



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

PIRFÉNIDONE

(Esbriet – InterMune International AG)

Indication : fibrose pulmonaire idiopathique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la pirfénidone sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Les résultats de deux essais cliniques comparatifs avec placebo et randomisés (ECR), les études CAPACITY-1 et CAPACITY-2, ne sont pas concluants quant à l'importance statistique du ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire dû au médicament des points de vue du pourcentage de la valeur prévue de la capacité vitale forcée (CVF) et du test de marche de six minutes (TDM6). En outre, il est impossible de déterminer si la pirfénidone est avantageuse sous les angles de la mortalité ou de la qualité de vie en raison de l'insuffisance des données probantes.

À souligner :

Étant donné que l'effet bénéfique de la pirfénidone est incertain et que la modélisation économique manque de transparence, le CCEM n'a pu évaluer la rentabilité de la pirfénidone comme il se doit, mais il tient à mentionner que, dans le meilleur des cas, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) rattaché à la pirfénidone dépasse la somme de 143 617 \$ évaluée par le fabricant, selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la pirfénidone dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère ou modérée chez l'adulte. La pirfénidone est une pyridine qui s'oppose à l'inflammation pulmonaire et à la formation excessive de collagène en inhibant la synthèse de collagène stimulée par le facteur de croissance transformant et le facteur de nécrose tumorale. Le médicament, administré par la voie orale, est offert en gélules de 267 mg; la dose augmente progressivement durant 14 jours jusqu'à la dose recommandée de 2 403 mg par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'ECR portant sur la pirfénidone, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du

Programme commun d'évaluation des médicaments

fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant a demandé à ce que le prix de la pirfénidone demeure confidentiel.

Observations de groupes de patients

Cinq regroupements provinciaux ou pancanadiens ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Voici les observations de ces groupes de patients :

- La maladie se manifeste par des symptômes invalidants, notamment l'essoufflement, la toux sèche chronique et la fatigue.
- La FPI est une entrave au travail, à la vie sociale, au voyage et aux activités récréatives.
- L'amélioration de la qualité de vie, le ralentissement de l'évolution de la maladie et la diminution du recours à l'oxygénothérapie sont des résultats cliniques d'importance.
- Les traitements offerts actuellement ont leurs limites.
- Les patients sont disposés à tolérer des effets indésirables pourvu qu'ils soient réversibles et qu'ils ne soient pas plus incapacitants que la maladie ne l'est déjà.
- Ils sont conscients que la pirfénidone ne guérit pas la maladie, mais ils espèrent qu'elle freinera son évolution.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre deux ECR menés auprès de personnes atteintes de FPI légère ou modérée. Les essais cliniques CAPACITY-2 (N = 435) et CAPACITY-1 (N = 344) sont des études multicentriques, à double insu, de 72 semaines, au protocole semblable. Dans l'étude CAPACITY-1, les patients sont randomisés dans un rapport d'un pour un dans les groupes de la pirfénidone à la dose de 2 403 mg par jour et du placebo. Dans l'autre étude, les patients sont randomisés dans trois groupes selon un rapport de deux pour deux pour un : la pirfénidone à raison de 2 403 mg par jour, la pirfénidone à raison de 1 197 mg par jour et le placebo. L'analyse principale de cet essai compare la pirfénidone à la dose de 2 403 mg par jour au placebo.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La mortalité toutes causes confondues, la mortalité liée à la FPI et la survie sans progression.
- La qualité de vie selon le questionnaire de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) – au score allant de 4 à 20; plus le score est bas, moins la qualité de vie est bonne.
- La fonction pulmonaire évaluée par le St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) – questionnaire en 50 points qui porte sur la détresse respiratoire, la mobilité et l'activité physique et sur les répercussions psychosociales de la maladie. Les scores vont de 0 à 100; plus le score est haut, moins la qualité de vie est bonne.
- Le pourcentage de la valeur prévue de la CVF – volume maximal d'air expiré des poumons après une inspiration maximale et une expiration forcée.
- L'exacerbation aiguë de la FPI – épisode confiné à une période de quatre semaines correspondant à tous les critères que voici : aggravation sur le plan de la pression partielle d'oxygène dans le sang (PaO_2), aggravation d'importance clinique de la dyspnée, présence de nouvelles zones superposées d'hyperdensité à l'apparence de verre dépoli dans un lobe

à la tomodensitométrie de haute résolution et élimination de toutes les autres causes potentielles.

