

ESBRIET^{MC} – Fibrose pulmonaire idiopathique

JUIN 2013

Marque de commerce : Esbriet

Dénomination commune : Pirfénidone

Fabricant : Intermune

Forme : Capsule

Teneur : 267 mg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La pirfénidone est le premier agent d'une nouvelle classe de médicaments antifibrosants. Elle est indiquée « pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) légère à modérée chez l'adulte ». Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi. Les données actuelles semblent toutefois indiquer que la pirfénidone exerce une action antifibrosante et anti-inflammatoire par son effet sur certaines cytokines pro-inflammatoires.

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie pulmonaire fibrosante, progressive et irréversible. Les symptômes de cette maladie apparaissent graduellement, généralement entre l'âge de 60 ans et 85 ans. La présentation clinique associe habituellement une dyspnée progressive, parfois invalidante, et une toux non productive. La FPI évolue graduellement vers une insuffisance respiratoire chronique. Le pronostic est sombre; la survie médiane est d'environ trois à cinq ans et le taux de mortalité à cinq ans, de 80 %. Le traitement de la FPI n'est pas bien établi. Les cliniciens ont recours à des soins de support auxquels sont associés des inhibiteurs de la pompe à protons (le reflux gastro-œsophagien est fréquemment associé à la FPI) et des médicaments offerts dans le cadre d'études cliniques. Bien que ses bénéfices ne soient pas clairement démontrés, la N-acétylcystéine (Mucomyst^{MC} et version générique) est parfois utilisée. La transplantation pulmonaire est la seule intervention capable de prolonger la survie des patients atteints de FPI. Par contre, en plus de la pénurie d'organes qui limite déjà le recours à ce type d'intervention, il est fréquent que les patients atteints de FPI ne soient pas candidats à la transplantation en raison de leur âge avancé ou de la présence de comorbidités.

Il s'agit de la première évaluation d'Esbriet^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (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

Parmi les publications analysées, l'INESSS a retenu les études CAPACITY (Noble 2011) afin d'apprécier la valeur thérapeutique de la pirfénidone. Les études de Taniguchi (2010) et d'Azuma (2005) ont aussi été considérées.

Les études CAPACITY sont deux essais cliniques distincts (étude 004 et étude 006) avec des devis similaires. Ces essais cliniques multicentriques de phase III, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlés avec placebo sont d'une durée de 72 semaines. Ils ont comme objectif

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI légère à modérée. Ces études sont réalisées chez des patients âgés de 40 ans à 80 ans avec :

- une capacité vitale forcée (CVF) prédite d'au moins 50 %;
- une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) d'au moins 35 %;
- une CVF prédite ou une DL_{CO} inférieure ou égale à 90 %;
- une distance d'au moins 150 mètres au test de marche de 6 minutes (TM6M).

L'essai 006 compare une dose de 2 403 mg par jour de pirfénidone au placebo. En plus de ces deux groupes de traitement, l'essai 004 a un troisième groupe traité avec 1 197 mg par jour de pirfénidone. L'objectif principal des études est d'évaluer la variation de la CVF prédite à la semaine 72. Les analyses d'efficacité sont effectuées selon le principe de l'intention de traiter. Les principaux résultats obtenus durant les essais CAPACITY, qui concernent la dose autorisée par Santé Canada, sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de chacun des essais CAPACITY

Paramètres d'évaluation à la semaine 72	Étude 004			Étude 006		
	Pirfénidone 2 403 mg/j n = 174	Placebo n = 174	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p	Pirfénidone 2 403 mg/j n = 171	Placebo n = 173	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
OBJECTIF PRINCIPAL						
Variation moyenne de la capacité vitale forcée (CVF)	-8,0 %	-12,4 %	p = 0,001	-9,0 %	-9,6 %	p = 0,501
OBJECTIFS SECONDAIRES						
Proportion de patients présentant une diminution ≥ 10 % de la CVF	20 %	35 %	p = 0,001	23 %	27 %	p = 0,440
Variation moyenne de la distance au test de marche de six minutes (TM6M)	-60,4 m	-76,8 m	p = 0,171	-45,1 m	-76,9 m	p = 0,0009
Survie sans progression ^b	n.d.	n.d.	0,64 (0,44 à 0,95)	n.d.	n.d.	0,84 (0,58 à 1,22)

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre le début de l'étude et le premier des événements suivants : un décès, une diminution ≥ 10 % de la CVF, ou une diminution ≥ 15 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}).

