

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

OFEV 100 mg, capsules molles

Boîte de 60 (CIP : 3400930006023)

OFEV 150 mg, capsules molles

Boîte de 60 (CIP : 3400930006047)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	nintédanib
Code ATC (2013)	L01XE31 (Autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. »

SMR	Modéré.
ASMR	Compte tenu de l'efficacité du nintédanib, 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 OFEV apporte, comme ESBRIET, 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 dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.
Place dans la stratégie thérapeutique	OFEV peut être utilisé en alternative à la pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 16 janvier 2015 (Rapporteur : Irlande) Six ATU nominatives octroyées depuis le 27 octobre 2014 et ATU de cohorte depuis le 3 décembre 2014 Engagement dans le cadre de l'AMM : Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date de désignation : 26 avril 2013) Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée à certains spécialistes (Pneumologues) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classement ATC	2015	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres agents antinéoplasiques
	L01XE	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
	L01XE31	nintédanib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités OFEV sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de la fibrose pulmonaire idiopathique, de la forme légère à la forme sévère. Son principe actif, le nintédanib, est un inhibiteur de tyrosine kinase.

OFEV est un médicament orphelin qui a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 27 octobre 2014 et d'une ATU de cohorte depuis le 3 décembre 2014 (72 patients demandes d'accès au 12 avril 2015), dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la pirfénidone (voir rubrique 04. Besoin thérapeutique).

Le nintédanib a fait l'objet d'un développement dans une autre indication, à savoir le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, sous le nom de spécialité VARGATEF, en cours d'évaluation par la Commission.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). »

03.2 Posologie

« Le traitement par Ofev doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Posologie

La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.

La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.

La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.

Adaptation posologique

En cas d'effets indésirables, en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté.

En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) $> 3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est *a priori* nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables.

Insuffisance rénale

Lors d'une administration unique, moins de 1 % de la quantité de nintédanib est excrétée par les reins. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). D'après les données cliniques, aucune adaptation de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, le traitement par Ofev n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être ni mâchées ni écrasées. »

04 BESOIN THÉRAPEUTIQUE¹

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.

¹ 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.

Prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique. Les traitements actuellement disponibles ont pour objectif de ralentir la progression de la maladie.

Selon les dernières recommandations françaises¹, la pirféridone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients ayant les critères respiratoires fonctionnels suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 35 %. Suite à la publication des résultats de l'étude ASCEND et selon l'avis de la Commission de la transparence d'ESBRIET du 18 février 2015, la population cible de la pirféridone a été élargie aux patients ayant une DLco \geq 30 %. 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.

La N-acétylcystéine peut être envisagée chez les patients non éligibles à un traitement par pirféridone et après avoir proposé de participer à un essai thérapeutique ; elle n'a toutefois pas l'AMM dans cette indication et n'a pas démontré d'efficacité en monothérapie².

Il convient de rappeler que la trithérapie prednisone-azathioprine-N-acétylcystéine³, 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'étanercept ne sont plus recommandés.

La corticothérapie ou le cyclophosphamide intraveineux 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 mortalité⁴), 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.

² F J. Martinez, J A. de Andrade, K J. Anstrom et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2093-101.

³ 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>

⁴ 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

OFEV est indiqué dans tous les grades de sévérité de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), de la forme légère à sévère. Dans le traitement de la FPI légère à modérée, seule la pirfénidone (ESBRIET) a l'AMM. En dehors d'OFEV, aucun médicament n'a l'AMM dans le traitement de la FPI sévère.

Spécialité DCI (Laboratoire)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR	Prise en charge
ESBRIET Pirfénidone (Roche depuis le 01/01/2015, anciennement InterMune)	Traitement de la FPI légère à modérée chez l'adulte	18 fév. 2015 (Rééval.)	Modéré	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 FPI, qui ne consomment pas de tabac et avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVF \geq 50% et DLco \geq 30 %.	Oui

► Conclusion

Dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée, ESBRIET est le comparateur pertinent. Il n'existe pas de comparateur dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique sévère.

06 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PAYS	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Indications	OUI/NON Date	Populations
Etats-Unis	15 oct. 2014	Traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique	Oui 15 octobre 2014	AMM
Australie				Evaluation en cours
Italie				Evaluation en cours
Pays-Bas				Evaluation en cours

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités OFEV s'appuie sur les données d'efficacité et de tolérance de :

- deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo (études INPULSIS 1 et INPULSIS 2), complétées par une étude de suivi ayant inclus les patients de ces deux études,
- de deux études de phase II versus placebo, les études TOMORROW 1 et TOMORROW 2, également complétées par leurs études de suivi respectives.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes INPULSIS 1 (1199.32) et INPULSIS 2 (1199.34)

Les études INPULSIS 1⁵ et 2⁶ sont deux études de schéma identique, randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, dont l'objectif principal était d'évaluer la réduction du taux de déclin de la fonction pulmonaire du nintédanib sur 52 semaines chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Méthode

La méthodologie de ces études est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1. Méthodologie des études INPULSIS 1 et 2

	Etude INPULSIS 1	Etude INPULSIS 2
Dates et lieux	98 centres dans 13 pays (Etats-Unis, Allemagne, France, Grande-Bretagne, Irlande, Belgique, Italie, République Tchèque, Inde, Chine, Japon, Australie, Israël) Mai 2011 à octobre 2013	107 centres dans 17 pays (Etats-Unis, Canada, Mexique, Chili, Allemagne, France, Espagne, Portugal, Grèce, Pays-Bas, Finlande, Turquie, Russie, Inde, Chine, Corée du Sud, Japon) Mai 2011 à octobre 2013
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge \geq 40 ans- diagnostic radiologique ou sur biopsie de FPI établi dans les 5 années précédant l'inclusion, avec TDM thoracique disponible dans les 12 derniers mois- CVF prédite \geq 50 % de la valeur théorique à l'inclusion- - DL_{co} prédite [30%; 79%] de la valeur théorique à l'inclusion	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- traitement par N-acétylcystéine, prednisone à une dose supérieure à 15 mg/j ou équivalent dans les 2 semaines précédentes- traitement par pirféridone, azathioprine, cyclophosphamide, ou cyclosporine A dans les 8 semaines précédentes- transplantation pulmonaire susceptible d'être réalisée pendant l'essai- obstruction des voies respiratoires avec FEV1/CVF $<$ 0,7- antécédents cardiaques : infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents ou angor instable dans le mois précédent- risque de saignement : prédisposition génétique ou traitement anticoagulant ou antiplaquettaire curatifs, antécédents d'hémorragie du SNC ou gastro-intestinal, d'hémoptysies, de chirurgie majeure, dans les 3 mois précédents, ou paramètres de coagulation augmentés.- risque de thrombose : prédisposition génétique, antécédents d'événement thrombotique dans les 12 mois précédents- espérance de vie estimée inférieure à 2,5 ans	

⁵ Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, and al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014 29;370:2071-82.

⁶ Richeldi et al. Design of the INPULSISTM trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiratory Medicine 2014); 108: 1023-30.

	Etude INPULSIS 1	Etude INPULSIS 2
Traitements administrés	<p>Les patients étaient randomisés en deux groupes de traitement selon un schéma de randomisation 3:2, non stratifiée:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nintédanib : 1 capsule 2 fois par jour de 150 mg ; une réduction de dose à 100 mg 2 fois par jour ou une interruption temporaire de traitement était autorisée en cas d'événement indésirable. - placebo <p>Les patients étaient traités pendant 52 semaines. Tout traitement par corticoïdes oraux (y compris prednisone < 15 mg/j stabilisé 8 semaines avant l'inclusion pouvait être poursuivi).</p> <p>En cas d'exacerbation aigue ou de détérioration au-delà de 6 mois (déclin d'au moins 10 % de la CVFp ou 15 % de la DLco), les traitements usuels sauf la pirfédonone pouvaient être employés).</p>	
Critère de jugement principal	Taux de déclin de la CVF ⁷ à 52 semaines.	
Critères de jugement secondaires	<p>Soumis à une analyse statistique hiérarchisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation du score SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire)⁸ à 52 semaines - risque de survenue de la première exacerbation aigüe de FPI, définie comme l'aggravation inexplicquée de la dyspnée en moins de 30 jours ou l'apparition de nouvelles infiltrations pulmonaires, en l'absence d'infections ou d'autres causes. <p>Non soumis à une analyse statistique hiérarchisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - survie globale - déclin de la CVF prédite à 52 semaines (variation absolue) - pourcentage de répondeurs défini par un déclin de la CFVp absolu de moins de 5 % à 52 semaines 	
Nombre de sujets nécessaires	Le NSN a été estimé à 194 pour le groupe placebo et 291 pour le groupe nintédanib pour démontrer une différence de 100 mL de CVF à 52 semaines (écart-type 300 mL), avec un risque de 2,5 %, une puissance d'au moins 90 %, et en estimant un pourcentage de patients non évaluables à 2 %.	
Plan d'analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - analyse du critère de jugement principal (CJP) chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, avec un modèle de régression à coefficient aléatoire, incluant toutes les données entre l'inclusion et la 52^{ème} semaine, ajusté sur le sexe, l'âge et la taille. Pas d'imputation des données manquantes. - analyse des critères de jugement secondaires (CJS) : modèles à effets mixtes pour mesures répétées pour la variation du SGRQ et modèle de Cox pour le délai de survenue d'une exacerbation aigue. - analyses hiérarchisées : si la différence entre les groupes pour le CJP était significative au seuil de 2,5 %, alors l'analyse du score SGRQ était réalisée. Si une différence était retrouvée pour l'analyse du score SGRQ au seuil de 2,5 %, l'analyse du 2^{ème} CJS (délai de survenue d'une exacerbation aigue) était réalisée. - analyse groupée des données de mortalité prévue pour ces deux études, (ainsi que des événements indésirables). 	

