



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

20 JANVIER 2021

avatrombopag
DOPTelet 20 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La thrombocytopénie est la complication hématologique la plus couramment associée aux maladies hépatiques chroniques. Si les mécanismes de la thrombocytopénie sont multifactoriels, la diminution de la synthèse hépatique de thrombopoïétine (TPO) liée aux modifications de l'architecture hépatique et la séquestration des plaquettes dans la rate sont notamment mis en cause chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

La prévalence de la thrombocytopénie sévère ($< 50 \times 10^9/L$) serait de 1% chez les patients cirrhotiques, similaire en cas d'hépatite C chronique, mais peut-être moindre pour les autres maladies hépatiques chroniques.

Il existe peu d'études permettant d'évaluer le risque chirurgical en fonction des numérations plaquettaires. Il n'y a actuellement pas de consensus sur l'intérêt de corriger une thrombopénie et le seuil à retenir, notamment dans un contexte de procédure invasive et de maladie hépatique chronique. **Néanmoins, il est consensuellement admis que la nécessité d'une transfusion plaquettaire prophylactique doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du risque hémorragique qui ne repose pas uniquement sur la numération plaquettaire mais doit également prendre en compte le type de procédure invasive et les caractéristiques du patient (âge, comorbidités, traitements, ...). Quelle que soit l'appréciation du risque, la correction des facteurs de risque hémorragique**

doit être entreprise dans tous les cas et il est recommandé d'utiliser les moyens non spécifiques de diminution du saignement.

Quand cela semble justifié, le traitement d'une thrombocytopénie sévère repose actuellement sur la transfusion prophylactique de plaquettes, dont l'objectif est de prévenir la survenue d'une hémorragie.

D'après les recommandations françaises HAS/ANSM, la transfusion plaquettaire peut n'intervenir que de façon curative en cas de saignement lorsque la pathologie sous-jacente évoque un risque thrombotique associé, c'est le cas des patients cirrhotiques desquels peuvent être rapprochées les situations de CIVD non compliquées d'hémorragie.

Les récentes recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) suggèrent également de ne pas administrer systématiquement de manière préventive du plasma, des plaquettes ou du fibrinogène pour limiter le saignement avant la réalisation d'un geste invasif chez le patient cirrhotique. Elle mentionne notamment que les patients cirrhotiques présentent des troubles des facteurs pro- et anticoagulants aboutissant à un nouvel équilibre hémostatique, que les tests biologiques usuels ne permettent pas de prédire le saignement lié à un geste invasif, que les complications hémorragiques du patient cirrhotique en cas de geste invasif sont le plus souvent la conséquence de l'hypertension portale (rupture de varices œsophagiennes) ou d'infections du liquide d'ascite, et que le rendement transfusionnel plaquettaire est très mauvais chez ces patients.

D'après les recommandations de la Société Française de Radiologie émises en 2013 dans son « Guide pratique de Radiologie Interventionnelle », non spécifiques aux patients atteints d'une maladie hépatique chronique, une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ représente une contre-indication relative ou absolue à certaines gestes invasifs. Les recommandations de radiologie interventionnelle internationales de 2019 pour la gestion périprocédurale du risque thrombotique et hémorragique chez les patients subissant des interventions percutanées guidées par imagerie, endossées par la société européenne de radiologie interventionnelle (CIRSE), suggèrent en cas de maladie hépatique chronique un taux de plaquettes > 20 ou $30 \times 10^9/L$ selon le niveau de risque de l'intervention à réaliser.

Ainsi la nécessité de correction de l'hémostase, ainsi que les moyens de le faire, avant geste invasif chez les malades atteints de cirrhose restent à mieux définir.

Place du médicament

En l'état actuel des données et considérant notamment :

- l'absence de données démontrant que DOPTELET (avatrombopag) diminue le risque de saignements per ou post procédure, malgré son efficacité démontrée pour augmenter les taux de plaquettes en comparaison au placebo,
- les incertitudes sur le risque d'événement thromboembolique lié à son utilisation, notamment le risque de thrombose de la veine porte, du fait des faibles effectifs évalués et de la non-inclusion dans les études de certaines populations à risque telles que les patients avec des antécédents de thrombose ou ceux avec une vitesse du flux portale < 10 cm/s,
- les procédures invasives au décours desquelles a été évalué DOPTELET (avatrombopag), qui étaient très hétérogènes et majoritairement à faible risque hémorragique ce qui ne correspond pas aux recommandations et questionne sur le respect du bon usage du médicament en pratique courante,
- l'absence de consensus, faute de preuves suffisantes, sur les situations nécessitant de corriger une thrombocytopénie sévère en vue de limiter le risque hémorragique avant une procédure invasive chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique, et notamment les recommandations en défaveur d'une transfusion de plaquettes prophylactique systématique chez les patients cirrhotiques qui ont représenté environ 75% des patients évalués dans les études et,
- malgré un intérêt potentiel en termes organisationnels d'une administration par voie orale par rapport à la transfusion de plaquettes, dans une population difficile à déterminer en l'état actuel des données et dans un contexte où ce médicament ne pourra pas être utilisé en urgence compte tenu du délai d'efficacité de plusieurs jours,

la Commission de la Transparence considère que DOPTELET (avatrombopag) n'a pas de place dans la prise en charge de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

► Recommandations particulières

Compte tenu de son intérêt potentiel, la Commission encourage la poursuite du développement clinique de DOPTELET (avatrombopag) afin de pouvoir identifier les populations les plus susceptibles d'en tirer bénéfice et de faire la démonstration de ce bénéfice sur un critère d'évaluation clinique pertinent.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr