



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### PIRFÉNIDONE (RÉEXAMEN)

(Esbriet — Hoffmann-La Roche Limitée)

**Indication : la fibrose pulmonaire idiopathique**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter la pirfénidone aux listes de médicaments assurés dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) d'intensité légère ou modérée chez l'adulte pour autant que les critères et conditions ci-dessous soient respectés :

#### **Critères :**

- FPI d'intensité légère ou modérée sur la foi d'une capacité vitale forcée (CVF) égale ou supérieure à 50 % de la valeur prévue.
- Maladie stabilisée comme en témoigne le fait que la CVF n'a pas diminué de  $\geq 10$  % dans les 12 derniers mois.
- 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.
- Une baisse de prix importante.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) de phase 3 (ASCEND; N = 555) démontre que la pirfénidone produit une amélioration, importante sur le plan clinique, du pourcentage de la valeur prévue de la CVF en 52 semaines, comparativement au placebo (différence moyenne de 4,8 % [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2,4 % à 7,2 %]).
2. Une métaanalyse prédéterminée de trois ECR (CAPACITY-1, CAPACITY-2 et ASCEND) démontre que le traitement par la pirfénidone s'accompagne d'une baisse de la mortalité toutes causes confondues (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,52; IC à 95 % de 0,31 à 0,87) et des décès attribuables à la FPI (RRI de 0,42 [IC à 95 % de 0,22 à 0,81]) en 52 semaines, comparativement au placebo.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 18 février 2015; réexamen du CCEM — le 8 avril 2015

Avis de recommandation finale — le 15 avril 2015

© ACMTS, 2015

page 1 sur 7  
SR0393

3. À la lumière du rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 137 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour la pirfénidone comparativement aux soins de soutien optimaux, selon l'estimation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), le Comité conclut que la pirfénidone n'est pas une option thérapeutique rentable au prix indiqué par le fabricant (12,77 \$ la gélule; cout journalier du traitement de 115 \$).

### À souligner :

Il convient d'écartier toutes les autres causes de pneumopathie restrictive (vasculopathie liée au collagène ou pneumopathie d'hypersensibilité, par exemple) avant d'amorcer le traitement de la FPI légère ou modérée.

### Contexte :

Médicament oral, 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. Santé Canada a autorisé sa mise en marché dans l'indication du traitement de la FPI d'intensité légère ou modérée chez l'adulte. La pirfénidone est offerte en gélules de 267 mg; la dose augmente progressivement pendant 14 jours jusqu'à la dose recommandée de 2 403 mg par jour.

### Historique de l'examen du médicament :

Le CCEM a déjà examiné la pirfénidone dans le traitement de la FPI et a recommandé alors de ne pas l'inscrire sur les listes de médicaments assurés (voir la [\*recommandation finale du CCEM\*](#) — le 18 avril 2013). Voici le motif de cette 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.

L'examen méthodique initial du PCEM 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. Dans ses délibérations, le CCEM s'est attardé aux paramètres de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité liée à la FPI, de la survie sans progression de la maladie, de la qualité de vie selon le questionnaire de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de la fonction pulmonaire évaluée par le St. George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ), de la CVF, de l'exacerbation aigüe de la FPI, du test de marche de six minutes (TM6M) et des évènements indésirables.

Dans les essais cliniques CAPACITY-1 et CAPACITY-2, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la pirfénidone et le placebo quant à la mortalité toutes causes confondues, à la mortalité liée à la FPI, au délai d'aggravation de la FPI, aux hospitalisations au motif d'un trouble respiratoire, à la dyspnée, au recours à l'oxygénothérapie, au questionnaire SGRQ ou à celui de l'OMS. Quand un résultat avait une signification statistique, les études CAPACITY-1 et CAPACITY-2 divergeaient sur ce point. Plus précisément, le résultat sur la survie sans progression de la maladie et celui sur la CVF ne sont statistiquement significatifs que dans l'étude CAPACITY-2 et celui sur le TM6M ne l'est que dans l'étude CAPACITY-1. Les analyses globales exploratoires indiquent que la pirfénidone est supérieure au placebo des points de vue de la mortalité liée à la FPI, de la survie sans progression de la maladie, de la CVF et de la distance franchie au TM6M.

Ce nouvel examen du médicament se justifie par les nouvelles données cliniques provenant de l'essai clinique ASCEND.

### Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information que voici préparée par le PCEM :

- Un examen méthodique actualisé d'ECR sur la pirfénidone.
- Les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM au premier examen de la pirfénidone.
- Une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.
- Le résumé de l'information clinique additionnelle transmise par le fabricant — une métaanalyse d'ECR sur la pirfénidone et une étude de prolongation ouverte des deux essais cliniques CAPACITY (RECAP; N = 603).
- Les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes de la FPI sont l'essoufflement, la fatigue, la baisse d'énergie, l'activité physique réduite et la toux chronique. La FPI est une entrave à l'activité physique, au travail et aux activités sociales. Le stress généré par le diagnostic et le pronostic a des répercussions sur la qualité de vie et le bien-être mental du patient.
- Les traitements offerts actuellement ont leurs limites; les patients seraient disposés à tolérer des effets indésirables si le traitement freinait l'évolution de la maladie et améliorerait leur qualité de vie.
- Ils sont conscients que la pirfénidone ne guérit pas la maladie, mais ils espèrent qu'elle freinera son évolution et l'aggravation des symptômes les plus incapacitants, et prolongera leur espérance de vie.

### Essais cliniques

L'examen méthodique actualisé du PCEM couvre un autre ECR mené auprès de personnes atteintes de FPI légère ou modérée. L'étude ASCEND (N = 555) est un essai clinique multicentrique, à double insu, de 52 semaines. Les participants sont randomisés dans les groupes de la pirfénidone à la dose de 2 403 mg par jour et du placebo.

### Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La mortalité toutes causes confondues et la mortalité liée à la FPI.
- L'exacerbation aiguë — épisode confiné à une période de quatre semaines correspondant à tous les critères que voici : aggravation sur le plan de la saturation du sang en oxygène, 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 pourcentage de la valeur prévue de la CVF — volume maximal d'air expiré des poumons après une inspiration maximale et une expiration forcée.
- Le TM6M — distance franchie à la marche sur une surface plane pendant six minutes.
- La survie sans progression de la maladie — correspond au délai de survenue de l'un ou l'autre des événements suivants : le décès, la baisse absolue et confirmée de  $\geq 10$  % du pourcentage de la valeur prévue de la CVF par rapport à la valeur initiale ou la diminution confirmée de  $\geq 50$  m de la distance franchie au TM6M par rapport à la valeur initiale.
- Les événements indésirables graves, les événements indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La variation du pourcentage de la valeur prévue de la CVF en 52 semaines, par rapport au pourcentage initial, constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude ASCEND.

### Efficacité

- Dans l'étude ASCEND, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes d'intervention quant à la mortalité toutes causes confondues (RRI de 0,55; IC à 95 % de 0,26 à 1,15;  $P = 0,10$ ) ou quant à la mortalité liée à la FPI (RRI de 0,44; IC à 95 % de 0,18 à 1,04;  $P = 0,23$ ).
- Les exacerbations aiguës sont moins fréquentes, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de la pirfénidone (8,6 %) que dans le groupe du placebo (14,4 %) ( $P = 0,034$ ).
- La pirfénidone freine le déclin du pourcentage de la valeur prévue de la CVF, dans une proportion statistiquement significative, comparativement au placebo (différence moyenne de 4,8 %; IC à 95 % de 2,4 % à 7,2 %). Ce résultat correspond à la différence minimale d'importance clinique déterminée pour ce paramètre, estimée à 2 % à 6 %.
- La diminution moyenne de la distance franchie au TM6M est moindre dans le groupe de la pirfénidone que dans le groupe du placebo (différence moyenne de 26,7 m; IC à 95 % de 8,3 m à 44,9 m).
- Dans l'étude ASCEND, la pirfénidone s'accompagne d'une augmentation statistiquement significative de la survie sans progression de la maladie comparativement au placebo (RRI de 0,57 %; IC à 95 % de 0,43 à 0,77).
- La métaanalyse des essais cliniques ASCEND, CAPACITY-1 et CAPACITY-2 démontre une réduction statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues en 52 semaines (RRI de 0,52; IC à 95 % de 0,31 à 0,87; selon les calculs du fabricant) et de la mortalité liée à la FPI en 52 semaines (RRI de 0,42; IC à 95 % de 0,22 à 0,81; selon les calculs du PCEM).

- Des analyses de sous-groupes révèlent une efficacité semblable sous l'angle de la variation de la CVF dans trois gammes de CVF au début de l'étude (> 80 %, 65 % à 80 % et < 65 %).

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

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins est moindre dans le groupe de la pirféridone (19,8 %) que dans le groupe du placebo (24,9 %).
- La proportion de patients subissant un évènement indésirable est sensiblement la même dans les deux groupes : 99,6 % pour la pirféridone et 98,2 % pour le placebo. Les incidents indésirables les plus fréquents dans le groupe de la pirféridone sont les nausées, l'éruption cutanée, la dyspnée, l'anorexie et le reflux gastro-œsophagien.
- La proportion de patients mettant un terme prématurément à leur participation pour cause d'effets indésirables est plus grande dans le groupe de la pirféridone (14,4 %) que dans le groupe du placebo (10,8 %).

