



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaire

Aout 2015

Médicament	eltrombopag olamine (Revolade), comprimés à 25 mg et à 50 mg
Indication	Augmentation du nombre de plaquettes chez les patients thrombopéniques atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) afin de permettre l'instauration et la poursuite d'un traitement à base d'interféron (IFN).
Demande d'inscription	Augmentation de la numération plaquettaire chez les patients thrombopéniques atteints d'une infection chronique par le génotype 2 ou 3 du virus de l'hépatite C (VHC) afin de permettre l'instauration et la poursuite d'un traitement à base d'interféron.
Fabricant	GlaxoSmithKline Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

SOMMAIRE

Introduction

On estime qu'au Canada, l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) touche presque 245 000 personnes. La prévalence de la thrombopénie chez les patients ayant contracté une infection chronique par le VHC se situerait entre 0,16 % et 45,4 %¹, bien qu'elle puisse atteindre les 80 % chez les patients souffrant de cirrhose². Bien que la thrombopénie mette rarement en jeu le pronostic vital, elle complique la prise en charge médicale des patients présentant une infection par le VHC, étant donné qu'elle peut les empêcher de commencer ou de poursuivre un traitement antiviral (TAV). Des réductions additionnelles du nombre de plaquettes sont à prévoir au cours d'un TAV à base d'interféron pégylé (PEG-IFN) et de ribavirine (RBV) en raison des effets myélosuppresseurs du PEG-IFN. Actuellement, l'unique option de traitement est la réduction des doses de PEG-IFN en fonction de la numération plaquettaire³. Bien qu'il s'agisse d'une démarche courante dans la pratique clinique, elle comporte le risque de ne pas pouvoir obtenir une réponse virale soutenue (RVS) en raison d'une moindre efficacité du traitement⁴; les patients qui interrompent le TAV ont moins de chances d'obtenir une RVS que ceux qui peuvent mener le traitement jusqu'au bout (Annexe 6).

L'eltrombopag est une petite molécule agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R), destinée à l'administration par voie orale, qui stimule la thrombopoïèse, entraînant ainsi la prolifération des mégacaryocytes issus des cellules progénitrices de la moelle osseuse et leur différenciation en plaquettes⁵. Le médicament est présenté sous la forme de comprimés à 25 mg et à 50 mg à prendre par voie orale; la posologie recommandée est de 25 mg à 100 mg, une fois par jour, adaptée selon les besoins, pour atteindre la numération plaquettaire cible permettant d'amorcer ou de poursuivre le TAV⁵. Il n'existe actuellement au Canada aucune autre intervention autorisée indiquée tout particulièrement pour le traitement de la thrombopénie associée à une infection par le VHC.

Indication faisant l'objet de l'examen
Augmentation du nombre de plaquettes chez les patients thrombopéniques atteints d'une infection chronique par le VHC afin de permettre l'instauration et la poursuite d'un traitement à base d'interféron.
Critères d'inscription demandés par le fabricant
Augmentation de la numération plaquettaire chez les patients thrombopéniques atteints d'une infection chronique par le génotype 2 ou 3 du VHC afin de permettre l'instauration et la poursuite d'un traitement à base d'interféron.

On a réalisé un examen méthodique dans le but d'évaluer les effets bénéfiques et indésirables des comprimés d'eltrombopag à 25 mg et à 50 mg administrés en association avec le PEG-IFN et la RBV pour accroître le nombre de plaquettes chez les patients thrombopéniques ayant contracté une infection par le VHC, afin de leur permettre d'amorcer et de poursuivre le traitement à base d'IFN.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen a porté sur trois études prospectives multicentriques à double insu et à répartition aléatoire, ayant pris la forme de trois d'essais de supériorité contrôlés par placebo, soit les essais (ENABLE 1 [n = 682], ENABLE 2 [n = 759] et TPL102357 [n = 74]). Les trois essais visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag administré dans le but d'obtenir un nombre de plaquettes suffisant pour

l'instauration et la poursuite du traitement par l'association PEG-IFN et RBV chez les patients qui présentent une thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC. Les trois essais ont comporté une phase d'instauration pré-TAV (première phase) de deux à neuf semaines (ENABLE 1 et ENABLE 2) ou de quatre semaines (TPL102357) et une phase de TAV à double insu (deuxième phase) de 24 à 48 semaines (les essais ENABLE) ou de 8 à 16 semaines (TPL102357). Au début de la deuxième phase des essais ENABLE, les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1 pour recevoir l'eltrombopag à raison de 25 mg à 100 mg une fois par jour ou un placebo apparié, alors que les participants à l'essai TPL102357 ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1:1:1 pour recevoir l'eltrombopag à raison de 30 mg, 50 mg ou 75 mg une fois par jour ou un placebo apparié. La seule différence entre les essais a été le principal paramètre d'évaluation retenu, soit l'obtention d'une RVS pour les essais ENABLE, et la réponse plaquettaire pour l'essai TPL102357. Les participants aux essais étaient pour la majorité des hommes de race blanche en début de cinquantaine. La plupart des patients avaient contracté une infection par le génotype 1 du VHC, suivi par le génotype 2 ou 3, et présentaient une thrombopénie associée à une infection chronique par le VHC ainsi qu'une maladie hépatique généralement compensée.

L'une des principales limites des essais a été l'exigence d'adapter les doses de PEG-IFN et de RBV et d'en interrompre l'administration selon le libellé approuvé de la monographie du produit. Nous savons que cette démarche est inévitable si l'on veut s'assurer que les patients ne sont pas exposés à un risque inutile et que les exigences réglementaires sont respectées. Cependant, à l'avis de l'expert clinique que nous avons consulté dans le cadre de cet examen, cette démarche n'est pas conforme à la pratique clinique au Canada, où les médecins expérimentés vont amorcer et poursuivre le TAV à un seuil de numération plaquettaire inférieur à celui recommandé dans le libellé officiel. De ce fait, les résultats relatifs à l'efficacité en faveur de l'eltrombopag ont pu être surestimés, étant donné que, dans la pratique, les patients auraient amorcé et poursuivi le TAV à des seuils de numération plaquettaire plus faibles que les participants aux essais. L'efficacité de l'eltrombopag a pu également être surestimée du fait que seuls les patients ayant répondu aux critères de la première phase ont été admissibles au TAV dans la deuxième phase, les autres, qui ne présentaient pas le seuil de numération plaquettaire préétabli, n'ont pas été admis à la phase à double insu des essais. Par ailleurs, les résultats relatifs à l'innocuité ont pu être sous-estimés à cause d'un biais introduit en faveur du placebo, étant donné que le TAV dans les groupes sous placebo a été arrêté plus tôt que ce qui se fait normalement dans la pratique clinique; de ce fait, les patients des groupes sous placebo ont été moins longtemps exposés à l'IFN et à la RBV. De plus, l'évaluation de l'innocuité a été sérieusement compromise à cause du taux élevé d'abandons enregistrés dans les groupes sous placebo, particulièrement dans l'essai TPL102357, où 78 % des patients sous placebo se sont retirés durant la première phase.

Efficacité

Le principal critère des essais ENABLE a été l'obtention d'une RVS, qui est aussi considérée comme le principal objectif du traitement de l'infection par le VHC⁶. On a obtenu une RVS chez une proportion statistiquement plus élevée de 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 %; $p = 0,0202$). Ces résultats sont étayés par le fait que des proportions plus élevées sur le plan statistique de patients traités par l'eltrombopag que de patients sous placebo ont obtenu une réponse virologique rapide (RVR), une réponse virologique rapide complète (RVRc), une réponse en fin de traitement (RFT) et une RVS après 12 semaines (RVS12). Dans l'essai TPL102357, la RVS ne faisait pas partie des critères d'évaluation.

Le fabricant a demandé l'inscription de l'eltrombopag sur les listes de médicaments remboursés seulement pour les porteurs du génotype 2 ou 3 du VHC; cependant, les résultats relatifs à la RVS confirment une efficacité similaire de l'eltrombopag pour tous les génotypes. On a noté qu'un plus grand nombre de patients porteurs du génotype 2 ou 3 ont obtenu une RVS grâce à l'eltrombopag comparativement au placebo autant dans l'essai ENABLE-1 (35 % contre 24 %) que dans l'essai ENABLE-2 (18 % contre 10 %). Tel a aussi été le cas chez les patients porteurs d'un génotype autre que 2 ou 3 (à savoir 18 % contre 10 % et 13 % contre 7 %, respectivement). Les tests statistiques n'ont montré aucune différence quant à l'obtention d'une RVS entre les patients porteurs du génotype 2 ou 3 du VHC ou ceux porteurs d'un autre génotype que 2 ou 3 et l'ensemble des sujets étudiés. La même absence de différence a été signalée dans les autres sous-groupes pour ce qui est de la numération plaquettaire initiale ou des taux d'acide ribonucléique (ARN). Les essais n'ont pas été conçus pour permettre des comparaisons entre les sous-groupes.