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 Echelle spécifique pour mesurer l'impact sur la santé globale, et la vie quotidienne, chez les patients atteints de maladie obstructive des voies aériennes, composée de cinquante items évaluant trois aspects : les symptômes, la limitation des activités, et l'impact psycho-social. Le score va de 0 à 100, les plus hauts scores correspondant à un impact et des limitations majeures.

Résultats

Exposition au traitement

Dans l'étude INPULSIS 1, 515 patients ont été randomisés, dont 513 traités, soit 309 dans le groupe nintédanib 300 mg et 204 dans le groupe placebo, correspondant à la population en intention-de-traiter. La dose de nintédanib a été réduite à 200 mg/jour sur une durée moyenne de 4,3 mois ($\pm 3,3$) pour 26,5 % des patients en raison d'événements indésirables. Le pourcentage d'arrêt du traitement a été de 25,2 % dans le groupe nintédanib et de 17,6 % dans le groupe placebo ; principalement en lien avec un événement indésirable (21,0 % et 11,8 % respectivement) dont l'aggravation inattendue de la maladie (2,9 % et 4,4 % respectivement).

Dans l'étude INPULSIS 2, 551 patients ont été randomisés dont 548 ont été traités, soit 329 dans le groupe nintédanib et 219 dans le groupe placebo (population ITT). La dose de nintédanib a été réduite à 200 mg/jour sur une durée moyenne de 4,8 mois ($\pm 3,4$) pour 29,2 % des patients en raison d'événements indésirables. Le pourcentage d'arrêt du traitement a été de 23,7 % dans le groupe nintédanib et de 20,1 % dans le groupe placebo ; également en lien avec un événement indésirable (18,8 % et 16,0 % respectivement) dont l'aggravation inattendue de la maladie (3,0 % et 8,2 % respectivement).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires entre les groupes de traitement et entre les deux études, hormis pour l'âge. Les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans (± 8) dans les deux groupes ; le groupe placebo était toutefois composé de plus de patients âgés entre 65 et 75 ans que le groupe nintédanib (50 et 52 % dans les études INPULSIS 1 et 2 pour les groupes placebo, versus 42 % et 40 % respectivement pour les groupes nintédanib). La majorité des patients inclus étaient des hommes (79 %).

Le diagnostic de fibrose pulmonaire idiopathique avait été posé depuis 1,6 an en moyenne ($\pm 1,3$). Environ 39 % des patients avaient un emphysème centro-lobulaire. Le pourcentage de fumeurs actuels était d'environ 4 %, et d'anciens fumeurs de 67 à 68 %. Les caractéristiques de la maladie sont décrites par étude dans le tableau 2. Il est à noter que les patients de l'étude INPULSIS 2 ont une CVF à l'inclusion plus faible que les patients de l'étude INPULSIS 1.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion chez les patients inclus dans les études INPULSIS 1 et 2 (population ITT).

	Etude INPULSIS 1		Etude INPULSIS 2	
	Placebo N=204	Nintédanib N=309	Placebo N=219	Nintédanib N=329
CVF (mL), moyenne (écart-type)	2844,5 (820,1)	2756,8 (735,1)	2619,0 (787,3)	2672,8 (776,0)
CVFp (%), moyenne (écart-type)	80,5 (17,3)	79,5 (17,0)	78,1 (19,0)	80,0 (18,1)
Score total SGRQ, moyenne (écart-type)	39,8 (18,5)	39,6 (17,6)	39,4 (18,7)	39,5 (20,5)
DLco (%), moyenne (écart-type)	3,96 (1,11)	3,96 (1,20)	3,75 (1,32)	3,77 (1,23)
Utilisation d'oxygène, n (%)	16 (7,8)	28 (9,1)	19 (8,7)	29 (8,8)

Efficacité sur le critère de jugement principal

En termes de critère de jugement principal, les deux études ont montré la supériorité du nintédanib par rapport au placebo avec :

- une différence de 125 mL (IC 95 % [78;173]) de déclin de la CVF annuel entre les groupes en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 1 ($p < 0,0001$),
- une différence de 94 mL (IC 95 % [45;143]) en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 2 ($p = 0,0002$).

