

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nintédanib

OFEV 100 mg et 150 mg,

capsule molle

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023

- Fibrose pulmonaire
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie	3
4.	Comparateurs cliniquement pertinents	4
4.1	Médicaments	4
4.2	Comparateurs non médicamenteux	4
5.	Analyse des données disponibles	4
5.1	Nouvelles données d'efficacité	4
5.2	Nouvelles données de tolérance	5
5.3	Données de ventes	6
5.4	Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT	7
5.5	Résumé & discussion	13
6.	Place dans la stratégie thérapeutique	15
7.	Conclusions de la Commission	16
7.1	Service médical rendu	16
7.2	Amélioration du Service Médical Rendu	17
8.	Informations administratives et réglementaires	18

1. Contexte

Cet avis porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription de la spécialité OFEV (nintédanib) dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Dans son avis du 20 mai 2015, dans cette indication¹, la Commission de la transparence avait octroyé un service médical rendu modéré à OFEV (nintédanib) et 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 : capacité vitale forcée prédite (CVFp) ≥ 50 % et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) ≥ 30 %.

Elle avait également formulé la demande de données complémentaires suivante :

« 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. »

OFEV (nintédanib) est aussi indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID ScS).

Le service médical rendu d'OFEV est aussi modéré dans ces deux autres indications (avis du 16 décembre 2020). Dans ces deux indications, la Commission a également souhaité « que des données observationnelles descriptives de l'exposition d'OFEV (nintédanib) soient apportées dans [ces] indications sur les caractéristiques des patients traités et l'impact de ce médicament en termes de morbi-mortalité. Le recours aux cohortes déjà existantes sur cette pathologie, notamment françaises, est encouragé. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans. »

2. Indications

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

OFEV est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.

OFEV est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID ScS).

3. Posologie

Cf. RCP

¹ Haute Autorité de Santé - OFEV (nintédanib), inhibiteur des tyrosines kinases (has-sante.fr)

4. Comparateurs cliniquement pertinents

4.1 Médicaments

Les médicaments de comparaison cliniquement pertinents d'OFEV sont les autres traitements indiqués dans le traitement des patients adultes atteints de FPI.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ESBRIET (pirfénidone) Roche et génériques	Non	ESBRIET est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la FPI légère à modérée.	18/02/2015 Réévaluation	Modéré	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

4.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les formes de PID avec insuffisance respiratoire sévère malgré les traitements utilisés, et en l'absence d'autre atteinte viscérale sévère, une transplantation pulmonaire peut être envisagée.

Conclusion

Dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée, ESBRIET (pirfénidone) est le comparateur cliniquement pertinent.

Il n'existe pas de comparateur dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique sévère.

5. Analyse des données disponibles

5.1 Nouvelles données d'efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité². Il s'agit des résultats de l'étude INMARK, ayant évalué l'efficacité du nintédanib chez des patients atteints de FPI légère (CVFp \geq 80%). Cette étude randomisée, en double aveugle, versus placebo a inclus 116 patients dans le groupe nintédanib et 231 dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal était le taux de variation du taux sanguin, entre l'inclusion et la semaine 12, du taux de la CRP dépendante de la métalloprotéinase matricielle, biomarqueur du renouvellement de la matrice extracellulaire. Les résultats relatifs à ce biomarqueur ne permettant pas d'évaluer l'efficacité du nintédanib, ils ne sont donc pas présentés.

En l'absence de gestion du risque alpha sur les critères de jugement secondaires, les résultats sur ceux-ci ne peuvent pas être pris en compte.

² Maher TM et al., Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. Lancet Respir Med.2019.7(19):771-779.

5.2 Nouvelles données de tolérance

5.2.1 Données issues d'études cliniques

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude d'extension INPULSIS-ON, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance du nintédanib après un suivi allant jusqu'à 192 semaines après l'instauration du traitement chez des patients ayant préalablement achevé le traitement de 52 semaines ainsi que la période de suivi de l'une des deux études INPULSIS-1 ou INPULSIS-2 (déjà analysées par la Commission¹).

Les données de tolérance issues de 734 patients traités par le nintédanib à la posologie de 300 mg/jour ou à la posologie réduite de 200 mg/jour ont été collectées jusqu'à la clôture de la base en septembre 2017.

La quasi-totalité des patients (98,5%) traités par le nintédanib dans cette étude a rapporté des événements indésirables (EI), la plupart étant associée à la sphère gastro-intestinale (diarrhée rapportée chez 70,7% des patients, nausée chez 20,0% des patients).

Au total, 19,5% des patients ont rapporté des EI conduisant à une réduction permanente de la dose. La diarrhée a été l'EI le plus fréquent (14,4%). Plus de 40% des patients ont rapporté des EI conduisant à un arrêt permanent du traitement.

Au total, 68,9% des patients ont eu un EI grave (EIG). La classe SOC la plus fréquemment rapportée a été les « affections respiratoires, thoraciques et médiastinales », avec la fibrose pulmonaire idiopathique comme EIG le plus fréquent.

5.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

OFEV fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen définissant les risques liés à l'utilisation du nintédanib. La dernière version de ce PGR (version 11.2 du 1^{er} avril 2022) est résumée ci-après, comparée à la version 1.2 du 30 décembre 2014 (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Tableau comparatif du PGR en vigueur d'OFEV à la version soumise lors de la primo-inscription d'OFEV dans le traitement de la FPI

	Version 1.2 du 30 décembre 2014	Version actuelle 11.2 du 1er avril 2022
Risques importants identifiés	Diarrhée	/
	Élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine	Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse
		Saignement
	/	Infarctus du myocarde
Risques importants potentiels	Thromboembolie veineuse	Thromboembolie veineuse
	Thromboembolie artérielle	Thromboembolie artérielle excluant l'infarctus du myocarde
	Saignement	
	Perforation	Perforation
	Insuffisance hépatique	Insuffisance hépatique
	Traitement de la femme enceinte et tératogénicité	/
	Insuffisance cardiaque	/
	Allongement de l'intervalle QT	/

Informations manquantes	Traitement des patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B/C)	/
	Traitement des patients noirs	/
	Traitement des patients avec des plaies en cours de cicatrisation	/
	Traitement des patients avec insuffisance rénale sévère ou néphropathie en phase terminale	/
	Traitement des patients recevant un traitement anticoagulant à pleine dose	/
	Interaction d'OFEV avec les contraceptifs hormonaux	/
	Traitement concomitant avec la pirféridone	/
	Traitement des femmes allaitant	/
	/	Traitement des patients atteints de PID-ScS avec hypertension pulmonaire

5.2.3 Données de tolérance issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, les principales modifications de RCP ont été réalisées en date du 7 janvier 2021 :

- ajout des résultats de l'étude INPULSIS-ON,
- ajout du risque de colite ischémique dans les rubriques du RCP relatives aux mises en gardes/précautions d'emploi suites aux conclusions de l'évaluation du dernier PSUR d'OFEV (nintédanib) par le PRAC.

et du 18 août 2021 :

- mise à jour des informations relatives à l'utilisation de la contraception hormonale,
- mise à jour des conditions d'administration et de manipulation du produit,
- ajout d'une mise en garde relative à la possible survenue de « protéinurie d'ordre néphrotique » et de l'effet indésirable « protéinurie »,
- ajout d'informations sur la survenue de microangiopathies thrombotiques suites aux conclusions de l'évaluation du dernier PSUR d'OFEV (nintédanib) par le PRAC.

5.3 Données de ventes

Les données de vente d'OFEV (nintédanib) présentées dans le tableau 2 sont issues des données du GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Modélisation de Statistiques) en cumul annuel fixe pour les années 2020, 2021 et 2022 (jusqu'à avril). À noter que depuis le 1er septembre 2021, OFEV (nintédanib) est pris en charge par la solidarité nationale, en plus du traitement de la FPI, dans deux autres indications thérapeutiques.

Tableau 2 : Nombre de boîtes d'OFEV (nintédanib) 100 mg et 150 mg, capsules molles vendues de 2020 à 2022

n (%)	2020	2021			2022
	Total	Janv-Août	Sept-Déc	Total	Janv-Avril
OFEV 100 mg, capsules molles (B/60)	7 808 (33,1)	6 419 (35,2)	3 804 (36,9)	10 223 (35,8)	4 194 (37,2)
OFEV 150 mg, capsules molles (B/60)	15 803 (66,9)	11 800 (64,8)	6 517 (63,1)	18 317 (64,2)	7 068 (62,8)
Total	23 611	18 219	10 321	28 540	11 262

5.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription (RaDiCo-FPI), mise en place avec la cohorte RaDiCo-PID (*Rare Disease Cohort – Pneumopathies Interstitielles Diffuses*), constituée des patients atteints de PID idiopathiques en France.

5.4.1 Méthode

Dans le cadre des Réseaux Maladies Rares, les patients atteints de PID peuvent être suivis au sein d'un centre appartenant au réseau RespiFIL (centres de référence ou centres de compétence). Sur la base des recommandations de prise en charge et de suivi des patients atteints de FPI (sous-groupe de patients inclus dans la cohorte RaDiCo-PID), la plupart des patients est suivie dans ces mêmes centres.

La recherche spécifique sur les patients atteints de FPI repose sur l'exploitation secondaire des données de la cohorte RaDiCo-PID, étude observationnelle, nationale, multicentrique, promue par l'Inserm (unité UMR S933, Hôpital Trousseau) qui couvre l'ensemble des patients atteints de PID idiopathiques en France.

