

**SYNTÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

## **ESBRIET (pirfénidone), immunosuppresseur**

### **Progrès thérapeutique mineur dans la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée**

#### **L'essentiel**

- ▶ ESBRIET a l'AMM chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée.
- ▶ ESBRIET est réservé aux patients ayant un diagnostic confirmé de FPI et dont la capacité vitale forcée (CVF) est  $\geq 50\%$  et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCo)  $\geq 35\%$ .
- ▶ La quantité d'effet sur la préservation de la fonction respiratoire est faible, de signification clinique discutable et hétérogène d'une étude à l'autre. Il n'a pas été montré de réduction du délai d'aggravation ni de la mortalité.
- ▶ La nécessité de trois prises quotidiennes et la survenue de troubles gastro-intestinaux pourraient limiter l'observance.

#### **Stratégie thérapeutique**

- En cas de suspicion de FPI (dyspnée, toux...) et en l'absence de cause connue (médicamenteuse, environnementale, connectivite...), le diagnostic nécessite une tomodensitométrie à haute résolution montrant une pneumopathie interstitielle. Il doit être confirmé dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (pneumologue, radiologue et anatomo-pathologiste) au sein de laquelle est également discutée la prise en charge.
- Il n'existe pas, en dehors de la pirfénidone, de traitement spécifique de la FPI validé par une AMM. En l'absence d'étude de méthodologie acceptable ou de démonstration d'efficacité sur des critères fonctionnels, les corticoïdes en mono-thérapie ou associés à un immunomodulateur, à la colchicine, à la ciclosporine A, à l'interféron  $\gamma 1b$ , au bosentan ou à l'étanercept ne sont pas recommandés.
- 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 mortalité), le traitement doit être réévalué. Chez les patients s'aggravant et atteignant des stades sévères, l'oxygénothérapie, les anticoagulants et la transplantation pulmonaire sont les traitements recommandés.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

ESBRIET est le seul traitement ayant l'AMM dans la FPI légère à modérée. Il n'a été étudié que chez des patients ayant une FPI avec CVF  $\geq 50\%$  et DLCo  $\geq 35\%$ . Ce traitement est donc à réserver à cette population de patients, mais son effet chez ces patients est faible.

Un bilan hépatique doit être réalisé préalablement avant l'instauration du traitement, puis tous les mois pendant les six premiers mois et tous les trois mois au delà.

## Données cliniques

La pирfénidone à la dose de 2 403 mg/jour a été évaluée principalement dans deux études randomisées en double aveugle, *versus* placebo, chez un total de 779 patients ayant une FPI. Les caractéristiques des patients de ces deux études ont été comparables.

- A 72 semaines, la différence absolue entre le groupe pирfénidone et le groupe placebo sur la capacité vitale forcée (en % de la valeur prédictive), critère principal de jugement, a été de 4,4 % (IC 95 % [0,7 ; 9,1],  $p = 0,001$ ) dans une étude. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes dans l'autre étude. Dans l'analyse groupée de ces deux études prévue au protocole, cette différence a été de 2,5 % (IC non disponible,  $p = 0,005$ ).

Le délai d'aggravation de la FPI n'a pas été différent entre pирfénidone et placebo dans ces deux études. La survie sans progression n'a pas été différente entre pирfénidone et placebo dans une étude tandis que le risque de progression ou de survenue d'un décès a été plus faible avec la pирfénidone (0,64 ; IC 95 %, [0,44 ; 0,95]) dans l'autre étude.

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.

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

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ESBRIET est faible et limité aux patients ayant une FPI confirmée cliniquement et radiologiquement et dont la CVF est  $\geq 50\%$  et le DLCo  $\geq 35\%$ .
- ESBRIET apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) chez les patients évalués dans les essais, c'est-à-dire ceux définis ci-dessus.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