Les résultats sont présentés dans le tableau 3 ci-après.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

En ce qui concerne les deux critères de jugement secondaires pour lesquels une analyse hiérarchisée a été réalisée, seule l'étude INPULSIS 2 a montré une différence significative entre les groupes, en faveur du nintédanib. En effet, dans cette étude, le risque de survenue de la première exacerbation aigüe était significativement moins élevée pour le nintédanib par rapport au placebo (HR=0,38 ; IC 95 % [0,19;0,77] ; une différence significative pour le score total SGRQ de -2,7 points a été retrouvée en faveur du nintédanib. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes sur ces deux critères dans l'étude INPULSIS 1 (tableau 3).

En ce qui concerne les autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés, les résultats ont été les suivants dans les études INPULSIS 1 et 2 à 52 semaines :

- la variation absolue de CVFp a été de -6,0 à -6,1 % ($\pm 0,5$) dans le groupe placebo et de -2,8 % à -3,1 % ($\pm 0,4$) dans le groupe nintédanib,
- le pourcentage de patients répondeurs (défini par un déclin de la CFVp absolu de moins de 5 %) a été de 38 à 39 % dans le groupe placebo et de 52 à 53 % dans le groupe nintédanib.

L'analyse de la mortalité à 52 semaines a mis en évidence 13 décès toutes causes (6,4 %) dans le groupe placebo et 13 (4,2 %) dans le groupe nintédanib dans l'étude INPULSIS 1 ; dans l'étude INPULSIS 2, 20 décès ont été rapportés (9,1 %) dans le groupe placebo et 22 (6,7 %) dans le groupe nintédanib. L'analyse de la mortalité sur données groupées n'a pas retrouvé de différence significative entre les groupes (HR=0,70 ; IC95% : [0,43;1,1]).

Tableau 3. Résultats des études INPULSIS 1 et 2 sur le critère de jugement principal à 52 semaines (population ITT).

	Etude INPULSIS 1			Etude INPULSIS 2		
	Placebo N=204	Nintédanib N=309	Différence* IC 95 % p-value	Placebo N=219	Nintédanib N=329	Différence* IC 95 % p-value
Critère de jugement principal à 52 semaines						
Déclin de la CVF (mL), moyenne (écart-type)	-239,9 (18,7)	-114,7 (15,3)	125,3 (24,2) [77,7;172,8] p<0,0001	-207,3 (19,3)	-113,6 (15,7)	93,7 (24,9) [44,8;142,7] p=0,0002
Critères de jugement secondaires à 52 semaines						
Variation du score SGRQ, moyenne (écart-type)	4,39 (0,96)	4,34 (0,80)	-0,05 (1,25) [-2,5;2,4] p=0,97	5,48 (0,89)	2,80 (0,73)	-2,69 (1,15) [-4,95;-0,43] p=0,02
Survenue de la 1^{ère} exacerbation aigüe, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	HR = 1,15 [0,54;2,42] p=0,67	21 (9,6)	12 (3,6)	HR = 0,38 [0,19;0,77] p=0,005

*Différence moyenne (écart-type), Intervalle de confiance de la différence à 95 %, p-value

7.1.2 Etude TOMORROW 1 (1199.30)

Méthode

L'étude TOMORROW 1⁹ est une étude de phase II randomisée multicentrique et en double aveugle et comparative réalisée entre septembre 2007 et juin 2010.

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité du nintédanib à quatre posologies différentes (50 mg/j, 100 mg/j, 200 mg/j ou 300 mg/j en deux prises) par rapport au placebo à 52 semaines chez des patients adultes atteints de fibrose pulmonaire idiopathique. Les critères d'inclusion ainsi que les critères de jugement principal et secondaires étaient similaires à ceux retrouvés dans les études INPULSIS.

Le schéma de l'étude prévoyait une augmentation graduelle de la dose avec l'ouverture progressive de nouveaux bras de traitement par nintédanib, à des posologies croissantes.

⁹ Richeldi L, Costabel U, Selman M, and al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011 ;365:1079-87.

Seuls les résultats concernant la posologie de 150 mg 2 fois par jour (recommandée dans l'AMM) et de 100 mg 2 fois par jour sont présentés dans cet avis.

Le nombre de patients nécessaires pour détecter une différence de 100 mL dans le déclin annuel de CVF (écart-type 200 mL) entre les bras nintédanib et placebo avec une puissance supérieure ou égale à 80 % a été estimé à 80 par bras. Sur le plan de l'analyse statistique, les analyses n'étaient pas hiérarchisées.