Référence	Etude RaDiCo-FPI
Clinicaltrials.gov	Sans objet
Objectif principal de l'étude	Décrire les caractéristiques des patients atteints de FPI en France et diagnostiqués depuis moins de 3 ans
Type de l'étude	Étude observationnelle, longitudinale, nationale, non-randomisée, multicentrique, réalisées chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 4 juillet 2017 – 27 juin 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse finale : 11 mai 2022 Étude réalisée dans 14 centres en France du réseau RespiFIL, représentant 63% des centres experts de la FPI en France
Principaux critères d'inclusion	Patients remplissant les critères d'éligibilité de la cohorte RaDiCo-PID : <ul style="list-style-type: none"> – Diagnostic de PID, basé sur des critères : <ul style="list-style-type: none"> - Cliniques : manifestations d'insuffisance respiratoire chronique incluant dyspnée/tachypnée, toux et cyanose à l'effort ou au repos, - Radiologiques : anomalies caractéristiques à la tomodensitométrie thoracique, y compris du verre dépoli étendu ou une atténuation alvéolaire, une réticulation souvent associée à des bronchectasies de traction et un aspect en rayon de miel, - Fonctionnels : anomalies des tests de la fonction pulmonaire reflétant un profil restrictif et comprenant une perte de volume pulmonaire, de la capacité vitale, de la capacité pulmonaire totale ; une réduction de la DLco, des anomalies des échanges gazeux et une réponse ventilatoire altérée à l'exercice, - Absence de maladies pulmonaires parenchymateuses diffuses causées par une toxicité médicamenteuse, une immunodéficience, des troubles prolifératifs, y compris l'histiocytose, et des troubles métaboliques , – Patients âgés de 18 ans et plus ,

	<ul style="list-style-type: none"> – Patients diagnostiqués pour une FPI sur la base des critères ATS/ERS (American Thoracic Society / European Respiratory Society) de 2011, depuis moins de 3 ans avant l'inclusion.
Schéma de l'étude	<p>Les patients inclus ont été suivis pendant au moins 24 mois et jusqu'à 48 mois après l'inclusion (24 mois de suivi prévu au protocole puis 24 mois de visites exploratoires additionnelles pour les premiers patients inclus).</p> <p>Les données ont été collectées dans le cadre de la cohorte RaDiCo-PID à chacune des visites du patient. Les patients devaient également remplir un questionnaire de qualité de vie à certaines visites. Les visites étaient espacées de 6 mois selon les recommandations françaises (avec des visites intermédiaires en cas d'événement clinique d'intérêt).</p> <p>Comme la période d'inclusion s'étendait sur deux ans (de juillet 2017 à juillet 2019), un patient inclus le dernier jour de la période d'inclusion n'était suivi que pendant 24 mois alors qu'un patient inclut le premier jour de la période d'inclusion était suivi pendant une période de 48 mois.</p>
Traitements étudiés	Traitements reçus en pratique réelle, en particulier le nintédanib (OFEV)
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> – Caractéristiques socio-démographiques, – Critères diagnostiques de la FPI, – Comorbidités, – Facteurs de risques, – Examens cliniques, endoscopie bronchique, – Évaluation fonctionnelle, – Évaluation radiographique, – Traitements utilisés. <p>De plus, les caractéristiques des patients, en fonction du traitement reçu après le diagnostic de la FPI (instauration du nintédanib, instauration de la pirfénidone, instauration d'un autre traitement ou aucun traitement) ont été également décrites au moment de l'instauration.</p> <p>Les principaux critères d'évaluation (paramètres cliniques et fonctionnels, délai jusqu'à arrêt de traitement, qualité de vie et décès) ont été décrits pour chaque visite et à la fin de l'étude.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Aggravation progressive de la FPI, définie par un déclin relatif de 10% de la CVF et/ou de 15% de la DLco, – Survenue de complications, – EI ou aggravation de comorbidités existantes, – Exacerbations respiratoires aiguës, – Hypertension pulmonaire, – Hospitalisations toutes causes et hospitalisations liées à la FPI, – Inscription sur la liste des transplantations pulmonaires, – Décès toutes causes et décès de causes respiratoires, – Prise en charge de la FPI et ressources utilisées : évaluations cliniques, examens biologiques et radiologiques, tests fonctionnels incluant la CVF et la DLco, biopsie pulmonaire chirurgicale, traitements médicamenteux, oxygénothérapie, réhabilitation pulmonaire – Modifications du traitement de la FPI et raisons, – Qualité de vie, évaluée selon le questionnaire respiratoire de l'hôpital St Georges (SGRQ). Le score varie de 0 à 100, plus le score est élevé, plus la qualité de vie est dégradée.
Taille de l'échantillon	Selon l'avis d'experts, la taille de l'échantillon de patients atteints de FPI inclus a été estimée à 500 patients à la fin de la période d'inclusion de deux ans. Il a été estimé qu'environ un tiers des patients de la cohorte correspondrait à des patients incidents diagnostiqués depuis moins de 6 mois avant inclusion et que les deux tiers seraient traités par le nintédanib (OFEV) ou la pirfénidone (ESBRIET).
Méthode d'analyse des résultats	<p>La description des caractéristiques patients comprenait les valeurs manquantes, les taux d'incidence, les intervalles de confiance à 95%, la médiane, la moyenne et les écarts types pour les variables continues et les nombres et proportions pour les variables catégorielles.</p> <p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population incluse : ensemble des patients ayant eu leur diagnostic de FPI moins de 3 ans avant l'inclusion dans l'étude. • Population incidente : ensemble des patients ayant eu leur diagnostic de FPI moins de 6 mois avant l'inclusion dans l'étude. • Population prévalente : ensemble des patients ayant eu leur diagnostic de FPI plus de 6 mois et moins de 3 ans avant l'inclusion dans l'étude. • Population naïve : ensemble des patients ayant reçu le nintédanib comme premier traitement instauré au moment de l'inclusion.

