

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

NINTEDANIB (OFEV — BOEHRINGER INGELHEIM CANADA)

Indication : les maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement du nintedanib dans le traitement des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic de maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif confirmé par un spécialiste des maladies pulmonaires interstitielles.
2. Le patient a une capacité vitale forcée égale ou supérieure à 45 % de la valeur prévue.

Critères de renouvellement

1. Le patient n'a pas connu de progression grave de la maladie, définie comme étant une diminution absolue de 10 % ou plus du pourcentage de la capacité vitale forcée prévue au cours de l'année précédant le traitement par le nintedanib.
2. L'état clinique du patient est évalué tous les 12 mois.

Conditions de prescription

1. Le patient a été évalué par un spécialiste du diagnostic et de la prise en charge des maladies pulmonaires interstitielles.
2. Le traitement concomitant par le nintedanib et la pirfénidone n'est pas remboursé.

Condition relative au prix

Une baisse du prix.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : À confirmer

Longueur du rapport : 9 pages

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 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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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 lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

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.

NINTEDANIB (OFEV — BOEHRINGER INGELHEIM CANADA)

Indication : les maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du nintedanib dans le traitement des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient a reçu un diagnostic de maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif confirmé par un spécialiste des maladies pulmonaires interstitielles.
2. Le patient a une capacité vitale forcée (CVF) égale ou supérieure à 45 % de la valeur prévue.

Critères de renouvellement

1. Le patient n'a pas connu de progression grave de la maladie, définie comme étant une diminution absolue du pourcentage de la CVF prévue de 10 % ou plus au cours de l'année précédant le traitement par le nintedanib.
2. L'état clinique du patient est évalué tous les 12 mois.

Conditions de prescription

1. Le patient a été évalué par un spécialiste du diagnostic et de la prise en charge des maladies pulmonaires interstitielles.
2. Le traitement concomitant par le nintedanib et la pirféridone n'est pas remboursé.

Condition relative au prix

1. Une baisse du prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans un essai clinique randomisé (ECR) à double insu (INBUILD, N = 663), le traitement par le nintedanib est associé à une diminution annuelle plus lente de la CVF, le critère d'évaluation principal, que le placebo chez des patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif. La différence moyenne ajustée entre les groupes pour ce qui est de la diminution annuelle de la CVF à 52 semaines est de 107 ml (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 65 à 149 ml). De même, les patients ayant reçu le nintedanib sont moins nombreux à subir une diminution absolue de 10 % ou plus du pourcentage de la CVF prévue (28 %, comparativement à 37 % chez les patients ayant reçu le placebo; rapport de cotes de 0,68; IC à 95 % de 0,49 à 0,95).
2. D'après l'analyse réalisée par l'ACMTS du modèle économique présenté par le promoteur, le nintedanib combiné au traitement symptomatique optimal (TSO) a un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 154 688 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, par rapport au TSO seul. Une réduction de prix de plus de 77 % serait nécessaire pour obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Cette estimation est assortie d'une importante incertitude associée aux données cliniques utilisées dans le modèle (notamment l'extrapolation de l'avantage sur le plan de la survie et le modèle de régression utilisé pour prédire la diminution du pourcentage de la CVF prévue au fil du temps). Dans une analyse où l'on ne présume pas d'un avantage sur le plan de la survie, l'ACMTS estime le RCED à 317 832 \$ l'AVAQ gagnée.

Considérations de mise en œuvre

- Les experts cliniques consultés indiquent que les maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif sont souvent difficiles à distinguer de la fibrose pulmonaire interstitielle. En outre, si l'essai INBUILD exigeait la quantification du degré de fibrose par tomodensitométrie haute résolution, les experts cliniques soulignent qu'il ne s'agit pas d'une mesure réalisée couramment en pratique clinique et qu'il ne serait pas réaliste d'en faire un critère d'instauration du traitement par le nintedanib. Le CCEM conclut qu'il serait approprié de réserver la prescription de ce traitement aux spécialistes

de la prise en charge des maladies pulmonaires interstitielles, qui pourront déterminer chez quels patients le nintedanib devrait être remboursé.

- Il se peut que l'accès à un spécialiste du diagnostic et de la prise en charge des maladies pulmonaires interstitielles soit limité à certains endroits du Canada. Dans ces circonstances, une consultation entre le médecin traitant et un spécialiste serait considérée comme convenable.

Points de discussion

- Les observations transmises à l'ACMTS par des groupes de défense des patients mettent en lumière un besoin non comblé dans le traitement des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif, besoin qui, selon le CCEM, pourrait être comblé par le nintedanib.
- Bien qu'il y ait une corrélation entre la diminution du pourcentage de la CVF prévue et la mortalité chez les patients atteints de maladies pulmonaires interstitielles, on ignore si la différence moyenne entre les groupes pour ce qui est de la diminution annuelle observée dans l'essai INBUILD, soit 107 ml, est d'importance clinique. Le CCEM mentionne que l'effet sur le pourcentage de la CVF prévue est semblable à celui observé avec les traitements antifibrosants chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.
- Il n'y a pas de diminution statistiquement significative de la mortalité avec le nintedanib comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,94; IC à 95 % de 0,47 à 1,86) ou du critère d'évaluation combiné de l'exacerbation aiguë d'une maladie pulmonaire interstitielle ou du décès (RRI : 0,80; IC à 95 % de 0,48 à 1,34) dans le cadre de l'essai INBUILD, mais mentionnons que peu de décès sont survenus pendant les 52 semaines de l'étude (5 % dans chaque groupe). Dans le modèle économique, la mortalité est extrapolée à partir d'analyses de la survie. La différence à cet égard est un des principaux éléments influant sur les résultats du modèle économique du promoteur. Dans la nouvelle analyse de référence réalisée par l'ACMTS, la majeure partie (plus de 99 %) du gain différentiel d'AVAQ estimé avec le nintedanib combiné au TSO survient durant la période extrapolée, ce qui s'explique par l'avantage modélisé du nintedanib sur le plan de la survie. Dans une analyse de scénario où l'on ne présume pas d'un avantage sur le plan de la survie associé au nintedanib, le RCED du nintedanib combiné au TSO comparativement au TSO seul grimpe à 317 832 \$ l'AVAQ gagnée.
- Les analyses de critères d'évaluation secondaires de l'essai INBUILD laissent entendre des bienfaits en ce qui touche la dyspnée et la toux que procurerait le nintedanib par rapport au placebo; cependant, aucune différence statistiquement significative n'est observée sur le plan de la qualité de vie liée à la santé.
- Le délai avant la première hospitalisation (non planifiée) ou le décès sur une période de 52 semaines est un critère d'évaluation exploratoire de l'essai INBUILD, et l'on n'observe aucune différence entre le nintedanib et le placebo à cet égard.
- Les maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif sont un ensemble hétérogène de maladies. Les données probantes disponibles ne permettent pas de définir un sous-groupe de patients qui seraient plus susceptibles de tirer avantage du traitement par le nintedanib.
- Les effets gastro-intestinaux, particulièrement la diarrhée, sont courants dans le groupe du nintedanib (67 %, comparativement à 24 % dans le groupe du placebo) et donnent lieu à un pourcentage supérieur de patients abandonnant le traitement dans ce groupe (7 %, comparativement à moins de 1 %). La fréquence de la diarrhée pourrait en outre avoir levé l'insu pour certains patients de l'essai INBUILD. Un pourcentage accru de patients recevant le nintedanib ont aussi connu une élévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine ainsi que des lésions hépatiques graves attribuables au médicament.

Contexte

Le nintedanib a une indication approuvée par Santé Canada dans le traitement d'autres maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes chroniques à phénotype progressif (aussi appelées maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives). Le médicament a une action inhibitrice sur plusieurs kinases et est offert en gélules de 100 mg et de 150 mg. La posologie approuvée par Santé Canada est de 150 mg toutes les 12 heures. On recommande une réduction à 100 mg toutes les 12 heures au besoin pour atténuer les effets indésirables.

Historique de l'examen du médicament

Le nintedanib a déjà fait l'objet d'un examen dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique; l'ACMTS a recommandé de l'ajouter à la liste des médicaments assurés sous réserve de conditions (voir la [recommandation finale du CCEM, émise le 15 octobre 2015](#)).

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR à double insu portant sur le nintedanib et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également pris en compte l'opinion d'experts cliniques qui traitent des patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats et des aspects d'importance à leurs yeux.

Résumé des observations de patients

Quatre groupes de défense des intérêts des patients (la British Columbia Lung Association, la Fondation canadienne de la fibrose pulmonaire, Sclérodémie Canada et la Lung Health Foundation) ont fourni des observations dans le cadre de cet examen. Les perspectives des patients ont été recueillies au moyen de sondages, d'entrevues, de groupes de discussion et de récits sur l'expérience des patients. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les patients rapportent que les maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives sont des affections débilantes et mortelles caractérisées par un fardeau de symptômes grandissant comprenant l'essoufflement, la toux chronique, la fatigue, la perte de poids et la perte d'appétit. Les difficultés respiratoires sont le symptôme le plus débilant : les patients se trouvent souvent incapables de réaliser les activités de la vie quotidienne et doivent compter sur des aidants. La détérioration physique des patients et la limitation des activités qui en découle ont également d'importantes répercussions sur le plan affectif et sur la santé mentale.
- Plusieurs médicaments sont utilisés pour prendre en charge la maladie; toutefois, aucun ne répond aux besoins des patients. Plus particulièrement, les patients souhaitent un médicament qui freine ou retarde la progression de la maladie, ce qu'aucun des médicaments actuellement disponibles n'offre.
- Les patients sont à la recherche d'un médicament qui pourra maîtriser leurs symptômes (fatigue, essoufflement, toux) et, surtout, qui ralentira ou freinera la progression de la maladie.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR à double insu contre placebo mené auprès de patients atteints de maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives. L'essai INBUILD, d'une durée de 52 semaines, compare le nintedanib à 150 mg deux fois par jour au placebo chez 663 patients appariés. En tout, 24 % des patients du groupe du nintedanib et 15 % de ceux du groupe du placebo ont cessé le médicament à l'étude; par ailleurs, respectivement 5 % et 6% des patients n'ont pas pu être suivis durant toute la période d'observation de 52 semaines.

Parmi les limites de cet essai, mentionnons la forte proportion de patients qui avaient cessé le traitement à la semaine 52 dans le groupe du nintedanib (20 %) comparativement au groupe du placebo (10 %). De plus, l'intention était de continuer d'évaluer tous les patients, mais elle ne s'est pas concrétisée. Aucun des critères d'évaluation à part le critère principal n'a fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Enfin, la durée de l'étude, 52 semaines, n'est pas suffisante pour évaluer l'effet du nintedanib sur la mortalité, les hospitalisations et la qualité de vie liée à la santé, trois aspects importants pour les patients.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation a priori dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM s'est penché sur les suivants :

- La mortalité.

- L'évolution de la fonction pulmonaire, mesurée à l'aide de la CVF, conformément aux lignes directrices 2005 de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society. Le critère d'évaluation principal de l'essai INBUILD est la diminution annuelle de la CVF sur 52 semaines. La progression est définie comme étant une diminution de 10 % ou plus.
- La qualité de vie liée à la santé, évaluée à l'aide de l'outil King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD), un questionnaire comptant 15 items dans trois domaines, soit l'essoufflement et les activités, l'aspect psychologique et les symptômes thoraciques. Chaque domaine est assorti d'un score, et l'outil génère un score total qui va de 0 à 100, un score élevé reflétant un bon état de santé. Aucune différence minimale importante n'a été établie dans le contexte des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives.
- Les symptômes, évalués à l'aide du questionnaire Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF), qui comprend 44 items répartis en deux modules, portant sur les symptômes (23 items) et sur les répercussions (21 items). Le module sur les symptômes compte trois domaines (dyspnée, toux et fatigue) et celui sur les répercussions est associé à un score unique. Ensemble, les modules donnent un score total qui va de 0 à 100, un score élevé reflétant ici une grande invalidité. Aucune différence minimale importante n'a été établie dans le contexte des maladies pulmonaires interstitielles fibrosantes progressives.
- L'utilisation des ressources de soins de santé (p. ex. les hospitalisations).
- Les exacerbations aiguës sont définies comme étant un diagnostic antérieur ou simultané de maladie pulmonaire interstitielle, la détérioration aiguë d'une dyspnée ou l'apparition d'une dyspnée au cours du mois précédent, une nouvelle superposition de verre dépoli pulmonaire bilatéral à la tomodensitométrie et l'aggravation clinique non attribuable à des causes cardiaques.
- Les événements indésirables.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal de l'essai INBUILD est la diminution annuelle de la CVF sur 52 semaines. Dans le groupe du nintedanib comme dans le groupe du placebo, la CVF diminue entre le début de l'étude et la 52^e semaine (différence moyenne ajustée entre le nintedanib et le placebo : 106,96 ml [IC à 95 % de 65,42 à 148,50]; $P < 0,0001$). Les analyses de sensibilité, notamment par l'approche du point de bascule (*tipping point analysis*), abondent dans le sens de l'analyse principale. Si la CVF diminue dans les deux groupes, la diminution est plus lente dans le groupe du nintedanib que dans celui du placebo.

Au cours des 52 semaines, 5 % des patients sont décédés dans chacun des groupes; 3 % des patients du groupe du nintedanib et 4 % de ceux du groupe du placebo sont morts de causes respiratoires. Le fait que la mortalité soit la même dans les deux groupes malgré l'effet du nintedanib ralentissant la détérioration de la fonction pulmonaire pourrait s'expliquer par le petit nombre de décès survenus durant une période de traitement relativement courte, soit 52 semaines.

Les scores au questionnaire K-BILD sont semblables dans les deux groupes (différence moyenne ajustée entre les groupes de 1,34 [IC à 95 % de -0,31 à 2,98], $P = 0,1115$). Certains symptômes comme la dyspnée s'aggravent dans les deux groupes, mais moins avec le nintedanib qu'avec le placebo; en revanche, la toux s'atténue avec le nintedanib, mais s'aggrave avec le placebo.

Le pourcentage de patients ayant subi une hospitalisation non planifiée ou étant décédés au cours des 52 semaines est de 26 % dans le groupe du nintedanib et de 28 % dans celui du placebo. En outre, pendant la même période, 8 % des patients ayant reçu le nintedanib et 10 % de ceux ayant reçu le placebo ont connu l'exacerbation aiguë de leur maladie ou sont décédés. Par ailleurs, 26 % des patients du groupe du nintedanib et 38 % de ceux du groupe du placebo ont connu une progression de la maladie (diminution absolue du pourcentage de la CVF prévue de 10 % ou plus) ou sont décédés.

Effets néfastes (innocuité)

En tout, 96 % des patients recevant le nintedanib et 89 % de ceux recevant le placebo ont subi au moins un événement indésirable (EI) durant l'étude. L'EI le plus courant est la diarrhée (67 % dans le groupe du nintedanib et 24 % dans le groupe du placebo), suivie de la nausée (respectivement 29 % et 9 %), des vomissements (18 % et 5 %), des douleurs abdominales (10 % et 2 %) et des douleurs abdominales supérieures (9 % et 2 %).

Des événements indésirables graves (EIG) sont survenus chez 32 % des patients recevant le nintedanib et 33 % de ceux recevant le placebo au cours des 52 semaines de l'étude. La pneumonie est l'EIG le plus courant dans le groupe du nintedanib (4 %, comparativement à 3 % dans le groupe du placebo).

Vingt pour cent des patients recevant le nintedanib et dix pour cent de ceux recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'un EI. L'EI menant le plus souvent à l'abandon du traitement, dans l'un ou l'autre des groupes, est la diarrhée, à l'origine de l'abandon du traitement par 7 % des patients du groupe du nintedanib et par moins de 1 % de ceux du groupe du placebo.

Les lésions hépatiques sont un effet néfaste notable. En ce qui concerne les enzymes hépatiques, une élévation de l'alanine aminotransférase est survenue chez 13 % des patients recevant le nintedanib et 4 % de ceux recevant le placebo; une élévation de l'aspartate aminotransférase chez respectivement 11 % et 4 % des patients, une élévation de la gamma-glutamyl-transférase chez 6 % et 2 % des patients, et une fonction hépatique anormale chez 6 % et 1 % des patients. Deux pour cent des patients du groupe du nintedanib ont subi des lésions hépatiques attribuables au médicament classées comme étant des EIG, comparativement à zéro pour cent (aucun patient) de ceux du groupe du placebo. Les saignements sont également un effet néfaste d'intérêt, survenant chez 11 % des patients recevant le nintedanib et 13 % de ceux recevant le placebo. Des événements thrombotiques sont également signalés : la thromboembolie artérielle chez 1 % des patients de chaque groupe, la thromboembolie veineuse chez 1 % des patients recevant le nintedanib et 2 % de ceux recevant le placebo, l'embolie pulmonaire chez moins de 1 % des patients recevant le nintedanib et 1 % de ceux recevant le placebo, ainsi que la thrombose veineuse profonde chez 1 % des patients recevant le nintedanib et moins de 1 % de ceux recevant le placebo. Enfin, 1 % des patients de chaque groupe ont subi un infarctus du myocarde, et moins de 1 % des patients recevant le nintedanib et 1 % de ceux recevant le placebo ont subi un AVC.

Comparaisons de traitements indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte n'a été fournie par le promoteur ou relevée dans la documentation.

Coût et rapport coût/efficacité

Au prix indiqué par le promoteur de 28,42 \$ la gélule de 100 mg et de 56,83 \$ la gélule de 150 mg, et selon la posologie recommandée dans le contexte d'une maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif, le coût annuel du nintedanib est de 41 517 \$ par patient.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant le nintedanib combiné au TSO au TSO seul chez les patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif. L'analyse présume que le TSO est un traitement immunosuppresseur. L'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans un horizon temporel de la vie entière (25 ans), chaque cycle étant d'un mois. On présume que ■ % des patients du groupe du nintedanib combiné au TSO reçoivent les gélules de 150 mg, et ■ % les gélules de 100 mg. Le modèle de microsimulation présenté génère des patients ayant un profil de santé unique à l'aide de la distribution des caractéristiques de départ observées dans l'essai INBUILD. Les caractéristiques des patients ainsi que leurs antécédents peuvent influencer sur le pourcentage de la CVF prévue. On s'attend à ce que le pourcentage de la CVF prévue empire graduellement (c.-à-d. que seule une diminution est possible) et il est recalculé à la fin de chaque cycle du modèle. On considère que la maladie du patient a progressé une fois que le pourcentage de la CVF prévue a connu une diminution absolue de 10 % par rapport à la valeur de départ; s'ensuit alors un décretement d'utilité permanent. Lorsque la CVF chute à 40 % ou moins de la valeur prévue, on suppose que le patient est décédé. En outre, chez les patients recevant le nintedanib combiné au TSO, le modèle réévalue à la fin de chaque cycle si le patient poursuivrait le traitement ou s'il cesserait de recevoir le nintedanib pour ne recevoir que le TSO. Tous les patients qui sont toujours en vie peuvent connaître une exacerbation aigüe, la probabilité dépendant du traitement reçu – nintedanib combiné au TSO ou TSO seul –, qui entraîne différentes réductions du pourcentage de la CVF prévue (nintedanib et TSO = -4,03 %; TSO seul = -6,95 %). Les patients peuvent à tout moment passer à l'état de santé « décès », le risque étant différent selon le traitement.

Voici les aspects qui, de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- La survie globale repose sur l'ajustement d'extrapolations paramétriques aux données de l'essai INBUILD, qui prévoient un avantage considérable sur le plan de la survie associé au nintedanib combiné au TSO. Cependant, l'essai n'avait pas une puissance suffisante pour démontrer une réduction statistiquement significative de la mortalité sur 52 semaines.
- Les experts cliniques consultés par l'ACMTS mentionnent que la distribution choisie pour le délai avant l'abandon du traitement sous-estime la probabilité qu'un patient poursuive le traitement par le nintedanib.

- La progression de la maladie est modélisée selon une réduction du pourcentage de la CVF prévue, et différentes covariables sont utilisées dans les modèles prédictifs sur le nintedanib combiné au TSO et sur le TSO seul. Le choix de ces covariables différentes n'est toutefois pas justifié, et les modèles sélectionnés par le promoteur surestiment vraisemblablement le gain total attendu d'AVAQ associé au traitement combiné.
- La validité des seuils reposant sur le pourcentage de la CVF prévue pour définir la progression de la maladie (réduction absolue de 10 % par rapport à la valeur de départ) et le décès immédiat (valeur de 40 % ou moins) reste à confirmer.

L'ACMTS a réalisé une nouvelle analyse afin de pallier certaines limites : plutôt que les extrapolations de la survie globale, elle opte pour une fonction gamma, qui donne lieu à une estimation cliniquement plus plausible de l'avantage net sur le plan de la survie; les extrapolations du délai avant l'abandon du nintedanib sont remplacées par une fonction log-normale afin de refléter ce que les experts cliniques jugent plus plausible; le modèle prédictif concernant le changement du pourcentage de la CVF prévue pour le TSO est remplacé par un modèle appliquant les mêmes covariables que celles utilisées dans le modèle prédictif pour le traitement combiné. Le RCED du nintedanib combiné au TSO s'élève à 154 688 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul. Une réduction de prix de 77 % est nécessaire pour améliorer son rapport cout/efficacité et obtenir un RCED sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.

Comme l'ACMTS n'est pas en mesure de valider l'avantage modélisé sur le plan de la survie et le modèle de régression utilisé pour prédire les diminutions du pourcentage de la CVF prévue au fil du temps, les résultats de ses nouvelles analyses demeurent incertains. Dans une analyse de scénario de l'ACMTS où l'on ne présume d'aucun avantage sur le plan de la survie associé au nintedanib, le RCED du nintedanib combiné au TSO par rapport au TSO seul grimpe à 317 832 \$ l'AVAQ gagnée. Comme il n'existe pas d'études faisant état des propriétés de la mesure du pourcentage de la CVF prévue chez les patients atteints de maladie pulmonaire interstitielle fibrosante chronique à phénotype progressif, l'ACMTS n'est pas en mesure de choisir un seuil fondé sur des données probantes pour définir la progression de la maladie d'après le pourcentage de la CVF prévue.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 janvier 2021

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.