



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ELTROMBOPAG OLAMINE

(Revolade – GlaxoSmithKline inc.)

**Indication : thrombopénie associée à l'infection
chronique par le virus de l'hépatite C**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de l'eltrombopag aux listes de médicaments pour le traitement de la thrombopénie chez les patients atteints d'une infection chronique par le génotype 2 ou 3 du virus de l'hépatite C (VHC) en vue de l'instauration et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron (IFN), si les critères cliniques et la condition ci-dessous sont satisfaits.

Critères cliniques :

- Le patient est soigné par un médecin qui traite l'infection par le VHC dans un centre spécialisé.
- Le patient n'a pas accès à un schéma thérapeutique sans IFN contre l'infection par le VHC et son état clinique ne permet pas de retarder le traitement jusqu'à ce qu'il ait accès à un tel schéma.

Condition :

- Réduction considérable du prix

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais à double insu et contrôlés par placebo ont démontré que le traitement par l'eltrombopag avait permis l'instauration du traitement antiviral (TAV) par l'IFN et la ribavirine (RBV) en augmentant le nombre de plaquettes jusqu'au seuil voulu. Au cours des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ENABLE-1 et ENABLE-2, il y a eu une réponse virologique soutenue (RVS) chez une proportion considérablement plus élevée sur le plan statistique des patients traités par l'eltrombopag que de ceux du groupe placebo.
2. L'eltrombopag est associé à d'importants effets indésirables, dont des événements thromboemboliques, des effets indésirables hépatobiliaires et des événements évoquant une décompensation hépatique. Les cliniciens traitants doivent évaluer avec soin l'exposition à ces risques dans le contexte des nouveaux traitements sans IFN de l'infection par le VHC.
3. Comme le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a déterminé que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du traitement par l'IFN rendu possible par l'eltrombopag par rapport au traitement par une dose réduite d'IFN ou à l'absence de traitement par l'IFN était d'environ 90 060 \$ par année de vie pondérée par la

Programme commun d'évaluation des médicaments

qualité de vie (QALY), le CCEM a conclu que l'eltrombopag n'était pas une option thérapeutique rentable au prix présenté (62,50 \$ par comprimé à 25 mg et 125,00 \$ par comprimé à 50 mg) chez les patients atteints d'une infection chronique par le génotype 2 ou 3 du VHC.

Remarque :

- Le CCEM reconnaît que l'IFN joue un rôle de moins en moins important dans le traitement de l'infection par le VHC, car il y a de plus en plus de traitements sans IFN; par conséquent, on n'est pas certain de l'utilité clinique à moyen terme d'un médicament qui, comme l'eltrombopag, rend possible le traitement par l'association IFN-RBV.
- L'utilisation de l'eltrombopag au cours des essais cliniques ENABLE-1 et ENABLE-2 n'est probablement pas un reflet fidèle de la pratique clinique courante au Canada.

Contexte :

L'eltrombopag est indiqué pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients qui présentent une thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC en vue de l'instauration et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron. Il est aussi indiqué pour le traitement des adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique chronique. L'eltrombopag est présenté en comprimés à 25 mg et 50 mg. La monographie de produit recommande une dose initiale d'eltrombopag de 25 mg une fois par jour. La dose doit être augmentée par paliers de 25 mg toutes les deux semaines, jusqu'à concurrence de 100 mg une fois par jour, de façon à atteindre le nombre de plaquettes voulu pour instaurer le TAV.

