins doivent surveiller le poids des patients et si nécessaire encourager une augmentation de l'apport calorique, si la perte de poids est considérée comme présentant une importance clinique.

3.2.5 Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Un PGR a été approuvé par l'EMA. Ce plan fait état principalement des mesures de suivi de certains événements indésirables au cours de la pharmacovigilance usuelle tels que les réactions de photosensibilité et rashes cutanés, les enzymes hépatiques, les vertiges, la perte de poids, les troubles gastro-intestinaux, la fatigue et certaines interactions médicamenteuses.

3.3 Conclusion

La pirféridone 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 pirféridone est indiquée dans le traitement de la FPI « légère à modéré ». 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 pirféridone, selon les paramètres de la fonction pulmonaire des patients inclus dans les études PIPF-004 et PIPF-006 et recommandés⁹, 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 pirféridone 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 pirféridone 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 pirféridone 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).

La pirféridone n'a pas été approuvée par la FDA qui n'a pas pris en compte l'étude SP-3 et qui a demandé au laboratoire la réalisation d'une troisième étude, ASCEND, de phase III, randomisée en double aveugle, toujours versus placebo, avec comme critère principal de jugement le même critère intermédiaire que celui des études PIPF-004 et PIPF-006 mais avec une définition plus précise des critères diagnostiques fonctionnels et d'une durée de 52 semaines. Les résultats de cette étude sont attendus pour mi-2013.

⁹ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011 Mar 15;183(6):788-824

3.4 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de la FPI a fait l'objet d'une recommandation récemment actualisée par l'ATS (American Thoracic Society), l'ERS (European Respiratory Society), la JRS (Japanese Respiratory Society) et la LATA (Latin American Thoracic Association)¹⁰.

Selon cette recommandation :

- En cas de suspicion de FPI, face aux signes cliniques (dyspnée, toux..), et en l'absence de causes connues (toxicité médicamenteuse, exposition environnementale, connectivites...), le diagnostic nécessite une tomodensitométrie à haute résolution montrant une pneumopathie interstitielle et doit être confirmé par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire RCP (composée notamment de pneumologues, radiologues, anatomopathologistes). C'est cette même RCP qui devra discuter de la prise en charge en fonction du stade d'évolution de la FPI.
- L'acétylcystéine (utilisation hors AMM), ayant montré un ralentissement de la détérioration de la capacité vitale avec un faible niveau de preuve, peut être administrée à certains patients. Ne sont pas recommandés (absence d'étude de méthodologie acceptable, absence de démonstration sur des critères de jugement fonctionnels) : corticoïdes en monothérapie, colchicine, ciclosporine A, interféron γ 1b, bosentan, étanercept, association corticoïde/immunomodulateur et la trithérapie acétylcystéine/prednisone/azathioprine¹¹.
- 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 mortalité¹²), le traitement doit être réévalué. Chez les patients s'aggravant et atteignant des stades sévères, l'oxygénothérapie et la transplantation pulmonaire sont les traitements recommandés.

Place d'ESBRIET dans la stratégie thérapeutique

ESBRIET est le premier traitement ayant une AMM dans l'indication FPI légère à modérée. L'effet observé avec ESBRIET sur le déclin de la fonction pulmonaire chez les patients avec des critères fonctionnels précis (CVF \geq 50% et DLCo \geq 35%) est faible. Ce traitement est donc à réserver à cette population précise de patients atteints de FPI.

¹⁰ Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824

¹¹ Cette trithérapie a fait l'objet récemment d'un message d'alerte.

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>

¹² 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

4.1 Service médical rendu

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la forme clinique la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques, représentant environ 60 % des cas. La FPI 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 ans⁸, et une survie à 10 ans de l'ordre de 10%.

La quantité d'effet de la pirféridone est faible et ne concerne que la préservation de la fonction respiratoire chez des patients aux critères diagnostiques fonctionnels précis. Les principaux effets indésirables (gastro-intestinaux, cutanés, du métabolisme et de la nutrition) doivent être surveillés. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est donc faible.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et il s'agit d'un traitement destiné aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et avec une CVF $\geq 50\%$ et une DLCo $\geq 35\%$.

Il n'y a pas d'autre traitement ayant une AMM dans le traitement de la FPI.

Intérêt de santé publique :

La fibrose pulmonaire idiopathique est une pathologie entrant dans le champ des maladies rares (sa prévalence est estimée à 16,7/100 000 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 fardeau représenté par cette pathologie 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 pirféridone (ESBRIET) sur la morbidité est faible. Son impact sur la mortalité n'est pas clairement démontré. ESBRIET n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients traités 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 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'intérêt de santé publique pour la spécialité ESBRIET.

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 $\geq 35\%$.

4.2 Amélioration du service médical rendu

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 $\geq 50\%$ et une DLCo $\geq 35\%$.

4.3 Population cible

Le rapport ORPHANET¹³ publié en mai 2011 indique que la prévalence de la fibrose pulmonaire idiopathique est de 16,7 cas pour 100 000 habitants, soit une population correspondant à 11 000 patients en France.

Il n'y a pas de donnée épidémiologique ni de référence bibliographique 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), 70% des patients avaient une CVF \geq 50% et une DLCo \geq 35% de la valeur prédite.

Aussi, la population cible d'ESBRIET, telle que retenue par la Commission (CVF \geq 50% et DLCo \geq 35%) serait au maximum de 7 700 patients en France.

4.4 Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics aux posologies de l'AMM et chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique avec un diagnostic clinique et radiologique confirmé de FPI et avec les critères diagnostiques fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLCo \geq 35%.

Chaque diagnostic et prise en charge de fibrose pulmonaire idiopathique doit faire l'objet d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

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.

4.4.1. Conditionnements :

Le conditionnement en boîte de 63 gélules est adapté aux conditions de prescription pour la phase d'instauration de 14 jours.

Le conditionnement en boîte de 252 gélules est adapté aux conditions de prescription après la période d'instauration.

4.4.2. Taux de remboursement : 15%

4.4.3. La Commission recommande pour cette spécialité le statut de médicament d'exception

¹³ Orphanet report series. Rare disease collection. May 2011 – Number 1. Disponible sur http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.