



## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

**Avril 2015**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Médicament</b>            | pirfénidone (Esbriet) (gélules de 267 mg)   |
| <b>Indication</b>            | Le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique d'intensité légère ou modérée chez l'adulte |
| <b>Demande d'inscription</b> | Conformément à l'indication   |
| <b>Fabricant(s)</b>          | Hoffmann-La Roche Itée  |

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

La pirfénidone (gélules de 267 mg) est indiquée dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) d'intensité légère ou modérée chez l'adulte. En 2013, le Comité canadien d'expertise sur les médicaments recommandait de ne pas rembourser la pirfénidone dans cette indication. Cette recommandation était motivée par les résultats non concluants de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), soit les études CAPACITY-1 et CAPACITY-2 (respectivement PIPF-004 et PIPF-006), comparant la pirfénidone au placebo.

Dans sa demande de réexamen, le fabricant présente les données d'un nouvel ECR, PIPF-016 (étude ASCEND), à titre de complément d'information aux études CAPACITY. Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique actualisé des effets bénéfiques et des effets néfastes de la pirfénidone dans le traitement de la FPI d'intensité légère ou modérée chez l'adulte, qui se concentre sur les données de l'essai clinique PIPF-016.

|   |
|---|
| <b>Indication à l'étude</b>   |
| Le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique d'intensité légère ou modérée chez l'adulte |
| <b>Critères d'inscription demandés par le promoteur</b>   |
| Conformément à l'indication   |

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

L'examen méthodique actualisé porte sur un essai clinique comparatif avec placebo, l'étude ASCEND (PIPF-016; N = 555). Cette étude évalue l'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone dans le traitement de la FPI légère ou modérée comparativement au placebo. Elle comporte deux groupes, l'un traité par la pirfénidone à raison de 3 gélules de 267 mg 3 fois par jour, l'autre recevant du placebo selon les mêmes modalités. La variation du pourcentage de la valeur prévue de la capacité vitale forcée (% CVF) au terme de 52 semaines par rapport à la valeur initiale est le principal paramètre d'intérêt de l'étude. La variation de la distance franchie au test de marche de 6 minutes (TM6M), la survie sans progression de la maladie, la dyspnée et la mortalité sont des paramètres d'intérêt secondaires.

La portée des résultats de l'essai clinique PIPF-016 est limitée sous plusieurs aspects. D'abord, même si la pirfénidone est indiquée dans le traitement de la FPI légère ou modérée puisqu'elle a été étudiée dans cette population de patients, il est possible qu'elle soit utilisée dans le traitement de la FPI grave, car il n'y a pas de critères de détermination de la gravité de la FPI. Comme l'essai PIPF-016 a exclu ces cas, ses données ne sont pas vraiment applicables à ces patients dans la pratique clinique. De même, l'exclusion de patients dont la FPI est évolutive réduit la possibilité de généraliser les résultats dans cette population de patients. Enfin, le traitement exige la prise de neuf gélules par jour, ce qui demande au patient d'être hautement motivé pour être fidèle au régime thérapeutique, d'où la question de savoir si l'essai clinique ne surestime pas l'efficacité en conditions réelles.

### Effacité

Dans l'essai clinique PIPF-016, le taux de mortalité toutes causes confondues en 52 semaines de traitement est plus faible dans le groupe de la pirféridone que dans le groupe du placebo (4 % contre 7,2 %), quoique le rapport de risque (RR) de la différence entre les interventions ne franchisse pas le seuil de la portée statistique (RR = 0,55; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,26 à 1,15). L'essai clinique n'évalue pas la qualité de vie. Les poussées de la maladie sont moins fréquentes dans le groupe de la pirféridone (8,6 %) que dans le groupe du placebo (14,4 %), et la différence entre les groupes est statistiquement significative ( $P = 0,034$ ). En 52 semaines de traitement, la pirféridone freine le déclin de la capacité pulmonaire (% CVF) et la baisse de la distance franchie au TM6M, dans une mesure statistiquement significative comparativement au placebo. Plus précisément, la différence moyenne (DM) de % CVF est de 4,8 % (IC à 95 % de 2,4 % à 7,2 %), alors que la DM de distance franchie au TM6M est de 26,7 m ( $P = 0,036$ ). Ces différences correspondent à l'écart minimal d'importance clinique, soit celui de 2 % à 6 % pour le % CVF et de 24 m à 45 m pour le TM6M.