Synthèse des considérations du CCEM :

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur l'eltrombopag, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les patients qui présentent une thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Chez les patients atteints de l'infection par le VHC, le nombre de plaquettes peut être faible en raison de la cirrhose et les hémorragies, surtout celles des varices, qui peuvent entraîner la mort. En raison de la thrombopénie, il est difficile et parfois impossible d'administrer un traitement contre l'hépatite C, ce qui peut accroître le risque de graves troubles hépatiques, tels que la cirrhose.
- Les patients ont signalé que les personnes qui souffrent de l'infection chronique par le VHC et dont le nombre de plaquettes est faible reçoivent actuellement des perfusions, des injections et, plus rarement, des transfusions, lesquelles sont douloureuses et inconfortables.
- Les patients ont indiqué qu'ils seraient prêts à tolérer des effets secondaires relativement graves si le traitement était curatif.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a porté sur trois ECR à double insu et contrôlés par placebo (ENABLE-1, ENABLE-2 et TPL102357). ENABLE-1 (N = 682) et ENABLE-2 (N = 759) étaient des essais de phase III visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du traitement d'appoint par

l'eltrombopag administré pour obtenir un nombre de plaquettes suffisant pour l'instauration et la poursuite du traitement par l'association IFN-RBV chez les patients qui présentent une thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC. Le plan des essais était identique, sauf pour ce qui est du type d'IFN utilisé et du seuil de numération plaquettaire correspondant auquel le TAV pouvait être instauré. Au cours de l'essai ENABLE-1, on a utilisé le peginterféron alfa-2a (Pegasys), avec lequel la numération plaquettaire doit être d'au moins 90 Gi/l pour l'instauration du TAV, et au cours de l'essai ENABLE-2, on a utilisé le peginterféron alfa-2b (PEG-Intron), avec lequel la numération plaquettaire doit être d'au moins 100 Gi/l pour l'instauration du TAV. Les essais ENABLE-1 et ENABLE-2 comportaient deux phases : la première était une phase d'instauration pré-TAV et la seconde, une phase de TAV randomisée, à double insu et contrôlée par placebo. Au cours de la première phase, les patients ont reçu une dose croissante d'eltrombopag (soit 25 à 100 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant deux à neuf semaines) fondée sur la réponse plaquettaire. Les patients chez qui on atteignait le seuil de numération plaquettaire permettant l'instauration du TAV ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir l'eltrombopag ou le placebo au cours de la deuxième phase de l'essai, qui prévoyait un traitement de 24 à 48 semaines (génotype 2 ou 3) ou de 48 semaines (génotype autre que 2 ou 3).

L'étude TPL102357 était un ECR multicentrique de phase II visant à déterminer si l'eltrombopag pouvait faire augmenter le nombre de plaquettes chez les patients atteints de thrombopénie associée à la cirrhose causée par l'infection chronique par le VHC. Les participants ont été randomisés dans un rapport de 1:1:1:1 pour recevoir 30 mg d'eltrombopag une fois par jour, 50 mg d'eltrombopag une fois par jour, 75 mg d'eltrombopag une fois par jour ou le placebo. Au cours de la phase de traitement initiale (première phase), les patients ont reçu pendant quatre semaines l'eltrombopag ou le placebo, selon le groupe auquel ils avaient été affectés par randomisation. Les patients qui avaient terminé la phase initiale étaient admissibles au TAV si leur numération plaquettaire était supérieure à 70 Gi/l pour le peginterféron alfa-2a ou à 100 Gi/l pour le peginterféron alfa-2b (médicament à la discrétion du chercheur). Au cours de la phase de TAV (deuxième phase), les patients ont reçu le peginterféron en association à la RBV pendant 8 à 16 semaines.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- La RVS, soit taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et à toutes les consultations subséquentes prévues jusqu'à la 24^e semaine après la fin du traitement
- La réponse virologique rapide (RVR), soit taux d'ARN du VHC indétectable après quatre semaines de TAV
- La réponse virologique précoce (RVP), soit réduction cliniquement significative du taux d'ARN du VHC (réduction $> 2 \log_{10}$ ou taux indétectable) après 12 semaines de TAV
- La réponse en fin de traitement (RFT), soit taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du TAV
- La RVS après 12 semaines (RVS12), soit taux d'ARN du VHC indétectable à la fin du TAV et à la consultation de suivi de la 12^e semaine
- La RVP complète (RVPC), soit taux d'ARN du VHC indétectable après 12 semaines
- La numération plaquettaire
- Le questionnaire SF-36 (Short-Form 36-Item Health Survey), un questionnaire générique sur l'état de santé et la qualité de vie liée à la santé qui est rempli par le patient et qui

comporte 36 items et neuf questions. Il permet d'obtenir un profil comportant huit dimensions (soit fonctionnement physique, limitations des rôles dues aux problèmes physiques, douleurs physiques, perception globale de la santé, vitalité, fonctionnement social, limitations des rôles dues aux problèmes émotionnels et santé mentale) et deux scores sommaires (santé physique et santé mentale)

