



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM DE L'ACMTS

### NINTEDANIB

(Ofev — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée)

**Indication : la fibrose pulmonaire idiopathique**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) recommande d'ajouter le nintedanib à la liste des médicaments assurés dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), sous réserve des critères cliniques et des conditions ci-dessous :

#### Critères cliniques :

- Capacité vitale forcée (CVF) égale ou supérieure à 50 % de la valeur normale prévue.
- Cessation du traitement si la CVF diminue de  $\geq 10$  % au cours d'une période de 12 mois pendant le traitement.

#### Conditions :

- Le patient est sous les soins d'un médecin spécialiste possédant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la FPI.
- Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du nintedanib ne saurait dépasser celui de la pirféridone.

#### Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (INPULSIS-1 [N = 515] et INPULSIS-2 [N = 551]) démontrent que le nintedanib à raison de 150 mg deux fois par jour produit une amélioration de la CVF statistiquement significative comparativement au placebo.
2. Au prix indiqué de 27,18 \$ la capsule de 100 mg et de 54,36 \$ la capsule de 150 mg, le coût annuel du traitement par le nintedanib (39 683 \$) est inférieur à celui du traitement par la pirféridone (41 983 \$ la première année et 42 804 \$ par an ensuite).

#### À souligner :

Le Comité note ce qui suit :

- Le nintedanib ne devrait pas être utilisé avec la pirféridone.
- Il n'y a pas de preuves portant sur l'utilisation du nintedanib en cas d'échec de la pirféridone; par conséquent, le Comité a été dans l'impossibilité de formuler une recommandation pour ce qui est de ces patients.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

- Il convient d'écarter toutes les autres causes de pneumopathie restrictive (vasculopathie liée au collagène ou pneumopathie d'hypersensibilité, par exemple) avant d'amorcer le traitement.

### **Contexte :**

Le nintedanib est un inhibiteur de la tyrosine kinase à plusieurs récepteurs, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes 1-3, les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes  $\alpha$  et  $\beta$  et les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 1-3. Il est indiqué dans le traitement de la FPI et il est offert en capsules de 100 mg et de 150 mg. La posologie recommandée est de 150 mg deux fois par jour avec de la nourriture, à environ 12 heures d'intervalle.

### **Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :**

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen méthodique d'ECR et d'études pivots sur le nintedanib, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### **Observations de patients**

Quatre regroupements de défense des intérêts de patients ont communiqué leurs points de vue : l'Association pulmonaire de la Saskatchewan, l'Association pulmonaire de l'Ontario, la Fondation canadienne de la fibrose pulmonaire et The British Columbia Lung Association and Lung Groups. Deux groupes ont collecté l'opinion de patients et d'aidants par l'entremise de sondages effectués en 2014 et en 2015, auxquels ont participé 28 patients traités par le nintedanib. Les autres associations s'en sont remises à l'expertise des membres de leur personnel en contact direct et périodique avec des patients atteints de FPI.

Voici le résumé des observations transmises par les quatre groupes de patients :

- La FPI est une maladie évolutive et incurable, mettant en danger la vie du malade. Les symptômes courants sont l'essoufflement, la fatigue, la baisse d'énergie, l'activité physique réduite et la toux chronique. À cela peuvent s'ajouter la douleur ou le serrement de poitrine, une perte de poids rapide, l'enflure des jambes, la respiration sifflante et la vulnérabilité devant les infections. Outre les symptômes, les patients et les aidants ont à composer avec les répercussions psychosociales de la maladie. Le stress généré par le diagnostic et le pronostic vient compromettre la qualité de vie et le bien-être mental du patient, même si la maladie est d'intensité légère et que les symptômes sont minimes.
- Il y a quelques traitements de soutien à visée symptomatique, notamment l'oxygénothérapie, la N-acétylcystéine, la prednisone, l'azathioprine et la réadaptation pulmonaire. Ces traitements sont quelque peu efficaces dans certains cas, mais les traitements médicamenteux s'accompagnent d'effets indésirables qui viennent accentuer le stress subi par les patients, dont le gain de poids, les changements d'humeur, la confusion, des troubles du sommeil et des troubles intestinaux.
- Les patients savent bien que le nintedanib ne guérit pas la FPI, mais ils espèrent avoir à leur disposition un autre traitement médicamenteux plus facile à tolérer peut-être que les traitements actuels. Ils espèrent également que le nintedanib freinera l'évolution de la maladie et atténuera les symptômes les plus problématiques un tant soit peu. Ils se disent

