

Product Name	Esbriet
Active substance	Pirfenidone
Indication and conditions of use	<p>Esbriet is indicated in adults for the treatment of mild to moderate idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Treatment with Esbriet should be initiated and monitored by a specialist with experience in the diagnosis and treatment of IPF. The aim of this Medical Need Program is to make pirfenidone available to a group of patients who suffer from advanced IPF with risk of group 3 pulmonary hypertension (PH) and have participated to and exit the MA29957 study protocol (EudraCT nr 2015-005131-40) and, in the opinion and the clinical judgement of the treating physician, would benefit from a treatment with the product which is not commercially available for that given indication.</p> <p>The recommended maintenance daily dose of Esbriet is 801mg three times a day with food for a total of 2403 mg/day.</p> <p>Doses above 2403 mg/day are not recommended for any patient (see section 4.9).</p> <p>Patients who miss 14 consecutive days or more of Esbriet treatment should re-initiate therapy by undergoing the initial 2week titration regimen up to the recommended daily dose.</p> <p>For treatment interruption of less than 14 consecutive days, the dose can be resumed at the previous recommended daily dose without titration.</p>

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients were included in study MA29957 (EudraCT nr 2015-005131-40) “A PHASE IIb, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF SILDENAFIL ADDED TO PIRFENIDONE IN PATIENTS WITH ADVANCED IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS AND RISK OF GROUP 3 PULMONARY HYPERTENSION”.</li> <li>- And who still need pirfenidone treatment in the opinion of the treating physician after the study has ended.</li> <li>- The patient is not eligible for a clinical trial running with pirfenidone and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.</li> <li>- The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues.</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Any contraindication to pirfenidone, including known hypersensitivity to the active substance or any excipient</li> <li>2. Pirfenidone should not be used in patients with a history of angioedema due to pirfenidone.</li> <li>3. Concomitant use of fluvoxamine.</li> <li>4. Severe hepatic impairment or end stage liver disease.</li> <li>5. Severe renal impairment (CrCl &lt;30ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis.</li> </ol> <p>At the moment the patients end the study protocol MA29957 and if the treating physician estimates the patient can still benefit from pirfenidone treatment, they can enter the medical need program.</p> <p><u>Procedure and Timelines:</u></p> <p>Esbriet will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Esbriet for a particular patient will fall under the full and only responsibility of the treating physician. After approval of the physician’s request, nv Roche sa will send the medication to the hospital pharmacy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In chronological order: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.</li> <li>○ The Roche responsible Medical team evaluates the submission: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
---	---



	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Esbriet will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 3 months).<ul style="list-style-type: none"><li>○ After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.</li></ul></li></ul>
--	--

Duration of the program	<p>Pirfenidone will be provided free of charge by Roche on an individual patient basis following the criteria stated in this program from March 2019 when the first patient will leave the study MA29957 until the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. New findings in regard to the benefit &amp; risk assessment can lead to termination of the program.</p> <p>On 23 March 2023, the European Commission approved the extension of indication of Esbriet (pirfenidone) to include treatment of ‘advanced’ idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by the deletion of the current qualifier ‘mild to moderate’, based on the results from Study MA29957.</p> <p>The program remains open for the patients already included and treated in this program until reimbursement of pirfenidone in this indication. No new patients can be included.</p>
Conditions of distribution	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p>
Responsible of the program	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr. Nizar Sebti <a href="mailto:nizar.sebti@roche.com">nizar.sebti@roche.com</a> Tel : +32 2 525 83 30</p> <p><u>Contact person:</u> <u>Cassandre Lecomte</u> <a href="mailto:cassandre.lecomte@roche.com">cassandre.lecomte@roche.com</a></p>
Modalities for the disposal	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient’s discontinuation from the Medical Need Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a>. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.

#### Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions during clinical study experience with Esbriet at a dose of 2,403 mg/day compared to placebo, respectively, were nausea (32.4% versus 12.2%), rash (26.2% versus 7.7%), diarrhoea (18.8% versus 14.4%), fatigue (18.5% versus 10.4%), dyspepsia (16.1% versus 5.0%), decreased appetite (20.7% versus 8.0%), headache (10.1% versus 7.7%), and photosensitivity reaction (9.3% versus 1.1%).

#### Tabulated list of adverse reactions

The safety of Esbriet has been evaluated in clinical studies including 1,650 volunteers and patients. More than 170 patients have been investigated in open studies for more than five years and some for up to 10 years.

Table 1 shows the adverse reactions reported at a frequency of  $\geq 2\%$  in 623 patients receiving Esbriet at the recommended dose of 2,403 mg/day in three pooled pivotal Phase 3 studies. Adverse reactions from post-marketing experience are also listed in Table 1. Adverse reactions are listed by System Organ Class (SOC) and within each frequency grouping [Very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )] the adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

<b>Table 1 Adverse reactions by SOC and MedDRA frequency</b>	
<b>Infections and infestations</b>	
Very Common	Upper respiratory tract infection
Common	Urinary tract infection
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Uncommon	Agranulocytosis <sup>1</sup>
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	Angioedema <sup>1</sup>
Not known	Anaphylaxis <sup>1</sup>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Very Common	Weight decreased; decreased appetite
Uncommon	Hyponatraemia <sup>1</sup>
<b>Psychiatric disorders</b>	
Very Common	Insomnia
<b>Nervous system disorders</b>	
Very Common	Headache; dizziness
Common	Somnolence; dysgeusia; lethargy
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Hot flush
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	

Very Common	Dyspnoea; cough
Common	Productive cough
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Very Common	Dyspepsia; nausea; diarrhoea; gastroesophageal reflux disease; vomiting; constipation
Common	Abdominal distension; abdominal discomfort; abdominal pain; abdominal pain upper; stomach discomfort; gastritis; flatulence
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Common	ALT increased; AST increased; gamma glutamyl transferase increased
Uncommon	Total serum bilirubin increased in combination with increases of ALT and AST <sup>1</sup> ; Drug-induced liver injury <sup>2</sup>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Very Common	Rash
Common	Photosensitivity reaction; pruritus; erythema; dry skin; rash erythematous; rash macular; rash pruritic
Not Known	Stevens-Johnson syndrome <sup>1</sup> ; toxic epidermal necrolysis <sup>1</sup>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Very Common	Arthralgia
Common	Myalgia
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Very Common	Fatigue
Common	Asthenia; non-cardiac chest pain
<b>Injury poisoning and procedural complications</b>	
Common	Sunburn

1. Identified through post-marketing surveillance  
2. Cases of severe drug-induced liver injury, including reports with fatal outcome have been identified through post-marketing surveillance (see section 4.3, 4.4 of SmPC).

Exposure-adjusted analyses of pooled clinical trials in IPF confirmed that the safety and tolerability profile of Esbriet in IPF patients with advanced disease (n=366) is consistent with that established in IPF patients with non-advanced disease (n=942).

Nom du produit	Esbriet
Substance active	pirfénidone
Indications et conditions d'utilisation	<p>Esbriet est indiqué pour le traitement de patients adultes souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée. Le traitement par Esbriet doit être initié et surveillé par un spécialiste avec de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (IPF).</p> <p>Le but de ce programme médical d'urgence est de rendre la pirfénidone disponible à un groupe de patients souffrant de IPF avancée et ayant un risque d'hypertension pulmonaire du groupe 3 et qui sortent du protocole d'étude MA29957 (nr EudraCT 2015-005131-40) et qui dans l'opinion et jugement clinique du médecin traitant, pourraient bénéficier d'un traitement par ce produit qui n'est pas commercialement disponible dans cette indication.</p> <p>Posologie</p> <p>Adultes</p> <p>La dose quotidienne d'entretien recommandée est de 801 mg 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg/jour.</p> <p>Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont pas recommandées, quel que soit l'état clinique du patient.</p> <p>En cas d'interruption du traitement par Esbriet pendant 14 jours consécutifs ou plus, celui-ci sera repris en respectant une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose selon le schéma préconisé lors de la mise en route initiale du traitement, en augmentant la dose progressivement par paliers successifs sur une période de 14 jours jusqu'à la dose quotidienne d'entretien recommandée.</p> <p>En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente quotidienne d'entretien, sans passer par une phase d'augmentation progressive de la dose.</p>