- Le questionnaire CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus), un questionnaire à 29 items rempli par le patient qui permet de mesurer la qualité de vie liée à la santé chez les patients qui présentent une hépatopathie chronique et une infection par le VHC. Le questionnaire CLDQ-HCV permet d'évaluer les quatre dimensions suivantes : niveau d'activité/d'énergie, état psychique, symptômes systémiques et niveau d'inquiétude. La qualité de vie est d'autant meilleure que le score est élevé. Une variation du score de 0,5 représente une différence cliniquement importante
- Ensemble des effets indésirables, effets indésirables graves, retraits des essais en raison des effets indésirables et effets néfastes notables.

Les principaux critères d'évaluation des études retenues étaient le taux de RVS (ENABLE-1 et ENABLE-2) et la proportion des patients chez qui la numération plaquettaire (de 20 Gi/là \leq 70 Gi/l au départ) était de 100 Gi/l ou plus après quatre semaines (TPL102357).

Efficacité

- Il y a eu une RVS chez une proportion considérablement plus élevée sur le plan statistique des patients traités par l'eltrombopag que de ceux du groupe placebo au cours des essais ENABLE-1 (23 % contre 14 %; $p = 0,0064$) et ENABLE-2 (19 % contre 13 %; $p = 0,0202$). La différence entre le groupe traité par l'eltrombopag et le groupe placebo a été de 7,9 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 2,4 à 13,4) au cours de l'essai ENABLE-1 et de 6,0 % (IC de 95 % de 1,2 à 10,9) au cours de l'essai ENABLE-2.
- Des analyses de sous-groupes ont démontré qu'il y avait eu une RVS chez une plus forte proportion des patients traités par l'eltrombopag que de ceux du groupe placebo parmi les porteurs du génotype 2 ou 3 (ENABLE-1 : 35 % avec l'eltrombopag contre 24 % avec le placebo; ENABLE 2 : 18 % avec l'eltrombopag contre 10 % avec le placebo) et parmi les porteurs d'un génotype autre que 2 ou 3 (ENABLE-1 : 18 % avec l'eltrombopag contre 10 % avec le placebo; ENABLE-2 : 13 % avec l'eltrombopag contre 7 % avec le placebo). La différence entre le groupe traité par eltrombopag et le groupe placebo a été comme suit :
 - génotype 2 ou 3 : 9,2 % (IC de 95 % de -3,0 à 21,5) au cours de l'essai ENABLE-1 et 10,4 % (IC de 95 % de -2,4 à 23,3) au cours de l'essai ENABLE-2
 - génotype autre que 2 ou 3 : 7,6 % (IC de 95 % de 1,4 à 13,7) au cours de l'essai ENABLE-1 et 5,3 % (IC de 95 % de 0,1 à 10,6) au cours de l'essai ENABLE-2.
- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre l'eltrombopag et le placebo pour ce qui est de la proportion des patients ayant obtenu une RVR ou une réponse virologique rapide prolongée (RVRP), mais il y a eu des différences statistiquement significatives pour ce qui est de la proportion des patients ayant obtenu une RVP, une RVPC, une RFT et une RVS12. La différence entre le groupe traité par eltrombopag et le groupe placebo a été comme suit (essais ENABLE-1 et ENABLE-2, respectivement) :
 - RVR : 1,0 % (IC de 95 % de -2,5 à 4,5) et 1,6 % (IC de 95 % de -1,8 à 5,1)
 - RVRP : 16,7 % (IC de 95 % de 9,2 à 24,1) et 20,7 % (IC de 95 % de 13,6 à 27,8)
 - RVPC : 14,8 % (IC de 95 % de 8,6 à 21,1) et 9,1 % (IC de 95 % de 3,5 à 14,7)
 - RFT : 10,7 % (IC de 95 % de 3,3 à 18,1) et 13,1 % (IC de 95 % de 6,9 à 19,4)
 - RVS12 : 8,3 % (IC de 95 % de 2,7 à 13,9) et 8,6 % (IC de 95 % de 3,7 à 13,5).