5.4.2 Résultats

5.4.2.1 Effectif

Sur les 1 257 patients recrutés dans la cohorte RaDiCo-PID entre juillet 2017 et juillet 2019, 815 (65%) étaient atteints de FPI parmi lesquels 654 (52%) ayant un diagnostic établi au maximum 3 ans avant la période d'inclusion (population incluse). Cf. Tableau 3.

Tableau 3 : Disposition des patients à la fin de l'étude (populations incluse, incidente et prévalente)

n (%)	Population incidente (diagnostic < 6 mois) (N=348)	Population prévalente (diagnostic entre [6 mois-3 ans]) (N=306)	Population incluse (diagnostic < 3 ans) (N=654)
Étude terminée	196 (56,32)	142 (46,41)	338 (51,68)
Décès	119 (34,20)	134 (43,79)	253 (38,69)
Greffe pulmonaire	15 (4,31)	9 (2,94)	24 (3,67)
Perte de vue	13 (3,74)	10 (3,27)	23 (3,52)
Déménagement du patient	4 (1,15)	11 (3,59)	15 (2,29)
Retrait du consentement	1 (0,29)	0 (0)	1 (0,15)

Parmi ces patients, 348 (53%) étaient considérés comme des patients incidents (moins de 6 mois de délai entre le diagnostic de FPI et l'examen clinique de la visite d'inclusion dans la cohorte) et 306 (47%) étaient considérés comme des patients prévalents (délai de 3 ans à 6 mois entre le diagnostic de FPI et l'examen de la visite d'inclusion dans l'étude).

À l'inclusion dans l'étude, 34% des patients étaient traités par le nintédanib (population incluse), dont 26% (90/348) des patients de la population incidente.

À la date d'extraction des données pour l'analyse finale de l'étude RaDiCo-FPI, 51,7% des patients de la population incluse ont terminé l'étude, 38,7% sont décédés au cours de l'étude et 3,7% sont sortis de l'étude après avoir bénéficié d'une transplantation pulmonaire.

5.4.2.2 Caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients inclus dans l'étude RaDiCo-FPI était des hommes (82,6%). L'âge moyen à l'inclusion et l'âge au diagnostic étaient respectivement de $72,33 \pm 8,46$ ans et de $71,57 \pm 8,47$ ans. Les populations incidentes et prévalentes présentaient des caractéristiques démographiques comparables en termes d'âge et de sexe.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été la dyspnée (89,3%) puis la toux (66,4%). Les autres symptômes ont été rapportés par moins de 20% de la population incluse : fatigue : 16,0%, douleur thoracique : 11,7% et vertiges : 1,4%.

La comorbidité la plus fréquemment rapportée était l'hypertension artérielle chez 289 patients (44,2%), l'apnée du sommeil chez 168 patients (25,7%), le reflux gastro-œsophagien chez 161 patients (24,6%) et le diabète chez 151 patients (23,1%).

Le facteur de risque le plus fréquemment rapporté était d'être un ancien fumeur (65,6%).

Un scanner thoracique (96,8%) ainsi qu'un lavage broncho-alvéolaire (95,8%) étaient réalisés dans la quasi-totalité des cas.

Au sein de la population incluse, la CVFp moyenne était de $80,5 \pm 19,64$ et la DLco%p de $46,8 \pm 15,74$, soit des valeurs correspondant à un diagnostic de FPI.

5.4.2.3 Traitements à l'inclusion et au cours du suivi

Parmi la population incluse, les traitements antifibrotiques ont été les traitements le plus fréquemment prescrits, avec 57,3% (375/654) des patients avec au moins une prescription de nintédanib entre le diagnostic de la FPI et la fin de l'étude RaDiCo-FPI et 52,9% (346/654) des patients avec au moins une prescription de pirfénidone. De plus, 39,1% (256/654) des patients ont reçu au moins une prescription de corticoïdes et 45,1% (295/654) une supplémentation en oxygène.

Afin de pouvoir évaluer une population de patients atteints de FPI plus homogène en termes de d'antériorité de la maladie et de traitements reçus, ainsi de limiter tout biais d'immortalité, seuls les résultats relatifs à la population incidente sont présentés.

Dans la population incidente, la moitié des patients étaient traités par antifibrosants. A l'inclusion, les deux traitements antifibrosants disponibles sur le marché étaient représentés de manière équivalente : 25,9% (90/348) pour le nintédanib et 23,6% (82/348) pour la pirfénidone.

Au total, 21,1% (19/90) des patients traités par le nintédanib lors de l'inclusion ont ensuite été traités par la pirfénidone au cours du suivi de l'étude. A l'inverse, 22% (29/132) des patients traités par la pirfénidone et autres traitements lors de l'inclusion ont ensuite été traités par le nintédanib (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques principales du traitement par le nintédanib à l'inclusion (population incidente)

Traitement à l'inclusion	Population incidente (diagnostic < 6 mois) (N=348)			
	Nintédanib (N=90)	Autre traitement (N=132)	Pas de traitement (N=126)	Total (N=348)
Patients ayant reçu au moins une fois du nintédanib, n (%)	90 (100,00)	34 (25,76)	56 (44,44)	180 (51,72)
Nintédanib en cours à la fin du suivi, n (%)*	50 (55,56)	20 (58,82)	24 (42,86)	94 (52,22)
Switch pirfénidone vers nintédanib, n (%)	4 (4,44)	29 (21,97)	9 (7,14)	42 (12,07)
Switch nintédanib vers pirfénidone, n (%)	19 (21,11)	4 (3,03)	11 (8,73)	34 (9,77)
Double switch, n (%)	2 (2,22)	4 (3,03)	1 (0,79)	7 (2,01)
Durée du traitement par le nintédanib (mois)				
Moyenne (ET)	30,08 (17,91)	17,83 (11,42)	20,75 (12,60)	24,86 (16,39)
Médiane [Min-Max]	35,04 [0,03-146,68]	18,49 [0,39- 34,83]	25,47 [0,00- 42,10]	28,77 [0,00-146,68]

* Le dénominateur est le nombre de patients ayant reçu au moins une fois du nintédanib

Parmi les 90 patients de la population incidente traités par le nintédanib lors de l'inclusion dans l'étude, 60 remplissaient les critères d'éligibilité au remboursement selon la Commission, c'est-à-dire avaient les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVFp $\geq 50\%$ et DLco $\geq 30\%$ (Tableau 5). Parmi les 14 patients ne remplissant pas ces critères, on note que 2 patients ont rapporté de l'emphysème, connu

pour altérer la fonction pulmonaire, en particulier la DLco. Les données étaient manquantes pour 16 patients.

Tableau 5 : Fonction pulmonaire des patients à l'inclusion selon le traitement reçu lors de l'inclusion dans l'étude (population incidente)

Traitement à l'inclusion	Population incidente (diagnostic < 6 mois) (N=348)			
	Nintédanib (N=90)	Autre traitement (N=132)	Pas de traitement (N=126)	Total (N=348)
CVF (%), moyenne (ET)	80,54 (20,82)	75,41 (17,90)	83,82 (20,83)	79,82 (20,05)
DLco (%), moyenne (ET)	48,24 (13,90)	43,82 (14,06)	52,62 (14,69)	48,26 (14,69)
KCO (%), moyenne (ET)	78,78 (17,86)	73,56 (20,27)	80,26 (19,35)	77,39 (19,48)
VEF1/CVF, moyenne (ET)	0,84 (0,07)	0,83 (0,08)	0,82 (0,08)	0,83 (0,08)
CPT (L), moyenne (ET)	72,03 (18,01)	69,85 (14,68)	76,43 (14,98)	72,82 (15,91)
Patients ayant une CVF%p ≥ 50% et DLco%p ≥ 30%, n/N (%)	60/74 (81,08)	80/99 (80,81)	92/100 (92,00)	232/281 (84,98)

CPT : Capacité Pulmonaire Totale ; CVF : Capacité Vitale Forcée ; DLco : capacité de diffusion du monoxyde de carbone ; ET : Écart-Type ; KCO : coefficient de diffusion du CO ; VEF1 : volume expiratoire forcé durant la 1ère seconde

Pour information, dans la population prévalente (n=306), 128 patients étaient traités par le nintédanib et 89 par la pirféridone. Parmi les patients recevant du nintédanib, 86 répondaient aux critères d'éligibilité au remboursement, 21 n'y répondaient pas, et les données étaient manquantes pour 21 autres patients.

5.4.2.4 Évolution de la fonction respiratoire

L'évolution de la fonction respiratoire des patients incidents est résumée jusqu'à 3 ans de suivi dans le Tableau 6 selon le type de traitement reçu par les patients à l'inclusion dans l'étude (le nintédanib, un autre traitement ou pas de traitement). À noter que la nature de ce traitement a pu évoluer au cours du suivi des patients.

Après 6 mois de suivi dans l'étude, 13 patients traités (17,11%) par le nintédanib à l'inclusion dans l'étude ont vu leur fonction respiratoire s'améliorer (définie par une amélioration de la CVF d'au moins 10% et/ou de la DLco d'au moins 15% par rapport à l'inclusion) et autant de patients l'ont vue se détériorer, et 50 patients (65,79%) l'ont vue se stabiliser.

