Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

OFEV[MC] – Fibrose pulmonaire idiopathique

AVRIL 2016

Marque de commerce : Ofev
Dénomination commune : Nintedanib (ésilate de)
Fabricant : Bo. Ing.
Forme : Capsule
Teneurs : 100 mg et 150 mg

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire le nintedanib sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Évaluation

Dans les présents travaux, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs experts dont la pratique est notamment axée sur le traitement des patients atteints de FPI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le nintedanib a une activité antifibrosante et anti-inflammatoire. Il exerce un effet inhibiteur sur des tyrosines kinases qui joueraient un rôle dans la prolifération et la migration des fibroblastes et des myofibroblastes pulmonaires. Ces derniers seraient les principales cellules responsables de la pathogenèse de la FPI. Le nintedanib est indiqué « pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) ». Il s'agit de la première évaluation d'Ofev[MC] par l'INESSS. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La FPI est une maladie pulmonaire fibrosante, progressive et irréversible. Le diagnostic est complexe et nécessite une expertise multidisciplinaire comprenant notamment l'avis de pneumologues et de radiologistes. Les symptômes de la maladie apparaissent graduellement, généralement entre l'âge de 60 ans et 85 ans. La présentation clinique associe habituellement une dyspnée progressive et une toux souvent non productive. La FPI évolue vers une insuffisance respiratoire chronique. En général, la maladie progresse de façon constante sur une période de quelques années, mais l'évolution varie d'un patient à l'autre. La détérioration peut être rapide chez certains alors que pour d'autres, il peut y avoir de longues périodes de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

stabilité entrecoupées d'exacerbations. Le pronostic est sombre; la survie médiane est d'environ 3 ans à 5 ans et la mortalité à 5 ans est de 80 %.

Le but du traitement est de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments. La transplantation pulmonaire est une intervention qui pourrait prolonger la survie de ces patients. Par contre, en plus de la pénurie d'organes qui limite le recours à cette intervention, il est rare que ces patients soient candidats à la transplantation ou que la greffe soit une réussite en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités.

Analyse des données

Dans les présents travaux, la publication de Richeldi (2014) ainsi que la méta-analyse en réseau de Loveman (2015) et une méta-analyse en réseau non publiée ont été retenues pour évaluer la valeur thérapeutique du nintedanib.

La publication de Richeldi (2014) présente les données des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2. Il s'agit de deux essais cliniques multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, réalisés à double insu et contrôlés par placebo. Ils ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du nintedanib chez des patients adultes atteints de FPI ayant une capacité vitale forcée (CVF) de 50 % ou plus de la valeur prédite et une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) de 30 % à 79 % de la valeur prédite. Ces études comparent une dose de 150 mg 2 fois par jour de nintedanib au placebo pour une durée de 52 semaines. L'objectif principal est d'évaluer le taux de variation annuel ajusté de la CVF. Une analyse séquentielle prédéfinie a été effectuée. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2 (Richeldi 2014)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52	INPULSIS-1			INPULSIS-2		
	Nintedanib 150 mg BID n = 309	Placebo n = 204	Différence[a] ou RC[b] (IC95 %)[c] valeur p	Nintedanib 150 mg BID n = 329	Placebo n = 219	Différence[a] ou RC[b] (IC95 %)[c] valeur p
Taux de variation annuel ajusté de la CVF prédite (ml/an)	-114,7	-239,9	125,3[a] (77,7 à 172,8) p < 0,001	-113,6	-207,3	93,7[a] (44,8 à 142,7) p < 0,001
Variation moyenne ajustée du score SGRQ (points)[d, e]	4,34 (n = 289)	4,39 (n =200)	-0,05[a] (-2,50 à 2,40) p = 0,97	2,80 (n =320)	5,48 (n = 213)	-2,69[a] (-4,95 à -0,43) p = 0,02
Pourcentage de patients ayant un déclin ≤10 % de la CVF prédite[d]	70,6 %	56,9 %	1,91[b] (1,32 à 2,79) p < 0,001	69,6 %	63,9 %	1,29[b] (0,89 à 1,86) p = 0,18

a Différence entre le groupe nintedanib et le groupe placebo
b Rapport de cotes (*odds ratio*)
c Intervalle de confiance à 95 %
d Par rapport à la valeur initiale
e Questionnaire respiratoire du St George's hospital (*St George's Respiratory Questionnaire)* mesurant la qualité de vie sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.

