

REVOLADE^{MC} – Thrombopénie associée au virus de l'hépatite C

OCTOBRE 2014

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

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'eltrombopag est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine qui s'administre par voie orale. Il induit la prolifération et la maturation des mégacaryocytes responsables de la production des plaquettes. Revolade^{MC} est indiqué « pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients atteints d'une thrombopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) en vue de l'instauration et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron ». Il est déjà inscrit à la section des médicaments d'exception pour le traitement du purpura thrombocytopénique idiopathique sous certaines conditions. Le fabricant limite sa demande d'inscription aux patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3. Il s'agit de la première évaluation de Revolade^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celle d'Afdhal (2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Elle comprend les études de phase III ENABLE-1 et ENABLE-2, qui sont multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Ces études ont pour but d'évaluer la capacité de l'eltrombopag à augmenter le décompte plaquettaire à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base de ribavirine et de peginterféron (RBV/IFNpeg). Elles portent sur des patients ayant une infection chronique par le VHC et une thrombopénie (décompte plaquettaire inférieur à 75 000/ μ l). Les études débutent par une phase d'initiation ouverte durant laquelle les patients reçoivent de l'eltrombopag à dose croissante afin d'obtenir le décompte plaquettaire désiré. Dans l'étude ENABLE-1, il doit être plus grand que 90 000/ μ l pour permettre au patient de recevoir un traitement de peginterféron alfa-2a et de ribavirine. Dans l'étude ENABLE-2, il doit être plus grand que 100 000/ μ l pour permettre au patient d'obtenir un traitement de peginterféron alfa-2b et de ribavirine. Les patients ayant atteint le décompte plaquettaire désiré entrent ensuite dans la phase antivirale qui est à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Durant cette phase, les patients sont répartis aléatoirement pour recevoir la dose d'eltrombopag avec laquelle ils ont terminé la phase d'initiation ou un placebo. La dose peut être diminuée ou la prise du médicament cessée si le décompte plaquettaire devient trop élevé. L'association RBV/IFNpeg combinée à l'eltrombopag ou au placebo est administrée durant 24 semaines chez les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3, tandis qu'ils sont administrés pendant 48 semaines chez les patients atteints des autres génotypes. L'objectif principal de ces études est d'évaluer l'effet de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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'eltrombopag sur l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) qui se définit comme l'atteinte d'un taux indétectable d'ARN du VHC 24 semaines après la fin du traitement antiviral. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Efficacité du traitement antiviral combiné à l'eltrombopag ou au placebo chez des patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et thrombopénie (Afdhal 2014)

Pourcentage de patients	ENABLE-1 (n = 715)		ENABLE-2 (n = 805)	
	Eltrombopag (n = 450)	Placebo (n = 232)	Eltrombopag (n = 506)	Placebo (n = 253)
Caractéristique des patients				
VHC de génotype 2	6 %	9 %	8 %	11 %
VHC de génotype 3	26 %	23 %	22 %	19 %
Paramètre d'évaluation				
Réponse virologique soutenue ^a	23 % p = 0,0064	14 %	19 % p = 0,0202	13 %
Décompte plaquettaire ≥ 50 000/µl	69 %	15 %	81 %	23 %
Réduction de dose de peginterféron évitée	57 %	30 %	59 %	32 %

a Se définit comme l'atteinte d'un taux indétectable d'ARN du virus de l'hépatite C 24 semaines après la fin du traitement antiviral.

Ces études sont de bonne qualité méthodologique. Elles incluent un nombre suffisant de patients, leurs caractéristiques sont bien détaillées et ils sont généralement bien répartis entre les groupes. La majorité des patients sont atteints de fibrose avancée ou de cirrhose. Une minorité de patients sont atteints du VHC de génotype 2 ou 3, soit la population visée par l'évaluation.

Les résultats de ces études démontrent que l'usage concomitant de l'eltrombopag et de l'association RBV/IFNpeg entraîne une RVS chez un pourcentage de patients plus élevé et la différence est jugée cliniquement significative. De plus, le pourcentage de patients évitant une réduction de dose est plus élevé dans les groupes recevant l'eltrombopag. Ce résultat est d'importance puisqu'une diminution de dose d'IFNpeg pourrait diminuer les chances d'atteindre une RVS. Des analyses de sous-groupes montrent que l'effet de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 est semblable à celui observé dans l'ensemble de la population à l'étude.