prêts à composer avec des effets indésirables pour autant que ceux-ci ne soient pas pires que ceux qu'ils subissent à l'heure actuelle et qu'ils ne soient pas irréversibles.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM couvre deux ECR de phase 3 de 52 semaines, comparatifs avec placebo et à double insu : INPULSIS-1 (N = 515) et INPULSIS-2 (N = 551). Les patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 3:2 dans les groupes du nintedanib à raison de 150 mg deux fois par jour et du placebo. Advenant des effets indésirables difficiles à tolérer, la dose de nintedanib peut être réduite à 100 mg deux fois par jour à la demande du chercheur. Les participants des deux essais cliniques sont des adultes de 40 ans ou plus atteints de FPI sur la foi d'un diagnostic établi dans les cinq années précédentes conformément aux critères les plus récents de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association, à savoir une CVF  $\geq 50$  % de la valeur normale prévue et une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) allant de 30 % à 79 % de la valeur prévue.

### **Paramètre d'intérêt**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité s'est attardé aux aspects que voici :

- La mortalité évaluée par des analyses de survie afin de déterminer le délai de décès, le délai de décès d'origine respiratoire (attribué) et le délai de décès pendant traitement, le délai étant le temps écoulé avant l'incident.
- La greffe de poumon ou le décès — Le patient est jugé admissible à la greffe de poumon si sa CVF est  $< 45$  % de la valeur normale prévue, si sa DLCO est  $< 30$  % de la valeur normale prévue ou si la saturation en oxygène ( $\text{SaO}_2$ ) du sang périphérique est  $< 88$  % au repos. La greffe est évaluée en vertu d'un paramètre composé du délai de décès ou de transplantation pulmonaire et du délai de décès ou de transplantation pulmonaire ou d'admissibilité à la transplantation pulmonaire selon les analyses de survie, dans une période de 52 semaines.
- La CVF, soit le volume maximal d'air expiré des poumons après une inspiration maximale et une expiration forcée. La CVF est évaluée sous les angles que voici :
  - le taux de déclin annuel de la CVF;
  - la variation absolue de la CVF par rapport à la valeur initiale;
  - la variation absolue du pourcentage de la CVF prévue par rapport à la valeur initiale;
  - la proportion de patients dont la CVF est évaluée au terme de 52 semaines et dont le déclin absolu du pourcentage de la CVF prévue n'est pas supérieur à 5 % ou à 10 %.
- Le St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), questionnaire de 50 items rempli par le patient évaluant les répercussions de la maladie respiratoire sur l'état de santé et le bien-être. Le questionnaire porte sur trois dimensions : les symptômes, le degré d'activité et les répercussions de la maladie. Le score total va de 0 à 100; plus le score est haut, plus la qualité de vie liée à la santé s'est détériorée. Pour ce qui est de la FPI, la variation de 6 à 13 points du score total est considérée comme l'écart minimal d'importance clinique. L'évaluation repose sur les aspects que voici :
  - la variation du score dans chaque domaine et du score total par rapport aux valeurs initiales;

- la proportion de personnes qui répondent au traitement selon le questionnaire SGRQ (celles dont le score varie de  $\leq -4$  points par rapport au score initial au terme de 52 semaines);
- la variation du score total de la version du questionnaire SRGQ adaptée à la FPI (SGRQ-I) par rapport à la valeur initiale.