<p>Conditions, retards et autres modalités de participation des patients</p>	<p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients inclus dans l'étude avec pirféridone MA29957 (nr EudraCT 2015-005131-40) « UNE ETUDE MULTICENTRIQUE DE PHASE IIb , EN DOUBLE AVEUGLE , RANDOMISEE, CONTROLEE PAR PLACEBO, EVALUANT L'EFFICACITE, LA SECURITE ET LA TOLERABILITE DE SILDENAFIL AJOUTE A LA PIRFENIDONE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT DE FIBROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE DE STADE AVANCE ET AYANT UN RISQUE D'HYPERTENSION PULMONAIRE DU GROUPE 3 »</li> <li>- Et qui dans l'opinion du médecin ont besoin de poursuivre leur traitement par pirféridone après la fin de l'étude.</li> <li>- Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours en Belgique avec la pirféridone ou pour une étude clinique dans la même indication que celle de ce programme.</li> <li>- Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et /ou d'innocuité.</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients</li> <li>- Antécédent d'angio-œdème avec la pirféridone</li> <li>- Traitement concomitant par fluvoxamine</li> <li>- Insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale</li> <li>- Élévations des tests hépatiques ou insuffisance hépatique qui nécessitent l'arrêt du traitement</li> <li>- Insuffisance rénale sévère (ClCr &lt; 30 ml/mn) ou en phase terminale nécessitant une dialyse</li> </ul> <p>Lorsque les patients terminent le protocole de l'étude MA29957, et si le médecin en charge estime qu'ils ont toujours besoin de pirféridone, ils peuvent intégrer le programme d'urgence médicale.</p> <p><u>Procédure et échéances:</u></p> <p>Esbriet sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par pirféridone pour un patient particulier se fera sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, nv Roche sa enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Après la soumission de la demande dans la plateforme RocheProPatient</li> <li>-l'équipe médicale responsable de Roche évaluera la demande : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si non valide, le médecin sera contacté par l'équipe Roche médical responsable endéans les 48 heures</li> <li>- Si valide, le médecin responsable chez Roche donnera un avis positif quant à l'admission du patient endéans les 48 heures. Esbriet sera livré à la pharmacie de l'hôpital endéans les 5 jours ouvrés (couvrant une période de traitement de 3 mois).</li> </ul> </li> <li>-Lorsque la pharmacie de l'hôpital réceptionnera le médicament, le pharmacien suivra la procédure spécifique de l'hôpital afin de faire parvenir le médicament au médecin.</li> </ul>
--	---





--	--

Durée du programme	<p>Esbriet (prifenidone) sera fourni gratuitement par Roche pour un patient individuel selon les critères définissant ce programme à partir de mars 2019, lorsque le premier patient quittera l'étude MA29957, et jusqu'à ce que, le produit soit commercialement disponible en Belgique dans cette indication ou jusqu'à ce que le patient ne bénéficie plus du traitement, d'après le jugement clinique du médecin traitant, selon ce qui se produit en premier. De nouvelles découvertes concernant l'évaluation des bénéfices et des risques peuvent conduire à l'arrêt du programme.</p> <p>Le 23 mars 2023, la Commission européenne a approuvé l'extension de l'indication d'Esbriet (pirféridone) pour inclure le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) "avancée" en supprimant le qualificatif actuel "légère à modérée", sur la base des résultats de l'étude MA29957.</p> <p>Le programme reste ouvert pour les patients déjà inclus et traités dans ce programme jusqu'au remboursement de la pirféridone dans cette indication. Aucun nouveau patient ne peut être inclus.</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p>
Responsable du programme	<p>nv Roche sa Rue Dante 75 1070 Bruxelles Tél : +32.2.525.82.11 Fax : +32.2.525.84.66</p> <p>Dr. Nizar Sebti <a href="mailto:nizar.sebti@roche.com">nizar.sebti@roche.com</a> Tél : +32 2 525 83 30</p> <p><u>Personne de contact:</u> <u>Cassandre Lecomte</u> cassandre.lecomte@roche.com</p>
Modalités de traitement des médicaments non-utilisés	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales : tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a>. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>

Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves inattendus

Le médecin doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre.

#### Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les études cliniques avec Esbriet à la dose de 2403 mg/jour, versus placebo, étaient respectivement les suivantes : nausées (32,4 % contre 12,2 %), éruption cutanée (26,2 % contre 7,7 %), diarrhées (18,8 % contre 14,4 %), fatigue (18,5 % contre 10,4 %), dyspepsie (16,1 % contre 5,0 %), perte d'appétit (20,7 % contre 8,0 %), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilisation (9,3 % contre 1,1 %).

#### Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité d'Esbriet a été évaluée dans des études cliniques incluant 1650 patients et volontaires sains. Plus de 170 patients ont été suivis dans des études conduites en ouvert pendant plus de cinq ans, dont certains sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées à une fréquence  $\geq 2\%$  chez 623 patients ayant reçu Esbriet à la dose recommandée de 2403 mg/jour dans trois études pivots de phase 3 regroupées. Les réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation figurent également dans le tableau 1. Les réactions indésirables sont énumérées par classes de systèmes d'organes (CSO) et pour chaque groupe de fréquences [Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ )], les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

<b>Tableau 1 Réactions indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRa</b>	
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	Infection des voies urinaires
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Angio-œdème <sup>1</sup>
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Perte de poids ; perte d'appétit
Peu fréquent	Hyponatrémie <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées ; vertiges
Fréquent	Somnolence ; dysgueusie ; état léthargique

<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Dyspnée ; toux
Fréquent	Toux productive
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Dyspepsie ; nausées ; diarrhées ; reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; constipation
Fréquent	Distension abdominale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales ; douleurs abdominales supérieures ; gêne gastrique ; gastrite ; flatulence
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquent	Augmentation de l'ALAT ; augmentation de l'ASAT ; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALAT et ASAT <sup>1</sup> ; lésions hépatiques d'origine médicamenteuse <sup>2</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Eruption cutanée
Fréquent	Réaction de photosensibilisation ; prurit ; érythème ; sécheresse de la peau ; éruption érythémateuse ; éruption maculeuse ; éruption pruritique
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie ; douleur non cardiaque dans la poitrine
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent	Coup de soleil

1. Identifiés par la pharmacovigilance depuis la commercialisation

2. Des cas de lésions hépatiques graves d'origine médicamenteuse, y compris des signalements dont l'issue était fatale, ont été rapportés en pharmacovigilance depuis la commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Les analyses ajustées sur l'exposition réalisées à partir des données groupées des études cliniques dans la FPI ont confirmé que le profil de sécurité et de tolérance d'Esbriet chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique sévère (n = 366) est cohérent avec celui établi chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique moins avancé (n = 942).



Productnaam	Esbriet
Actieve substantie	Pirfenidon
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Esbriet is aangewezen voor de behandeling van volwassen patiënten die lijden aan lichte tot matige idiopathische pulmonaire fibrose (IPF). De behandeling met Esbriet moet worden opgestart en opgevolgd door een specialist inzake de diagnose en behandeling van IPF.</p> <p>Het doel van dit medische noodprogramma is om pirfenidone ter beschikking te stellen van een groep patiënten die lijden aan gevorderde IPF en een risico vertonen voor groep 3 pulmonaire hypertensie en die deelnemen aan studie MA29957(EudraCT nr 2015-003131-40) en deze beëindigden, en die, volgens de mening en klinisch oordeel van de behandelende arts, baat zouden ondervinden van een behandeling met dit product dat niet commercieel beschikbaar is in deze indicatie.</p> <p>Dosering</p> <p>Volwassenen</p> <p>De aanbevolen dagelijkse onderhoudsdosis Esbriet bedraagt 801 mg driemaal daags met voedsel voor een totale dagdosis van 2.403 mg.</p> <p>Doses hoger dan 2.403 mg/dag worden voor geen enkele patiënt aanbevolen</p> <p>Bij patiënten die 14 of meer achtereenvolgende dagen de behandeling met Esbriet hebben onderbroken, moet de behandeling opnieuw worden ingesteld met het initiële, 2 weken durende titratieschema tot de aanbevolen dagdosis is bereikt.</p> <p>Voor onderbreking van de behandeling gedurende minder dan 14 achtereenvolgende dagen, kan de behandeling zonder titratie worden hervat met dezelfde voorgaande aanbevolen dagdosis.</p>

Inclusiecriteria:

- Patiënten die geregistreerd waren in studie MA29957 (EudraCT nr 2015-005131-40) “ een multicenter, dubbel blinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase IIb studie die de doeltreffendheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid onderzoekt van sildenafil toegevoegd aan pirfenidone bij patiënten die lijden aan gevorderde IPF en een risico vertonen op groep 3 pulmonaire hypertensie.”
- En die nog steeds behandeling met pifenidon nodig hebben, naar de mening van de behandelende arts, nadat de studie is beëindigd
- De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie die wordt uitgevoerd met pirfenidon en / of een klinische proef die wordt uitgevoerd in de voorgenomen indicatie van dit programma.
- De patiënt kan niet op adequate wijze behandeld worden met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen, vanwege werkzaamheid en/of veiligheidsproblemen

Exclusiecriteria:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen
- Gelijktijdig gebruik van fluvoxamine
- Ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte
- Verstoorde levertesten die de stopzetting van de behandeling vereisen
- Ernstige nierfunctiestoornis (CrCl <30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt
- Angio-oedeem bij eerder gebruik van pirfenidon

Op het moment dat patiënten het MA29957 onderzoeksprotocol beëindigen en als de behandelend arts inschat dat de patiënt nog steeds pirfenidon nodig heeft, kunnen ze toetreden tot het medische behoefteprogramma.

Procedure en tijdslijnen :

Esbriet zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door geschikt Roche-personeel van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Esbriet voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de dreigende arts. Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal nv Roche nv de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.

In chronologische volgorde:

- De behandelende arts dient een verzoek in in de Roche ProPatient applicatie
- Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren:
  - Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team
  - Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Esbriet zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek (voor een periode van 3 maanden).
- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker de specifieke ziekenhuisregels volgen om de geneesmiddelen aan de behandelende arts af te leveren.

Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten



--	--



<p>Duur van het programma</p>	<p>Pirfenidon zal gratis voorzien worden voor de individuele patiënt volgens de criteria van dit programma vanaf februari 2019 wanneer de eerste patient uit studie MA39189 zal treden tot het programma commercieel beschikbaar zal worden in de desbetreffende indicatie of wanneer volgens het klinisch oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer voordeel haalt uit de behandeling met Esbriet, dat wat het eerst optreedt. Nieuwe bevindingen aangaande de voordelen en risico's verbonden aan pirfenidon kan leiden tot stopzetting van dit programma.</p> <p>Op 23 maart 2023 heeft de Europese Commissie de uitbreiding van de indicatie van Esbriet (pirfenidon) goedgekeurd voor de behandeling van 'gevorderde' idiopathische longfibrose (IPF) door het schrappen van de huidige kwalificatie 'mild tot matig', op basis van de resultaten van studie MA29957.</p> <p>Het programma blijft open voor de patiënten die reeds in dit programma zijn opgenomen en behandeld tot de terugbetaling van pirfenidon bij deze indicatie. Er kunnen geen nieuwe patiënten worden opgenomen.</p>
<p>Distributievoorzakende</p>	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. Het geneesmiddel wordt afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om herbevoorrading.</p>
<p>Verantwoordelijk voor het programma</p>	<p>nv Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante Brussel 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr. Nizar Sebti <a href="mailto:nizar.sebti@roche.com">nizar.sebti@roche.com</a> Tel : +32 2 525 83 30</p> <p><u>Contactpersoon:</u> <u>Cassandre Lecomte</u> <a href="mailto:cassandre.lecomte@roche.com">cassandre.lecomte@roche.com</a></p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het Medical Need Programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website <a href="http://www.roche.pro.be">www.roche.pro.be</a>. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het Medical Need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>