### Effets néfastes

Dans l'essai clinique PIPF-016, les incidents indésirables les plus fréquents conduisant à une diminution de la dose du traitement (pirféridone contre placebo) sont l'éruption cutanée (7,6 % contre 0,4 %), la nausée (7,2 % contre 1,1 %), l'anorexie (4,3 % contre 0,7 %), le prurit (2,9 % contre 0 %), la photosensibilité (2,8 % contre 0 %), la diarrhée (2,9 % contre 2,9 %) et la perte de poids (2,5 % contre 0 %). Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe de la pirféridone que dans le groupe du placebo (14,4 % contre 10,8 %). Le motif le plus souvent invoqué dans la cessation de traitement dans le groupe du placebo est la FPI, qui est le lot de 5,4 % des patients comparativement à 1,1 % des patients du groupe de la pirféridone.

### Autres considérations

L'analyse des données sur la mortalité toutes causes confondues en 52 semaines provenant des études ASCEND (PIPF-016) et CAPACITY (PIPF-004 et PIPF-006) regroupées indique que le taux de mortalité associé à la pirféridone est significativement plus bas que celui associé au placebo (RR = 0,52; IC à 95 % de 0,31 à 0,87). Néanmoins, la pirféridone n'a pas été associée à un taux de mortalité moindre toutes causes confondues que celui dans le groupe du placebo au terme de 52 semaines pour toutes les études en question. Le fait de ne pas déceler d'effet statistiquement significatif de la pirféridone sur la survie dans les études tiendrait à leur puissance insuffisante, la mortalité n'étant pas leur principal paramètre d'intérêt. L'efficacité à long terme de la pirféridone est incertaine, les données des deux études CAPACITY ne portant que sur une période de 72 semaines, alors que celles de l'étude ASCEND ne couvrent qu'une période de 52 semaines. L'analyse des données sur la mortalité toutes causes confondues au terme de 72 semaines des deux études CAPACITY révèle que la pirféridone n'est pas associée à une survie statistiquement plus longue que le placebo (RR = 0,77; IC à 95 % de 0,47 à 1,28). La même tendance s'observe lorsque les données regroupées sur d'autres paramètres sont analysées. Les résultats d'une étude de prolongation (PIPF-012) en mode ouvert des essais cliniques sur la pirféridone, en cours, démontrent qu'après le traitement de 3,1 ans en moyenne, 38 % des patients ont cessé le traitement par la pirféridone pour cause d'effets indésirables et que 23 % des patients sont décédés.

Les patients qui ont fait part de leurs observations à l'ACMTS dans le cadre du présent examen espèrent que la pirféridone freinera l'évolution de la maladie, atténuera les symptômes incapacitants qui entravent l'exécution des activités de la vie quotidienne et prolongera leur espérance de vie. Bien que la pirféridone comble nettement leurs attentes sur les plans de la capacité pulmonaire et fonctionnelle (distance franchie à la marche), rien n'est moins sûr quant à son effet sur la mortalité. Les patients souhaiteraient également l'amélioration de leur qualité de vie et la réduction de la nécessité de la greffe pulmonaire, mais les preuves issues des études ASCEND et CAPACITY sont insuffisantes pour déterminer si la pirféridone exerce ces effets.

### Conclusion

Les résultats d'une nouvelle étude comparant la pirféridone au placebo (ASCEND [PIPF-016]) démontrent que le traitement de 52 semaines par la pirféridone améliore significativement la fonction pulmonaire (% CVF) et la capacité fonctionnelle (distance franchie à la marche) de l'adulte atteint de FPI d'intensité légère ou modérée et que la différence avec le placebo sous ces aspects est d'ampleur suffisante pour revêtir une importance clinique. Bien que dans l'étude ASCEND, la mortalité toutes causes confondues soit bien moindre dans le groupe de la pirféridone que dans le groupe du placebo (RR = 0,37), la différence n'est pas statistiquement significative. L'analyse des données regroupées des études ASCEND (PIPF-016) et CAPACITY (PIPF-004 et PIPF-006) indique que la mortalité associée à la pirféridone est statistiquement inférieure à celle associée au placebo dans la période de 52 semaines (RR = 0,52), quoique l'effet de la pirféridone sur la mortalité ne soit pas statistiquement significatif dans les études considérées isolément.