



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ELTROMBOPAG OLAMINE (Revolade – GlaxoSmithKline Inc.)

Indication : purpura thrombocytopénique auto-immun (idiopathique) chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le timbre transdermique de buprénorphine aux listes de médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Le principal critère d'évaluation des trois essais cliniques à double insu randomisés et contrôlés par placebo menés auprès de patients atteints de purpura thrombocytopénique auto-immun (idiopathique) chronique, ou PTI, était la réponse plaquettaire, critère qui de l'avis du Comité était moins important sur le plan clinique que les épisodes hémorragiques.
2. Aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) n'a été mené pour comparer directement l'eltrombopag à d'autres médicaments pour le traitement du PTI.
3. Selon le fabricant, le coût différentiel par année de vie pondérée par la qualité (QALY) est de plus de [renseignements confidentiels retirés à la demande du fabricant.] pour l'eltrombopag par rapport au traitement habituel, tant chez les patients splénectomisés que non splénectomisés, ce qui dépasse de beaucoup les normes classiques de rentabilité.

Contexte :

L'indication de l'eltrombopag olamine approuvée par Santé Canada est le PTI chez les adultes afin d'augmenter la numération plaquettaire chez les patients splénectomisés qui sont réfractaires aux traitements de première ligne (p. ex. corticostéroïdes, immunoglobulines). Selon l'indication de Santé Canada, l'eltrombopag olamine peut être considéré comme un traitement de deuxième ligne pour les patients adultes non splénectomisés si la chirurgie est contre-indiquée.

L'eltrombopag olamine est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine. Il est présenté en comprimés contenant 25 et 50 mg d'eltrombopag (sous forme d'eltrombopag olamine). La dose initiale recommandée par Santé Canada est de 50 mg une fois par jour; si, après deux à trois semaines de traitement, la numération plaquettaire demeure inférieure aux taux cliniquement indiqués (p. ex. $50 \times 10^9/L$), la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 75 mg une fois par jour.

Selon la monographie de produit, il ne faut pas dépasser un an de traitement continu par l'eltrombopag olamine. Au bout d'un an de traitement continu, il faut réévaluer les options thérapeutiques.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur l'eltrombopag olamine et une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues. Le fabricant a donné un prix confidentiel pour l'eltrombopag olamine.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur trois ECR à double insu menés auprès d'adultes souffrant de PTI primitif depuis plus de trois mois (étude RAISE) ou depuis au moins six mois (études 773A et 773B). Les patients devaient avoir déjà répondu à au moins un traitement du PTI et avoir au départ une numération plaquettaire $< 30 \times 10^9/L$. Au cours de tous les essais, la randomisation a été stratifiée selon que les patients prenaient ou non un médicament contre le PTI au départ, selon que les patients avaient ou non subi une splénectomie et selon la numération plaquettaire au départ ($\leq 15 \times 10^9/L$ ou $> 15 \times 10^9/L$). Entre le tiers et la moitié des patients inscrits aux trois études étaient splénectomisés, la moitié avaient une numération plaquettaire $\leq 15 \times 10^9/L$ et environ la moitié recevaient un médicament contre le PTI au départ.

- Les patients de l'essai 773A (N = 118, 6 semaines) ont été randomisés pour recevoir une dose fixe d'eltrombopag (30 mg, 50 mg ou 75 mg une fois par jour) ou un placebo. La dose ne pouvait être modifiée, mais les patients chez qui on obtenait une numération plaquettaire $> 200 \times 10^9/L$ devaient abandonner le traitement à l'étude. On a mis prématurément fin à l'étude 773A parce qu'une analyse provisoire a démontré que les critères d'arrêt de l'étude prédéterminés, fondés sur l'efficacité, avaient été atteints pour les doses de 50 et 75 mg d'eltrombopag.
- Les patients de l'étude 773B (N = 114, 6 semaines) ont été randomisés pour recevoir 50 mg d'eltrombopag par jour ou un placebo. La dose d'eltrombopag pouvait être augmentée à 75 mg par jour à compter du 22^e jour selon la réponse plaquettaire. Les patients chez qui on obtenait une numération plaquettaire $> 200 \times 10^9/L$ devaient abandonner le traitement à l'étude.
- Les patients de l'étude RAISE (N = 197, 6 mois) ont été randomisés pour recevoir 50 mg d'eltrombopag par jour ou un placebo. La dose d'eltrombopag pouvait être adaptée (25, 50 ou 75 mg par jour) selon la réponse plaquettaire.