CVF Capacité vitale forcée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Afin de mieux évaluer l'ampleur de l'effet du nintedanib, une analyse regroupant les populations des deux essais était prévue au protocole. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des données groupées des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2 (Richeldi 2014)

Paramètre d'évaluation à la semaine 52	Nintedanib 150 mg BID n = 638	Placebo n = 423	Différence[a], RRI[b] ou RC[c] (IC95 %)[d] valeur p
Taux de variation annuel ajusté de la CVF (ml/an)	-113,6	-223,5	109,9[a] (75,9 à 144,0) p < 0,001
Variation moyenne ajustée du score SGRQ (points)[e, f]	3,53 (n = 609)	4,96 (n = 413)	-1,43[a] (-3,09 à 0,23) p = 0,09
Proportion de patients présentant une diminution ≤10 % de la CVF prédite[e]	70,1 %	60,5 %	1,6[c] (1,2 à 2,1) < 0,001
Décès sans égard à la cause	5,5 %	7,8 %	0,70[b] (0,43 à 1,12) p = 0,14
Décès de cause respiratoire	3,8 %	5 %	0,74[b] (0,41 à 1,34) p = 0,34

a Différence entre le groupe nintedanib et le groupe placebo
b Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*)
c Rapport de cotes (*odds ratio*)
d Intervalle de confiance à 95 %
e Par rapport à la valeur initiale
f Questionnaire respiratoire du St George's hospital (*St George's Respiratory Questionnaire)* mesurant la qualité de vie sur une échelle de 0 à 100 unités. Une diminution des unités indique une amélioration de la qualité de vie.
CVF Capacité vitale forcée

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie des études sont les suivants :

- Ces études sont de qualité méthodologique acceptable.
- Elles incluent un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'objectif d'évaluation principal, le taux de variation annuel ajusté de la CVF, est jugé acceptable pour évaluer l'efficacité du traitement. Ce paramètre reflète la pratique clinique puisque les médecins effectuent le suivi de l'évolution de la maladie principalement par la mesure de la CVF.
- Une analyse séquentielle a été appliquée seulement sur deux des objectifs secondaires, ce qui met en doute la validité statistique des résultats concernant les autres objectifs secondaires, notamment celui portant sur la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF.
- La mesure de la qualité de vie à l'aide du questionnaire respiratoire du St George's hospital (SGRQ) n'est pas adéquate puisque cet outil, développé pour la maladie pulmonaire obstructive chronique, n'est pas validé pour la FPI.
- La proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF est cliniquement pertinente. En effet, selon la documentation scientifique, une diminution, exprimée en valeur absolue ou relative, de la CVF prédite de 10 % ou plus en 12 mois serait un facteur prédicteur de la mortalité (Collard 2003, du Bois 2011, Hanson 1995, Li 2014, Raghu 2011, Richeldi 2012, Salisbury 2016, Schmidt 2014, Zappala 2010). Cela est corroboré par les membres du groupe d'experts. Ce paramètre est jugé important, mais demeure une mesure indirecte de l'effet du traitement sur la mortalité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats concernant le taux de variation annuel ajusté de la CVF sont en faveur du nintedanib dans les deux études ainsi que dans l'analyse groupée. Pour ce qui est de la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF, les résultats sont discordants entre les études. En effet, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le placebo et le nintedanib dans l'étude INPULSIS-2, mais les résultats sont en faveur de ce dernier dans l'étude INPULSIS-1 ainsi que dans l'analyse groupée des deux études. Les paramètres évaluant les décès de toutes causes et les décès de cause respiratoire ne sont pas statistiquement en faveur du nintedanib comparativement au placebo.

