



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Octobre 2015

Médicament	nintedanib (Ofev)
Indication	Le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
Demande d'inscription	Le traitement de l'adulte atteint de FPI sur la foi du diagnostic d'un pneumologue étayé par un examen de tomographie assistée par ordinateur haute résolution dans les 24 derniers mois, et dont la capacité vitale forcée est égale ou supérieure à 50 % de la valeur normale prévue.
Forme pharmaceutique	Capsules de 100 mg et de 150 mg
Date de l'avis de conformité	Le 25 juin 2015
Fabricant(s)	Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

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 fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie chronique rare, évolutive et fibrosante appartenant à la famille des pneumopathies interstitielles¹. Sa cause exacte est inconnue, mais elle découlerait, semble-t-il, de lésions à répétition des cellules épithéliales alvéolaires et d'un dérèglement du mécanisme de cicatrisation, ce qui donnerait lieu à l'accumulation excessive de protéines de la matrice dans l'espace interstitiel². La FPI est une maladie pulmonaire mortelle pour laquelle il n'y a pas de traitement curatif encore. La survie médiane au moment du diagnostic serait de trois à cinq ans³. L'évolution de la maladie se manifeste par l'intensification des symptômes respiratoires, la détérioration de la fonction pulmonaire, la fibrose accrue visible à la tomodensitométrie haute résolution, l'insuffisance respiratoire aiguë et, pour finir, la mort¹.

Le nintedanib est un inhibiteur intracellulaire de la tyrosine kinase à plusieurs récepteurs, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes 1, 2 et 3, les récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes α et β et les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire 1, 2 et 3⁴. En bloquant la liaison avec le substrat, le nintedanib inhibe des cascades de signalisation en aval qui interfèrent avec la prolifération, la migration et la différenciation des fibroblastes et la sécrétion de protéines de la matrice extracellulaires⁴. Ofev (nintedanib) est offert en capsules de 100 mg et de 150 mg, et la posologie recommandée est de 150 mg deux fois par jour avec des aliments, à intervalle de 12 heures environ⁵. En cas d'incidents indésirables, il peut être nécessaire de réduire la dose à 100 mg deux fois par jour ou d'interrompre le traitement temporairement jusqu'à ce qu'ils s'atténuent suffisamment pour poursuivre le traitement⁵. Avant l'arrivée du nintedanib, la pirfénidone (Esbriet) en gélules de 267 mg était le seul médicament indiqué dans le traitement de la FPI au Canada.

Indication à l'étude
Ofev (nintedanib) est indiqué dans le traitement de la FPI.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Le traitement de l'adulte atteint de FPI sur la foi du diagnostic d'un pneumologue étayé par un examen de tomodensitométrie haute résolution dans les 24 derniers mois, et dont la capacité vitale forcée (CVF) est égale ou inférieure à 50 % de la valeur normale prévue.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du nintedanib offert en capsules de 100 mg et de 150 mg dans le traitement de la FPI chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques de répétition de phase 3, comparatifs avec placebo, à double insu, randomisés, de 52 semaines, satisfont les critères de sélection établis pour les besoins de l'examen méthodique : INPULSIS-1 (N = 515) et INPULSIS-2 (N = 551). Les participants sont âgés de 40 ans ou plus et sont atteints de FPI sur la foi d'un diagnostic posé 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 Association¹, notamment une capacité vitale forcée

(CVF) \geq 50 % de la valeur normale prévue et une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone allant de 30 % à 79 % de la valeur prévue. Les analyses des résultats ayant trait à l'efficacité ou à l'innocuité portent sur l'ensemble des patients traités, qui comprend tous les patients soumis à la randomisation qui ont pris une dose du médicament à l'étude à tout le moins. Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est le taux ajusté de déclin de la CVF en 52 semaines. Les deux principaux résultats d'intérêt secondaire sont la variation du score total du questionnaire SGRQ (ST. Georges's Respiratory Questionnaire) et le délai de première poussée de FPI rapportée par un chercheur. L'une des limites majeures tient aux résultats disparates observés à propos de ces paramètres d'intérêt secondaire et à l'absence de données sur des aspects d'importance aux yeux des patients, prévus dans le protocole de l'examen clinique (fatigue, santé mentale, bien-être psychologique, capacité fonctionnelle, productivité et lourdeur de la tâche des aidants, par exemple). La diversité des caractéristiques des patients et de la maladie au début de l'étude peut également limiter la possibilité d'appliquer les résultats à la population canadienne atteinte de FPI, et il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons outre la hiérarchie établie au préalable.

Efficacité

Les principaux résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité selon le protocole de l'examen méthodique sont la mortalité toutes causes confondues et la mortalité d'origine pulmonaire, la fonction pulmonaire (déclin de la CVF, réponse sous l'angle de la CVF), la qualité de vie et l'utilisation de ressources sanitaires.

Dans les essais cliniques INPULSIS-1 et INPULSIS-2, la proportion de décès toutes causes confondues en 52 semaines dans les groupes du nintedanib et du placebo est respectivement de 4,2 % et de 6,7 %, et de 6,4 % et de 9,1 %. L'analyse des données regroupées des deux essais, prévue au protocole, révèle que 5,5 % des patients traités par le nintedanib et 7,8 % des patients prenant le placebo sont décédés, toutes causes confondues, ce qui correspond au rapport de risques instantanés non statistiquement significatif de 0,70 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,43 à 1,12). De même, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes d'intervention sur le plan des décès d'origine respiratoire (confirmés), du délai de décès pendant le traitement ou des paramètres composés que sont le délai de décès ou de transplantation pulmonaire et le délai de décès, de transplantation pulmonaire ou d'admissibilité à la transplantation pulmonaire, dans les 52 semaines des essais cliniques. Ces essais cliniques n'ont pas la puissance nécessaire pour démontrer une réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues; à noter cependant que la proportion des décès chez les patients traités par le nintedanib est numériquement plus faible que celle chez les patients prenant le placebo, pour un rapport de risques instantanés inférieur à 1.

Le taux ajusté de déclin de la CVF en 52 semaines est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais cliniques INPULSIS, et ce taux est statistiquement plus bas dans les groupes du nintedanib comparativement aux groupes du placebo. Dans l'essai clinique INPULSIS-1, le taux de déclin de la CVF est de -114,65 ml par an dans le groupe du nintedanib et de -239,91 ml par an dans le groupe du placebo, une différence de 125,26 ml par an (IC à 95 % de 77,68 à 172,84). Dans l'essai clinique INPULSIS-2, les résultats sont -113,59 ml par an dans le groupe du nintedanib et -207,32 ml dans le groupe du placebo, une différence de 93,73 ml par an (IC à 95 % de 44,78 à 142,68). L'analyse des données regroupées, prévue au protocole, en arrive à un résultat semblable (différence entre les groupes statistiquement significative de 109,94 ml par an [IC à 95 % de 75,85 à 144,03]). Selon le clinicien expert consulté pour les besoins de l'examen méthodique, une différence de déclin de la CVF de 100 ml entre les groupes revêt une importance clinique. Dans son examen de la pirféridone et du nintedanib, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a convenu que, parce que la FPI

entraîne une détérioration progressive de la fonction pulmonaire de nature restrictive ou fibrosante, il est logique de surveiller le comportement de paramètres substitutifs de la fonction pulmonaire, comme la CVF, qui rendent compte de l'évolution de la maladie⁶. En raison du lien entre la CVF et la mortalité observé dans les essais cliniques sur le nintedanib et la pirféridone, la FDA en conclut que la CVF est un paramètre pertinent sur le plan clinique dans l'évaluation de l'efficacité de médicaments dans le traitement de la FPI⁶. Comme il est dit en détail à l'annexe 5 portant sur la validité de la mesure des résultats, la variation de $\geq 10\%$ du pourcentage de la valeur prévue de la CVF est un indicateur prévisionnel de la mortalité dans la FPI^{1,7-10}.

L'effet du nintedanib sur la CVF est sans équivoque comme l'illustrent des résultats d'intérêt secondaire ayant trait à la CVF. La variation absolue de la valeur initiale de la CVF et du pourcentage de la valeur prévue en 52 semaines est moins grande dans les groupes du nintedanib que dans les groupes du placebo des deux essais cliniques INPULSIS, et ce, dans une mesure statistiquement significative. Une analyse de la réponse thérapeutique fondée sur un déclin absolu maximal de 5 % du pourcentage de la valeur prévue de la CVF indique que le nintedanib exerce un effet statistiquement significatif. Dans les deux essais cliniques INPULSIS, les patients traités par le nintedanib sont en plus grande proportion (52,75 % et 53,19 %) que les patients prenant le placebo (38,24 % et 39,27 %) à manifester une réponse de variation de la CVF qui s'en tient à ce seuil de 5 %. Lorsque le seuil de déclin en pourcentage de CVF prévue passe à 10 % au maximum, on observe une différence statistiquement significative entre les groupes seulement dans l'étude INPULSIS-1 (70,55 % des patients du groupe du nintedanib contre 56,86 % des patients du groupe du placebo présentent un déclin de CVF qui ne dépasse pas le seuil de 10 %). Dans l'essai clinique INPULSIS-2, la différence entre le groupe du nintedanib (69,60 %) et le groupe du placebo (63,93 %) n'est pas statistiquement significative. L'écart minimal d'importance clinique pour ce qui est du pourcentage de la valeur prévue de la CVF va de 2 % à 6 %⁷. Le clinicien expert consulté dans le cadre de l'examen méthodique estime qu'un déclin de CVF de 5 % peut être d'importance dans la pratique clinique, tandis que le déclin de 10 % est lui nettement révélateur en pratique clinique⁸. Le ralentissement du déclin de la CVF ne semble pas toutefois associé à une amélioration de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ni à l'atténuation de symptômes selon les dires des patients.

La QVLS, mesurée à l'aide du questionnaire SGRQ, est un paramètre d'intérêt secondaire principal dans les essais cliniques INPULSIS qui font état de résultats discordants sur ce plan. Le questionnaire SGRQ, rempli par le patient, évalue la QVLS; plus le score est haut, plus la QVLS s'est détériorée. Dans l'essai clinique INPULSIS-1, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant à la variation moyenne ajustée du score total SGRQ dans la période de l'étude (52 semaines) (hausse de 4,34 points dans le groupe du nintedanib et de 4,39 points dans le groupe du placebo pour une différence de -0,05 point [IC à 95 % de -2,50 à 2,40]). À l'opposé, dans l'essai clinique INPULSIS-2, la hausse du score total SGRQ en 52 semaines est statistiquement moins grande (détérioration moindre de la QVLS) dans le groupe du nintedanib que dans le groupe du placebo (augmentation respective de 2,80 points et de 5,48 points; différence de -2,69 points [IC à 95 % de -4,95 à -0,43]). L'analyse des données regroupées, prévue au protocole, ne détecte pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au score total SGRQ (différence de -1,43 point [IC à 95 % de -3,09 à 0,23]). D'autres analyses de ce paramètre, notamment la proportion de patients qui répondent selon le SGRQ (soit, une variation du score total initial égale ou inférieure à 4 points en 52 semaines), la variation des scores des diverses catégories du questionnaire SGRQ, et le score total du questionnaire SGRQ adapté à la FPI, constatent des variations du score total qui correspondent à celles notées dans les essais cliniques. Tandis que l'écart minimal d'importance clinique de score total SGRQ est de 4 points dans la maladie pulmonaire obstructive chronique^{11,12}, il varie de 6 à 13 points dans la FPI¹³. Donc, toutes les

différences entre les groupes sur ce plan au terme de 52 semaines n'ont pas d'importance clinique apparemment. Les essais cliniques INPULSIS utilisent également l'échelle visuelle analogue (ÉVA) du questionnaire EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions) pour évaluer la QVLS. L'écart minimal d'importance clinique dans la variation du score EQ-5D dans la FPI n'a pas été établi. La validité des résultats à ce sujet dans les essais cliniques INPULSIS est remise en question en raison des problèmes d'ordre méthodologique que soulèvent ces résultats (données manquantes, pas de calcul de coefficients d'utilité ou de scores indiciels pour le système descriptif du EQ-5D, par exemple). Néanmoins, la variation du score de l'ÉVA du EQ-5D en 52 semaines est moindre (détérioration moindre de la QVLS) dans le groupe du nintedanib (-2,46 et -2,52) que dans le groupe du placebo (-5,88 et -5,60) dans les essais cliniques INPULSIS-1 et INPULSIS-2; il n'y a pas d'analyse statistique comparative entre les groupes.

Les essais cliniques ne disent rien de l'utilisation de ressources sanitaires, l'un des paramètres principaux dans l'évaluation de l'efficacité prévus au protocole de l'examen clinique.

Le délai de première poussée de FPI rapportée par un chercheur est l'autre résultat d'intérêt secondaire dans les essais cliniques INPULSIS. Dans l'étude INPULSIS-1, la proportion de patients connaissant une poussée ou plus rapportée par un chercheur est du même ordre dans les groupes du nintedanib (6,1 %) et du placebo (5,4 %), et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant au délai de première poussée rapportée par un chercheur (rapport des risques instantanés de 1,15 [IC à 95 % de 0,54 à 2,42]). À l'opposé, dans l'étude INPULSIS-2, la proportion de patients subissant une poussée ou plus rapportée par un chercheur est plus faible dans le groupe du nintedanib (3,6 %) que dans le groupe du placebo (9,6 %), et le délai de première poussée est statistiquement plus long dans le groupe du nintedanib que dans le groupe du placebo (rapport des risques instantanés de 0,38 [IC à 95 % de 0,19 à 0,77]). L'analyse des données regroupées sur les incidents rapportés par les chercheurs, prévue au protocole, indique que la proportion de patients subissant des incidents est de 4,9 % chez les personnes traitées par le nintedanib et de 7,6 % chez les personnes prenant le placebo; cependant, la différence entre les groupes d'intervention n'est pas statistiquement significative (rapport des risques instantanés de 0,64 [IC à 95 % de 0,39 à 1,05]). D'autres analyses ayant trait aux poussées de FPI rapportées par les chercheurs (incidence de patients subissant une poussée à tout le moins en 52 semaines ou rapport de risque d'incidence de poussée par 100 années-patients, par exemple) en arrivent à des résultats dont la portée statistique est la même que celle des résultats des essais cliniques ayant trait au délai de première poussée rapportée par un chercheur. La disparité des constatations pourrait s'expliquer par l'occurrence relativement rare des poussées dans les essais cliniques et par le fait qu'il est difficile d'évaluer et de catégoriser les incidents¹⁴. Analyse de données regroupées prévue au protocole également, l'analyse du délai de première poussée de FPI confirmée (incidents confirmés ou soupçonnés dont la nature est déterminée par un comité indépendant) constate que le nintedanib est associé à un délai de première poussée de FPI confirmée statistiquement plus long que celui associé au placebo (rapport de risques instantanés de 0,32 [IC à 95 % de 0,16 à 0,65]). Le comité chargé de la détermination de la nature des incidents a jugé la tâche impossible pour bon nombre d'incidents en raison de l'insuffisance de données d'une part et a estimé que beaucoup n'étaient pas de réelles poussées, d'autre part. Il se peut donc que l'hétérogénéité des constatations relève de la dilution de l'effet du traitement découlant de l'ajout aléatoire de non-incidents¹⁵. Le clinicien expert consulté estime quant à lui que les modalités de l'examen des poussées ne sont pas forcément les mêmes d'un centre à un autre et que cela pourrait expliquer du moins en partie la discordance.

Les essais cliniques INPULSIS ne renferment pas beaucoup de données sur la question des transplantations pulmonaires, qui sont peu nombreuses à vrai dire, et la proportion de patients

admissibles à une greffe de poumon est sensiblement la même dans tous les groupes d'intervention. Bien que la transplantation pulmonaire puisse être un paramètre d'importance clinique, ce n'en est pas un relié forcément à l'histoire naturelle de la FPI en raison de l'influence de facteurs indépendants de la maladie comme l'offre de dons d'organes, l'âge, la comorbidité, le soutien social, l'assurance maladie et les critères de transplantation particuliers dans chaque établissement¹⁶. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention sur le plan des aspects mentionnés par les patients sur lesquels se fonde l'évaluation des symptômes dans les essais cliniques INPULSIS-1 et INPULSIS-2. Il s'agit du questionnaire sur l'essoufflement, du questionnaire sur l'impression globale de changement du patient, du questionnaire d'évaluation de la toux et des expectorations (symptômes et domaines). Quoique les aspects rapportés par les patients puissent être des paramètres d'importance clinique, il semble qu'aucun de ceux rapportés dans les essais cliniques INPULSIS ne soit d'utilité validée dans la FPI (preuves limitées d'une faible corrélation entre le questionnaire sur l'essoufflement et la variation de la CVF)¹⁷; on ne sait donc pas si les aspects rapportés par le patient sont utiles dans la mesure des symptômes de la maladie (dyspnée, toux, par exemple) ou de variables plus vastes comme l'état de santé du patient atteint de FPI ou s'ils sont suffisamment sensibles pour permettre de détecter des effets du traitement¹⁶. De plus, les essais cliniques ne mesurent pas des symptômes de la FPI qui sont particulièrement importants pour les patients (fatigue, baisse d'énergie, activité physique restreinte, capacité fonctionnelle, bien-être mental et lourdeur de la tâche des aidants) (voir le résumé des observations de patients à l'annexe 1).

L'observance du traitement est scrupuleuse dans tous les groupes d'intervention (taux moyen > 96 % dans les groupes du nintedanib et du placebo des deux essais cliniques). Les essais cliniques n'offrent pas de données sur nombre d'autres résultats d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité, mentionnés dans le protocole de l'examen, dont le test de marche de six minutes, la survie sans progression de la maladie, la santé mentale et le bien-être psychologique, et la capacité fonctionnelle ou la productivité.

Le résumé et l'évaluation critique des résultats de deux comparaisons indirectes entre le nintedanib, la pirféridone et la N-acétylcystéine paraissent à l'annexe 6 : Résumé des comparaisons indirectes. En l'absence d'essais cliniques randomisés comparant directement le nintedanib et la pirféridone, l'on s'attendait à ce que les comparaisons indirectes offrent de l'information comparative utile, mais il s'avère que la thèse sous-jacente voulant que les groupes du placebo des essais cliniques examinés soient semblables est probablement invalide en raison des différences entre les populations à l'étude dans les essais sur le nintedanib et les essais sur la pirféridone (particulièrement en ce qui a trait à la CVF initiale et à la gravité de la FPI). De plus, les réseaux épars et les durées d'étude différentes et, par là, les divers moments d'évaluation des résultats, viennent restreindre la portée des analyses. Par conséquent, au vu de ces limites et du fort degré d'incertitude qui en découle et qui vient teinter les résultats comparatifs, impossible de tirer de conclusions probantes de ces analyses de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du nintedanib et de la pirféridone.

Effets néfastes

La plupart des patients des groupes d'intervention des essais cliniques INPULSIS ont subi des incidents indésirables : 94,5 % à 96,4 % des patients des groupes du nintedanib et 88,7 % à 90,4 % des patients des groupes du placebo. La diarrhée est l'incident indésirable survenant le plus fréquemment au traitement par le nintedanib (61,5 % et 63,2 % contre 18,6 % et 18,3 % dans les groupes du placebo). Les patients des groupes du nintedanib sont plus nombreux que les patients des groupes du placebo à être traités contre la diarrhée. En outre, d'autres incidents indésirables gastro-intestinaux (nausée, perte d'appétit, vomissement, perte de poids) sont plus fréquents dans les groupes du nintedanib. La proportion des patients qui subissent un incident indésirable grave est semblable dans tous les groupes

d'intervention, et l'incident le plus fréquent est la FPI. Les troubles cardiaques en tant qu'incidents indésirables ou incidents indésirables graves et la cardiopathie ischémique ou la cardiopathie ischémique grave se produisent à une fréquence sensiblement la même dans les groupes du nintedanib et dans les groupes du placebo. Néanmoins, il y a un déséquilibre entre les groupes pour ce qui est de l'infarctus du myocarde : près de trois patients des groupes du nintedanib en sont victimes pour un patient des groupes du placebo. Du lot, deux victimes des groupes du nintedanib et une des groupes du placebo en meurent. L'importance clinique de ce constat est inconnue, et il faudra étudier cet aspect en profondeur dans des cohortes plus nombreuses¹⁴. Il ne semble pas y avoir de différences d'importance clinique entre les groupes pour ce qui est des troubles de la coagulation. Dans les deux essais cliniques INPULSIS, les patients présentant une élévation de la glutamate pyruvate transaminase sérique (SGPT), de la glutamo-oxalacétique transaminase sérique (SGOT) ou des deux enzymes, correspondant au triple de la limite supérieure de l'écart normal au bas mot, ou des enzymes hépatiques bilirubine totale et phosphatase alcaline, à hauteur de la limite supérieure de l'écart normal multipliée par un facteur 1,5, sont en plus grande proportion que les patients des groupes du placebo. La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables est plus élevée dans les groupes du nintedanib que dans les groupes du placebo, les troubles gastro-intestinaux étant les motifs les plus fréquemment invoqués.

