



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

ROMIPILOSTIM

(Nplate – Amgen Canada Inc.)

Indication : purpura thrombopénique idiopathique

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le romiplostim sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Le Comité juge que le romiplostim n'est pas une option rentable et que ses effets néfastes sont toujours incertains. Le romiplostim se vend au coût de 882,50 \$ le flacon de 250 µg; le fabricant indique que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité du romiplostim associé au traitement de soutien comparativement au seul traitement de soutien s'élève à [REDACTED] \$, soit un coût qui dépasse de beaucoup les seuils de rentabilité usuels. Le CCCEM a formulé sa recommandation en prenant en considération cette information tenue confidentielle à la demande du fabricant conformément aux directives sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise sur le marché du romiplostim dans le traitement du purpura thrombopénique immun (idiopathique) (PTI) chronique dans le but d'augmenter la numération plaquettaire dans les cas suivants :

- l'adulte n'ayant pas subi de splénectomie qui présente une réponse insuffisante ou de l'intolérance aux corticostéroïdes, aux immunoglobulines ou aux deux ;
- l'adulte ayant subi une splénectomie sans que celle-ci soit efficace.

Le romiplostim est une protéine de fusion Fc qui stimule la formation des plaquettes en se liant au récepteur de la thrombopoïétine.

La posologie recommandée par Santé Canada est de 1 µg le kg de poids réel par semaine en injection sous-cutanée. La dose peut s'accroître de 1 µg le kg par semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure à 50×10^9 le litre, sans dépasser 10 µg le kg par semaine. Le romiplostim se vend en flacons de solution stérile de 250 µg et de 500 µg.

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant sur le romiplostim et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre deux essais cliniques contrôlés par placebo, randomisés, à double insu et de six mois, commandités par le fabricant, qui évaluent le romiplostim. Les deux essais ont recruté des participants atteints de PTI chronique manifestant une réponse insuffisante au traitement usuel et dont la numération plaquettaire est $\leq 30 \times 10^9/L$. Ils sont de structure identique; cependant, l'un compte 63 participants ayant subi une splénectomie (période moyenne depuis la splénectomie de 6,6 ans), tandis que l'autre a admis 62 personnes n'ayant pas subi de splénectomie. Comme le fait d'être réfractaire au traitement ne constitue pas un critère d'inclusion de ces essais, le caractère applicable de leurs résultats s'en trouve restreint. Le nombre d'années médian depuis le diagnostic de PTI est d'environ huit ans dans le groupe ayant subi la splénectomie et d'environ deux dans l'autre groupe.

Le romiplostim est administré à raison de 1 μg le kg par semaine; la dose augmente en fonction de la numération plaquettaire jusqu'au maximum de 15 μg le kg par semaine. Dans l'étude auprès des personnes ayant subi la splénectomie, la dose équivaut à $\geq 9 \mu g$ le kg par semaine pour 11 % des participants, sans que l'on sache vraiment le nombre pour qui la dose du médicament a dépassé la dose de 10 μg le kg par semaine recommandée par Santé Canada.

La plupart des participants sont restés jusqu'à la fin de l'étude (94 % des splénectomisés et 90 % des personnes n'ayant pas subi cette opération). Le suivi des participants s'étire durant 12 autres semaines ou jusqu'à ce que le nombre de plaquettes soit $< 50 \times 10^9/L$. Les participants ayant achevé l'étude étaient admissibles à la phase de prolongation ouverte de longue durée.

Critères de jugement

La réponse plaquettaire durable constitue le critère de jugement des deux études; cette réponse est définie comme étant une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ se manifestant durant les huit dernières semaines de traitement et se maintenant durant \geq six semaines sans qu'il soit nécessaire de recourir à un traitement d'urgence.

Le Comité a examiné d'autres critères de jugement déterminés au préalable par le PCEM dans son étude méthodique, notamment le nombre de personnes ayant recours au traitement d'urgence, le nombre total de personnes ayant diminué de 25 % ou interrompu les autres modalités de traitement du PTI, la qualité de vie, la mortalité, les effets indésirables graves et les incidents hémorragiques d'importance clinique.

Les deux essais cliniques évaluent la qualité de vie à l'aide des échelles suivantes : le questionnaire bref 36 (SF-36), l'échelle européenne des cinq dimensions de la qualité de vie (EQ-5D), l'évaluation globale du patient et le questionnaire d'évaluation du patient atteint de purpura thrombopénique immunitaire (ITP-PAQ).

Cette dernière échelle est en fait un questionnaire conçu par le fabricant comportant 10 échelles d'évaluation de l'impact de la maladie sur la santé physique, sur la santé émotionnelle, sur le travail, sur les activités sociales, sur la santé reproductive de la femme et sur la qualité de vie globale.

Les incidents hémorragiques d'importance clinique sont ceux de stade trois de gravité selon le chercheur; ils n'ont pas été classés d'après le site de saignement. Les deux études ne s'arrêtent pas aux incidents hémorragiques nécessitant l'hospitalisation.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans les deux études, le nombre de personnes manifestant une réponse plaquettaire durable est statistiquement plus élevé dans le groupe du romiplostim que dans le groupe du placebo (splénectomisés : écart de 38 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 23 % à 53 %; personnes n'ayant pas subi de splénectomie : écart de 56 %, IC à 95 % : 39 % à 74 %).
- Dans les deux ECR, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes du romiplostim et du placebo quant aux incidents hémorragiques d'importance clinique.
- Les participants pour qui un traitement en urgence est nécessaire sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe du placebo que dans le groupe du romiplostim, et ce, dans les deux études.
- S'agissant des personnes ayant subi une splénectomie, le nombre total de personnes ayant réduit ou interrompu des modalités thérapeutiques du PTI est statistiquement plus élevé dans le groupe du romiplostim que dans le groupe du placebo, quoique rien ne précise la nature des traitements administrés en urgence. Cette constatation ne s'applique pas aux participants n'ayant pas subi la splénectomie.
- Dans les deux études, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le romiplostim et le placebo quant à la variation de score moyenne des questionnaires ITP-PAQ, SF-36 et EQ-5D ainsi qu'à l'échelle d'évaluation globale du patient. Ce n'est qu'à certaines sous-échelles du ITP-PAQ, que le romiplostim amène une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Un participant splénectomisé du groupe du romiplostim a abandonné l'étude avant terme en raison de la hausse de la réticuline dans la moelle osseuse.
- Il n'y a pas d'information sur le nombre de personnes dont la thrombopénie s'est accentuée à l'interruption du traitement par le romiplostim.
- Dans les deux études, la mortalité et les effets indésirables graves sont du même ordre dans les groupes du romiplostim et du placebo; il est cependant impossible de tirer une conclusion définitive sur les effets néfastes à long terme du romiplostim en raison de la brièveté des deux ECR.

Coût et rentabilité

Le PCEM a examiné l'analyse coût-utilité du fabricant qui compare le romiplostim couplé aux soins de soutien (p. ex., corticothérapie ou immunoglobulines) et les soins de soutien

seulement. Le fabricant indique que la population à l'étude dans la modélisation se compose d'adultes atteints de PTI chronique pour qui la corticothérapie, l'immunoglobulinothérapie intraveineuse et les IgG anti-D ont échoué et qui n'ont pas répondu ou ont préféré passer outre la splénectomie ou pour qui cette dernière était contre-indiquée. Les principales données sur lesquelles repose l'évaluation économique sont les deux ECR sur le romiplostim examinés par le PCEM dans son étude méthodique, une étude observationnelle du risque de mortalité associé aux incidents hémorragiques susceptibles de se produire dans le PTI et un sondage sur l'utilité d'états de santé mené auprès de Canadiens exempts de PTI. Il faut savoir toutefois que les deux ECR ne sont pas représentatifs des patients n'ayant pas répondu à la corticothérapie, à l'immunoglobulinothérapie intraveineuse ou aux IgG anti-D et que l'information sur l'utilité d'états de santé ne correspond pas à l'information collectée à l'administration du questionnaire EQ-5D dans ces deux ECR. Le fabricant estime que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) du romiplostim associé aux soins de soutien, par rapport aux soins de soutien seuls, s'élève à [REDACTED] \$, ce qui dépasse grandement les seuils de rentabilité habituels. Le fabricant a demandé à ce que cette information demeure confidentielle conformément aux directives sur la confidentialité du PCEM. Le PCEM a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse du fabricant qui pourraient faire grimper le coût de la QALY.