Dans les deux essais cliniques INPULSIS, le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est le taux ajusté de déclin de la CVF en 52 semaines. Les essais cliniques examinent également la variation du score total du questionnaire SGRQ en 52 semaines et le délai de première poussée de FPI rapportée par un chercheur à titre de résultats d'intérêt secondaire.

### Effacité

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le nintedanib et le placebo quant au délai de décès, au délai de décès d'origine respiratoire, au délai de décès en cours de traitement, au délai de décès ou de transplantation pulmonaire et au délai de décès ou de transplantation pulmonaire ou d'admissibilité à la transplantation pulmonaire. Les rapports de risques instantanés déterminés dans les analyses des données regroupées des essais cliniques INPULSIS-1 et INPULSIS-2 vont comme suit :
  - délai de décès : 0,70 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,43 à 1,12);  $P = 0,1399$ ;
  - délai de décès d'origine respiratoire : 0,74 (IC à 95 % de 0,41 à 1,34);  $P = 0,3435$ ;
  - délai de décès en cours de traitement : 0,68 (IC à 95 % de 0,39 à 1,19);  $P = 0,1599$ ;
  - délai de décès ou de transplantation pulmonaire : 0,70 (IC à 95 % de 0,44 à 1,10);  $P = 0,1185$ ;
  - délai de décès ou de transplantation pulmonaire ou d'admissibilité à la transplantation pulmonaire : 0,80 (IC à 95 % de 0,60 à 1,06);  $P = 0,1233$ .
- Le taux ajusté de déclin de la CVF en 52 semaines est statistiquement plus bas dans le groupe du nintedanib que dans le groupe du placebo des deux essais cliniques. La différence de taux ajusté va comme suit :
  - INPULSIS-1 : 125,26 ml dans l'année (IC à 95 % de 77,68 à 172,84);  $P < 0,0001$ ;
  - INPULSIS-2 : 93,73 ml dans l'année (IC à 95 % de 44,78 à 142,68);  $P = 0,0002$ ;
  - données regroupées : 109,94 ml dans l'année (IC à 95 % de 75,85 à 144,03);  $P < 0,0001$ .
- La variation absolue de la CVF et du pourcentage de la CVF normale prévue en 52 semaines, par rapport aux valeurs initiales, est statistiquement plus faible dans le groupe du nintedanib que dans le groupe du placebo dans les deux essais cliniques. La différence moyenne ajustée entre les deux groupes sous ces angles est respectivement de :
  - INPULSIS-1 : 109,93 ml (IC à 95 % de 71,27 à 148,59) et 3,22 (IC à 95 % de 2,11 à 4,33);
  - INPULSIS-2 : 109,77 ml (IC à 95 % de 70,92 à 148,62) et 3,06 (IC à 95 % de 1,87 à 4,25).
- Dans les deux essais cliniques INPULSIS, la proportion de patients accusant un déclin de CVF de  $\leq 5$  % est statistiquement plus grande dans le groupe du nintedanib (52,75 % et 53,19 %) que dans le groupe du placebo (38,24 % et 39,27 %). Il y a également une différence statistiquement significative entre le médicament et le placebo quant à la proportion de patients dont le déclin de la CVF est  $\leq 10$  % dans l'essai INPULSIS-1, mais

pas dans l'essai INPULSIS-2. Les rapports de cotes de déclin de CVF de  $\leq 5\%$  ou de  $\leq 10\%$  sont respectivement de :

- INPULSIS-1 : 1,85 (IC à 95 % de 1,28 à 2,66) et 1,914 (IC à 95 % de 1,32 à 2,79);
- INPULSIS-2 : 1,79 (IC à 95 % de 1,26 à 2,55) et 1,286 (IC à 95 % de 0,89 à 1,86).
- Il y a une différence statistiquement significative entre le nintedanib et le placebo quant au score total SGRQ dans l'étude INPULSIS-2, mais pas dans l'étude INPULSIS-1 ni dans l'analyse des données regroupées. La différence de variation moyenne ajustée en 52 semaines par rapport aux valeurs initiales va comme suit :
  - INPULSIS-1 : -0,05 (IC à 95 % de -2,50 à 2,40);  $P = 0,9657$ ;
  - INPULSIS-2 : -2,69 (IC à 95 % de -4,95 à -0,43);  $P = 0,0197$ ;
  - données regroupées : -1,43 (IC à 95 % de -3,09 à 0,23);  $P = 0,2081$ .
- Dans l'essai INPULSIS-2, il y a une réduction statistiquement significative du temps écoulé avant la première poussée (rapportée par un chercheur) dans le groupe du nintedanib par comparaison avec le groupe du placebo; cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative dans l'essai INPULSIS-1 ni dans l'analyse globale :
  - INPULSIS-1 : 1,15 (IC à 95 % de 0,54 à 2,42);  $P = 0,6728$ ;
  - INPULSIS-2 : 0,38 (IC à 95 % de 0,19 à 0,77);  $P = 0,005$ ;
  - analyse globale : 0,64 (IC à 95 % de 0,39 à 1,05);  $P = 0,0823$ .
- La proportion de patients ayant subi une greffe de poumon est faible dans tous les groupes d'intervention des essais cliniques INPULSIS (0 % à 1,3 % dans les groupes du nintedanib et 0,5 % à 0,9 % dans les groupes du placebo).
- Les symptômes et la gravité des symptômes sont des aspects d'importance pour les patients. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le nintedanib et le placebo du point de vue des paramètres rapportés par les patients aux fins de mesure des symptômes dans les deux essais cliniques.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- L'incident indésirable grave le plus fréquent dans les deux groupes d'intervention des deux études est la poussée de FPI. La proportion de patients subissant un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
  - INPULSIS-1 : 31,1 % avec le nintedanib et 27,0 % avec le placebo;
  - INPULSIS-2 : 29,8 % avec le nintedanib et 32,9 % avec le placebo.
- L'incident indésirable le plus fréquent dans les groupes du nintedanib est la diarrhée (61,5 % et 63,2 %); la fréquence de cet incident indésirable dans les groupes du placebo est de 18,6 % et de 18,3 %. D'autres troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents avec le nintedanib qu'avec le placebo : nausée, perte d'appétit, vomissement et perte de poids. La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
  - INPULSIS-1 : 96,4 % dans le groupe du nintedanib et 88,7 % dans le groupe du placebo;
  - INPULSIS-2 : 94,5 % dans le groupe du nintedanib et 90,4 % dans le groupe du placebo.
- La proportion de patients qui mettent un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effets indésirables va comme suit :
  - INPULSIS-1 : 21,0 % dans le groupe du nintedanib et 10,8 % dans le groupe du placebo;
  - INPULSIS-2 : 17,6 % dans le groupe du nintedanib et 15,1 % dans le groupe du placebo.



### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le nintedanib couplé aux soins de soutien optimaux et les soins de soutien optimaux seuls. Ces soins de soutien comprennent la surveillance du patient, l'oxygénothérapie et des traitements médicamenteux concomitants (inhibiteurs de la pompe à protons, bronchodilatateurs et antitussifs); ils sont représentés par les groupes témoins des essais cliniques INPULSIS. L'analyse compare également le nintedanib à la pirféridone et à la N-acétylcystéine dans le traitement de la FPI pendant la vie entière (environ 30 ans) dans la perspective d'un payeur public. Le risque de décès, de poussée et de déclin de la fonction pulmonaire des patients soumis aux soins de soutien optimaux est celui des essais cliniques TOMORROW et INPULSIS, alors que l'estimation de l'efficacité à long terme est le fruit de modélisations mathématiques. L'estimation de l'efficacité et de l'innocuité comparatives des divers traitements repose sur une métaanalyse en réseau effectuée par le fabricant. La qualité de vie attribuée à chaque tranche de pourcentages de la CVF normale prévue est issue de la compilation de données des essais cliniques INPULSIS.