La variation moyenne ajustée du score SGRQ n'est pas en faveur du nintedanib dans l'étude INPULSIS-1 ni dans l'analyse groupée des deux études INPULSIS. Toutefois, tel que mentionné plus haut, ce questionnaire n'est pas validé pour la FPI. Par conséquent, aucune mesure de la qualité de vie adéquate n'est disponible. Il est essentiel de connaitre l'effet du traitement sur la qualité de vie car il s'agit d'une maladie irréversible pour laquelle le nintedanib ne peut que ralentir la diminution de la CVF tout en entrainant des effets indésirables qui peuvent affecter la qualité de vie. Par ailleurs, un paramètre d'évaluation permettant de démontrer l'efficacité du nintedanib sur la dyspnée aurait été souhaitable puisque ce symptôme a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients De plus, le gain en survie chez les patients traités et la qualité de vie qui y est associée sont des éléments jugés importants pour l'appréciation de la valeur thérapeutique des médicaments utilisés pour cette maladie, mais ces éléments sont inconnus.

En ce qui concerne l'innocuité, la diarrhée est l'effet secondaire le plus fréquent. Elle est rapportée chez 61,5 % et 63,2 % des patients des groupes nintedanib comparativement à 18,6 % et 18,3 % des patients des groupes placebo des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2, respectivement. Elle est considérée comme légère à modérée chez plus de 90 % des patients des groupes nintedanib et elle a causé l'abandon du traitement chez environ 4 % de ceux-ci. D'autres troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diminution de l'appétit) sont également rapportés. Ces effets indésirables peuvent nécessiter une diminution de la dose du nintedanib. Toutefois, l'efficacité d'une dose plus faible n'est pas démontrée. Par ailleurs, parmi les effets indésirables moins fréquents, l'infarctus du myocarde est rapporté chez 1,6 % et 1,5 % des patients des groupes nintedanib et chez 0,5 % des patients des deux groupes placebo des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2, respectivement. Des données à plus long terme seraient nécessaires afin de mieux apprécier le risque cardiaque.

Méta-analyses en réseau

L'INESSS a également évalué la méta-analyse en réseau de Loverman (2015) et une méta-analyse en réseau non publiée qui comparent les différents traitements pour la FPI. Les études incluses dans ces méta-analyses portent sur le N-acetylcystéine, le nintedanib et la pirfénidone. Quoique celle non publiée soit de meilleure qualité méthodologique, toutes les deux présentent plusieurs limites. D'une part, le nintedanib est comparé à deux médicaments dont l'INESSS n'a jamais reconnu la valeur thérapeutique pour cette condition. D'autre part, les études retenues présentent de l'hétérogénéité quant à leur population. Les critères d'inclusion sont variables et certains essais incluent des patients exclusivement japonais. De plus, la durée des études est variable de même que les paramètres d'évaluation et les méthodes d'analyse d'efficacité. Bien que plusieurs analyses de sensibilité aient été réalisées sur certains paramètres, et ce, particulièrement dans l'étude non publiée, l'INESSS considère que ces méta-analyses présentent trop de limites pour que leurs conclusions soient retenues.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Besoin de santé

La FPI est une maladie chronique, progressive et fatale qui est caractérisée par une perte irréversible de la fonction pulmonaire. La progression est variable et marquée par des périodes de stabilité et de détérioration rapide qui sont imprévisibles. Les patients ont une dyspnée qui est progressive et une toux habituellement non productive qui peuvent devenir très invalidantes. Les difficultés respiratoires ont un effet important sur la qualité de vie des patients puisqu'elles contribuent à la perte graduelle d'autonomie. À mesure qu'évolue la maladie, les patients peuvent nécessiter le recours à un fauteuil roulant, à l'oxygénothérapie ou à un environnement adapté à leur condition.

Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments. Quoique le nintedanib ralentisse la diminution de la CVF, on ne connait pas l'effet de ce traitement sur la survie ni sur la qualité de vie des patients. De plus, certaines préoccupations sont présentes concernant l'innocuité principalement au niveau des troubles gastro-intestinaux. Toutefois, l'INESSS est conscient de l'important besoin de santé non comblé.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que le nintedanib ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la FPI.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les études INPULSIS sont de bonne qualité méthodologique.
- Le nintedanib ralentit la diminution de la CVF chez les patients atteints de FPI.
- Les résultats concernant la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF sont discordants, ce qui est préoccupant. De plus, ce paramètre est une mesure indirecte de l'effet possible du traitement sur la mortalité.
- Le nintedanib ne se distingue pas du placebo quant à son effet sur la mortalité. En effet, les paramètres évaluant les décès de toutes causes et les décès de cause respiratoire ne sont pas statistiquement en faveur du nintedanib comparativement au placebo.
- Aucune mesure de qualité de vie adéquate n'est disponible afin d'apprécier les bénéfices du nintedanib. Une telle mesure est d'autant plus importante puisqu'il s'agit d'une maladie irréversible pour laquelle le nintedanib ne peut que ralentir la progression tout en entrainant des effets indésirables qui peuvent affecter la qualité de vie.
- Un paramètre d'évaluation permettant de démontrer l'efficacité du nintedanib sur la dyspnée aurait été souhaitable puisque ce symptôme a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients.
- Plusieurs effets indésirables sont associés au nintedanib notamment les effets gastro-intestinaux qui peuvent affecter le quotidien des patients et nécessiter une diminution de la dose du nintedanib. L'efficacité d'une dose plus faible n'est pas

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

démontrée.
- Quoique le besoin de santé soit important, les données évaluées ne démontrent pas que le nintedanib comblerait celui-ci.

Motifs de la position minoritaire
- Les études INPULSIS sont de bonne qualité méthodologique.
- Le nintedanib ralentit la diminution de la CVF. Ce paramètre est utilisé en clinique pour effectuer le suivi de l'évolution de la maladie.
- Les résultats concernant la proportion de patients présentant une diminution de 10 % ou moins de la CVF sont discordants. Toutefois, lorsque les résultats des deux études INPULSIS sont regroupés, ils deviennent en faveur du nintedanib. Un déclin de 10 % ou plus de la CVF est considéré cliniquement significatif puisqu'il serait prédicteur de la mortalité.
- Il est difficile d'obtenir des données de qualité de vie pour cette maladie car aucun questionnaire n'est bien adapté.
- Plusieurs effets indésirables sont associés au nintedanib notamment la diarrhée et les nausées, mais ceux-ci peuvent être contrôlés par une diminution de la dose.
- Aucun médicament indiqué pour le traitement de la FPI n'est actuellement inscrit aux listes des médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Collard HR, King TE, Bartelson BB, et coll.** Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168(5):538-42.
- **du Bois RM, Weycker D, Albera C, et coll.** Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(4):459-66.
- **du Bois RM, Weycker D, Albera C, et coll.** Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(12):1382-9.
- **Hanson D, Winterbauer RH, Kirtland S, et coll.** Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1995;108(2):305-10.
- **Li X, Peng S, Wei L, et coll.** Relevance analysis of clinical and lung function parameters changing and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Int J Clin Exp Med 2014;7(12):4759-69.
- **Loveman E, Copley VR, Scott DA, et coll**. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. BMC Pulm Med 2015;15:37.
- **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et coll.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788-824.
- **Richeldi L, du Bois R, Raghu G, et coll.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22):2071-82.
- **Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et coll.** Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 2012;67(5):407-11.
- **Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et coll.** Idiopathic pulmonary fibrosis : gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. Chest 2016;149(2):491-498.
- **Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et coll.** Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. Chest 2014;145(3):579-85.
- **Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et coll.** Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010;35(4):830-6.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).