À la posologie recommandée et au coût de 882,50 \$ le flacon de 250 µg, le coût du traitement hebdomadaire, qui nécessitera d'un à trois flacons, ira de 883 \$ à 2 648 \$.

Autres sujets de discussion :

- Les effets néfastes du romiplostim mentionnés dans la monographie du médicament sont également rapportés dans le plus récent rapport périodique semestriel sur l'innocuité. Ce dernier fait état de 40 incidents hémorragiques, de 13 tumeurs hématologiques malignes, de quatre cas de syndrome myélodysplasique, de 11 cas d'aggravation de la thrombopénie à l'arrêt du romiplostim et de la hausse de la réticuline de la moelle osseuse dans un groupe de près de 1 900 personnes traitées à l'aide du romiplostim.
- Le Comité souligne que la biopsie de la moelle osseuse n'est pas une intervention courante dans les deux ECR examinés dans l'étude méthodique du PCEM; il est donc impossible de connaître l'étendue réelle de la formation de la réticuline au cours de ces ECR.
- Des études cliniques auprès de personnes atteintes de PTI prévoyant le suivi des participants à l'arrêt du traitement par le romiplostim révèlent que quatre personnes sur 57 ont vu leur thrombopénie s'aggraver.
- Le Comité s'est efforcé de cerner un groupe de patients pour qui le romiplostim serait particulièrement bénéfique. Il s'est attardé au petit groupe de patients symptomatiques qui ne répondent pas à la splénectomie et qui sont réfractaires ou intolérants aux autres formes de traitement ainsi qu'aux patients en attente de splénectomie; cependant, rien de probant ne permet de déterminer l'efficacité et les effets néfastes du romiplostim dans ces groupes.
- Le Comité a examiné les avantages potentiels du romiplostim, notamment la possibilité de réduire l'intensité des autres modalités thérapeutiques, dont les corticostéroïdes; il conclut néanmoins que les effets néfastes potentiels du romiplostim, encore incertains, pourraient constituer un risque l'emportant sur les bienfaits.

- Le Comité a abordé la question du lien entre la numération plaquettaire et le risque d'hémorragie majeure. Il précise que le critère d'inclusion (nombre de plaquettes < $30 \times 10^9/L$) et le principal critère de jugement (numération plaquettaire > $50 \times 10^9/L$) ne correspondent pas aux critères appliqués dans la pratique clinique pour instaurer le traitement. Il note également que les personnes âgées (plus de 60 ans) affligées de thrombopénie sont particulièrement à risque d'hémorragie et de décès subséquent, mais que l'âge moyen des participants des études examinées est de 53 ans.
- Le Comité a pris en considération le fait que le mécanisme d'action du romiplostim ne le cantonne pas au seul traitement du PTI et que son utilisation hors indications en présence d'une baisse du nombre de plaquettes est de l'ordre du possible. Le romiplostim est à l'étude dans le syndrome myélodysplasique, dans le cancer évolué traité par la chimiothérapie, dans le lymphome non hodgkinien et dans le PTI de l'enfant.
- Des essais cliniques en cours évaluent le romiplostim dans le syndrome myélodysplasique. Cependant, un pays a interrompu ces essais dans l'attente des résultats de l'examen du risque d'évolution de la maladie vers la leucémie myéloïde aiguë sous l'effet du romiplostim.

Membres du CCCEM présents :

Le 24 mars : les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Le 19 mai : les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Aucun le 24 mars.

Le 19 mai : les D^{rs} Anne Holbrook (vice-présidente) et Ken Bassett.

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCCEM est en position de conflit d'intérêts ; il n'a pas participé au vote.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation finale du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.