Résultats

Au total, 432 patients ont été randomisés et traités dont 85 dans le groupe nintédanib 300 mg, 86 dans le groupe nintédanib 200 mg et 85 dans le groupe placebo. Le pourcentage d'arrêt de l'étude a été de 28,2 % dans le groupe placebo et de 16,3 % et 37,6 % dans les groupes nintédanib 200 mg et 300 mg respectivement, principalement en lien avec des événements indésirables.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient homogènes entre les cinq groupes de traitement. Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (74,8%), anciens fumeurs ou fumeurs actifs (67,1%) dont la moyenne d'âge était de 65,1 ans ($\pm 8,6$). Le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était de 1,2 an ($\pm 1,3$).

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques de la maladie à l'inclusion chez les patients inclus dans l'étude TOMORROW 1 (population ITT).

	Placebo N=85	Nintédanib 200 mg N=86	Nintédanib 300 mg N=85
CVF (L), moyenne (écart-type)	2,8 (0,8)	2,9 (0,8)	2,7 (0,8)
CVFp (%), moyenne (écart-type)	81,7 (17,6)	85,5 (19,2)	79,1 (18,5)
Score total SGRQ, moyenne (écart-type)	41,2 (17,9)	43,7 (16,6)	40,1 (18,3)
DLco (%), moyenne (écart-type)	3,8 (1,1)	3,7 (1,2)	3,7 (1,0)

En termes de critère de jugement principal, la supériorité du nintédanib a été démontrée par rapport au placebo uniquement pour la dose de 300 mg/jour, avec une différence de 131 mL (IC 95 % [27;235]) de déclin de la CVF annuel entre les deux groupes ($p=0,01$) ; la différence a été de 28 mL (IC 95 % [-71;128]) pour le nintédanib 200 mg ($p=0,57$). Les intervalles de confiance de ces valeurs étant larges, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

Les résultats concernant les critères de jugement secondaires ont été les suivants :

- une exacerbation aigüe est survenue chez 2 patients (2,3 %) du groupe nintédanib 300 mg et 12 patients (13,8 %) du groupe placebo (HR : 0,16 ; IC 95 % [0,04;0,71] ; $p=0,02$) ; 6 patients ont eu une exacerbation aigüe dans le groupe nintédanib 200 mg ;
- le score SGRQ a diminué de -0,7 points dans le groupe nintédanib 300 mg, a augmenté d'1,5 points pour la dose de 200 mg, et de 5,5 points pour le placebo ;
- le nombre de décès a été de 9 dans le groupe placebo (10,3 %), 7 dans le groupe nintédanib 300 mg (8,1 %) et 4 dans le groupe nintédanib 200 mg (4,7 %).

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

Etude INPULSIS 1 et 2 : données groupées

Au total, 1 061 patients ont été inclus et traités dans les études INPULSIS 1 et 2 dont 638 sous nintédanib 300 mg et 423 sous placebo. La durée d'exposition au traitement a été de 10 mois en moyenne pour les deux groupes. Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 95,5 % sous nintédanib et de 89,6 % sous placebo. Il s'agissait principalement d'événements indésirables d'ordre gastro-intestinal (76,5 % versus 39,7 %), infectieux (56,3 % versus 53,9 %) et respiratoire (39,8 % versus 41,8 %). Les événements indésirables ont été sévères pour 23,4 % des patients des groupes placebo et 27,3 % des patients des groupes nintédanib.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable lié au traitement a été de 71,3 % pour le nintédanib et de 28,4 % pour le placebo ; les plus fréquents ont été d'ordre gastro-intestinal et hépatique, plus souvent retrouvés dans les groupes nintédanib que dans les groupes placebo (Tableau 5).

Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves a été d'environ 30 % dans les deux groupes. Parmi les plus fréquents, se trouvaient l'aggravation de la FPI (environ 9,2 % sous placebo, versus 6,6 % sous nintédanib), et une pneumonie (3,8 % et 3,6 %).

Un arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été observé pour 13 % des patients sous placebo et 19,3 % des patients sous nintédanib.

Au total, 68 patients ont eu un événement indésirable ayant entraîné le décès (5,8 % sous nintédanib versus 7,3 % sous placebo), dont le plus fréquent était l'aggravation de la maladie progressive ou bien sous forme d'exacerbations aiguës (2,8 % versus 3,8 % respectivement).

Tableau 5. Evénements indésirables liés au traitement rapportés dans les études INPULSIS 1 et 2 (population ITT).