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Au cours des essais ENABLE, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre le groupe traité par eltrombopag et le groupe placebo pour ce qui est de la variation par rapport au score initial du questionnaire SF-36. Pour ce qui est du questionnaire CLDQ-HCV, il n'y a eu une différence statistiquement significative entre les groupes que pour la variation par rapport au score initial de la sous-échelle du niveau d'inquiétude au cours de l'échelle ENABLE-2 (différence entre les traitements de 2,6 [IC de 95 % de 1,1 à 4,1]; $p = 0,001$).
- Davantage de patients avaient une numération plaquettaire de moins de 50 Gi/l dans le groupe placebo des essais ENABLE-1 (85 %) et ENABLE-2 (76 %) que dans le groupe traité par l'eltrombopag de ces essais (32 % et 19 %, respectivement). Au cours des essais ENABLE-1 et ENABLE-2, la durée maximale pendant laquelle la numération plaquettaire est demeurée supérieure à 50 Gi/l de façon continue a été plus longue dans le groupe traité par l'eltrombopag (25,6 et 26,3 semaines, respectivement) que dans le groupe placebo (7,5 et 9,7 semaines, respectivement).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
 - essai ENABLE-1 : 20 % avec l'eltrombopag et 15 % avec le placebo
 - essai ENABLE-2 : 20 % avec l'eltrombopag et 15 % avec le placebo
 - essai TPL102357 : 11 % avec l'eltrombopag et 6 % avec le placebo.
- La proportion des patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été comme suit :
 - essai ENABLE-1 : 96 % avec l'eltrombopag et 97 % avec le placebo
 - essai ENABLE-2 : 94 % avec l'eltrombopag et 93 % avec le placebo
 - essai TPL102357 : 70 % avec l'eltrombopag et 17 % avec le placebo.
- La proportion des patients qui se sont retirés des essais en raison des effets indésirables a été comme suit :
 - essai ENABLE-1 : 19 % avec l'eltrombopag et 29 % avec le placebo
 - essai ENABLE-2 : 23 % avec l'eltrombopag et 28 % avec le placebo
 - essai TPL102357 : 9 % avec l'eltrombopag et 0 % avec le placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité sur le traitement des adultes présentant une infection par le VHC dont la numération plaquettaire empêchait le TAV. L'horizon de l'analyse était de 50 ans et la perspective était celle d'un payeur public canadien. La comparaison primaire était le traitement de facilitation par l'eltrombopag et la poursuite subséquente du traitement par l'association IFN-TAV (traitement à base de PEG-IFN), d'une part, et l'absence de traitement de facilitation et une dose réduite de PEG-IFN quand le nombre de plaquettes était de 25 000 à 90 000/ μ l et aucun traitement par le PEG-IFN quand le nombre de plaquettes était inférieur à 25 000/ μ l, d'autre part. Selon le fabricant, le traitement de facilitation par l'eltrombopag et la poursuite du traitement par l'IFN en association à un TAV à pleine dose produit, par rapport à l'absence de traitement de facilitation suivie d'un TAV à dose réduite, un cout différentiel par QALY de 106 926 \$, ou de 55 446 \$ par QALY quand on ne tient compte que des porteurs du génotype 2 ou 3.

Le PCEM a souligné que l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant comportait les importantes limites ci-dessous.