Dans les trois essais, les épisodes hémorragiques ont été rares. Dans les essais ENABLE, $\leq 2\%$ des patients de l'un ou l'autre groupe de traitement ont présenté des hémorragies variqueuses. Aucun cas d'hémorragie variqueuse n'a été signalé dans l'essai TPL102357. Dans les trois essais, les hémorragies non variqueuses ont été plus fréquentes que les hémorragies variqueuses et bien qu'elles aient été signalées par 10,7 % à 16,5 % des patients traités par l'eltrombopag, ces hémorragies non variqueuses ont été signalées plus souvent chez les patients sous placebo (de 16,7 % à 24,6 %). Le faible taux d'épisodes hémorragiques peut s'expliquer par le fait que malgré la présence de la thrombopénie, les plaquettes de ces patients restent en général saines et fonctionnelles, ce qui peut expliquer que les hémorragies graves soient rares. Dans les trois essais, l'eltrombopag a été associé à une réponse plaquettaire rapide et prononcée, presque tous les patients ayant atteint le seuil plaquettaire nécessaire pour amorcer le TAV dans les deux à quatre semaines. Au cours de la première phase, 97 % (ENABLE-1) et 96 % (ENABLE-2) des patients ont atteint le seuil de numération plaquettaire dans un délai médian de 2,1 semaines. À l'entrée dans la phase à double insu du TAV (deuxième phase) des essais ENABLE, la numération plaquettaire moyenne à la concentration antivirale de départ a été similaire dans tous les groupes, se situant entre 144,0 Gi/L et 151,9 Gi/L. À la fin du traitement (ou au moment de l'abandon de l'essai), la numération plaquettaire moyenne dans les groupes sous eltrombopag a été de 96,6 Gi/L (ENABLE-1) et de 113,1 Gi/L (ENABLE-2), comparativement à 51,6 Gi/L et 57,6 Gi/L dans les groupes sous placebo correspondant. Au cours des essais ENABLE-1 et ENABLE-2, la durée maximale pendant laquelle la numération plaquettaire est demeurée ≥ 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). Dans l'essai TPL102357, on a noté un plus grand nombre de patients ayant répondu au traitement (patients chez lesquels le nombre de plaquettes est passé de 20 Gi/L à < 70 Gi/L [le 1^{er} jour] à ≥ 100 Gi/L le 28^e jour) dans les groupes sous eltrombopag comparativement au placebo (à savoir de 75 % à 95 % vs 0 %). Le rapport de cotes pour la réponse au traitement a été statistiquement plus élevé dans tous les groupes ayant reçu l'une des trois doses d'eltrombopag (30 mg, 50 mg ou 75 mg par jour) que chez les patients sous placebo; $p < 0,0001$; toutefois, ce résultat peut être dû en partie au taux élevé d'abandons de l'essai par les patients sous placebo. Dans tous les essais, les patients des groupes sous eltrombopag ont reçu une dose cumulée de PEG-IFN et de RBV plus élevée et pendant un laps de temps plus long que les patients sous placebo. Par exemple, dans les essais ENABLE-1 et ENABLE-2, les patients sous eltrombopag ont reçu le PEG-IFN pendant une moyenne de 281 jours et de 212 jours, comparativement à 173 jours et à 162 jours respectivement, dans le cas des patients sous placebo. Il semblerait aussi qu'on a pu obtenir une réponse plaquettaire élevée avec des doses quotidiennes d'eltrombopag de 25 mg à 50 mg, ce qui laisse entendre qu'on peut administrer des doses faibles d'eltrombopag pendant un laps de temps relativement court pour rétablir la numération plaquettaire.

Dans les essais ENABLE, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) ne semble pas avoir été modifiée par l'eltrombopag, puisque les réponses aux questionnaires *Short-Form (36) Health Survey (SF-36)* ou *Chronic Liver Disease Questionnaire–Hepatitis C Virus (CLDQ-HCV)* n'ont révélé aucune différence statistiquement significative entre les groupes étudiés (à l'exception de la dimension « niveau d'inquiétude » de l'échelle CLDQ-HCV remplie par les participants à l'essai ENABLE-2, où on a noté une différence entre les traitements de 2,6 [intervalle de confiance [IC] à 95 %, de 1,1 à 4,1]; $p = 0,001$). On n'a pas mesuré la QVLS lors de l'essai TPL102357.

Dans les essais ENABLE-1 et ENABLE-2, il y a eu 10 (2 %) et 19 (4 %) décès dans les groupes sous eltrombopag et six (3 %) et quatre (2 %) dans les groupes sous placebo, respectivement. Un décès est survenu dans l'essai TPL102357. Aucun des décès n'a été attribué à l'eltrombopag nommément, bien que les cinq décès survenus pendant les essais aient été attribués aux trois médicaments étudiés (soit eltrombopag, IFN et RBV). Étant donné le faible nombre de décès, on ne peut tirer aucune conclusion à partir de ces données.

Les essais ENABLE ont fourni des données sur les proportions de patients ayant connu des épisodes évoquant une décompensation hépatique (p. ex., ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragies variqueuses) pendant le TAV et les 30 jours qui en ont suivi la fin. Dans les deux essais, 13 % des patients sous eltrombopag comparativement à 8 % (ENABLE-1) et à 6 % (ENABLE-2) des patients sous placebo ont connu de tels épisodes. L'essai TPL102357 n'a pas révélé de résultats similaires. L'expert clinique s'est montré préoccupé par ces résultats, mais aucune autre cause sous-jacente n'a pu être mise en évidence à part les caractéristiques initiales des patients participant aux essais, dont un grand nombre était proche de la décompensation.

L'observance du traitement (définie comme la remise de 80 % des doses prescrites de PEG-IFN et de RBV pendant une période correspondant à 80 % de la durée prévue) n'a été mesurée que pendant les essais ENABLE et elle a été plus élevée sur le plan statistique chez les patients sous eltrombopag que chez ceux sous placebo : ENABLE-1 (55 % contre 44 %; $p = 0,0066$) et ENABLE-2 (52 % contre 33 %; $p < 0,0001$). Le lien entre l'observance et la RVS a également été statistiquement significatif ($p < 0,0001$). Ces résultats confirment que l'eltrombopag permet la poursuite du TAV par des patients qui seraient autrement incapables de suivre le schéma posologique nécessaire à l'obtention d'une RVS. L'observance n'a pas été mesurée au cours de l'essai TPL102357. L'utilisation des ressources de soins de santé n'a été mesurée dans aucun des trois essais.

Effets indésirables

Pendant la première phase (phase initiale), la fréquence des effets indésirables (EI) observés au sein des groupes sous eltrombopag dans les trois essais s'est située entre 34 % et 61 %. Au cours de la première phase de tous les essais, dans les deux groupes étudiés, les céphalées ont représenté l'EI le plus souvent noté. Au cours de la deuxième phase, presque tous les patients ont manifesté au moins un EI, sans égard au traitement (notamment 96 % et 94 % des patients sous eltrombopag et 97 % et 93 % des patients sous placebo dans les essais ENABLE-1 et ENABLE-2, respectivement). Les effets indésirables le plus couramment présents au cours de la deuxième phase ont été de nature hématologique (soit l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie). La thrombopénie a été signalée chez 15 % (ENABLE-1) et 12 % (ENABLE-2) des patients sous eltrombopag comparativement à 37 % et 33 % des patients sous placebo. Dans l'essai TPL102357, 70 % des patients sous eltrombopag et 17 % des patients sous placebo ont subi au moins un EI. L'EI le plus souvent signalé pendant l'essai TPL102357 a été la maladie pseudogrippale, un effet indésirable souvent associé à l'administration d'IFN, signalé chez 30 % (eltrombopag) et 6 % (placebo) des patients.

La proportion de patients des groupes sous eltrombopag ayant connu au moins un effet indésirable grave (EIG) pendant la première phase des essais ENABLE a été de 1 %. Pendant la deuxième phase, 20 % des patients sous eltrombopag et 15 % des patients sous placebo de chacun des deux essais ENABLE ont connu un EIG. On n'a pu déceler de tendance claire quant au type d'effets indésirables signalés; cependant, des effets indésirables graves reliés à des affections gastro-intestinales et hépatobiliaires sont survenus à une plus grande fréquence dans le groupe de patients sous eltrombopag. Dans l'étude TPL102357, 11 % des patients sous eltrombopag et 6 % de ceux sous placebo ont présenté au moins un EIG. Pendant la première phase des essais ENABLE, ≤ 1 % de patients ont dû se retirer de l'essai en raison des effets indésirables. Durant la deuxième phase, on a observé de 19 % à 23 % d'abandons en raison des effets indésirables parmi les patients sous eltrombopag et de 28 % à 29 %, parmi ceux sous placebo. On n'a pu déceler non plus de tendance claire quant aux effets indésirables ayant obligé les patients à se retirer de l'essai. Cependant, la principale raison de retrait de l'essai parmi les patients sous placebo a été la thrombopénie (soit 13 % et 12 % des patients des essais ENABLE-1 et ENABLE-2, respectivement). Par ailleurs, pendant la durée totale de l'essai TPL102357, 9 % des patients du groupe eltrombopag comparativement à 0 % des patients du groupe placebo ont dû se retirer de l'essai à cause des effets indésirables.

Les effets indésirables notables survenus pendant la deuxième phase (TAV à double insu) des essais ont été notamment des épisodes thromboemboliques, des effets hépatobiliaires, des affections malignes, des effets indésirables liés à la thrombopénie, la myélofibrose et des effets indésirables oculaires. Dans les essais ENABLE, de 3 à 4 % des patients des groupes sous eltrombopag et de < 1 % à 2 % de ceux sous placebo ont connu au moins un épisode thromboembolique. Parmi ces épisodes, des thromboses de la veine porte sont survenues chez cinq (1 %) et sept (1 %) des patients sous eltrombopag des essais ENABLE-1 et ENABLE-2, comparativement à deux (1 %) et à zéro patient (0 %) dans les groupes placebo, respectivement. Aucun épisode thromboembolique n'a été signalé dans aucun des groupes étudiés de l'essai TPL102357. L'incidence des épisodes évoquant une décompensation hépatique a aussi été plus élevée chez les patients sous eltrombopag; bien que la cause en demeure inconnue, un lien avec la thrombose est possible. Des effets indésirables hépatobiliaires ont été signalés chez 31 % à 35 % des patients sous eltrombopag comparativement à 15 % à 17 % des patients sous placebo. Dans les deux essais ENABLE, l'hyperbilirubinémie a compté pour la majorité des anomalies survenues en présence d'un effet indésirable de nature hépatobiliaire. Dans l'essai TPL102357, 4 % des patients sous eltrombopag et zéro patient (0 %) du groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable de nature hépatobiliaire. Au cours de la deuxième phase de l'essai ENABLE-1, 15 patients (3 %) sous eltrombopag et 8 patients (3 %) sous placebo ont souffert d'une affection maligne confirmée. Dans l'essai ENABLE-2, 31 (6 %) et 12 (5 %) patients ont souffert de ce type d'affection. Dans les deux études, la plupart des affections malignes confirmées dans les deux groupes étudiés ont été des cancers hépatiques, effet prévisible chez cette population. Aucune affection maligne n'a été signalée dans l'essai TPL102357. Dans les deux essais ENABLE, la thrombopénie a été plus fréquente chez les patients sous placebo (41 % dans l'essai ENABLE-1 et 38 % dans l'essai ENABLE-2), que chez ceux traités par l'eltrombopag (17 % dans les deux essais). Aucun cas de thrombopénie n'a été signalé dans l'essai TPL102357. La myélofibrose à titre d'effet indésirable n'a été signalée dans aucun des trois essais. Dans l'essai ENABLE-1, des effets indésirables oculaires sont survenus à la même fréquence (13 %) dans les deux groupes étudiés, mais dans l'essai ENABLE-2, ils ont été plus fréquents chez les patients sous eltrombopag (15 %) que chez ceux sous placebo (12 %). Parmi ces patients, chez 26 (5 %) sous eltrombopag et chez 6 (2 %) sous placebo une cataracte est apparue ou s'est aggravée. Dans l'essai TPL102357, des effets indésirables oculaires ont été signalés chez neuf patients (16 %) sous eltrombopag et chez un patient (6 %) sous placebo. Seulement deux patients (4 %) du groupe sous eltrombopag ont présenté des cataractes.

Autres considérations

Deux groupes de patients ont fourni des commentaires, résumés à l'annexe 1. Les attentes de ces groupes de patients sont que l'eltrombopag puisse permettre aux personnes ayant contracté une infection au VHC, qui ne peuvent être traitées de façon optimale en raison d'une thrombopénie, d'amorcer et de poursuivre un traitement aux doses optimales pendant le laps de temps nécessaire pour guérir. Les essais ENABLE semblent avoir comblé ces attentes, car une proportion statistiquement plus élevée de patients sous eltrombopag a obtenu une RVS comparativement aux patients sous placebo. Les patients ont aussi pris acte du profil d'effets indésirables graves de l'eltrombopag ainsi que du besoin d'une préparation rigoureuse et d'une surveillance attentive des patients pendant le traitement; on a cependant noté que les patients seraient prêts à tolérer des effets indésirables relativement graves si le traitement était curatif.

Un essai à double insu, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo (ELEVATE), qui visait à évaluer l'efficacité de l'eltrombopag à augmenter la numération plaquettaire et à réduire le besoin de transfusions chez 292 patients atteints de thrombopénie et d'hépatopathie chronique, soumis à une intervention élective effractive, a dû être arrêté prématurément à cause du déséquilibre des épisodes thromboemboliques observé dans le groupe sous eltrombopag⁷. Des épisodes thrombotiques touchant le système veineux porte ont été observés chez six patients (sept épisodes) qui ont reçu l'eltrombopag et chez deux patients (trois épisodes) qui ont reçu le placebo (rapport de cotes de 3,04 [IC à 95 %, de 0,62 à 14,82]), ce qui a entraîné l'abandon prématuré de l'essai. L'incidence et la gravité des autres effets indésirables ont été similaires dans les groupes sous eltrombopag et sous placebo. Une analyse a posteriori a permis de repérer une association entre une numération plaquettaire de 200 Gi/L ou plus et le risque d'épisodes thrombotiques. On a conclu qu'une exploration plus poussée de l'eltrombopag était nécessaire, notamment pour mieux définir les facteurs de risque de survenue de la thrombose, optimiser les doses et sélectionner rigoureusement les patients.

Conclusions

Cet examen a porté sur trois essais prospectifs multicentriques à double insu contrôlés par placebo (ENABLE-1, ENABLE-2 et TPL102357). On a inscrit à ces essais des patients infectés principalement par le génotype 1 ou le génotype 2 ou 3 du VHC, présentant une thrombopénie et une hépatopathie généralement compensée. Dans les trois essais, l'administration de l'eltrombopag à raison de 25 mg à 100 mg, une fois par jour, a facilité le recours au traitement par l'association PEG-IFN et RBV, grâce à l'augmentation de la numération plaquettaire jusqu'à un seuil permettant l'instauration du TAV chez ≥ 94 % (ENABLE-1 et ENABLE-2) et ≥ 66 % (TPL102357) des patients en l'espace de deux à quatre semaines. Les patients traités par l'eltrombopag ont pu bénéficier de doses cumulées plus élevées et d'un TAV à base de PEG-IFN et RBV de plus longue durée que ceux ayant reçu le placebo. Dans les essais ENABLE, une proportion statistiquement plus élevée de patients sous eltrombopag a obtenu une RVS que de patients sous placebo. Les épisodes hémorragiques ont été rares dans tous les groupes étudiés dans les trois essais et l'eltrombopag n'a pas semblé exercer un effet négatif sur la QVLS des participants aux essais ENABLE. L'eltrombopag combiné au PEG-IFN et à la RBV a été associé à une fréquence plus élevée d'épisodes thromboemboliques, d'effets indésirables hépatobiliaires et d'évènements évoquant une décompensation hépatique que le placebo combiné au PEG-IFN et à la RBV.

SOMMAIRE DU PCEM SUR REVOLADE

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Résultats	ENABLE-1		ENABLE-2		TPL102357	
	ELT	PL	ELT	PL	ELT	PL
Patients admis à la première phase ^a , N	716		805		56	18
Patients admis à la deuxième phase ^a , N	450	232	506	253	45	4
Réponse virologique soutenue^b						
Pour l'ensemble, n (%)	104 (23)	33 (14)	97 (10)	32 (13)	NS	NS
Différence en pourcentage (IC à 95 %)	7,9 (2,4 à 13,4) ^c		6,0 (1,2 à 10,9) ^c		NS	
Génotype 2 ou 3, n/N (%)	50/142 (35)	18/76 (24)	52/153 (34)	19/76 (25)	NS	NS
Différence en pourcentage (IC à 95 %)	9,2 (-3,0 à 21,5)		10,4 (-2,4 à 23,3)		NS	
Génotype autre que 2 ou 3, n/N (%)	54/307 (18)	15/156 (10)	45/346 (13)	13/186 (7)	NS	NS
Différence en pourcentage (IC à 95 %)	7,6 (1,4 à 13,7)		5,3 (0,1 à 10,6)		NS	
Hémorragies^b						
Hémorragies variqueuses, n (%)	10 (2)	2 (< 1)	3 (< 1)	2 (< 1)	0	0
Hémorragies non variqueuses, n (%)	74 (16,5)	57 (24,6)	80 (16)	45 (18)	6 (10,7)	3 (16,7)
Numération plaquettaire^b						
Seuil plaquettaire obtenu à la première phase pour pouvoir amorcer le TAV lors de la deuxième phase, n (%)	691 (97)		773 (96)		45 (80)	4 (18)
Durée maximale d'une numération plaquettaire ≥ 50 Gi/L à la deuxième phase :						
Durée maximale moyenne (écart type) sans interruption, en semaines	25,6 (15,6)	7,5 (11,7) NS	26,3 (15,0)	9,7 (12,6)	NS 19 (42)	NS 0
À 5 visites, n (%)	NS		NS		NS	
Abandons de l'essai						
Total lors de la première phase, n (%)	33 (4,6)		46 (5,7)		11 (19,6)	14 (78)
Total lors de la deuxième phase, n (%)	53 (11,8)	35 (15,1)	102 (20,2)	47 (20,4)	15 (33,3)	3 (75)
Décès (toutes causes confondues)^d						
Total lors de la première phase, n (%)	0		2 (< 1)		0	1 (6)
Total lors de la deuxième phase, n (%)	10 (2)	6 (3)	19 (4)	4 (2)	0	1 (6)
Effets indésirables graves^d						
Première phase, n (%)	8 (1)	s.o.	9 (1)	s.o.	6 (11)	1 (6)
Deuxième phase, n (%)	90 (20)	35 (15)	99 (20)	37 (15)	6 (11)	1 (6)
Abandons dus aux effets indésirables^d						
Première phase, n (%)	9 (1,3)	s.o.	2 (< 1)	s.o.	5 (9)	0
Deuxième phase, n (%)	85 (19)	68 (29)	115 (23)	70 (28)	5 (9)	0
Effets indésirables notables						
Épisodes thromboemboliques, n (%)	11 (3)	4 (2)	20 (4)	1 (< 1)	0	0
Effets indésirables hépatobiliaires, n (%)	155 (35)	35 (15)	157 (31)	43 (17)	2 (4)	0

SOMMAIRE DU PCEM SUR REVOLADE

Résultats	ENABLE-1		ENABLE-2		TPL102357	
	ELT	PL	ELT	PL	ELT	PL
Affections malignes confirmées, n (%)	15 (3)	8 (3)	31 (6)	12 (5)	-	-
Thrombopénie, n (%)	77 (17)	95 (41)	87 (17)	97 (38)	6 (11)	3 (17)
Myélofibrose, n (%)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Effets indésirables oculaires, n (%)	60 (13)	30 (13)	30 (12)	74 (15)	9 (16)	1 (6)

ELT = eltrombopag; Gi/L = giga par litre; IC = intervalle de confiance; n = nombre de patients concernés par l'évènement; N = nombre de patients; NS = non signalé; PL = placebo; s.o. = sans objet; TAV = traitement antiviral.

^a Les patients admis à la première phase des essais ENABLE n'ont pas été répartis aléatoirement dans un groupe de traitement jusqu'au moment où ils ont été admis à la deuxième phase, alors que les participants à l'essai TPL102357 ont été répartis aléatoirement dans un groupe de traitement au moment de leur admission à la première phase.

^b Les résultats sont donnés pour la deuxième phase de tous les essais.

^c $p < 0,05$.

^d Dans le cas de l'essai TPL102357, les effets indésirables graves, les abandons de l'essai à cause des effets indésirables et les décès n'ont pas été signalés séparément pour la première et la deuxième phase; les résultats sont donc indiqués pour l'essai au complet.