A 1 an ou 2 ans, la majorité des patients (60 à 63%) traités par le nintédanib à l'inclusion avaient une fonction respiratoire stabilisée.

A 3 ans, parmi les 29 patients traités par le nintédanib à l'inclusion, 15 avaient une fonction respiratoire stabilisée, 14 une fonction respiratoire dégradée, et aucun patient n'avait une fonction respiratoire améliorée.

Tableau 6 : Évolution de la fonction pulmonaire selon le traitement reçu lors de l'inclusion dans l'étude (population incidente)

n (%)	Population incidente (diagnostic < 6 mois) (N=348)			
Traitement à l'inclusion	Nintédanib (N=90)	Autre traitement (N=132)	Pas de traitement (N=126)	Total (N=348)
A 6 mois				
N	76	108	97	281
Amélioration : CVF \geq 10% et/ou DLco \geq 15% par rapport à l'inclusion	13 (17,11)	24 (22,22)	6 (6,19)	43 (15,30)
Stabilité de la CVF et de la DLco	50 (65,79)	64 (59,26)	70 (72,16)	184 (65,48)
Aggravation : CVF < 10% et/ou DLco > 15% par rapport à l'inclusion	13 (17,11)	20 (18,52)	21 (21,65)	54 (19,22)
A 1 an				
N	68	92	88	248
Amélioration : CVF \geq 10% et/ou DLco \geq 15% par rapport à l'inclusion	5 (7,35)	9 (9,78)	5 (5,68)	19 (7,66)
Stabilité de la CVF et de la DLco	41 (60,29)	65 (70,65)	63 (71,59)	169 (68,15)
Aggravation : CVF < 10% et/ou DLco > 15% par rapport à l'inclusion	22 (32,35)	18 (19,57)	20 (22,73)	60 (24,19)
A 2 ans				
N	54	79	69	202
Amélioration : CVF \geq 10% et/ou DLco \geq 15% par rapport à l'inclusion	2 (3,70)	9 (11,39)	3 (4,35)	14 (6,93)
Stabilité de la CVF et de la DLco	34 (62,96)	42 (53,16)	39 (56,52)	115 (56,93)
Aggravation : CVF < 10% et/ou DLco > 15% par rapport à l'inclusion	18 (33,33)	28 (35,44)	27 (39,13)	73 (36,14)
A 3 ans				
N	29	43	38	110
Amélioration : CVF \geq 10% et/ou DLco \geq 15% par rapport à l'inclusion	-	9 (20,93)	3 (7,89)	12 (10,91)
Stabilité de la CVF et de la DLco	15 (51,72)	16 (37,21)	15 (39,47)	46 (41,82)
Aggravation : CVF < 10% et/ou DLco > 15% par rapport à l'inclusion	14 (48,28)	18 (41,86)	20 (52,63)	52 (47,27)

5.4.2.5 Tolérance

Parmi les 375 patients traités par le nintédanib au cours de la période d'étude, 179 (48%) ont rapporté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (35% des patients traités par le nintédanib), la perte de poids (17%) et les nausées (11%), cf.

Tableau 7. Le délai médian de survenue du 1^{er} effet indésirable chez les patients traités par le nintédanib était de 41,3 mois dans la population incidente.

Tableau 7 : Effets indésirables au nintédanib rapportés au cours de la période de suivi de l'étude (population incluse)

n (%)	Patients ayant reçu au moins une fois du nintédanib		
	Population incidente (diagnostic < 6 mois) (N=180)	Population prévalente (diagnostic entre [6 mois-3 ans]) (N=195)	Population incluse (diagnostic < 3 ans) (N=375)
Tout EI	69 (38,3)	110 (56,4)	179 (47,7)
EI les plus fréquents			
Diarrhée	51 (28,3)	80 (41,0)	131 (34,9)
Perte de poids	22 (12,2)	41 (21,0)	63 (16,8)
Nausée	14 (7,8)	28 (14,4)	42 (11,2)
Anomalies digestives	16 (8,9)	22 (11,3)	38 (10,1)
Anorexie	8 (4,4)	19 (9,7)	27 (7,2)
Fatigue	11 (6,1)	13 (6,7)	24 (6,4)
Vomissement	5 (2,8)	16 (8,2)	21 (5,6)
Cytolyse	7 (3,9)	9 (4,6)	16 (4,3)
Éruption cutanée	4 (2,2)	2 (1,0)	6 (1,6)
Vertiges	3 (1,7)	2 (1,0)	5 (1,3)
Anomalies hépatiques	2 (1,1)	3 (1,5)	5 (1,3)
EI grave	3 (4,3)	5 (4,5)	8 (4,5)
Décès suite à un EI	0	1 (0,5)	1 (0,3)

5.5 Résumé & discussion

Dans son avis relatif à la demande d'inscription d'OFEV (nintédanib) du 20 mai 2015, dans l'indication du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, la Commission avait demandé des données complémentaires :

« 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 »

Pour réponse, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription (RaDiCo-FPI).