Les patients des trois essais pouvaient recevoir des médicaments concomitants contre le PTI si la dose de ces médicaments était stable au départ. Les patients de l'essai RAISE pouvaient réduire progressivement la dose des médicaments contre le PTI qu'ils prenaient ou cesser totalement de prendre ces médicaments, selon la réponse plaquettaire, et recevoir un traitement de secours (nouveau médicament contre le PTI, augmentation de la dose d'un médicament concomitant contre le PTI, transfusion plaquettaire ou splénectomie). On considérait les patients devant recevoir un traitement de secours comme non-répondeurs pendant toute la durée du traitement de secours et jusqu'à ce que la numération plaquettaire tombe sous le seuil de $50 \times 10^9/L$ après l'arrêt du traitement de secours.

Quinze pour cent des patients se sont retirés de l'étude RAISE au cours de la période de traitement de six mois. Il n'y a pas eu de grande différence pour ce qui est de la fréquence des retraits entre le groupe traité par l'eltrombopag et le groupe placebo. Au cours des études 773A et 773B, une forte proportion des patients n'a pas terminé les six semaines de traitement, soit respectivement 43 et 32 % des patients traités par 50 mg d'eltrombopag et 24 et 21 % des patients des groupes placebo. Dans la majorité des cas, les patients des deux études ont abandonné le traitement par l'eltrombopag avant la fin des six semaines en raison de l'obtention d'une réponse plaquettaire.

On n'a pas repéré d'ERC ayant comparé l'eltrombopag à d'autres traitements du PTI.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : réponse plaquettaire, épisodes hémorragiques, qualité de vie, nécessité de traitements de secours et effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation de tous les essais était la proportion des patients chez qui on obtenait une réponse plaquettaire, soit, au cours des essais 773A et 773B, une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ après jusqu'à 42 jours de traitement et, au cours de l'essai RAISE, une numération plaquettaire d'entre $50 \times 10^9/L$ et $400 \times 10^9/L$ au cours des six mois de traitement.

Les épisodes hémorragiques cliniquement importants étaient ceux des degrés 2 à 4 de l'Organisation mondiale de la santé. Au cours de tous les essais, la qualité de vie a été évaluée au moyen de la version 2 du questionnaire SF-36.

Résultats

Efficacité potentielle ou réelle

Compte tenu de la courte durée des essais 773A et 773B, les discussions du Comité ont mis l'accent sur l'essai RAISE. Sauf indication contraire, les résultats présentés ci-dessous pour ce qui est de l'efficacité potentielle sont ceux de l'essai RAISE.

- Le pourcentage des patients chez qui on a obtenu une réponse plaquettaire (principal critère d'évaluation) était plus élevé, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par 50 mg d'eltrombopag que dans le groupe placebo, soit respectivement de 52 et 17 % au bout de 26 semaines. De plus, l'eltrombopag a augmenté la numération plaquettaire sans égard aux facteurs suivants : prise de médicaments contre le PTI au départ, splénectomie effectuée ou non et numération plaquettaire au départ.
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative à la fin du traitement entre l'eltrombopag et le placebo pour ce qui est du pourcentage des patients ayant présenté un épisode hémorragique cliniquement important (10 et 13 %, respectivement).
- Le pourcentage des patients ayant présenté un épisode hémorragique quelconque du début à la fin du traitement a été plus faible, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par l'eltrombopag que dans le groupe placebo. Toutefois, la différence entre les deux groupes n'était plus statistiquement significative deux semaines après l'arrêt du traitement.

- Le pourcentage des patients ayant pris un médicament de secours pendant la période de traitement a été plus faible, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par l'eltrombopag que dans le groupe placebo (18 % par rapport à 40 %). Le pourcentage des patients qui prenaient des médicaments contre le PTI au départ et qui ont cessé de prendre au moins un de ces médicaments a été plus élevé, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par l'eltrombopag que dans le groupe placebo (47 % par rapport à 32 %).
- Il y a eu des différences importantes sur les plans statistique et clinique et en faveur de l'eltrombopag pour ce qui est de plusieurs des domaines de la version 2 du questionnaire SF-36, dont l'état physique, la vitalité et l'état émotionnel.
- Au cours des études 773A et 773B, le pourcentage des patients chez qui une réponse plaquettaire (principal critère d'évaluation) était obtenue après six semaines a été plus élevé, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par 50 mg d'eltrombopag que dans le groupe placebo (70 % par rapport à 11 % et 59 % par rapport à 16 %, respectivement); la fréquence des épisodes hémorragiques cliniquement significatifs n'a toutefois pas été donnée. Par ailleurs, pour ce qui est de la qualité de vie, il n'y a pas eu de différences entre l'eltrombopag et le placebo selon la version 2 du questionnaire SF-36 au cours des études 773A et 773B.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- La fréquence des retraits en raison des effets indésirables a été semblable au cours des trois essais dans les groupes traités par l'eltrombopag (de 4 à 9 %) et dans les groupes placebo (de 5 à 10 %).
- Le pourcentage des patients ayant présenté des effets indésirables graves a été semblable au cours des trois essais dans les groupes traités par l'eltrombopag et dans les groupes placebo.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant l'eltrombopag à d'autres stratégies possibles de prise en charge des adultes atteints de PTI qui sont réfractaires aux traitements de première ligne. Deux populations distinctes ont été modélisées : les patients ayant subi une splénectomie et ceux chez qui la splénectomie est contre-indiquée. L'eltrombopag a été comparé au traitement habituel (qui peut comprendre les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et un traitement de secours) et à l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). Des analyses secondaires ont porté sur d'autres comparateurs, tels que l'immunoglobuline anti-D et le rituximab. Les données cliniques ont été tirées de l'essai RAISE (pour l'eltrombopag et le traitement habituel) et d'autres études cliniques (pour les comparateurs) utilisées pour une comparaison indirecte portant sur des sujets jamais traités. *[Le fabricant a demandé que les résultats de l'analyse économique demeurent confidentiels; trois phrases ont été retirées du présent document.]*

Le PCEM a souligné que l'analyse du fabricant comportait plusieurs limites. Les estimations de l'efficacité clinique de l'eltrombopag par rapport aux comparateurs (autres que le traitement habituel) étaient fondées sur des études non contrôlées et non randomisées et sur des comparaisons indirectes portant sur des sujets jamais traités, et mettaient l'accent sur un critère de substitution, soit la numération plaquettaire, plutôt que sur les complications du PTI (p. ex. les hémorragies). Le fabricant a examiné les répercussions sur la qualité de vie des deux complications associées au PTI (p. ex. les hémorragies), ainsi que les conséquences de la

réduction de la numération plaquettaire. Considérer que la qualité de vie s'améliore par suite de l'augmentation de la numération plaquettaire seulement (pas de changement au chapitre des hémorragies), ce qui n'est pas certain, pourrait surestimer l'avantage clinique de l'eltrombopag sur le traitement habituel. Le fabricant a étudié divers comparateurs, mais le comparateur qui convient le mieux est probablement le traitement habituel, car les autres traitements sont surtout utilisés comme des solutions temporaires ou administrés en attendant la splénectomie, plutôt qu'à long terme.

Aux doses recommandées, le coût d'achat de l'eltrombopag (*[prix confidentiel retiré à la demande du fabricant]* par année) est supérieur à celui du traitement habituel (p. ex. 65 à 75 \$ par année pour la prednisone) et de l'immunoglobuline anti-D (de 1 350 à 2 700 \$ par administration) si le médicament est pris régulièrement (soit toutes les quatre semaines). Le coût de l'IgIV est de 4 808 à 9 615 \$ par administration.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Autres sujets de discussion

- Le Comité n'a pas repéré de sous-population de patients dans laquelle le traitement par l'eltrombopag pourrait être avantageux.
- De l'avis du Comité, les événements hémorragiques pourraient ne pas avoir été repérés et classés de façon objective parce que les chercheurs connaissaient la numération plaquettaire des patients.
- Le Comité a souligné qu'il y a peu de données probantes sur l'innocuité à long terme de l'eltrombopag, surtout en ce qui a trait au risque de complications hématologiques et de formation de cataractes. Il a fait remarquer que les essais avaient été de courte durée et que Santé Canada recommande que la durée du traitement par l'eltrombopag ne dépasse pas un an, les options thérapeutiques devant par la suite être réévaluées. Le Comité a aussi signalé qu'il se pouvait que le traitement par l'eltrombopag soit repris quand les signes et symptômes de PTI réapparaissent.

Membres du CCEM

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

Réunion du 21 septembre 2011

Absences

Un membre du CCEM était absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient 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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.