De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens klinisch onderzoek naar Esbriet in een dosis van 2.403 mg/dag vergeleken met placebo waren misselijkheid (32,4% versus 12,2%), huiduitslag (26,2% versus 7,7%), diarree (18,8% versus 14,4%), vermoeidheid (18,5% versus 10,4%), dyspepsie (16,1% versus 5,0%), verminderde eetlust (20,7% versus 8,0%), hoofdpijn (10,1% versus 7,7%) en fotosensitiviteitsreactie (9,3% versus 1,1%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van Esbriet is onderzocht in klinische onderzoeken met 1.650 vrijwilligers en patiënten. Meer dan 170 patiënten zijn in open studies langer dan 5 jaar onderzocht en sommigen tot 10 jaar.

Tabel 1 toont de bijwerkingen gemeld in een frequentie van  $\geq 2\%$  bij 623 patiënten behandeld met Esbriet in de aanbevolen dosis van 2.403 mg/dag in drie gepoolde fase 3-hoofdonderzoeken. Bijwerkingen die postmarketing zijn gemeld, zijn eveneens in tabel 1 opgenomen. Bijwerkingen worden per systeem/orgaanklassen opgesomd en binnen elke frequentie-indeling [zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )] worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen

<b>Tabel 1 Bijwerkingen per systeem/orgaanklassen en MedDRA-frequentie</b>	
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Bovensteluchtweginfectie
Vaak	Urineweginfectie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Soms	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Soms	Angio-oedeem <sup>1</sup>
Niet bekend	Anafylaxie <sup>1</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Gewichtsverlies, verminderde eetlust
Soms	Hyponatriëmie <sup>1</sup>
<b>Psychische stoornissen</b>	
Zeer vaak	Insomnia
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	Somnolentie, dysgeusie, lethargie
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Opvliegers
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Dyspneu, hoesten
Vaak	Productieve hoest
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Dyspepsie, misselijkheid, diarree, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, obstipatie

Vaak	Opgezetten buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagklachten, gastritis, flatulentie
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Vaak	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT, verhoogde gammaglutamyltransferase
Soms	Verhoogd totaal serum bilirubine in combinatie met verhogingen van ALAT en ASAT <sup>1</sup> , geneesmiddel-geïnduceerde leverschade <sup>2</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Huiduitslag
Vaak	Fotosensitiviteitsreactie, pruritus, erytheem, droge huid, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag
Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom <sup>1</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>1</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Myalgie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Vaak	Asthenie, niet-cardiale pijn op de borst
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Vaak	Zonnebrand

1. Vastgesteld via postmarketingsurveillance
2. Na het in de handel brengen zijn gevallen van ernstige geneesmiddel-geïnduceerde leverschade gemeld, waaronder geïsoleerde gevallen met fatale afloop (zie rubrieken 4.3 en 4.4 van SPK).

Analyses van gepoolde klinische onderzoeken bij IPF aangepast aan de duur van de blootstelling bevestigden dat het veiligheids- en verdraagzaamheidsprofiel van Esbriet bij IPF-patiënten met gevorderde ziekte (n=366) consistent is met het vastgestelde profiel bij IPF-patiënten met niet-gevorderde ziekte (n=942).