Le PCEM a relevé certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant qui en limitent la portée :

- Les données issues d'essais cliniques d'un an pour les groupes soumis aux soins de soutien optimaux font l'objet d'une modélisation inscrite dans l'horizon temporel de la vie entière (environ 30 ans). Bien que l'ajustement optimal ait été évalué durant cette période d'un an et que la validité apparente ait été évaluée en comparant la survie modélisée et les données observationnelles, d'autres modèles paramétriques produisent de l'information sur la survie notablement différente.
- Le scénario de référence de la modélisation se fonde sur l'estimation ponctuelle de la survie, laquelle n'est pas statistiquement significative ni dans les essais cliniques ni dans la métaanalyse en réseau.
- Le fabricant postule que les différences observées dans les ECR à court terme (12 mois, par exemple) sur le plan des paramètres d'intérêt peuvent être extrapolées dans l'horizon temporel de la vie entière.

Le fabricant rapporte que, dans le scénario de référence, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du nintedanib comparativement aux soins de soutien optimaux est de 248 186 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Dans la comparaison avec la pirféridone, le nintedanib domine en raison de son cout d'acquisition plus bas (soit, 9 \$ de moins par jour). Le RCUD dans le scénario de référence du PCEM grimpe en flèche (315 000 \$ à 1 300 000 \$ l'AVAQ) lorsque le modèle incorpore des preuves directes et lorsque la survie associée au nintedanib est la même que celle des soins de soutien optimaux. L'information de nature clinique sur la comparaison entre le nintedanib et la pirféridone est limitée, et la modélisation est empreinte d'une grande incertitude, en particulier pour ce qui est du risque de mortalité à long terme.

À la posologie recommandée de 150 mg deux fois par jour, le cout journalier du traitement par le nintedanib (109 \$) est inférieur à celui de la pirféridone (117 \$); donc, si l'on compare le cout des médicaments seulement, le nintedanib produit de modestes économies comparativement à la pirféridone.

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Le nintedanib et la pirféridone n'ont pas le même mécanisme d'action, et il n'y a pas de preuves issues de l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de leur utilisation concomitante. L'on peut imaginer que ces deux médicaments puissent être utilisés ensemble, ce qui ferait grimper les coûts pour les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM.
- Deux comparaisons indirectes suggèrent que le nintedanib et la pirféridone sont aussi efficaces l'un que l'autre; mais, le Comité conclut que la question de l'innocuité et de l'efficacité comparatives de ces deux médicaments demeure incertaine en raison de l'hétérogénéité des ECR examinés.
- Les deux essais cliniques INPULSIS n'ont pas exclu les personnes à la fonction pulmonaire normale, alors que l'essai clinique ASCEND comparant la pirféridone et le placebo a prévu une limite supérieure de CVF comme critère de recrutement des participants. Il y a ainsi une différence d'importance clinique quant aux valeurs initiales du pourcentage de CVF normale prévue entre les essais INPULSIS et ASCEND et une indication que les patients de l'étude ASCEND sont plus gravement atteints. Cette différence de gravité de la maladie avant même que l'étude ne commence peut avoir influé sur le nombre de décès dans les essais cliniques et faire en sorte que l'on ne puisse observer l'effet bénéfique du nintedanib sur le plan de la mortalité le cas échéant.
- L'horaire d'administration biquotidien du nintedanib est plus simple et commode que celui de la pirféridone (trois capsules à prendre trois fois par jour).
- Le Comité fait remarquer que les patients qui ne tolèrent pas la pirféridone pourraient être des candidats au traitement par le nintedanib.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas d'études comparant directement le nintedanib et la pirféridone dans le traitement de la FPI.
- Il n'y a pas de preuves pouvant nous éclairer sur l'utilisation du nintedanib en cas d'échec de la pirféridone.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 16 septembre 2015

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.