



## Recommandation finale du Comité canadien d'expertise sur les médicaments – **Version en langage clair**

### ELTROMBOPAG OLAMINE (Revolade – GlaxoSmithKline Inc.)

**Indication : purpura thrombocytopénique auto-immun (idiopathique) chronique**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que Revolade, dont le nom générique est eltrombopag olamine, ne soit pas inscrit sur les listes de médicaments assurés dans le traitement du purpura thrombocytopénique auto-immun (idiopathique) chronique.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Les trois études médicales menées auprès de patients atteints de purpura thrombocytopénique auto-immun (idiopathique) chronique, ou PTI, que le CCEM a examinées, ont pour principal objectif de dénombrer les plaquettes sanguines. Le Comité estime que, du point de vue du patient, la numération plaquettaire est un résultat moins important que le nombre d'épisodes hémorragiques.
2. Aucune étude rigoureuse ne compare Revolade à d'autres médicaments indiqués dans le traitement du PTI.
3. Les résultats de l'analyse économique du fabricant indiquent que Revolade n'est pas rentable par rapport au traitement usuel, que ce soit dans le cas du patient qui a subi l'ablation de la rate (splénectomie) ou du patient qui a encore sa rate. *[L'estimation de la rentabilité du médicament est tenue confidentielle à la demande du fabricant.]*

#### **Contexte :**

Le PTI se caractérise par une baisse du nombre de plaquettes, les cellules sanguines qui contribuent à la coagulation du sang. La maladie accroît donc le risque de saignement ou d'hémorragie et elle se manifeste par des symptômes comme des pétéchies (petites taches rougeâtres apparaissant sur la peau à la suite d'un saignement cutané), du purpura (ecchymoses), des saignements de nez ou de gencive, ou un saignement incontrôlable par suite d'une blessure.

Revolade est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine qui stimule la formation de plaquettes.

Santé Canada a autorisé la mise sur le marché de Revolade dans le traitement du PTI chez l'adulte ayant subi une splénectomie qui est réfractaire (ne répond pas) aux traitements de

#### **Recommandation en langage clair**

première intention (p. ex., corticostéroïdes, immunoglobulines) dans le but d'augmenter la numération plaquettaire. Santé Canada ajoute que Revolade peut être considéré comme un traitement de deuxième intention chez l'adulte qui a encore sa rate lorsque la chirurgie est contre-indiquée (impensable).

Revolade se vend en comprimés de 25 mg et de 50 mg. La posologie recommandée par Santé Canada est d'une dose initiale de 50 mg une fois par jour suivie, deux à trois semaines plus tard, d'une dose maximale de 75 mg une fois par jour si le nombre de plaquettes est toujours inférieur au nombre souhaitable, soit  $50 \times 10^9/L$ . La monographie du produit précise que le traitement devrait se limiter à un an, à savoir un an de traitement continu, qu'il convient de réévaluer les options thérapeutiques au terme de cette année.

### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur Revolade et l'examen de l'évaluation économique du fabricant du médicament. À noter que ce dernier a demandé à ce que le prix de Revolade demeure confidentiel. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### **Essais cliniques**

Le Comité a examiné trois études menées auprès d'adultes atteints de PTI primitif (non causé par une autre maladie) depuis plus de trois mois (étude RAISE) ou depuis au moins six mois (études 773A et 773B). Pour être admissibles, les patients devaient avoir répondu favorablement à au moins un traitement antérieur du PTI, et leur nombre de plaquettes au début de l'étude devait être inférieur ou égal à  $30 \times 10^9/L$ . Dans les trois études, les patients sont répartis dans les divers groupes de traitement selon qu'ils prennent ou non un médicament contre le PTI, selon qu'ils ont subi ou non une splénectomie et selon que la numération plaquettaire est inférieure ou supérieure à  $15 \times 10^9/L$ , de sorte que tous les groupes de traitement comptent à peu de choses près le même nombre de patients de chacune de ces catégories. Du tiers à la moitié des patients des études ont subi une splénectomie, la moitié a une numération plaquettaire inférieure ou égale à  $15 \times 10^9/L$  au début de l'étude et environ la moitié prend déjà un médicament contre le PTI.

- L'étude 773A, à laquelle participent 118 patients, compte quatre groupes : Revolade à la dose de 30 mg, Revolade à la dose de 50 mg, Revolade à la dose de 75 mg et le placebo (un comprimé sans ingrédient actif), administrés une fois par jour pendant six semaines. La dose du médicament est fixe tout au long de l'étude. Il est prévu que les patients dont le nombre de plaquettes s'élève à plus de  $200 \times 10^9/L$  cessent le traitement à l'étude. L'étude 773A s'est interrompue prématurément lorsqu'une analyse préliminaire (analyse des données avant la fin prévue de l'étude) a indiqué que le médicament Revolade aux doses de 50 mg et de 75 mg se révélait supérieur au placebo.
- L'étude 773B compte 114 patients qui prennent soit Revolade à la dose de 50 mg, soit le placebo, une fois par jour durant six semaines. Il est possible d'augmenter la dose de Revolade à 75 mg par jour selon la numération plaquettaire ou après 22 jours de traitement. L'étude prévoit que si la numération plaquettaire est supérieure à  $200 \times 10^9/L$ , le patient cesse le traitement à l'étude.

---

### **Recommandation en langage clair**

- L'étude RAISE répartit ses 197 participants dans deux groupes : Revolade à la dose de 50 mg et le placebo, tous deux administrés une fois par jour durant six mois. Elle prévoit la possibilité d'adapter la dose de Revolade dans l'écart de 25 mg à 75 mg par jour en fonction de la numération plaquettaire.

Les trois études autorisent la prise d'autres médicaments dans le traitement du PTI pourvu que la dose de ces médicaments soit stable au commencement de l'étude. Dans l'étude RAISE, les patients peuvent diminuer la dose de ces médicaments ou les cesser si la numération plaquettaire augmente ou revient à la normale. L'étude prévoit la possibilité d'un traitement ponctuel, soit de nouveaux médicaments contre le PTI, l'augmentation de la dose des médicaments en cours, une transfusion plaquettaire ou la splénectomie. Les patients nécessitant un tel traitement sont considérés comme des non-répondants durant la période du traitement ponctuel et jusqu'à ce que la numération plaquettaire chute à moins de  $50 \times 10^9/L$  une fois le traitement ponctuel interrompu.

Dans l'étude RAISE, 15 % des patients ont mis un terme à leur participation durant la période de traitement de six mois, en proportion égale dans les groupes de Revolade et du placebo. Dans les études 773A et 773B, les abandons sont plus nombreux : respectivement 43 % et 32 % dans les groupes de Revolade à la dose de 50 mg et 24 % et 21 % dans les groupes du placebo. La majorité des abandons dans les groupes de Revolade de ces deux études sont dus à la hausse de la numération plaquettaire jusqu'au niveau souhaitable.

Nous n'avons pas repéré d'études comparant Revolade à d'autres traitements du PTI.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la réponse plaquettaire, les épisodes hémorragiques, la qualité de vie, la nécessité d'un traitement ponctuel et les effets indésirables.

Les trois études ont pour principal objectif de mesurer le pourcentage de patients manifestant une réponse plaquettaire, laquelle s'entend d'une numération plaquettaire égale ou supérieure à  $50 \times 10^9/L$  après 42 jours de traitement au maximum dans les études 773A et 773B, et d'une numération plaquettaire allant de  $50 \times 10^9/L$  à  $400 \times 10^9/L$  durant les six mois de traitement dans l'étude RAISE.

L'épisode hémorragique d'importance clinique correspond à l'épisode de degré 2 à 4 selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé. Les trois études évaluent la qualité de vie à l'aide de la version 2 du questionnaire bref sur la santé (SF-36).

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

Comme les études 773A et 773B sont brèves, le Comité s'est attardé à l'étude RAISE. Les résultats dont il est question ci-après sont ceux de cette étude à moins d'indication contraire.

- Le pourcentage de patients manifestant une réponse plaquettaire est plus grand dans le groupe de Revolade à la dose de 50 mg que dans le groupe du placebo : 52 % contre 17 % à la 26<sup>e</sup> semaine. De plus, Revolade augmente la numération plaquettaire sans égard au

---

### **Recommandation en langage clair**

fait que le patient prenne d'autres médicaments contre le PTI ou qu'il ait subi une splénectomie, ou quel que soit le nombre de plaquettes au début de l'étude.

- Le pourcentage de patients ayant connu un épisode hémorragique d'importance clinique à la fin du traitement est sensiblement le même dans les deux groupes : respectivement 10 % et 13 % pour Revolade et le placebo.
- Le pourcentage de patients ayant traversé un épisode hémorragique de quelque ampleur que ce soit du début de l'étude à la fin du traitement est plus bas dans le groupe de Revolade que dans le groupe du placebo. Cependant, deux semaines après l'arrêt du traitement, il n'y avait plus vraiment de différence entre Revolade et le placebo de ce point de vue.
- Le pourcentage de patients nécessitant un traitement ponctuel durant la période de traitement est plus bas dans le groupe de Revolade que dans le groupe du placebo (18 % contre 40 %) et le pourcentage de patients prenant d'autres médicaments contre le PTI au début de l'étude qui ont pu cesser d'en prendre au moins un est plus élevé dans le groupe de Revolade que dans le groupe du placebo (47 % comparativement à 32 %).
- Selon la version 2 du questionnaire SF-36, l'état des patients traités par Revolade s'améliore dans une plus grande mesure sur plusieurs plans, notamment l'état physique, la vitalité (énergie) et l'état émotionnel, que celui des patients du groupe du placebo.
- Dans les études 773A et 773B, le pourcentage de patients qui manifestent une réponse plaquettaire après six semaines est plus grand dans le groupe de Revolade à la dose de 50 mg que dans le groupe du placebo (respectivement 70 % contre 11 % et 59 % contre 16 %); toutefois, la fréquence des épisodes hémorragiques d'importance clinique n'est pas indiquée. Par ailleurs, il n'y a pas de différences quant à la qualité de vie, évaluée à l'aide de la version 2 du questionnaire SF-36, entre les groupes de Revolade et du placebo dans ces deux études.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Le pourcentage de patients mettant un terme à leur participation pour cause d'effets indésirables est sensiblement le même dans les groupes de Revolade et du placebo des trois études (écart respectif de 4 % à 9 % et de 5 % à 10 %).
- Dans les trois études, le pourcentage de patients subissant un effet indésirable grave est sensiblement le même dans les groupes de Revolade et du placebo.

### **Coût et rentabilité**

Dans son évaluation économique, le fabricant compare Revolade à d'autres options thérapeutiques indiquées chez l'adulte atteint de PTI qui est réfractaire au traitement de première intention afin d'en déterminer les avantages pour la santé. Le fabricant examine deux groupes de patients : des patients ayant subi une splénectomie et des patients pour qui la splénectomie est impensable. Il compare Revolade au traitement usuel, qui peut se composer de corticostéroïdes, d'immunosuppresseurs et d'un traitement ponctuel, et aux immunoglobulines intraveineuses. Dans d'autres analyses, il compare Revolade à d'autres médicaments, dont l'immunoglobuline anti-D et le rituximab. Pour établir les comparaisons, le fabricant s'inspire de données de l'étude RAISE (comparaison entre Revolade et le traitement habituel) et d'autres études médicales (comparaison avec d'autres médicaments) afin justement d'estimer les différences entre ces traitements. *[Les résultats de son analyse économique sont tenus confidentiels à la demande du fabricant.]*

---

### **Recommandation en langage clair**

Le PCEM constate que l'analyse du fabricant est problématique à certains égards. L'estimation de l'efficacité de Revolade par rapport aux comparateurs (à l'exception du traitement habituel) repose sur de l'information provenant d'études de faible qualité et est déterminée en fonction du nombre de plaquettes plutôt que des complications du PTI (les saignements, par exemple). Le fabricant se penche sur les répercussions potentielles de l'hémorragie et de la baisse de la numération plaquettaire sur la qualité de vie. Reste à savoir si la qualité de vie s'améliore lorsque la numération plaquettaire augmente, mais que rien ne change du point de vue des saignements; si l'on ne tient compte que de la numération plaquettaire, il y a un risque de surestimer l'effet bénéfique de Revolade par rapport à celui du traitement usuel. S'il est vrai que le fabricant compare Revolade à d'autres options, il n'en demeure pas moins que le traitement usuel constitue le comparateur le plus approprié, car les autres traitements sont habituellement des options temporaires, permettant d'attendre la splénectomie, par exemple, non pas des traitements de longue durée.

À la posologie recommandée, Revolade coûte [prix tenu confidentiel à la demande du fabricant] par an, ce qui est plus cher que le traitement usuel (la prednisone coûte de 65 \$ à 75 \$ par an, par exemple) et que l'immunoglobuline anti-D (de 1 350 \$ à 2 700 \$ la dose) en utilisation régulière, soit toutes les quatre semaines. Le coût des immunoglobulines intraveineuses va de 4 808 \$ à 9 615 \$ la dose.

### Observations de groupes de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité n'a pu cerner de groupes de patients pour qui Revolade serait avantageux.
- Les médecins qui surveillaient le traitement des patients des études connaissaient la numération plaquettaire des patients, ce qui, de l'avis du Comité, peut influencer sur la détection des épisodes hémorragiques ainsi que sur la détermination de la gravité de ces épisodes.
- Le Comité souligne que les données probantes sur l'innocuité à long terme de Revolade sont limitées, particulièrement en ce qui a trait au risque de complications sanguines et de cataractes (obscurcissement du cristallin). Il souligne également la brièveté des études et la recommandation de Santé Canada à propos de la durée de traitement continu qui ne devrait pas excéder un an et de la nécessité de réévaluer le traitement après cette période. Enfin, le Comité précise qu'il est possible de reprendre le traitement par Revolade lorsque les signes et symptômes du PTI réapparaissent.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin

### Réunion du 21 septembre 2011

### Absences :

Un membre est absent.

---

### Recommandation en langage clair

### Conflits d'intérêts

Aucun

### À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.cadth.ca/fr) sur le site Web de l'ACMST (<http://www.cadth.ca/fr>).

### À propos du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM)

Le CCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMST). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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'ACMST 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que les renseignements de nature confidentielle n'y paraissent pas.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMST prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMST 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.*

---

### Recommandation en langage clair