	Etude INPULSIS 1		Etude INPULSIS 2		Données groupées	
	Placebo N=204	Nintédanib N=309	Placebo N=219	Nintédanib N=329	Placebo N=423	Nintédanib N=638
Diarrhée	25 (12,3)	165 (53,4)	21 (9,6)	176 (53,5)	46 (10,9)	341 (53,4)
Nausée	9 (4,4)	55 (17,8)	10 (4,6)	67 (20,4)	19 (4,5)	122 (19,1)
Vomissement	2 (1,0)	21 (6,8)	3 (1,4)	24 (7,3)	5 (1,2)	45 (7,1)
Douleurs abdominales	0	17 (5,5)	5 (2,3)	23 (7,0)	5 (1,2)	40 (6,3)
Perte d'appétit	7 (3,4)	25 (8,1)	6 (2,7)	29 (8,8)	13 (3,1)	54 (8,5)
Perte de poids	5 (2,5)	15 (4,9)	0	21 (6,4)	5 (1,2)	36 (5,6)
Augmentation ALAT	1 (0,5)	12 (3,9)	0	4 (1,2)	1 (0,2)	16 (2,5)
Augmentation ASAT	1 (0,5)	8 (2,6)	0	5 (1,5)	1 (0,2)	13 (2,0)
Augmentation Gamma-GT	2 (1,0)	10 (3,2)	2 (0,9)	7 (2,1)	4 (0,9)	17 (2,7)

Etude de suivi 1199.33

Parmi les patients ayant terminé les études INPULSIS 1 et 2, 679 patients ont été inclus dans l'étude de suivi 1199.33 en ouvert (334 provenant de l'étude INPULSIS 1 et 345 de l'étude INPULSIS 2). Cette étude a débuté en juillet 2012 et avait pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme du nintédanib.

Les résultats de tolérance proviennent d'une analyse intermédiaire réalisée sur les données disponible jusqu'en septembre 2013 sur 628 patients traités par nintédanib 150 mg 2 fois par jour et 51 à posologie réduite (100 mg 2 fois par jour). La durée d'exposition médiane était

de 6,2 mois allant de 1 jour à 14,5 mois. Sur les 628 patients traités à la dose de 150 mg 2 fois par jour, 81 sont passés à une posologie réduite.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été de 79,2 % ; l'événement indésirable était lié au traitement pour 48,5 % des patients. Le pourcentage de patients avec événement indésirable grave a été de 17,8 %. Pour 7,4 % des patients, l'événement indésirable a mené à un arrêt de traitement.

Le profil de tolérance est similaire à celui retrouvé dans les études INPULSIS.

Vingt-cinq patients sont décédés (3,7 %) suite à un événement indésirable qui était dans la majorité des cas l'aggravation de la maladie.

Etude TOMORROW 1

Au total, 428 patients ont reçu au moins une des quatre doses de nintédanib (50, 100, 200 ou 300 mg/j) ou du placebo. La durée d'exposition moyenne a été de 10,6 mois sous placebo et de 9,5 mois sous nintédanib 300 mg.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable a été de 94,1 % sous nintédanib 300 mg et de 90,6 % sous placebo. L'incidence des événements indésirables variait avec la dose de nintédanib, entre 90,6 % et 95,3 %. Il s'agissait principalement d'événements indésirables d'ordre gastro-intestinal (74,1 % versus 31,8 %), infectieux (incidence comparable et globale de 58,6 %) et respiratoire (31,8 % versus 49,4 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable lié au traitement a été de 64,7 % pour le nintédanib 300 mg et de 29,4 % pour le placebo.

Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves a été de 27,1 % dans le groupe nintédanib 300 mg et de 30,6 % dans le groupe placebo. Parmi les plus fréquents, se trouvaient les troubles cardiaques (8,2 % sous placebo, versus 1,2 % sous nintédanib), et les infections (12,9 % et 7,1 %).

Un arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été observé pour 25,9 % des patients sous placebo et 30,6 % des patients sous nintédanib 300 mg.

Au total, 32 patients ont eu un événement indésirable ayant entraîné le décès, dont 12 sous placebo (14,1 %) et 1 sous nintédanib 300 mg (1,2 %), le plus fréquemment en lien avec l'aggravation de la maladie.

Parmi les patients ayant terminé l'étude TOMORROW, 198 ont été inclus dans une étude de suivi et ont été exposés au nintédanib sur une durée médiane de 27,2 mois. Le profil de tolérance a été similaire à celui retrouvé dans les études INPULSIS 1 et 2, et TOMORROW 1. Quarante-et-un patients ont eu un événement indésirable ayant entraîné le décès (20,7 %), lié principalement à la progression de la maladie.

Etude TOMORROW 2

L'étude TOMORROW 2 est une étude de phase IIa, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo, ayant inclus 50 patients au Japon dans l'objectif d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nintédanib par rapport au placebo. Les patients ont été randomisés en quatre groupes, soit 12 patients dans le groupe placebo, 24 dans le groupe nintédanib 300 mg/j, et 6 et 8 patients dans les groupes nintédanib 100 et 200 mg/j. En termes de tolérance, aucun nouveau signal n'a été retrouvé par rapport aux études de phase III menées, après 28 jours de traitement par nintédanib 300 mg.

7.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés dans les essais INPULSIS 1 et 2, ont été décrits dans le RCP selon leur fréquence :

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : perte de poids, baisse d'appétit, vomissements, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), ou de la gamma glutamyltransférase (Gamma-GT);

- Peu fréquent : ($\geq 1/\text{‰}$, $< 1\%$) : hypertension artérielle, hyperbilirubinémie, augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines.

« Diarrhée

La survenue d'une diarrhée a été rapportée chez 62,4 % des patients traités par nintédanib. L'événement a été considéré d'intensité sévère chez 3,3 % des patients traités par nintédanib. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. La diarrhée a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,4 % des patients ; pour les autres un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement.

Augmentation des enzymes hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 13,6 % des patients traités par nintédanib. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique. »

07.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription des spécialités OFEV s'appuie sur les données d'efficacité et de tolérance de deux études de phase III versus placebo (études INPULSIS 1 et 2), et de deux études de phase II versus placebo (études TOMORROW 1 et 2), chacune ayant été complétée d'une étude de suivi.

Les deux études de phase III, INPULSIS 1 et 2, ont inclus respectivement 515 et 551 patients atteints de FPI depuis 1,2 an en moyenne avec une CVFp au moins égale à 50 %. Les deux études étaient de schéma identique, randomisées et en double aveugle et avaient pour objectif principal d'évaluer par rapport au placebo l'efficacité et la tolérance du nintédanib à la dose recommandée de 300 mg/jour.

Les patients ont été randomisés en deux groupes selon un schéma 3:2, et traités pendant 52 semaines. A l'inclusion, la CVF était de :

- 2 845 mL dans le groupe placebo et 2 757 mL dans le groupe nintédanib de l'étude INPULSIS 1,
- 2 619 mL dans le groupe placebo et 2 673 mL dans le groupe nintédanib de l'étude INPULSIS 2.

A 52 semaines, cette étude a montré la supériorité du nintédanib par rapport au placebo, en termes de déclin de la CVF (critère de jugement principal) avec :

- une différence de 125 mL (IC 95 % [78;173]) entre les groupes en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 1 ($p < 0,0001$),
- une différence de 94 mL (IC 95 % [45;143]) en faveur du nintédanib dans l'étude INPULSIS 2 ($p = 0,0002$).

En termes de critères de jugement secondaires, seule l'étude INPULSIS 2 a montré, à 52 semaines, une diminution significative du délai de survenue de la première exacerbation aiguë (HR=0,38 ; IC 95 % [0,19;0,77]) et du score total SGRQ (-2,7) par rapport au groupe placebo. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes sur ces deux critères dans l'étude INPULSIS 1.

Parmi les critères pertinents n'ayant pas fait l'objet d'une analyse hiérarchisée et devant donc être interprétés avec précaution, figurait le pourcentage de patients répondeurs (défini par un déclin de la CFVp absolu de moins de 5 %) ; il était de 38 à 39 % dans le groupe placebo et de 52 à 53 % dans le groupe nintédanib. Enfin l'analyse, groupée ou par étude, des données de mortalité n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes (HR=0,70 ; IC95% : [0,43;1,1], NS).

L'étude de phase II TOMORROW 1, a inclus 432 patients randomisés en cinq groupes de 85 à 86 patients et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du nintédanib à quatre doses (50 mg,

100 mg, 200 et 300 mg/j) versus placebo. En termes de critère de jugement principal, la supériorité du nintédanib a été démontrée par rapport au placebo uniquement pour la dose de 300 mg/jour, avec une différence de 131 mL (IC 95 % [27;235]) de déclin de la CVF à 52 semaines entre les deux groupes ($p=0,01$) ; la différence a été de 28 mL (IC 95 % [-71;128]) avec le nintédanib 200 mg. Les intervalles de confiance de ces valeurs étant larges, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

En ce qui concerne la tolérance, le pourcentage de patients avec événements indésirables liés au traitement a été supérieur sous nintédanib 300 mg dans toutes les études (64 à 71 % d'événement indésirable sous nintédanib versus 28 à 29 % sous placebo). Ils étaient le plus fréquemment d'ordre gastro-intestinal (diarrhées notamment) et hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques). Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves était similaire dans les groupes, en considérant les aggravations de la fibrose pulmonaire idiopathique, plus fréquentes sous placebo. Un arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été plus fréquemment observé chez les patients sous nintédanib 300 mg/j que sous placebo (19 % versus 13 % respectivement dans les études INPULSIS et 31 % versus 26 % dans l'étude TOMORROW 1).

Remarques :

L'efficacité du nintédanib a été appréciée selon un critère intermédiaire, marqueur de la progression de la maladie ; la quantité d'effet par rapport au placebo est modérée. Le délai de survenue d'exacerbation aigüe, critère secondaire pertinent et dont l'analyse a été hiérarchisée, a été significativement réduit dans une étude de phase III sur deux. Il en a été de même pour le score SGRQ de qualité de vie, la différence avec le placebo apparaissant toutefois cliniquement faible.

Aucune différence n'a été retrouvée entre les groupes dans les analyses de mortalité.

Il est à noter qu'il n'y a pas eu de comparaison au comparateur cliniquement pertinent, la pirfénidone, mais que les critères d'inclusion fonctionnels respiratoires dans les essais étaient similaires à ceux des essais réalisés pour la pirfénidone. Une méta-analyse de comparaison indirecte aurait pu être réalisée.

08 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la fibrose pulmonaire idiopathique. Les traitements actuellement disponibles ont pour objectif de ralentir la progression de la maladie.

Selon les dernières recommandations françaises¹, la pirfénidone est recommandée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique chez les patients ayant les critères respiratoires fonctionnels suivants : CVFp ≥ 50 % et DLco ≥ 35 %. Suite à la publication des résultats de l'étude ASCEND et selon l'avis de la Commission de la transparence d'ESBRIET du 18 février 2015, la population cible de la pirfénidone a été élargie aux patients ayant une DLco ≥ 30 %.

La N-acétylcystéine peut être envisagée en association chez les patients non éligibles à un traitement par pirfénidone et après avoir proposé de participer à un essai thérapeutique ; elle n'a toutefois pas l'AMM dans cette indication et n'a pas démontré d'efficacité en monothérapie¹⁰. La corticothérapie ou le cyclophosphamide intraveineux peuvent être prescrits uniquement en cas d'exacerbation aigüe de la fibrose, et les anti-vitamines K lorsqu'il existe une indication cardiovasculaire. Chez les patients avec hypoxémie sévère au

¹⁰ F J. Martinez, J A. de Andrade, K J. Anstrom et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2093-101.

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.

Le nintédanib est un inhibiteur de la tyrosine kinase dont la dose recommandée est de 300 mg/j (en deux prises) et peut être réduite à 200 mg/j. L'efficacité du nintédanib à la dose de 300 mg/j a été démontrée par rapport au placebo dans deux études chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et dont les critères d'inclusion étaient les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %. Il est à noter qu'à la dose de 200 mg/jour il n'y a pas de démonstration d'efficacité par rapport au placebo dans l'étude de phase II.

Ainsi, OFEV peut être utilisé en alternative à la pirfénidone chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.

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 mortalité¹¹), le traitement doit être réévalué.

Il convient de rappeler que la trithérapie prednisone-azathioprine-N-acetylcystéine¹², 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.

¹¹ 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

¹² 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>

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 existe une alternative thérapeutique dans les formes légères à modérées de la FPI, mais pas d'alternative dans les formes sévères.
- ▶ OFEV peut être utilisé en alternative à la pirfénidone chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.

Intérêt de santé publique :

La fibrose pulmonaire idiopathique est une pathologie 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 du nintédanib (OFEV) 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 des données des deux études. L'impact d'OFEV sur la qualité de vie des patients traités est faible et il n'est pas attendu d'impact d'OFEV 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.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par OFEV est modéré chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'efficacité du nintédanib, 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 OFEV apporte, comme ESBRIET, 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 dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \geq 50 % et DLco \geq 30 %.

09.3 Population cible

Le rapport ORPHANET¹³ publié en mai 2014 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 CVFp \geq 50 % et une DLco \geq 30 % de la valeur prédite.

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

09.4 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM chez les patients avec un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique confirmé de fibrose pulmonaire idiopathique dont les critères fonctionnels respiratoires sont les suivants : CVFp \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.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souhaite que les spécialités OFEV aient le statut de médicament d'exception.

► Demandes de données

Compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique à attendre du nintédanib dans le traitement des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la Commission souhaite que des données en pratique réelle sur les caractéristiques des patients traités, et l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité, soient apportées.

Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé.

¹³ Orphanet report series. Rare disease collection. Mai 2014 – Number 1. Disponible sur http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.