Conclusion

Deux essais cliniques de répétition de phase 3 comparatifs avec placebo, randomisés et à double insu satisfont les critères de sélection déterminés pour les besoins de l'examen méthodique : INPULSIS-1 et INPULSIS-2. Les données provenant de ces essais cliniques démontrent que le nintedanib ralentit le déclin de la CVF chez les patients atteints de FPI dans les 52 semaines que durent les essais, comparativement au placebo. L'ampleur de la réduction du déclin est suffisamment grande pour être importante sur le plan clinique. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le nintedanib et le placebo quant à la mortalité (toutes causes confondues ou d'origine respiratoire) ni dans les essais cliniques considérés isolément ni dans les analyses des données sur la survie regroupées, prévues au protocole. Les essais cliniques en arrivent à des résultats différents à propos de l'effet du nintedanib sur la QVLS (mesurée par la variation de la valeur initiale du score total du questionnaire SGRQ) et sur le délai de première poussée de FPI rapportée par un chercheur. L'essai INPULSIS-2 y voit un effet statistiquement significatif du nintedanib par rapport au placebo, mais pas l'essai INPULSIS-1. Les analyses des données regroupées, prévues au protocole, ne constatent pas de différences statistiquement significatives entre le nintedanib et le placebo sur ces plans. Dans ni l'un ni l'autre des essais, il n'y a de différences statistiquement significatives entre les groupes pour ce qui est des aspects rapportés par les patients sur lesquels se fonde l'évaluation de leurs symptômes. Les incidents indésirables les plus fréquents associés au nintedanib sont de nature gastro-intestinale; la plupart des patients traités par le médicament sont aux prises avec de la diarrhée légère ou modérée. La diminution de la dose ou l'interruption temporaire du traitement sont des stratégies efficaces dans la prise en charge des incidents indésirables associés au nintedanib.

SOMMAIRE DU PCEM SUR OFEV

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Groupe d'intervention (population traitée)	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	NTB 150 mg N = 309	PL N = 204	NTB 150 mg N = 329	PL N = 219
Mortalité				
Toutes causes confondues, n (%)	13 (4,2)	13 (6,4)	22 (6,7)	20 (9,1)
RRI (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	0,63 (0,29 à 1,36); 0,2880		0,74 (0,40 à 1,35); 0,2995	
D'origine respiratoire, n (%)	10 (3,2)	10 (4,9)	14 (4,3)	11 (5,0)
RRI (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	0,61 (0,25 à 1,47); 0,3515		0,86 (0,39 à 1,90); 0,6654	
Fonction pulmonaire				
Taux ajusté de déclin de la CVF (ÉT)	-114,65 (15,33)	-239,91 (18,71)	-113,59 (15,73)	-207,32 (19,31)
Différence de taux ajusté ^a (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	125,26 (77,68 à 172,84); < 0,0001		93,73 (44,78 à 142,68); 0,0002	
Variation moyenne de la CVF (ÉT)				
CVF initiale	2 756,8 (735,12)	2 844,5 (820,11)	2 672,8 (775,96)	2 512,5 (821,44)
Variation de la CVF	-90,93 (242,70)	-201,81 (305,87)	-86,94 (283,40)	-204,04 (280,54)
Différence moyenne ajustée ^a (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	109,93 (71,27 à 148,59); < 0,0001		109,77 (70,92 à 148,62); < 0,0001	
Variation moyenne du % de la CVF normale prévue (ÉT)				
Valeur initiale	79,47 (17,03)	80,53 (17,34)	79,99 (18,08)	78,09 (18,97)
Variation de la valeur initiale	-2,65 (7,06)	-5,90 (8,75)	-2,78 (8,68)	-6,07 (8,03)
Différence moyenne ajustée ^a (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	3,22 (2,11 à 4,33); < 0,0001		3,06 (1,87 à 4,25); < 0,0001	
Patients dont déclin de CVF est ≤ 5 %, n (%)	163 (52,75)	78 (38,24)	175 (53,19)	86 (39,27)
RC (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	1,85 (1,28 à 2,66); 0,0010		1,79 (1,26 à 2,55); 0,0011	
Patients dont déclin de CVF est ≤ 10 %, n (%)	218 (70,55)	116 (56,86)	229 (69,60)	140 (63,93)
RC (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	1,914 (1,32 à 2,79); 0,0007		1,286 (0,89 à 1,86); 0,1833	
Qualité de vie				
Score total moyen SGRQ (ÉT)				
Valeur initiale	39,55 (17,63)	39,79 (18,48)	39,46 (20,47)	39,39 (18,65)
Variation de la valeur initiale en 52 semaines	3,91 (16,0)	3,73 (15,35)	2,16 (15,20)	5,34 (16,10)
Différence moyenne ajustée ^a (IC à 95 %); valeur <i>P</i>	-0,05 (-2,50 à 2,40); 0,9657		-2,69 (-4,95 à -0,43); 0,0197	
Score moyen ÉVA EQ-5D (ÉT)				
Valeur initiale	66,71 (17,42)	68,02 (16,34)	69,77 (18,84)	67,75 (16,47)
Variation de la valeur initiale en 52 semaines	-2,46 (18,92)	-5,88 (19,17)	-2,52 (16,95)	-5,60 (17,67)