- Le TDM6 – distance franchie à la marche sur une surface plane pendant six minutes.
- Les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation du pourcentage de la valeur prévue de la CVF au terme de 72 semaines constitue le principal critère d'évaluation des essais cliniques CAPACITY-1 et CAPACITY-2.

Résultats

Tenant compte de la posologie recommandée par Santé Canada, le CCEM s'est attardé aux résultats ayant trait à la pirféridone à la dose de 2 403 mg par jour.

Efficacité

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention sur le plan de la mortalité toutes causes confondues dans l'étude CAPACITY-1 (risque relatif [RR] de 0,95; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,48 à 1,87) comme dans l'étude CAPACITY-2 (RR de 0,61; IC à 95 % : 0,28 à 1,29).
- De même, il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à la mortalité liée à la FPI dans les essais cliniques; toutefois, l'analyse exploratoire globale de cet aspect fait ressortir la probabilité de survie statistiquement plus grande avec la pirféridone qu'avec le placebo (RR agrégatif de 0,48; IC à 95 % : 0,24 à 0,95).
- La survie sans progression se prolonge de manière statistiquement significative grâce à la pirféridone par rapport au placebo dans l'étude CAPACITY-2 (RR de 0,64; IC à 95 % : 0,44 à 0,95); mais, il n'y a pas de différence notable entre les groupes dans l'essai CAPACITY-1 (RR de 0,84; IC à 95 % : 0,58 à 1,22). L'analyse globale révèle que la pirféridone est associée à un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo (RR agrégatif de 0,74; IC à 95 % : 0,57 à 0,96).
- Comparativement au placebo, la pirféridone freine le déclin de la fonction pulmonaire, dans une proportion statistiquement significative, comme l'illustre le pourcentage de la valeur prévue de la CVF, dans l'étude CAPACITY-2 (différence moyenne [DM] de 4,4 %; IC à 95 % : 0,7 à 9,1), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative sous cet angle dans l'étude CAPACITY-1 (DM de 0,6 %; IC à 95 % : 3,5 à 4,7). L'analyse globale indique un ralentissement statistiquement significatif de 2,5 % ($P = 0,005$) du déclin de la CVF dû à la pirféridone par rapport au placebo.
- Dans les deux études, la diminution moyenne de la distance franchie au TDM6 est moindre chez les patients traités par la pirféridone que chez les autres; cependant, la différence n'est statistiquement significative que dans l'étude CAPACITY-1 (DM de 31,8 m; IC à 95 % : 3,5 à 60,1). L'analyse globale démontre une diminution statistiquement moindre de la distance franchie au TDM6 chez les personnes traitées par la pirféridone par rapport aux autres (DM de 23,7 m; IC à 95 % : 4,2 à 43,2).
- Pour ce qui est des résultats de l'évaluation selon le questionnaire SGRQ ou celui de l'OMS, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la pirféridone et le placebo.
- Enfin, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la pirféridone et le placebo quant au délai d'aggravation de la FPI, à l'hospitalisation sur le motif d'un trouble respiratoire, à la dyspnée ou au recours à l'oxygénothérapie.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La proportion de patients aux prises avec un effet indésirable grave est semblable dans les groupes de la pirfénidone et les groupes du placebo.
- La proportion de patients subissant un effet indésirable est sensiblement la même dans les groupes de la pirfénidone (97,4 %) et dans les groupes du placebo (97,4 %). La nausée, l'éruption cutanée, la dyspnée, le vomissement et la photosensibilité sont les effets indésirables les plus courants dans les groupes de la pirfénidone.
- La proportion de patients mettant un terme prématurément à leur participation pour cause d'effets indésirables est plus grande dans les groupes de la pirfénidone (14,8 %) que dans les groupes du placebo (10,7 %).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare la pirfénidone au placebo dans le traitement de la FPI légère ou modérée dans un horizon temporel viager (60 ans). Elle prend en compte la mortalité liée à la FPI et la mortalité en général, la fréquence et la durée de l'hospitalisation et la qualité de vie. L'âge et le sexe du patient, la CVF et la distance franchie au TDM6 sont les paramètres sur lesquels repose l'estimation de la mortalité, de la fréquence de l'hospitalisation et de la qualité de vie. La prévision de la mortalité liée à la FPI, de la probabilité d'hospitalisation et de la qualité de vie est établie par une analyse de régression des données sur la CVF et la distance au TDM6 provenant des essais cliniques CAPACITY-1, CAPACITY-2 et GIPF-007, sans égard à la nature de l'intervention. Les coefficients d'utilité sont déterminés d'abord en fonction du score du questionnaire SGRQ en utilisant une équation de régression fondée sur la distance au TDM6 et la CVF, puis en intégrant le score SGRQ au score du questionnaire EQ-5D à partir de données issues d'une étude sur la maladie pulmonaire obstructive chronique. L'utilisation des ressources est délimitée par des experts. Les couts unitaires canadiens proviennent du barème des prestations de l'Ontario, du Programme d'oxygénothérapie à domicile de l'Ontario, du ministère de la Santé et du Bien-être de l'Alberta et de la littérature. Selon le fabricant, le rapport cout-utilité supplémentaire (RCUS) de la pirfénidone comparativement au placebo correspond à 143 617 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY).

Certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- Le manque de transparence de la modélisation économique du fabricant restreint la possibilité de l'utiliser pour étudier l'effet du médicament sur la survie. Le fabricant suppose un effet bénéfique du point de vue de la mortalité tout au long des 72 semaines (même en l'absence de portée statistique à cet égard dans les essais cliniques CAPACITY), effet qui persisterait au-delà de cette période. Dans une optique plus prudente, le PCEM a procédé à sa propre analyse et il en arrive à un RCUS qui va de 233 888 \$ (disparition de l'effet bénéfique au terme de 72 semaines) à 699 457 \$ (selon un RR de 0,92 durant 72 semaines et disparition de l'effet au-delà de cette période).
- Le fabricant modifie le RR de mortalité liée à la FPI, car il suppose que la pirfénidone exerce un effet bénéfique sur ce plan (diminution de la mortalité) (RR de 0,53; IC à 95 % : 0,29 à 1,03), limité à la période de 72 semaines. En tenant compte de la mortalité prévue selon la CVF et la distance au TDM6 (RR de 0,92), le RCUS grimpe à 231 487 \$ pour chaque QALY gagnée comparativement au placebo (analyse du PCEM).

Programme commun d'évaluation des médicaments

- La durée de l'effet bénéfique de la pirféridone ainsi que l'évolution de la maladie traitée sont inconnues; toutefois, l'effet bénéfique demeure important durant la longue période couverte par l'analyse. Il faut savoir que si l'efficacité s'atténue avec le temps, le RCUS grimpera.

À la posologie recommandée (trois gélules de 267 mg trois fois par jour), le cout journalier du traitement par la pirféridone s'élève à [prix tenu confidentiel à la demande du fabricant].

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Un comité indépendant n'a pas établi la cause du décès; il est donc impossible de tirer une conclusion définitive sur la mortalité liée à la FPI dans le cadre des essais cliniques CAPACITY-1 et CAPACITY-2.
- Santé Canada a autorisé la mise en marché de la pirféridone dans l'indication de la FPI légère ou modérée chez l'adulte, mais le CCEM souligne qu'il est fort possible que le médicament soit utilisé à bien d'autres fins.
- Le fabricant a procédé à une métaanalyse des données sur la CVF provenant des études CAPACITY-1 et CAPACITY-2; cependant, le plan d'analyse statistique établi au préalable indique que si l'un des essais ne satisfaisait pas le critère de supériorité par rapport au placebo du point de vue du principal paramètre d'évaluation de l'efficacité, soit la variation de la CVF, il faudrait considérer l'analyse globale comme étant de nature exploratoire.
- Bien que le médicament puisse être utile à certains patients, le CCEM n'a pu déterminer les critères cliniques qui permettraient de sélectionner les cas précis pour lesquels le médicament serait bénéfique.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 mars 2013

Membres absents :

Un membre n'y est pas.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – le 18 avril 2013

© ACMTS, 2013

page 5 sur 6

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 mars 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – le 18 avril 2013

© ACMTS, 2013

page 6 sur 6