

REVLADE^{MC} – Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Revolade
Dénomination commune : Eltrombopag
Fabricant : GSK
Forme : Comprimé
Teneurs : 25 mg et 50 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eltrombopag est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine. Il stimule la thrombopoïétine en agissant sur la prolifération et la maturation des mégacaryocytes responsables de la production des plaquettes. Revolade^{MC} est indiqué « pour le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) auto-immun chronique chez les adultes afin d'augmenter la numération plaquettaire chez les patients splénectomisés qui sont réfractaires aux traitements de première ligne [par exemple (p. ex.) corticostéroïdes, immunoglobulines]. Revolade^{MC} peut être considéré comme un traitement de deuxième ligne pour les patients adultes non splénectomisés si la chirurgie est contre-indiquée. La durée du traitement ne doit pas dépasser une année en traitement continu. Après une année de traitement continu, il faut réévaluer les options thérapeutiques ». Le traitement comprend la corticothérapie, les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), l'immunoglobuline anti-D, les immunosuppresseurs, la splénectomie et les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine, dont le romiplostim (Nplate^{MC}). Certains traitements s'administrent en traitement d'entretien et d'autres, en traitement de secours lorsque la numération plaquettaire chute en deçà de $30 \times 10^9/l$. Notons que l'usage des Ig IV en traitement d'entretien n'est pas appuyé par des données probantes. Il s'agit de la première évaluation de Revolade^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Le PTI est une condition d'origine immunologique acquise qui se définit par une faible numération plaquettaire et un risque accru de saignements. Les saignements peuvent être mineurs (ecchymose ou saignement de nez) ou majeurs (hémorragie gastro-intestinale ou intracrânienne). Le PTI chronique est caractérisé par une numération plaquettaire en deçà de $50 \times 10^9/l$ plus de six mois après le diagnostic. Il y a un risque d'hémorragie fatale lorsque la numération plaquettaire chute à $10 \times 10^9/l$ ou moins. Il s'agit d'une maladie rare qui apparaît généralement entre 18 ans et 40 ans, mais dont la prévalence augmente avec l'âge.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude RAISE (Cheng 2011) ainsi que les études de Bussel (2007, 2009) sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études de Cheng et de Bussel sont des essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés avec placebo et réalisés à double-insu chez des personnes atteintes d'un PTI chronique réfractaire ou récidivant à au moins une thérapie standard. Celles-ci présentent une numération

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).

plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/l$. Les sujets peuvent être splénectomisés ou non. Ces études visent à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag à celles du placebo pendant six semaines (Bussel) et six mois (Cheng). Une réponse plaquettaire est définie par l'atteinte d'une numération des plaquettes d'au moins $50 \times 10^9/l$. Les principaux résultats de l'étude de Cheng apparaissent au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude RAISE (Cheng 2011)

Paramètre d'évaluation	Eltrombopag ^a n = 135	Placebo n = 62	RC ^b (IC95 %) ou valeur p
Pourcentage de sujets ayant une réponse plaquettaire ^c	79 %	28 %	RC = 8,2 (3,59 à 18,73)
Pourcentage de sujets ayant des saignements cliniquement significatifs ^d	33 %	53 %	RC = 0,35 (0,19 à 0,64)
Pourcentage de sujets chez qui les traitements concomitants ont été réduits ou ont cessé	59 %	32 %	RC = 3,10 (1,24 à 7,75)
Pourcentage de sujets qui ont nécessité une thérapie de secours	18 %	40 %	RC = 0,33 (0,16 à 0,64)
Pourcentage de sujets ayant des effets indésirables	87 %	92 %	p = ns
Pourcentage de sujets ayant des effets indésirables de grade ≥ 3	15 %	11 %	p = ns

a Dose de départ 50 mg, augmentée à 75 mg à partir du jour 22 si la réponse plaquettaire n'est pas atteinte

b Rapport de cotes (*odds ratio*)

c Numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/l$

d Saignements de grade 2 à 4 selon l'échelle de saignement de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)

ns Non statistiquement significatif

L'étude de Cheng est de bonne qualité méthodologique. Elle inclut un nombre acceptable de sujets compte tenu de la rareté de la maladie. La répartition aléatoire est adéquate et l'administration des traitements à l'insu a été préservée. La validité externe est présente, car la population à l'étude correspond aux patients à traiter dans le contexte québécois. Les résultats démontrent que l'eltrombopag entraîne une réponse plaquettaire, une réduction des saignements cliniquement significatifs et une réduction de l'usage des traitements concomitants ou de secours chez davantage de sujets que chez ceux recevant le placebo.

Les principaux résultats des études de Bussel sont les suivants :

- le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire est plus élevé dans le groupe de sujets recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo (70 % contre 11 %, $p < 0,001$) (Bussel 2007);
- le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire est plus élevé dans le groupe de sujets recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo (59 % contre 16 %, $p < 0,0001$) (Bussel 2009);
- l'incidence cumulative des saignements est moindre chez les patients recevant l'eltrombopag comparativement à ceux recevant le placebo. Les différences observées sont statistiquement et cliniquement significatives;
- le pourcentage de sujets ayant des effets indésirables n'est pas différent dans les deux groupes.

Les résultats des études de Bussel confirment ceux obtenus dans l'étude de Cheng.

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).

- un horizon temporel de 2 ans;
- les données d'efficacité provenant principalement de l'étude de Cheng. D'autres études cliniques (Bussel 2007 et 2009, Godeau 2002) documentent l'efficacité des comparateurs, ce qui permet des comparaisons indirectes;
- les valeurs d'utilité provenant [REDACTED];
- une perspective d'un ministère de la santé, incluant les coûts médicaux directs seulement, et une perspective sociétale qui tient compte également des coûts en perte de productivité.

Les résultats sont présentés selon le comparateur chez la population ayant subi une splénectomie et chez celle pour qui la splénectomie est contre-indiquée.

Ratios coût-utilité différentiels de l'eltrombopag comparativement au traitement de référence ou au traitement d'entretien avec les Ig IV selon la population

Eltrombopag comparativement à	Fabricant		INESSS	
	Splénectomisés	Non splénectomisés ^a	Splénectomisés	Non splénectomisés ^a
TRAITEMENT DE RÉFÉRENCE – PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON 2 ANS				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	624 308 à 866 920 ^b	627 170 à 871 164 ^b
Analyses de sensibilité déterministes (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	Ratios demeurent élevés	Ratios demeurent élevés
TRAITEMENT D'ENTRETIEN AVEC LES Ig IV – PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON 2 ANS				
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analyses de sensibilité				
Déterministes	[REDACTED]	[REDACTED]	Ratios demeurent élevés	Ratios demeurent élevés
Probabilistes ^c	[REDACTED] ^c	[REDACTED] ^c	nd	nd

a Personnes pour qui la splénectomie est contre-indiquée

b Comparativement au scénario du fabricant, les éléments suivants ont été modifiés : le nombre de traitements de secours d'Ig IV par année, soit entre un ou trois, les valeurs d'utilité des saignements de grade 4 selon l'OMS et l'efficacité des produits

c Probabilité que l'eltrombopag soit [REDACTED]

d [REDACTED]

nd Non disponible

Dans une perspective sociétale, cette même étude donne des résultats correspondant à une dominance de l'eltrombopag comparativement aux deux traitements retenus chez les deux types de patients.

L'analyse présentée respecte les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par contre, l'INESSS identifie plusieurs limites, ou hypothèses qu'il ne peut retenir, dont les principales sont les suivantes :

- la simplicité du modèle qui ne représente pas tous les états de santé, [REDACTED];
- [REDACTED];

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).

- l'incertitude des données d'efficacité retenues pour les comparateurs étant donné l'hétérogénéité dans les populations des études considérées et la faible méthodologie de celles pour les Ig IV;
- les décrets d'utilité retenus pour les saignements de grade 3 et 4 selon l'OMS, ainsi que la mortalité associée à ces derniers, sont jugés non représentatifs de la réalité québécoise;
- l'hypothèse que [REDACTED] n'est pas appuyée par des données.

Par ailleurs, notons que les résultats dépendent du nombre de doses d'Ig IV nécessaires, autant pour le traitement de référence en ce qui concerne la deuxième étape du traitement à la suite d'un échec, que pour le traitement d'entretien. Selon des statistiques sommaires d'usage d'Ig IV au Québec non publiées (ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)) pour l'année financière 2010-2011, le nombre moyen de grammes d'Ig IV utilisés pour le traitement du PTI chronique par adulte est d'environ [REDACTED]. Cela laisse présager peu d'usage des Ig IV en traitement d'entretien ou un maximum de trois traitements de secours par patient par année. Les scénarios retenus par l'INESSS tiennent compte de ces constats.

En conclusion, les ratios alors obtenus sont élevés dans tous les scénarios et l'étendue de leurs valeurs est très large. Il y a donc une grande incertitude quant aux ratios coût-utilité de l'eltrombopag. Par ailleurs, l'usage du traitement d'entretien aux Ig IV semble peu probable au Québec, ce qui rend la comparaison avec ce traitement moins pertinente. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'eltrombopag ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les conséquences de l'inscription de l'eltrombopag sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects pharmacoéconomiques. Le traitement d'entretien du PTI avec l'eltrombopag réduit le recours aux Ig IV, que ce soit en traitement d'entretien ou de secours, ce qui entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par les critères économique et pharmacoéconomique.

Les immunoglobulines sont des dérivés du sang. Elles représentent donc un bien précieux que nous avons le devoir d'utiliser à bon escient. Quoique cette ressource soit renouvelable, elle dépend des dons de sang. Sa rareté implique une utilisation empreinte de diligence. Dans cette optique, les Ig IV devraient constituer l'option de dernier recours. Le traitement d'entretien avec l'eltrombopag permet de réduire l'usage des thérapies de secours, notamment les Ig IV. Comme l'administration des Ig IV s'effectue à la clinique externe d'hémato-oncologie, une diminution de leur usage permettrait de réduire la charge de travail du personnel et les ressources matérielles nécessaires à leur administration. De plus, l'administration des Ig IV implique des déplacements et plusieurs heures de présence à la clinique externe. Cela a des conséquences sur la qualité de vie et la productivité des patients.

Des statistiques, provenant de la Direction de la biovigilance du MSSS et concernant le recours aux Ig IV au Québec, ont été consultées. Il apparaît que leur usage pour le traitement du PTI

Veuillez 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).

chronique représente une faible proportion de l'ensemble des indications pour lesquelles elles sont utilisées. En effet, pour l'année financière 2010-2011, les demandes pour des Ig IV pour le traitement du PTI représentent environ 7 % de la quantité totale d'Ig IV. Notons que les statistiques ne différencient pas leur usage en traitement d'entretien ou de secours.

Un des traitements du PTI est la splénectomie. Elle entraîne une réponse plaquettaire chez 50 % à 80 % des patients et environ deux tiers des répondants profiteront d'une réponse à long terme. Ce traitement est rarement retenu par les médecins et les patients, car il entraîne une morbidité importante en raison des complications postopératoires (11 % à 30 % des cas). Après la splénectomie, la capacité de combattre les infections est moins grande et le patient s'y trouve plus exposé. De plus, malgré la réponse initiale à la splénectomie, le risque de récurrence du PTI demeure présent.

En conclusion, l'INESSS considère que le traitement avec l'eltrombopag entraîne un effet positif sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé au regard d'une modeste réduction du recours aux Ig IV et possiblement aux splénectomies. Cependant, ces éléments sont insuffisants pour permettre de contrebalancer un ratio coût-utilité aussi élevé.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Revolade^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et coll.** Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2007; 357(22):2237-47.
- **Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et coll.** Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9664):641-8.
- **Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et coll.** Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763):393-402.
- **Godeau B, Chevret S, Varet B, et coll.** Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9300):23-9.

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).