SOMMAIRE DU PCEM SUR OFEV

Groupe d'intervention (population traitée)	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	NTB 150 mg N = 309	PL N = 204	NTB 150 mg N = 329	PL N = 219
Poussées de FPI				
Patients subissant ≥ 1 poussée^b, n (%)	19 (6,1)	11 (5,4)	12 (3,6)	21 (9,6)
RRI (IC à 95 %); valeur P	1,15 (0,54 à 2,42); 0,6728		0,38 (0,19 à 0,77); 0,0050	
Transplantation pulmonaire				
Transplantation pulmonaire, n (%)	4 (1,3)	1 (0,5)	0 (0)	2 (0,9)
Symptômes				
Score total moyen ajusté du questionnaire SOBQ^a (ET)	6,73 (1,11)	7,61 (1,38)	6,69 (1,07)	9,07 (1,30)
Différence moyenne ajustée ^a (IC à 95 %); valeur P	-0,88 (-4,35 à 2,60); 0,6203		-2,38 (-5,68 à 0,93); 0,1587	
Score moyen ajusté questionnaire CASA-Q (symptômes)^a (ET)	-0,76 (1,14)	-0,52 (1,40)	-0,33 (1,09)	-2,38 (1,33)
Différence moyenne ajustée (IC à 95 %); valeur P	-0,24 (-3,78 à 3,30); 0,8942		2,05 (-1,31 à 5,41); 0,2326	
Effets néfastes				
Patients subissant ≥ 1 II, n (%)	298 (96,4)	181 (88,7)	311 (94,5)	198 (90,4)
Patients subissant ≥ 1 IIG, n (%)	96 (31,1)	55 (27,0)	98 (29,8)	72 (32,9)
ACEI, n (%)	65 (21,0)	22 (10,8)	58 (17,6)	33 (15,1)
Effets néfastes notables				
Patients aux prises avec de la diarrhée, n (%)	190 (61,5)	38 (18,6)	208 (63,2)	40 (18,3)
Patients subissant un II cardiaque, n (%)	30 (9,7)	19 (9,3)	34 (10,3)	26 (11,9)
Patients subissant un IM, n (%)	5 (1,6)	1 (0,50)	5 (1,5)	1 (0,5)
Patients dont SGPT or SGOT ≥ 3 × LSN, n (%)	15 (4,9)	1 (0,5)	17 (5,2)	2 (0,9)
Patients dont bilirubine totale ≥ 1,5 × LSN, n (%)	5 (1,6)	1 (0,5)	19 (3,0)	2 (0,9)

% = pourcentage; ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; CASA-Q = questionnaire Cough and Sputum Assessment; CVF = capacité vitale forcée; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; ÉVA = échelle visuelle analogue; FPI = fibrose pulmonaire idiopathique; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; IM = infarctus du myocarde; LSN = limite supérieure de l'écart normal; NTB = nintedanib; PL = placebo; RC = rapport de cotes; RRI = rapport des risques instantanés; SGOT = sérum glutamo-oxalacétique transaminase; SGPT = glutamate pyruvate transaminase sérique; SGRQ = questionnaire St. George's Respiratory; SOBQ = questionnaire Shortness of Breath.

^aEn général, assimile le traitement et les consultations à des effets fixes; la valeur initiale, le sexe, l'âge et la taille à des covariables; le traitement à la consultation et le score à la consultation à des termes d'interaction. L'effet sur le patient est aléatoire selon le postulat. Voir les tableaux des résultats en détail à l'annexe 4 pour plus de renseignements sur chacun des paramètres ou résultats.

^bIncidents rapportés par un chercheur.

Note : La variation de la valeur initiale est celle observée au terme de 52 semaines.

Sources : rapport d'étude clinique INPULSIS-1¹⁸ et rapport d'étude clinique INPULSIS-2¹⁹