n.d. Résultat non disponible

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

Principaux résultats d'efficacité des données regroupées des essais CAPACITY

Paramètres d'évaluation à la semaine 72	Pirféridone 2 403 mg/j n = 345	Placebo n = 347	RRI (IC95 %) ^a ou valeur p
Variation moyenne de la capacité vitale forcée (CVF)	-8,5 %	-11,0 %	p = 0,005
Proportion de patients présentant une diminution ≥ 10 % de la CVF	21 %	31 %	p = 0,003
Variation moyenne de la distance au test de marche de six minutes (TM6M)	-52,8 m	-76,8 m	p = 0,0009
Survie sans progression ^b	n.d.	n.d.	0,74 (0,57 à 0,96)
Mortalité sans égard à la cause ^c	8 %	10 %	p = 0,315

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b La survie sans progression est définie comme le temps écoulé entre le début de l'étude et le premier des événements suivants : un décès, une diminution ≥ 10 % de la CVF, ou une diminution ≥ 15 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}).

c Analyse exploratoire

n.d. Résultat non disponible

Les essais CAPACITY sont de bonne qualité méthodologique. La répartition aléatoire est adéquate, le double-insu est respecté et la taille de l'échantillon de sujets est acceptable. Toutefois, une discordance existe entre les résultats des études 004 et 006, notamment en ce qui concerne la variation de la CVF, qui est l'objectif principal. L'étude 004 semble indiquer que la pirféridone ralentit significativement le déclin de la CVF et réduit significativement la proportion de patients qui présentent un déclin marqué (≥ 10 %) de ce paramètre. L'étude 006 semble plutôt indiquer une absence d'effet de la pirféridone sur le déclin de la CVF. Les données regroupées de ces deux études n'indiquent qu'un bénéfice modeste de la pirféridone sur le déclin de la CVF. Selon le protocole des essais CAPACITY, l'analyse des données regroupées ne devait avoir lieu que si chacun des essais démontrait une différence significative quant à l'objectif principal (NICE 2012). De plus, la signification clinique d'un déclin modeste de la CVF demeure incertaine. Par ailleurs, la CVF est un paramètre d'évaluation intermédiaire. Il est établi qu'un déclin d'au moins 5 % à 10 % de la CVF sur une période de 6 mois est un marqueur de mauvais pronostic (du Bois 2011). Par contre, les répercussions d'un ralentissement du déclin de la CVF sur des issues comme la mortalité et les hospitalisations sont méconnues. Au-delà des résultats documentés pour la CVF, un nombre considérable d'objectifs d'évaluation secondaires ne démontrent pas de différence entre la pirféridone et le placebo. En fait, dans l'étude 004, seul le résultat concernant la survie sans progression démontre un bénéfice du médicament, alors que dans l'étude 006, c'est seulement le résultat du TM6M qui démontre un bénéfice.

Deux autres essais cliniques (Taniguchi 2010 et Azuma 2005) corroborent un ralentissement modeste du déclin de la CVF associé à la pirféridone obtenu lors des essais CAPACITY. Cependant, ces essais ont un plus petit nombre de patients et comportent plusieurs limites méthodologiques. De plus, leur validité externe est faible considérant qu'ils sont menés chez une population exclusivement japonaise. Finalement, la dose de pirféridone utilisée est une dose équivalente basée sur le poids moyen de cette population, mais qui est différente de celle approuvée au Canada.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

Innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la pirféridone sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, vomissements et anorexie), des troubles dermatologiques (éruption cutanée, photosensibilité) et des étourdissements. Ces effets indésirables dépendent habituellement de la dose. Des augmentations significatives des taux d'enzymes hépatiques surviennent plus fréquemment avec la pirféridone comparativement au placebo. Durant les essais CAPACITY, les effets indésirables ont mené à une interruption de traitement chez 15 % des patients traités avec la pirféridone comparativement à 9 % des patients sous placebo.

En conclusion, les résultats des essais CAPACITY sont discordants quant au déclin de la CVF. La conséquence d'un ralentissement du déclin de ce paramètre d'évaluation intermédiaire demeure méconnue. Les données regroupées de ces deux études n'indiquent qu'un bénéfice modeste de la pirféridone sur le déclin de la CVF. De plus, la plupart des objectifs d'évaluation secondaires de ces essais n'accordent pas de bénéfice à la pirféridone comparativement au placebo. L'INESSS est préoccupé par la présence de résultats discordants et par l'effet modeste du traitement. Ainsi, la pirféridone pour le traitement de la FPI légère à modérée ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Esbriet^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la FPI légère à modérée, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et coll.** Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(9):1040-7.
- **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.
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Idiopathic pulmonary fibrosis – pirféridone : appraisal document. Émis le 19 décembre 2012. [En ligne. Page consultée le 19 décembre 2012] <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/25/Consultation/DraftGuidance>
- **Noble PW, Albera C, Bradford W, et coll.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
- **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.
- **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et coll.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35(4):821-9.

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

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).