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare la pirféridone aux soins de soutien optimaux (traitement symptomatique, réadaptation pulmonaire, prise en charge de la comorbidité et soins en fin de vie, y compris l'oxygénothérapie) chez des adultes atteints de FPI d'intensité légère ou modérée dans l'horizon temporel de la vie entière et dans la perspective du payeur des soins de santé. Les données sur l'efficacité sous l'angle de la survie et de l'évolution de la maladie proviennent des essais cliniques ASCEND et CAPACITY et de l'étude de prolongation RECAP pour ce qui est de la pirféridone; l'information sur la survie due aux soins de soutien optimaux est issue d'une étude observationnelle publiée. L'efficacité relative à long terme (survie et évolution de la maladie) a été estimée à l'aide de modèles mathématiques. La qualité de vie est déterminée en établissant les états de santé selon le questionnaire SGRQ, puis en fonction du score EQ-5D. Le fabricant en arrive au cout différentiel de 78 024 \$ l'AVAQ pour la pirféridone par comparaison avec les soins de soutien optimaux.

Le PCEM juge que certains aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- Le fabricant postule qu'un certain nombre de patients cessent le traitement par la pirféridone au fil du temps, de telle sorte qu'en quatre ans, 50 % des patients ont cessé ce traitement, une proportion qui grimpe à 85 % en 10 ans. À ce taux élevé de cessation, le fabricant sous-estime probablement le cout d'acquisition du médicament (principal inducteur de couts de la modélisation). En outre, il semble que l'hypothèse de l'efficacité relative soit maintenue même si la plupart des patients ne prennent plus la pirféridone. Si le taux de cessation demeure constant à 25 % après deux ans, le cout différentiel de la pirféridone, comparativement aux soins de soutien optimaux, passe à 124 672 \$ l'AVAQ.
- Dans sa modélisation, le fabricant s'inspire d'une étude observationnelle pour déterminer le taux de mortalité lié aux soins de soutien optimaux et de données de la phase de prolongation d'ECR pour ce qui est de la survie associée à la pirféridone. La survie prévue par le modèle et la survie prévue dans les ECR sont les mêmes (durant la période des ECR), mais le modèle estime la survie à long terme dans les deux groupes à l'aide de courbes de survie ajustées. Rien ne dit si la différence de survie persiste tout au long de la vie du patient. C'est une limite importante étant donné que la majorité des AVAQ (et du gain d'année de vie prévu) se concrétisent après cinq ans. Si l'efficacité relative s'atténue avec le temps, le RCUD de la pirféridone augmentera vraisemblablement.

Le PCEM a étudié un scénario de référence révisé, intégrant des données issues d'ECR pour déterminer les deux premières années de survie et fondé sur le postulat d'une absence de différence de risque ou de durée d'hospitalisation et des mêmes coûts en fin de vie; il en arrive au coût différentiel de 79 758 \$ l'AVAQ pour la pifénédone comparativement aux soins de soutien optimaux. Lorsqu'il se penche sur l'incertitude clinique en étudiant divers taux de cessation de traitement, il obtient un RCUD qui va de 136 744 \$ (taux de cessation de la pifénédone plafonné à 25 % après 2 ans) à 143 569 \$ (taux de cessation de 15 % après 1,5 an). Si l'efficacité relative s'atténue avec le temps, le RCUD grimpe.

Le prix de la pifénédone est de 12,77 \$ la gélule. À la posologie recommandée de 2 403 mg par jour (3 gélules de 267 mg trois fois par jour), le coût journalier du traitement s'élève à 115 \$.

### Autres sujets de discussion :

Le Comité note ceci :

- Santé Canada a autorisé la mise en marché de la pifénédone dans l'indication de la FPI légère ou modérée chez l'adulte, mais il est fort possible que le médicament soit utilisé à bien d'autres fins (la FPI grave, par exemple).
- Les critères de couverture de la pifénédone en vigueur dans de nombreux régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM veulent que le diagnostic de FPI légère ou modérée soit posé si le pourcentage de la valeur prévue de la CVF se situe de 50 % à 80 % et si le pourcentage de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone va de 30 % à 90 % de la valeur prévue. Le Comité estime que l'application et l'analyse du critère de la capacité de diffusion posent des difficultés qui en limitent l'utilité dans l'évaluation de la gravité de la FPI.
- Pour respecter la posologie recommandée, le patient doit prendre trois gélules à trois reprises dans la journée, soit neuf gélules par jour. Le Comité est d'avis que, même à cela, les patients atteints de FPI légère ou modérée seront fidèles au régime thérapeutique au vu de la gravité de la maladie.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de la pifénédone.

### Membres du CCEM :

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

### Absences :

Le 18 février 2015 : deux membres sont absents.

Le 8 avril 2015 : aucune

### Conflits d'intérêts :

Le 18 février 2015 : aucun

Le 8 avril 2015 : 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.