Par ailleurs, les décomptes plaquettaires nécessaires pour commencer, maintenir et arrêter le traitement à base d'IFNpeg correspondent aux recommandations des monographies. Par contre, ceci ne correspond pas à la pratique québécoise alors que l'IFNpeg est commencé à des décomptes plaquettaires plus bas. Il en est de même pour la réduction des doses et l'arrêt du traitement antiviral qui se fait à des décomptes plaquettaires plus faibles. Cet élément constitue une limite à la validité externe des études. Malgré tout, les experts sont d'avis que l'eltrombopag procurerait des bénéfices sur le décompte plaquettaire dans un contexte réel.

En ce qui concerne l'innocuité lors de la phase antivirale, les événements thromboemboliques sont plus souvent rapportés chez les patients recevant l'eltrombopag comparativement au placebo (3 % contre 1 %), les thromboses de la veine porte étant les plus fréquentes. De plus,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

les décompensations hépatiques sont plus fréquentes chez les patients recevant l'eltrombopag (10 % contre 5 %). Toutefois, dans ce groupe, les patients ont un temps médian d'exposition à l'IFNpeg significativement plus long. Ce dernier est déjà reconnu comme étant associé à un risque plus élevé de décompensation hépatique chez les patients avec une maladie du foie avancée. Malgré une proportion d'effets indésirables majeurs plus élevée dans le groupe recevant l'eltrombopag, le pourcentage d'abandons dus aux effets indésirables est moindre que celui du groupe placebo (19 % contre 27 %).

Besoin de santé

La thrombopénie est une complication de l'infection par le VHC qui est souvent associée à la cirrhose. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique, un traitement efficace permet un pronostic favorable même chez les patients cirrhotiques. En effet, les patients ayant une RVS ont moins de risque de développer un carcinome hépatocellulaire ou de subir une greffe de foie.

Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 2 ou 3 sont généralement traités avec les associations RBV/IFNpeg ou sofosbuvir/RBV. L'utilisation du sofosbuvir au lieu de l'IFNpeg a l'avantage de ne pas abaisser le décompte plaquettaire et peut donc être utilisé chez les patients thrombopéniques. De plus, il s'agit d'un médicament à prise orale, ce qui facilite son utilisation. Les patients ne pouvant pas recevoir l'association sofosbuvir/RBV doivent avoir recours au traitement à base d'IFNpeg. Toutefois, le traitement doit souvent être interrompu ou les doses diminuées car le décompte plaquettaire atteint un niveau trop bas, ce qui compromet l'atteinte de la RVS. L'eltrombopag permet d'augmenter le décompte plaquettaire à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base d'IFNpeg chez une plus grande proportion de patients et augmenter les chances d'atteindre une RVS.

En conclusion, l'INESSS reconnaît le bénéfice de l'utilisation de l'eltrombopag pour permettre d'augmenter les plaquettes à un niveau suffisant pour commencer et maintenir un traitement à base d'IFNpeg et ainsi favoriser l'atteinte d'une RVS. Ces bénéfices sont observés dans toute la population atteinte d'une infection chronique par le VHC, dont les patients atteints du génotype 2 ou 3. De plus, le profil d'innocuité demeure acceptable chez une population très malade dont le bénéfice d'atteindre une RVS est jugé important. Par conséquent, pour l'ensemble de ces considérations, l'INESSS est d'avis que l'eltrombopag satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la thrombopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'un comprimé de 25 mg et de 50 mg d'eltrombopag est respectivement de 52,50 \$ et de 105 \$. Le coût de traitement de la phase d'initiation, d'une durée de 2 à 9 semaines afin d'atteindre un décompte plaquettaire d'au moins 90 000/ μ l, varie entre 735 \$ et 8 820 \$. Pour la phase d'entretien, lorsque l'eltrombopag est administré en concomitance avec l'association RBV/IFNpeg sur une période de 24 semaines chez les personnes infectées par le VHC de génotype 2 ou 3, il est de 8 820 \$ à 35 280 \$. Ainsi, le coût total de traitement avec l'eltrombopag peut varier de 9 555 \$ à 44 100 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels comparant 4 scénarios pour le traitement de l'hépatite C chronique chez une population atteinte de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).

thrombopénie. L'INESSS a seulement considéré la comparaison de 2 des 4 scénarios soumis chez une population infectée par le VHC de génotype 2 ou 3 puisque les autres scénarios ne sont pas d'intérêt pour le contexte québécois. Les scénarios qui sont comparés se définissent comme suit :

- Le premier scénario correspond au groupe de traitement actif des études ENABLE-1 et ENABLE-2 où l'eltrombopag est initié et ensuite administré en concomitance avec l'association RBV/IFNpeg.
- Le deuxième scénario tente de représenter la pratique clinique où les doses d'IFNpeg, administrées en concomitance avec de la RBV, seraient réduites chez les patients avec un décompte plaquettaire se situant entre 25 000/ μ l et 90 000/ μ l. Le traitement antiviral serait arrêté chez les patients ayant un décompte de plaquettes de 25 000/ μ l ou moins.

L'INESSS estime toutefois que plusieurs enjeux méthodologiques et incertitudes limitent l'interprétation des résultats obtenus. Pour les raisons suivantes, l'analyse pharmacoéconomique n'est pas retenue.

- Le manque de validité externe du premier scénario : les décomptes plaquettaires recommandés dans les monographies des produits, soit de 90 000/ μ l pour l'initiation du peginterféron alfa-2a et de 100 000/ μ l pour le peginterféron alfa-2b, ne sont généralement pas respectés par les cliniciens. En effet, ces derniers acceptent de commencer et de poursuivre un traitement à base d'IFNpeg sans en diminuer les doses en présence d'un décompte plaquettaire inférieur. De l'avis des experts, un décompte plaquettaire de 50 000/ μ l pourrait être suffisant pour commencer ou maintenir une dose optimale d'IFNpeg.
- Le manque de validité externe du deuxième scénario et l'absence de données probantes l'appuyant : la validité externe de ce scénario est remise en question car une proportion beaucoup plus élevée de patients recevrait une dose optimale d'IFNpeg en l'absence d'eltrombopag selon la pratique clinique au Québec. De plus, les données d'efficacité utilisées dans le modèle sont d'un faible niveau de preuve, notamment en ce qui a trait à l'efficacité relative des réductions de dose d'IFNpeg sur l'atteinte de la RVS par rapport à sa dose optimale recommandée. Cette dernière est estimée à partir d'une analyse de sous-groupe d'une étude rétrospective québécoise non publiée. La méthode employée pour générer les données d'efficacité, en appliquant cette efficacité relative aux résultats du groupe contrôle des études ENABLE-1 et ENABLE-2, n'est pas retenue.

En somme, pour l'ensemble des raisons énumérées ci-dessus, l'INESSS estime que cette analyse pharmacoéconomique ne lui permet pas de statuer sur les 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)

L'hépatite C est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Diverses complications peuvent apparaître, tels un cancer ou de l'insuffisance hépatique, et mener au décès. L'hépatite C chronique est la première cause de transplantation hépatique au Canada. Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée, plusieurs symptômes physiques ou psychologiques peuvent survenir. L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de la maladie. D'ailleurs, l'obtention d'une RVS corrèle avec une guérison,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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 arrêt de la progression de la maladie, et ainsi une diminution des complications liées à l'hépatite C chronique pour la majorité des patients atteints. Cela contribue à la réduction de la propagation de l'infection dans la population. Notons que l'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et qu'elle constitue une préoccupation importante de santé publique. D'ailleurs, des efforts constants sont déployés dans le système de santé et de services sociaux quant à la prévention, à la surveillance et à la prise en charge de l'infection par le VHC.

L'eltrombopag constitue une nouvelle option thérapeutique pour permettre à des patients thrombopéniques atteints du VHC d'être traités avec l'IFNpeg. L'eltrombopag est donc un médicament de dernier recours qui permet de traiter une maladie grave dont l'atteinte de la RVS améliore le pronostic.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La proportion de patients ayant une infection chronique par le VHC et une thrombopénie qui obtiennent une RVS est plus élevée dans le groupe recevant l'eltrombopag comparativement à celui recevant le placebo.
- Il en est de même pour les patients qui évitent une réduction de dose d'IFNpeg.
- Les bénéfices de l'eltrombopag sur la RVS et sur la réduction de dose d'IFNpeg sont observés également chez les patients atteints de génotype 2 ou 3 du VHC.
- L'atteinte d'une RVS diminue le risque pour les patients atteints du VHC de développer des complications hépatiques.
- Le profil d'innocuité demeure acceptable, malgré une fréquence plus élevée d'événements thromboemboliques et de décompensations hépatiques.
- L'efficacité de l'eltrombopag ne peut pas être appréciée. En effet, l'analyse pharmacoéconomique ne représente pas la façon de traiter en clinique les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 dans le contexte québécois. De plus, aucune donnée probante concernant l'ampleur de l'effet n'est disponible pour modéliser adéquatement l'efficacité reliée aux modifications de dosage des traitements antiviraux.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Revolade^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la thrombopénie associée à l'infection chronique par le VHC.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et coll.** Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterol* 2014;146:442-52.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