- Dans le modèle économique, la numération plaquettaire devait être, comme au cours des essais ENABLE-1 et ENABLE-2, d'entre 90 000 et 100 000/ μ l pour que le TAV puisse être instauré. Bien que ce seuil corresponde à celui donné dans les monographies de produit canadiennes du peginterféron alfa-2a et -2b, il peut ne pas être un reflet fidèle de la pratique clinique canadienne actuelle, dans laquelle le traitement est beaucoup plus énergique et le TAV est instauré à un seuil de numération plaquettaire beaucoup plus faible. Le PCEM n'a pas pu évaluer l'hypothèse du fabricant, laquelle pourrait avoir introduit dans les résultats relatifs à l'efficacité un biais en faveur de l'eltrombopag.
- Pour le comparateur (TAV à dose réduite), le fabricant a supposé que les réductions des doses étaient plus importantes que celles recommandées et utilisées en pratique clinique, ce qui introduit dans les résultats un biais en faveur de l'eltrombopag.
- Le fabricant a modélisé le TAV à dose réduite en se fondant sur une étude non publiée du fardeau de la maladie menée au Québec, qui définissait à tort le traitement « à dose réduite » comme un traitement de durée réduite.
- Les coûts à long terme de l'infection par le VHC étaient fondés sur une étude menée en 2005, malgré la publication en 2010 des résultats d'une étude de cohorte longitudinale menée au Canada sur les coûts associés à l'infection par le VHC.
- Les données sur l'évolution naturelle de la maladie venaient principalement de l'étude HALT-C, mais aussi d'autres sources publiées. Le PCEM a tenu compte d'autres publications sur l'histoire naturelle de la maladie.
- L'horizon de l'analyse économique était de 50 ans. Toutefois, comme l'âge moyen des sujets au début des essais était de 51 ans, le PCEM a jugé qu'un horizon de 30 ans convenait mieux.
- Le fabricant a supposé que les patients atteints d'une infection chronique par le génotype 2 ou 3 du VHC étaient traités pendant 24 semaines, tandis que les porteurs d'autres génotypes étaient traités pendant 48 semaines. Conformément aux lignes directrices canadiennes, les porteurs du génotype 2 ou 3 qui n'ont jamais été traités doivent en général recevoir un TAV de 24 semaines; toutefois, faute de RVR au bout de quatre semaines et en présence d'autres prédicteurs de réponse médiocre, un TAV de 36 à 48 semaines peut être avantageux chez eux. Un TAV qui dure plus longtemps fait augmenter le RCUD.

Selon le PCEM, si on tient compte des limites cernées, le RCUD de l'utilisation de l'eltrombopag pour l'instauration et la poursuite du traitement par rapport à un TAV à dose réduite pour le traitement de la thrombopénie est d'environ 166 040 \$ par QALY chez l'ensemble des patients et 90 060 \$ par QALY chez les porteurs du génotype 2 ou 3. Compte tenu de l'estimation révisée, il faudrait que le prix du médicament soit réduit de 50 % pour que le coût différentiel par QALY soit inférieur à 50 000 \$ chez les porteurs du génotype 2 ou 3 ou à 100 000 \$ chez l'ensemble des patients.

Le prix présenté de l'eltrombopag est de 62,50 \$ par comprimé à 25 mg et 125 \$ par comprimé à 50 mg. À la dose recommandée de 25 mg à 100 mg par jour, le coût quotidien du traitement par l'eltrombopag va de 62,50 \$ à 250,00 \$.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a souligné qu'en pratique clinique courante canadienne, on utilise les traitements à base d'IFN à des seuils de numération plaquettaire inférieurs à ceux utilisés au cours des essais cliniques ENABLE-1 et ENABLE-2.

Lacunes de la recherche :

Selon le CCEM, il faudra faire des recherches pour combler le manque de données probantes sur le profil d'innocuité à long terme de l'utilisation de l'eltrombopag pour faire augmenter le nombre de plaquettes chez les patients thrombopéniques qui présentent une infection chronique par le VHC.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani

Réunion du 18 février 2015

Absences :

Deux membres du CCEM n'ont pas pu assister à la réunion

Conflits d'intérêts :

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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent 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.