Par ailleurs le laboratoire a également fourni de nouvelles données d'efficacité et de tolérance d'OFEV (nintédanib).

➔ Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance

L'étude INMARK a évalué l'efficacité du nintédanib chez des patients atteints de FPI légère (CVFp ≥ 80%). Le critère de jugement principal était le taux de variation du taux sanguin, entre l'inclusion et la semaine 12, du taux de la CRP dépendante de la métalloprotéinase matricielle, biomarqueur du renouvellement de la matrice extracellulaire. Les résultats relatifs à ce biomarqueur ne permettent pas d'évaluer l'efficacité clinique du nintédanib.

Concernant la tolérance, les résultats de l'étude d'extension INPULSIS-ON ont permis d'évaluer la tolérance du nintédanib après un suivi allant jusqu'à 192 semaines après l'instauration du traitement

chez des patients ayant préalablement achevé le traitement de 52 semaines ainsi que la période de suivi de l'une des deux études INPULSIS-1 ou INPULSIS-2 (déjà analysées par la Commission). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

→ Résultats de l'étude post-inscription

La cohorte RaDiCo-FPI, nationale, multicentrique a inclus un total de 654 patients atteints de FPI, dont 348 diagnostiqués depuis moins de 6 mois (population incidente) et 306 patients diagnostiqués entre 6 mois et 3 ans avant leur inclusion dans l'étude (population prévalente).

Parmi la population incidente, 26% (n=90) des patients étaient traités par du nintédanib à l'inclusion, 24% (n=82) par de la pirféridone, 14% (n=50) par un autre traitement et 36% (n=126) n'étaient pas traités. Cette étude n'a pas mis en évidence de différences entre les caractéristiques des patients traités par le nintédanib en vie réelle en France et celles des patients inclus dans les études cliniques. Ainsi, parmi les 90 patients de la population incidente traités par le nintédanib lors de l'inclusion dans l'étude, 81,1% (n=60/74, 16 données manquantes) remplissaient les critères de remboursement d'OFEV, c'est-à-dire présentaient les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVFp \geq 50% et DLco \geq 30%.

A la date d'extraction des données pour l'analyse finale, on note que 38,7% (253/654) des patients inclus étaient décédés au cours de l'étude et 3,7% étaient sortis de l'étude après avoir bénéficié d'une transplantation pulmonaire.

La majorité des patients inclus était des hommes (82,6%), âgés en moyenne de 72 ans, avec le plus souvent une dyspnée et une toux. Les populations incidentes et prévalentes présentaient des caractéristiques démographiques comparables en termes d'âge et de sexe.

Dans la population incidente (n=348), la moitié des patients étaient traités par antifibrosant. Les deux traitements antifibrosants disponibles sur le marché étaient représentés de manière équivalente : 25,9% (90/348) pour le nintédanib et 23,6% (82/348) pour la pirféridone. On note que dans la population prévalente (n=306), plus de patients étaient traités par le nintédanib (128/306, soit 41,8%) que par la pirféridone (89/306 soit 29,1%) à l'inclusion.

Dans la population incidente, après 6 mois de suivi dans l'étude, autant de patients traités (17,11%) par le nintédanib à l'inclusion ont eu une amélioration qu'une détérioration de la fonction respiratoire (définie respectivement par une amélioration ou une aggravation de la CVF d'au moins 10% et/ou de la DLco d'au moins 15% par rapport à l'inclusion) et 65,79% avaient une fonction pulmonaire stabilisée. A 1 an, 2 ans, majorité (60 à 63%) des patients ont présenté une stabilité de la fonction respiratoire. A 3 ans, parmi les 29 patients traités par le nintédanib à l'inclusion, 15 avaient une fonction respiratoire stabilisée, 14 une fonction respiratoire dégradée, et aucun patient n'a une fonction respiratoire améliorée.

En termes de décès, environ un tiers des patients de la population incidente (119/348) était décédé à la fin de l'étude.

Enfin, les données de tolérance du nintédanib issues de la cohorte RaDiCo-PID sont cohérentes avec le profil de tolérance connu d'OFEV, en particulier en termes d'EI gastro-intestinaux.

→ Discussion

Les données observées doivent être interprétées en tenant compte de plusieurs limites :

- cette étude a été réalisée seulement dans 14 centres soit 63% des centres experts de la FPI en France ;

- la plupart des caractéristiques cliniques et biologiques ont été rapportés comme données manquantes avec au moins 20% de données manquantes ou non informatives et jusqu'à plus de 60% pour certaines variables ;
- parmi la population incidente, c'est-à-dire les patients ayant eu leur diagnostic de FPI moins de 6 mois avant l'inclusion dans l'étude, à l'inclusion seuls 90 patients ont été traités par nintédanib (82 par de la pirfénidone), les données sur l'évolution de la pathologie chez des patients nouvellement traités sont donc recueillies sur un faible nombre d'individus ;
- la population prévalente, c'est-à-dire les patients ayant eu leur diagnostic de FPI entre 6 mois et 3 ans avant l'inclusion dans l'étude, est aussi peu élevée (n=306), parmi laquelle 128 patients étaient traités par nintédanib à l'inclusion.

La transposabilité des résultats sur un faible effectif avec de nombreuses données parcellaires à la population traitée à ce jour n'est donc pas assurée, notamment au regard de la population cible estimée (4 960 patients) et des données de ventes d'OFEV (nintédanib).

Les données sont en faveur de critères remplis pour l'éligibilité au remboursement sur les critères fonctionnels (soit une CVFp \geq 50% et une DLco \geq 30%) chez 81,1% (n=60/74).

La mortalité des patients atteints de FPI inclus est élevée autant dans la population incidente (34,2%) que dans la population prévalente (43,8%).

En conclusion, la Commission estime que les résultats de l'étude post-inscription RaDiCo-FPI concernant OFEV (nintédanib) en pratique courante de soins ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 20 mai 2015.

6. Place dans la stratégie thérapeutique

Le diagnostic et la prise en charge de la FPI ont fait l'objet d'un protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)³, publié en 2021. Les recommandations internationales⁴ (*American Thoracic Society* et *European Respiratory Society*) ont été mises à jour en mai 2022.

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

Deux traitements médicamenteux à visée anti-fibrosante sont indiqués dans le traitement de la FPI : le nintédanib (OFEV) et la pirfénidone (ESBRIET).

Il est proposé de traiter la FPI par l'un de ces 2 traitements (nintédanib ou pirfénidone) dès que le diagnostic de FPI légère à modérée (définie par une CVF \geq 50 % de la valeur théorique et une capacité de DLco \geq 30 %) est confirmé, en tenant compte de l'évaluation individuelle du bénéfice escompté et des risques du traitement.

Le choix du traitement tient compte notamment de la tolérance et des interactions médicamenteuses de chacun de ces traitements ainsi que des comorbidités des patients. L'expérience du clinicien et la préférence du patient informé du bénéfice attendu (y compris pour la dyspnée et la qualité de vie) et des effets indésirables éventuels des médicaments interviennent également dans la décision. En l'absence de données suffisantes, et du fait d'effets indésirables en partie communs aux deux médicaments (en particulier la tolérance digestive), l'association pirfénidone - nintédanib n'est pas pratiquée en dehors d'un contexte de recherche clinique.

³ Haute Autorité de Santé - Fibrose pulmonaire idiopathique (has-sante.fr)

⁴ Raghu G et al., Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(19):18-47.

Il est recommandé de ne pas débiter les traitements suivants :

- corticoïdes oraux (avec ou sans immunosuppresseur) en dehors du traitement d'une exacerbation aiguë de fibrose ou du traitement symptomatique de la toux ;
- trithérapie par prednisone / azathioprine / N-acétylcystéine ;
- traitement antivitamine K, en dehors d'une indication reconnue notamment cardiovasculaire ;
- ambrisentan et riociguat, même en présence d'une hypertension pulmonaire.

La transplantation pulmonaire peut être réalisée chez des patients atteints de FPI à un stade avancé.

→ Place d'OFEV dans la stratégie thérapeutique

OFEV (nintédanib) constitue avec ESBRIET (pirfénidone) les traitements à visée anti-fibrosante indiqués dans le traitement de la FPI. OFEV (nintédanib) est recommandé, au même titre qu'ESBRIET (nintédanib), dès qu'un diagnostic clinique, radiologique et/ou histopathologique de FPI est confirmé, avec les critères fonctionnels respiratoires suivants : CVFp \geq 50% et DLco \geq 30%.

Le choix du traitement par la pirfénidone ou le nintédanib tient compte notamment de la tolérance et des interactions médicamenteuses de chacun de ces traitements ainsi que des comorbidités des patients, de l'expérience du clinicien et de la préférence du patient.

7. Conclusions de la Commission

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

7.1 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 (nintédanib) 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%. Le choix du traitement tient compte notamment de la tolérance et des interactions médicamenteuses de chacun de ces traitements ainsi que des comorbidités des patients, de l'expérience du clinicien et de la préférence du patient.

Intérêt de santé publique :

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

La Commission considère que le service médical rendu par OFEV (nintédanib) reste 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 %.

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

7.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission estime que les données de l'étude post-inscription RaDiCo-FPI ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 20 mai 2015 : 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 %.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 12 juillet 2022 Date d'examen et d'adoption : 18 janvier 2023
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	OFEV 100 mg, capsule molle – 60 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 060 2 3) OFEV 150 mg, capsule molle – 60 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 060 4 7)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 15 janvier 2015 (procédure centralisée) Date des rectificatifs : – 17 avril 2020 : extension de l'indication dans le traitement de la pneumopathie intersti- tielle diffuse (PID) associée à la sclérodermie systémique – 13 juillet 2020 : extension des indications dans le traitement d'autres PID fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif
Conditions de prescrip- tion et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, médecine interne et rhumatologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception
Code ATC	L01EX09

OFEV 100 mg et 150 mg, 18 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr