

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 DECEMBRE 2020

fostamatinib
TAVLESSE 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la thrombocytopénie immunitaire (PTI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge du PTI chronique, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le PTI chronique nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

En l'absence de signes cliniques ou hématologiques de sévérité du PTI et de retentissement sur la qualité de vie (asthénie, retentissement scolaire...), l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/Ig IV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés.

En cas de PTI chronique c'est à dire d'évolution supérieure à 12 mois, plusieurs médicaments de deuxième ligne peuvent être proposés chez l'adulte ; peu de ces traitements ont été évalués dans des études contrôlées randomisées. Seuls les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim, eltrombopag) et l'azathioprine ont une indication dans le PTI validée par une AMM. Le rituximab dispose d'une RTU dans cette indication. Selon le PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) de 2017, la splénectomie fait également partie des options thérapeutiques de 2^{ème} ligne en cas de PTI chronique. Malgré les risques accrus d'infections graves et de thromboses veineuses et/ou artérielles chez l'adulte, la splénectomie est le seul traitement dont le caractère curatif est actuellement établi. Sa place dans la séquence hiérarchique des traitements de

deuxième ligne n'est pas consensuelle et peut intervenir avant ou après rituximab et/ou agonistes du R-TPO.

En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement parmi les options disponibles doit rester personnalisé et discuté au cas par cas.

Conformément aux derniers avis de la Commission relatifs aux agonistes R-TPO ¹ (eltrombopag et romiplostim), une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré (selon avis d'expert). En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces médicaments, ils pourront être envisagés dans la prise en charge du PTI chronique réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab ou splénectomie) ou en alternative à ces traitements lorsqu'ils ne sont pas jugés appropriés.

Place du médicament :

En l'état actuel des données et prenant en compte le besoin médical identifié, la Commission considère que l'utilisation de TAVLESSE (fostamatinib) peut être envisagée uniquement comme traitement de dernier recours du PTI chronique multiréfractaire résistant aux traitements de 2^{ème} ligne (qui selon le PNDS de 2017 incluent la splénectomie, les ARTPO [switch inclus] et le rituximab). Chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux, TAVLESSE peut être une option thérapeutique lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.

La Commission rappelle que la prescription de ce médicament est hospitalière et réservée à certains médecins spécialistes (PRS). De plus, le renouvellement de la prescription est limité à certains professionnels de santé.

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

► Recommandations particulières

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 5 février 2020 REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg (modifications de RCP). Site HAS.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	TAVLESSE est indiqué pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (voir rubrique 5.1).
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité du fostamatinib, apparue supérieure au placebo en termes de réponse plaquettaire dans l'une des deux études de phase III avec une différence absolue de 17,6 % entre les groupes (IC_{95%} [7,2 ; 28,1] ; p = 0,0261), - le besoin médical identifié chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, <p>mais considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la quantité d'effet faible versus placebo, sans impact démontré sur les scores hémorragiques, - l'absence de comparaison aux autres thérapies disponibles, - le profil de tolérance à court terme, marqué notamment par la diarrhée et l'hypertension, et les incertitudes sur sa tolérance à long terme, notamment sur ses effets potentiels sur le remodelage osseux, <p>la Commission considère que TAVLESSE (fostamatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.</p>
ISP	TAVLESSE (fostamatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En l'état actuel des données et prenant en compte le besoin médical identifié, la Commission considère que l'utilisation de TAVLESSE (fostamatinib) peut être envisagée uniquement comme traitement de dernier recours du PTI chronique multiréfractaire résistant aux traitements de 2^{ème} ligne (qui selon le PNDS de 2017 incluent la splénectomie, les ARTPO [switch inclus] et le rituximab). Chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux, TAVLESSE peut être une option thérapeutique lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.</p> <p>La Commission rappelle que la prescription de ce médicament est hospitalière et réservée à certains médecins spécialistes (PRS). De plus, le renouvellement de la prescription est limité à certains professionnels de santé.</p> <p>Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.</p>
Population cible	D'après avis d'expert, la population cible prévalente de TAVLESSE (fostamatinib) serait de l'ordre de 300 patients.
Recommandations	<p>► Demandes inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.</p>

► Demande de données

Considérant les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, la Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un registre exhaustif dans le PTI en France, incluant l'ensemble des patients traités par fostamatinib, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier les caractéristiques de la maladie et les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients sous traitement en termes d'efficacité (dont les symptômes hémorragiques) et de tolérance (dont les risques importants identifiés au cours des études cliniques tels que les affections gastro-intestinales et l'hypertension, et les effets potentiels sur le remodelage osseux).
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de **TAVLESSE (fostamatinib) 100 et 150 mg, comprimés pelliculés**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de « traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (voir rubrique 5.1)²».

Selon la rubrique 5.1 du RCP : la **population de patients réfractaires est définie comme le sous-groupe de patients ayant reçu trois ou plus de trois thérapies TPI antérieures. Toutefois la nature de ces thérapies n'est pas précisée.**

Cette AMM a été octroyée par la Commission Européenne le 9 janvier 2020.

Le laboratoire revendique une demande de prise en charge plus précisément chez les patients adultes réfractaires à au moins un traitement de 2^{ème} ligne. Pour le rappel de la stratégie de prise en charge actuelle du PTI, cf. annexe.

Le fostamatinib agit par l'intermédiaire de son principal métabolite qui est un inhibiteur de la tyrosine kinase dont l'action est démontrée contre la tyrosine kinase de la rate (SYK) impliquée dans l'activation des récepteurs au Fc γ conduisant à la phagocytose des plaquettes. Il réduit, par son mécanisme d'action, la destruction des plaquettes médiée par les anticorps. A noter qu'il a par ailleurs été démontré *in vitro* que le fostamatinib ciblait non seulement la SYK mais également d'autres tyrosine kinases qui participent au métabolisme osseux (tels que VEGFR, RET).

Le fostamatinib est le premier médicament de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase à obtenir une AMM dans le dans le purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique. Plusieurs médicaments sont à ce jour recommandés dans la prise en charge du PTI chronique chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux de 1^{ère} ligne, splénectomisés ou non, avec une utilisation hors-AMM pour la plupart d'entre eux (cf. rubrique 05.1 de cet avis). Seuls les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine, REVOLADE (eltrombopag) et NPLATE (romiplostim), ainsi que l'immunosuppresseur azathioprine ont une AMM et ont été évalués par la Commission PTI³. A noter que le rituximab dispose depuis mars 2019 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement du PTI.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TAVLESSE est indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). »

² D'après l'EPAR de TAVLESSE (fostamatinib) du 14 novembre 2019, la référence à la section 5.1 est mentionnée dans le libellé d'indication pour guider le prescripteur vers une compréhension plus approfondie du contexte clinique dans lequel le produit a été évalué, en particulier en référence aux traitements antérieurs utilisés dans la population de patients inclus dans les études.

³ Avis de la Commission de la Transparence du 5 février 2020 REVOLADE (Modification des conditions d'inscription). Site HAS.

Avis de la Commission de la Transparence du 22 février 2017 NPLATE (Extension d'indication). Site HAS.

Avis de la Commission de la Transparence du 7 octobre 2015 IMUREL (Renouvellement d'inscription). Site HAS.

03 POSOLOGIE

« Le traitement par fostamatinib devrait être mis en place et poursuivi sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

Le schéma posologique du fostamatinib doit être individualisé sur la base de la numération plaquettaire du patient. La plus faible dose de fostamatinib permettant d'obtenir et de maintenir une numération plaquettaire au moins égale à 50 000/ μ L doit être utilisée. Les ajustements posologiques sont fondés sur la réponse obtenue en termes de numération plaquettaire ainsi que sur la tolérance (voir tableau 2 du RCP).

La dose initiale recommandée de fostamatinib est de 100 mg deux fois par jour.

Après l'instauration du traitement par fostamatinib, la dose peut être portée à 150 mg deux fois par jour après 4 semaines, sur la base de la numération plaquettaire et de la tolérance. La dose quotidienne ne doit pas excéder 300 mg.

Dose oubliée

En cas d'omission d'une prise de fostamatinib, les patients doivent prendre la dose suivante à son heure habituelle.

Abandon du traitement

Le traitement par fostamatinib doit être abandonné au bout de 12 semaines si la numération plaquettaire n'atteint pas un niveau suffisant pour éviter des saignements cliniquement importants.

Surveillance et modifications de la posologie

Il est recommandé d'adapter la dose de fostamatinib en fonction de la tolérance et de la numération plaquettaire. La gestion de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption de la dose, une réduction de la dose, ou un abandon du traitement (voir tableaux 1 et 2 du RCP). L'hématologie clinique, la tension artérielle et les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés régulièrement tout au long du traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.4 du RCP) et le dosage doit être ajusté comme indiqué dans le tableau 1. Par exemple, si, au moment de l'apparition d'un effet indésirable, le patient prend la dose maximale, la première réduction de dose sera de 300 mg/jour à 200 mg/jour.

Tableau 1 : Schéma de réduction de la posologie (cf. RCP)

Dose quotidienne	Mode d'administration	
	matin	soir
300 mg/jour	150 mg	150 mg
200 mg/jour	100 mg	100 mg
150 mg/jour	150 mg ¹	---
100 mg/jour ²	100 mg ¹	---

¹ En cas de prise quotidienne unique, le fostamatinib doit être pris le matin.

² Si une réduction de la dose en dessous de 100 mg/jour est nécessaire, abandonner le traitement par fostamatinib.

Les ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 du RCP.

Tableau 2 : Ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables

Effets indésirables	Actions recommandées
Hypertension	
Stade 1 : pression systolique entre 130 et 139 mmHg ou diastolique entre 80 et 89 mmHg	Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru et ajuster au besoin jusqu'à ce que la tension artérielle (TA) soit contrôlée. Si la TA cible n'est pas atteinte au terme de 8 semaines, réduire la dose quotidienne de fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).
Stade 2 : pression systolique à partir de 140 mmHg ou diastolique à partir de 90 mmHg	Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose et ajuster au besoin jusqu'à ce que la TA soit contrôlée. Si la TA reste supérieure ou égale à 140/90 mmHg durant plus de 8 semaines, réduire la dose quotidienne de fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1). Si la TA reste supérieure ou égale à 160/100 mmHg durant plus de 4 semaines malgré un traitement énergique par antihypertenseurs, interrompre ou abandonner l'administration de fostamatinib.
Crise hypertensive : pression systolique supérieure à 180 mmHg et/ou diastolique supérieure à 120 mmHg	Interrompre ou abandonner l'administration de fostamatinib. Instaurer un traitement par antihypertenseurs ou augmenter la dose et ajuster au besoin jusqu'à ce que la TA soit contrôlée. Si la TA est ramenée en dessous de la TA cible, reprendre le traitement par fostamatinib à la même dose quotidienne. Si la TA atteint ou dépasse 160/100 mmHg de manière répétée durant plus de 4 semaines malgré un traitement énergique par antihypertenseurs, abandonner le traitement par fostamatinib.
Hépatotoxicité	
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 3 x LSN et inférieur à 5 x LSN	Si le patient est symptomatique (par exemple : nausées, vomissements, douleurs abdominales) : Interrompre le traitement par fostamatinib. Contrôler les tests de la fonction hépatique (TFH) toutes les 72 heures jusqu'à ce que les valeurs d'ALAT/ASAT ne soient plus élevées (en dessous de 1,5 x LSN), avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN. Reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).
	Si le patient est asymptomatique : Contrôler les tests de la fonction hépatique toutes les 72 heures jusqu'à ce que les valeurs d'ALAT/ASAT soient en dessous de 1,5 x LSN, avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN. Envisager une interruption ou une réduction de la dose de fostamatinib si les valeurs d'ALAT/ASAT et BL totale restent dans cet intervalle (ASAT/ALAT comprise entre 3 et 5 x LSN et BL totale restant inférieure à 2 x LSN). En cas d'interruption, reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1) lorsque le taux d'ALAT/ASAT n'est plus élevé (en dessous de 1,5 x LSN), avec une BL totale restant inférieure à 2 x LSN.
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 5 x LSN et la BL totale est inférieure à 2 x LSN	Interrompre le traitement par fostamatinib. Contrôler les TFH toutes les 72 heures : si les valeurs d'ASAT et ALAT descendent, recommencer le test jusqu'à ce qu'elles ne soient plus élevées (en dessous de 1,5 x LSN) avec une BL totale restant inférieure à 2 fois la LSN; reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1). Si les valeurs d'ASAT/ALAT restent supérieures ou égales à 5 x LSN durant deux semaines ou plus, abandonner le traitement par fostamatinib.
Le taux d'ASAT/ALAT est supérieur ou égal à 3 x LSN et la BL totale est supérieure à 2 x LSN	Abandonner le traitement par fostamatinib.
Taux de BL non conjuguée (indirecte) élevé en l'absence d'autres anomalies	Poursuivre le traitement par fostamatinib avec une surveillance fréquente car une élévation isolée de la BL non conjuguée (indirecte) peut être due à une inhibition de l'UGT1A1.

des TFH	
Diarrhée	
Diarrhée	Prendre en charge la diarrhée à l'aide de mesures d'appoint (par exemple, modifications du régime alimentaire, hydratation et/ou médication anti-diarrhéique) au plus tôt après l'apparition des symptômes et jusqu'à leur disparition. Si les symptômes deviennent sévères (grade 3 ou plus), interrompre temporairement la prise de fostamatinib. Si la diarrhée devient légère (grade 1), reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).
Neutropénie	
Neutropénie	Si la numération absolue des neutrophiles est diminuée (NAN inférieure à $1,0 \times 10^9/L$) et reste faible après 72 heures, interrompre temporairement le traitement par fostamatinib jusqu'à résolution (NAN supérieure à $1,5 \times 10^9 /L$). Reprendre le traitement par fostamatinib à la dose quotidienne immédiatement inférieure (voir tableau 1).

ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; TA= tension artérielle ; BL = bilirubine ; LSN = limite supérieure de la normale ; NAN = numération absolue des neutrophiles

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Le fostamatinib ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la fonction hépatique doit être surveillée tout au long du traitement par fostamatinib. Un ajustement du schéma posologique en fonction de la numération plaquettaire et de la tolérance peut être nécessaire (voir tableaux 1 et 2 et rubrique 4.4 du RCP).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Le fostamatinib ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison d'effets indésirables observés sur des os en croissance active dans des études non cliniques (voir rubrique 5.3 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) anciennement appelé purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), nommé thrombopénie immunologique dans la nouvelle terminologie est une maladie auto-immune définie par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent une destruction accrue des plaquettes par le système réticulo-endothélial, en particulier splénique, et un défaut de production médullaire.

Le PTI est asymptomatique dans un tiers des cas. Il se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec purpura qui ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. Dans de rares cas et lorsque le nombre de plaquettes est très bas (< 10 G/L), des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébro-méningée) peuvent survenir.

L'incidence du PTI chez l'adulte est estimée à 1,6/100 000/an et chez l'enfant de moins de 18 ans en France à 2,89/100 000/an. Il existe une prédominance féminine modérée avec un *sex ratio* de 1,3. Le PTI peut survenir à tout âge. Il est le plus souvent isolé et qualifié de « primaire » mais il

peut être associé dans 15 à 20% des cas à une affection/cause sous-jacente clairement identifiée et alors qualifié de secondaire. Il ne s'agit pas d'une maladie génétique, les formes familiales étant exceptionnelles.

La terminologie publiée en 2009⁴ distingue trois stades du PTI :

- le PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ;
- le PTI persistant, diagnostiqué depuis 3 à 12 mois, période pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie ;
- le **PTI chronique, ayant plus de 12 mois d'évolution**, où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible (probablement inférieure à 5%).

Chez l'adulte, l'évolution vers un PTI chronique est fréquente (estimée à 70% des cas) et la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est alors très faible.

Une mise à jour du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) concernant le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte a été publiée en 2017⁵ (cf. annexe pour l'adulte).

L'objectif principal du traitement du PTI est d'obtenir un taux de plaquettes suffisant pour prévenir les saignements, plutôt que de ramener le taux de plaquettes à la normale.

Le nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L ou 30 G/L est fréquemment utilisé comme critère décisionnel d'instauration de traitement. Mais **plusieurs autres facteurs liés au risque hémorragique doivent être pris en compte pour décider de l'indication d'un traitement : le stade et l'évolution du PTI, les antécédents de saignement, les effets indésirables des traitements, les conséquences du traitement sur la qualité de vie, l'âge et les comorbidités du patient, les prises médicamenteuses concomitantes (en particulier anticoagulants, agents antiplaquetaires), l'existence d'activités à risque traumatique, l'accès aux soins spécialisés, la réalisation d'un geste chirurgical. Les préférences du patient doivent également être prises en compte.**

Chez les patients asymptomatiques ou n'ayant que des saignements cutanéomuqueux légers, la décision de traiter doit être guidée par le risque de futurs épisodes hémorragiques. En cas de thrombopénie modérée (> 30 G/L) et asymptomatique, les patients n'ont habituellement pas besoin d'être traités. Une stratégie d'abstention/surveillance peut être proposée. Ce seuil peut être abaissé notamment chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur aux traitements de première ligne (corticoïdes et/ou IgV). Par ailleurs, il est rappelé que l'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge thérapeutique.

Les traitements de première ligne (corticoïdes et/ou d'immunoglobulines par voie intraveineuse IgV), dont les indications respectives sont essentiellement conditionnées par le niveau du score hémorragique (Khellaf et al, 2005⁶ chez l'adulte, Buchanan et al, 2003⁷ chez l'enfant) et la numération plaquettaire, visent à augmenter rapidement le taux de plaquettes. Les corticostéroïdes sont généralement efficaces chez 60 à 80% des patients et les IgV chez 80% des patients, mais ces traitements ont un effet limité dans le temps, sans influence sur l'histoire naturelle de la maladie. Une corticothérapie prolongée est formellement déconseillée en raison du

⁴ Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386-2393.

⁵ PNDS - PTI de l'enfant et de l'adulte, Mai 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf

⁶ Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. Haematologica. 2005;90(6):829-32.

⁷ Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. J Pediatr 2002; 141(5):683-8.

risque élevé d'événements indésirables potentiellement graves sans bénéfice sur le pronostic à long terme.

Dans les situations d'urgence vitale (saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif et/ou des voies génito-urinaires avec retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative dans les deux dernières situations, préparation à un geste chirurgical urgent), la prise en charge repose sur les traitements de première ligne (corticoïdes et IgIV) associés aux transfusions de plaquettes. D'autres traitements sont à discuter au cas par cas : alcaloïdes de la pervenche (en particulier la vinblastine), facteur VII activé, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (R-TPO), rituximab, voire splénectomie.

Les traitements de deuxième ligne s'adressent aux patients qui ne répondent pas ou insuffisamment à l'utilisation séquentielle des corticoïdes (ou Ig IV) et/ou qui ont des baisses récurrentes du taux de plaquettes avec un recours trop fréquent à ces traitements. L'objectif des traitements de deuxième ligne est de maintenir durablement un taux de plaquettes > 30 G/L voire > 50 G/L en cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités majorant les risques hémorragiques. Un nombre plus bas peut toutefois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur à la corticothérapie ou aux IgV.

Chez l'adulte, au décours des traitements de première ligne, la stratégie à adopter en cas de rechute n'est pas parfaitement codifiée ni consensuelle.

En l'absence d'essais randomisés comparant directement les options disponibles (rituximab, agonistes du R-TPO, immunomodulateurs) ou de biomarqueurs pour guider le choix du traitement, **la stratégie thérapeutique doit être personnalisée** et repose sur les facteurs liés au risque hémorragique cités précédemment ; la qualité de vie du patient et les effets indésirables des différents traitements deviennent prépondérants pour guider le choix du traitement.

Malgré les risques accrus d'infections graves et de thromboses veineuses et/ou artérielles chez l'adulte, la splénectomie est le seul traitement dont le caractère curatif est actuellement établi, avec un taux de rémission définitive de la maladie attendu chez 60 à 70% des patients, adultes et enfants ; elle permet alors d'éviter la prise d'un traitement médicamenteux sur le long terme. Le risque de rechute, parfois transitoire, est évalué à 15%. Les contre-indications médicales à la splénectomie sont principalement liées à l'existence de comorbidités sévères et/ou à un âge avancé. En dehors de très rares situations d'urgence vitale avec résistance aux traitements médicamenteux, la splénectomie ne doit être proposée qu'après au moins 12 mois de suivi compte tenu des évolutions spontanément favorables observées dans cet intervalle (de l'ordre de 30 à 40%). Sa place dans la séquence hiérarchique des traitements de deuxième ligne n'est pas consensuelle et peut intervenir avant ou après rituximab et/ou agonistes du R-TPO.

Dans les rares cas de PTI multiréfractaires avec persistance d'une thrombopénie nécessitant un traitement résistants aux traitements de deuxième ligne incluant la splénectomie, les deux agonistes du récepteur de la TPO (switch inclus) et le rituximab, les choix thérapeutiques sont limités ; il persiste un besoin partiellement couvert dans ces situations de PTI chronique.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAVLESSE (fostamatinib) sont les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

La stratégie thérapeutique de la TI chronique (diagnostiquée depuis plus de 12 mois) réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes et Immunoglobulines IV) est non consensuelle eu égard au manque de données comparatives. Les traitements seront choisis au cas par cas, en fonction notamment de l'âge, de la réponse préalable aux traitements de première ligne, des antécédents et comorbidités du patient, du mode de vie du patient, et/ou des contre-indications à la splénectomie (cf. PNDS 2017).

05.1 Médicaments

Les médicaments ayant l'AMM et pris en charge dans la thrombocytopénie immunitaire (TI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements sont cités dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Comparateurs du fostamatinib disposant d'une AMM

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO)						
NPLATE (romiplostim) Amgen SAS	Non	« Chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).	10/06/2009 (Inscription)	Important	NPLATE apporte une ASMR II	Oui
		NPLATE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. »	04/02/2015 (Réévaluation et Renouvellement)	Important	ASMR II inchangée.	
		« Chez l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) » Ce libellé élargit l'indication à l'adulte non	22/02/2017 (Extension d'indication)	Important	NPLATE, au même titre que REVOLADE (eltrombopag), apporte une ASMR IV dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.	

		splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.				
REVOLADE (eltrombopag) Novartis Pharma SAS	Non	« Chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique), chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). Peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée »	30/06/2010 (Inscription)	Important	REVOLADE partage l' ASMR II de NPLATE (romiplostim)	Oui
			04/02/2015 (Réévaluation)	Important	ASMR II inchangée.	
			22/02/2017 (Renouvellement)	Important	Sans objet.	
		« Chez le patient âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) » Ce libellé élargit l'indication à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.	22/02/2017 (Extension d'indication)	Important	REVOLADE, au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une ASMR IV dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte en pré-splénectomie sans contre-indication à la chirurgie.	
		« Traitement des patients âgés de 1 an et plus présentant une thrombopénie immunologique (TI) primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). »	05/02/2020 (Modification de l'AMM)	Important	REVOLADE, au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une ASMR IV dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois chez des patients âgés de 1 an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie). [...]	
Immunosuppresseurs						
IMUREL (azathioprine) H.A.C. Pharma et ses génériques	Non	Maladies dysimmunitaires dont le purpura thrombopénique idiopathique	01/02/2006 03/04/2013 07/10/2015 (Renouvellements d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que d'autres traitements médicamenteux sont actuellement recommandés hors-AMM en 2^{ème} ligne ou plus (cf. PNDS 2017⁸) et retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de TAVLESSE (fostamatinib) :

- Le rituximab 50 mg et 100 mg (MABTHERA, Roche et ses biosimilaires TRUXIMA, Biogaran, RIXATHON, Sandoz), solutions pour perfusion (anticorps monoclonal anti CD20) dispose depuis le 5 mars 2019 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans « le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) »⁹ et fait l'objet d'un avis favorable de prise en charge à titre dérogatoire¹⁰. Ce médicament disposait d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008.
- Le danazol (DANATROL, Sanofi-Aventis) ou la dapsone (DISULONE, Sanofi-Aventis) sont utilisées hors-AMM comme solution d'attente avant la splénectomie.
- Les immunosuppresseurs : mycophénolate mofétil (CELLCEPT, Roche ; et ses génériques), ciclosporine A (NEORAL, Novartis Pharma) et cyclophosphamide (ENDOXAN, Baxter ; et ses génériques), qui sont prescrits hors-AMM (en dernier recours), chez l'adulte dans le traitement des formes de TI chroniques (diagnostiqués depuis plus de 12 mois) multi-réfractaires chez des patients splénectomisés.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La splénectomie peut être proposée dans la TI chronique, après 12 mois d'évolution (cf. rubrique 02 Besoin médical).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAVLESSE (fostamatinib) dans son indication AMM sont tous les médicaments cités dans la rubrique 05.1 ci-dessus et la splénectomie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les Informations communiquées par le laboratoire à la date de soumission du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

Etats-Unis : la spécialité TAVLESSE (fostamatinib) dispose d'une AMM dans l'indication « TAVALISSE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients

⁸ Site HAS – Protocole National de Diagnostic et de Soins du Purpura Thrombopénique Immunologique de l'enfant et de l'adulte, 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds- purpura_thrombopenique_immunologique.pdf

⁹ Site ANSM : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e90365eb516ff3dd2feb52173dd1e2e6.pdf

¹⁰ Site HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/cteval436_reco_rtu_annexe_rituximab_cd_2019_04_10_v0.pdf

with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment ».

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TAVLESSE (fostamatinib) repose sur les résultats de 3 études cliniques :

- 2 études de phase III de supériorité, identiques en termes de méthode, multicentriques randomisées en double aveugle (C788-047 ou FIT-1 et C788-048 ou FIT-2), dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité du fostamatinib versus placebo chez respectivement 76 et 74 patients adultes atteints de thrombocytopenie immunitaire (TPI) persistant ou chronique réfractaire à au moins un traitement médicamenteux spécifique du PTI, splénectomisés ou non. Ces études ont été conduites en parallèle¹¹.
- Une étude de phase III de suivi en ouvert (FIT-3), actuellement en cours, réalisée chez 123 patients ayant terminé les études FIT-1 ou FIT-2 ou ayant quitté prématurément l'une de ces études (à partir de la semaine 12) en raison d'un manque de réponse. Cette étude avait pour principal objectif d'évaluer la tolérance à long terme du fostamatinib.

Le laboratoire a par ailleurs présenté les résultats d'une analyse *post-hoc* portant sur les résultats regroupés des deux études de phase III FIT-1 et FIT-2 compte tenu de leur méthode identique.

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Etudes cliniques FIT-1 et FIT-2

7.1.1.1 Méthode des études FIT-1 et FIT-2

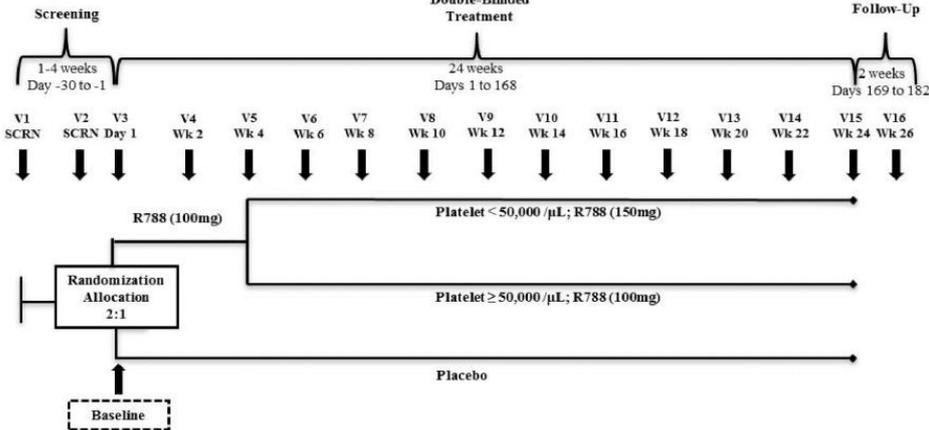
Les études FIT-1 et FIT-2 n'ont été publiées que sous la forme d'une publication groupant les résultats.²¹

Référence	Etude FIT-1 (C-935788-047)	Etude FIT-2 (C-935788-048)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02076399	N° d'enregistrement : NCT02076412
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du fostamatinib par rapport au placebo, sur l'obtention d'une réponse plaquettaire stable chez des patients ayant un PTI persistant ou chronique.	
Type de l'étude	Études de phase III, multicentriques, de supériorité, randomisées, contrôlées versus placebo, réalisées en double aveugle et en groupes parallèles.	
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 35 centres dans 8 pays : Australie, Canada, Danemark, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Etats-Unis. Aucun centre en France.	Etude conduite dans 23 centres dans 8 pays : Australie, Bulgarie, République Tchèque, Allemagne, Pologne, Espagne, Norvège et Roumanie. Aucun centre en France.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 14 juillet 2014. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 avril 2016.	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 9 janvier 2015. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31 août 2016.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Patients ≥ 18 ans, • Purpura thrombopénique immunologique (PTI) diagnostiqué depuis au moins 3 mois et aucune étiologie connue de thrombocytopenie, 	

¹¹ L'inclusion des patients dans l'étude FIT-2 a débuté 6 mois après celle dans l'étude FIT-1.

	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de plaquettes moyen < 30 000/μL à l'issu d'au moins 3 numérations au cours des 3 derniers mois (et aucune > 35 000/μL sauf prise d'un traitement de secours). Au moins 2 des 3 numérations doivent avoir été effectuées au cours de la période de screening, • Antécédents de traitement par au moins un traitement spécifique du PTI, • Indice de performance de Karnofsky (KPS)¹² ≥ 70, • Pour les patients poursuivant un autre traitement spécifique du PTI concomitamment à celui à l'étude, seuls étaient autorisés : corticoïdes (< 20 mg d'équivalent prednisone par jour), azathioprine et danazol à dose stable depuis au moins 14 jours avant l'inclusion. Les doses et les schémas posologiques de ces traitements ne pouvaient pas être modifiés durant les 24 semaines de l'étude. • Arrêt des autres traitements spécifiques du PTI selon les périodes de wash-out requises par le protocole. • Femmes non enceintes ni allaitantes acceptant d'utiliser des moyens de contraception efficaces pendant toute la durée de l'étude et jusqu'à 30 jours après la dernière dose (sauf ménopausées depuis plus d'un an ou stériles).
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome, leucémie lymphocytaire chronique, infection virale, troubles auto-immuns, maladie thyroïdienne, VIH, hépatite, thrombocytopenie induite ou allo-immune, ou thrombocytopenie associée à un syndrome myélodysplasique, • Anémie hémolytique auto-immune, • Antécédents ou présence de troubles (respiratoires, gastrointestinaux, rénaux, hépatiques, neurologiques, psychiatriques, musculosquelettiques, génito-urinaires, dermatologiques...) pouvant, d'après l'investigateur, affecter le déroulement de l'étude ou l'absorption, le métabolisme ou l'élimination du médicament étudié, • Evènement cardiovasculaire grave (infarctus du myocarde, angine instable, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV d'après la NYHA...) dans les 6 mois précédant la randomisation, • Hypertension non ou mal contrôlée, • Antécédents de coagulopathies dans les 6 mois précédant la randomisation, • Grade 2 sur le score hémorragique du PTI (IBLS = ITP bleeding score) sur n'importe quel site, • Patient ayant une ou plusieurs des anomalies suivantes à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> ○ Numération leucocytaire < 2 500/μL, ○ Numération des neutrophiles < 1 500/μL, ○ Numération lymphocytaire < 750/μL, ○ Hémoglobine < 10 g/dL sans transfusion continu, ○ Taux de transaminases (ALT, AST) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ○ Bilirubine totale > 2,0 mg/dL, ○ Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min.

¹² **KPS (Karnofsky Performance Statut)** : Indice déterminé par le médecin évaluant la dépendance, l'état de santé global du patient, l'aide dont il a besoin pour les gestes de la vie courante et les soins médicaux qu'il requiert, sur une échelle générique synthétique de 0 (décès) à 100 (absence de signe ou symptôme de maladie). La variation minimale cliniquement pertinente est de 10 unités. (*Karnofsky et al. 1949*).

<p>Schéma de l'étude</p>	 <p><u>Période 1</u> (1 à 4 semaines avant la randomisation) : Sélection des patients afin de déterminer leur éligibilité.</p> <p><u>Période 2</u> (semaine 0 à 24) : Traitement en double aveugle, contrôlée versus placebo.</p> <p><u>Période 3</u> (à l'arrêt du traitement, pendant 2 semaines) : Suivi post-traitement.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2:1)¹³ pour recevoir le fostamatinib ou le placebo. La randomisation était réalisée par blocs de permutation et stratifiée sur l'antécédent de splénectomie (oui / non) et la gravité de la thrombocytopénie (numération plaquettaire < ou ≥ 15 000/μL).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Groupe Fostamatinib</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale (pendant les 4 premières semaines) : fostamatinib 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. • A partir de la 5^{ème} semaine, ajustement posologique en fonction de la dernière numération plaquettaire réalisée et de la tolérance au traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ Si taux de plaquette < 50 000/μL et traitement bien toléré : fostamatinib 150 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. ○ Si taux de plaquette ≥ 50 000/μL et traitement bien toléré : fostamatinib 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. <p><u>Groupe Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale (pendant les 4 premières semaines) : placebo 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. • A partir de la 5^{ème} semaine, ajustement posologique en fonction de la dernière numération plaquettaire réalisée et de la tolérance au traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ Si taux de plaquette < 50 000/μL et traitement bien toléré : placebo 150 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. ○ Si taux de plaquette ≥ 50 000/μL et traitement bien toléré : placebo 100 mg <i>per os</i> 2 fois par jour. <p>En cas d'apparition d'effets indésirables¹⁴, la dose pouvait être réduite à tout moment selon un schéma d'ajustement prédéfini. Si une réduction de la dose en dessous de 100 mg/jour était nécessaire, le traitement devait être interrompu. Une fois l'événement indésirable résolu, la posologie pouvait de nouveau être augmentée.</p> <p>Les patients pouvaient arrêter l'étude dès lors que la réponse était insuffisante après 12 semaines de traitement ou si le recours à un traitement de secours</p>

¹³ Aucune justification n'a été transmise par le laboratoire.

¹⁴ Evènements indésirables engendrant une diminution de posologie du traitement d'étude : augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) ou de la bilirubine, neutropénie avec neutrophiles < 1 000/μl, diarrhée sévère, hypertension artérielle > 140/90 mmHg, autres effets indésirables graves ou potentiellement mortels considérés comme liés à l'administration du médicament à l'étude.

	avait été nécessaire au-delà de la semaine 10.
Traitements concomitants	<p><u>Traitements spécifiques du PTI pouvant être poursuivis (dose stable depuis au moins 14 jours avant l'inclusion) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes (< 20 mg d'équivalent prednisone par jour), • Azathioprine, • Danazol <p><u>Les schémas posologiques ne pouvaient pas être modifiés durant les 24 semaines de l'étude.</u></p> <p><u>Traitement de secours</u> Certains traitements spécifiques du PTI étaient autorisés pour les patients présentant une numération plaquettaire < 50 000/μL nécessitant un traitement de secours, en particulier en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • risque hémorragique immédiat ou saignement cliniquement significatif ou purpura exsudatif, • chirurgie urgente. <p>Les schémas thérapeutiques autorisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulines IV : jusqu'à 1 g / kg pendant 1 à 3 jours, • Immunoglobulines G anti-D IV : jusqu'à 50 μg à 75 μg / kg pendant 1 à 2 jours, • Méthylprednisolone en IV jusqu'à 1 g/jour pendant 1 à 3 jours, dexaméthasone par voie orale jusqu'à 40 mg/jour pendant 1 à 2 jours ou prednisone par voie orale jusqu'à 1 mg/kg/jour pendant 1 à 3 jours.
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire stable à 24 semaines (numération plaquettaire ≥ 50 000/μL lors d'au moins 4 des 6 dernières visites au cours des semaines 14 à 24).</p> <p>Etaient ainsi considérés comme non-répondeurs pour le critère principal les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant arrêté définitivement le traitement avant la semaine 24 en raison d'un manque d'efficacité ou d'un événement indésirable. - ayant reçu un traitement de secours au-delà de la 10^{ème} semaine.
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire (numération plaquettaire ≥ 50 000/μL) à la semaine 12. 2. Proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire (numération plaquettaire ≥ 50 000/μL) à la semaine 24. 3. Chez les patients dont la numération plaquettaire à la randomisation était < 15 000/μL : obtention d'une numération plaquettaire ≥ 30,000/μL et au moins 20 000/μL au-dessus de la valeur à la randomisation, à la semaine 12. 4. Chez les patients dont la numération plaquettaire à la randomisation était < 15 000/μL : obtention d'une numération plaquettaire ≥ 30 000/μL et au moins 20 000/μL au-dessus de la valeur à la randomisation, à la semaine 24. 5. Fréquence et gravité des saignements selon le score hémorragique IBL¹⁵ au cours de la période d'étude de 24 semaines. 6. Fréquence et gravité des saignements selon le score hémorragique de l'OMS¹⁶ au cours de la période d'étude de 24 semaines. <p><u>Autres critères de jugement secondaires (analyses exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Score et variation du score SF-36¹⁷ à chaque visites

¹⁵ **Score IBL^S (ITP Bleeding Scale)** : échelle évaluant les saignements sur 9 sites anatomiques au cours de la semaine par recueil anamnestique et examen de la peau et des muqueuses. Les niveaux de saignement sont classés de 0 (aucun saignement) à 2 (saignements marqués). (Lemke K. Page et al. 2007)

¹⁶ **Score hémorragique de l'OMS** : échelle évaluant la gravité des saignements. Les niveaux de gravité vont de 0 (aucun saignement) à 4 (perte sanguine invalidante).

¹⁷ **SF-36 (Short Form-36)** : auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions dans 8 domaines d'état de santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions peuvent être regroupés en 2 principales composantes : la composante physique (*Physical Component Score*, PCS) qui regroupe les 8 dimensions selon une pondération qui favorise la composante physique et la composante mentale (*Mental Component Score*, MCS) qui résume la composante mentale des scores des différents

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Sur la base d'un ratio d'allocation 2:1 pour la randomisation entre les groupes fostamatinib et placebo, de l'hypothèse d'un taux attendu de patients répondeurs de 5 % dans le groupe placebo et de 40 % dans le groupe traité par fostamatinib¹⁸, avec une puissance de 90 % et un risque alpha bilatéral de 5 % selon un test de Fisher, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 75 patients (50 dans le groupe fostamatinib et 25 dans le groupe placebo).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> L'analyse principale (analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires) était prévue quand tous les patients avaient terminé la 24^{ème} semaine de traitement (visite 15). L'extraction des données a été réalisée à la date du 16 août 2016 pour l'étude FIT-1 et du 4 octobre 2016 pour l'étude FIT-2.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été conduite dans la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (incluant les patients ne prenant pas le traitement assigné, ne recevant pas le bon traitement, ou ne suivant pas le protocole). • L'analyse du critère de jugement principal et des critères secondaires a été confirmé par une analyse dans la population en per protocole (PP) définie comme l'ensemble des patients de la population ITT n'ayant présenté aucune déviation majeure du protocole. Pour être inclus dans la population PP, les patients devaient répondre aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ avoir reçu le bon traitement assigné, ○ avoir reçu au moins 50% des doses prévues au protocole, ○ ne pas avoir reçu moins de 4 semaines du traitement à l'étude, sauf en raison d'événements indésirables, ○ satisfaire à l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion prédéfinis, ○ ne pas avoir eu de violations majeures du protocole, définies comme des violations ayant un effet majeur sur l'évaluation de l'efficacité. • Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de tolérance définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du traitement réellement administré. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> <u>Critère de jugement principal</u> : Analysé par un test exact de Fisher bilatéral avec un degré de significativité de 5% et l'utilisation d'intervalles de confiances exacts de Clopper-Pearson. <u>Données manquantes</u> : les patients ayant interrompu le traitement avant la semaine 24 en raison d'un manque d'efficacité ou d'un effet indésirable, ou ayant reçu un traitement de secours après la semaine 10, ont été considérés comme non-répondeurs selon le critère de jugement principal. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée pour ces patients. Les données manquantes pour les autres patients ont été imputées selon la dernière observation rapportée (last observation carried forward - LOCF). <u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</u> : Le plan d'analyse statistique prévoyait une procédure d'analyse séquentielle hiérarchique des critères secondaires en vue de gérer l'inflation du risque alpha. Cette procédure n'a finalement pas été implémentée. <u>Analyse de sensibilité</u> : Une analyse de sensibilité du critère de jugement principal était prévue au protocole,</p>

dimensions. Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. Pour ces huit domaines une variation de 5 points est considérée comme significative pour la population étudiée. Pour les 8 domaines, une variation de 10 points est considérée comme cliniquement significative pour le patient. (Ware et al. 2000)

¹⁸ Podolanczuk.A et al. Of mice and men : an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood* ; 2009 ; 113 (14) : 3154–3160.

utilisant la méthode des imputations multiples des données manquantes. L'effet du traitement a été estimé à partir d'un modèle de régression logistique. Les données manquantes non-monotones ont été analysées selon une procédure de Monte Carlo par chaîne de Markov et les données manquantes monotones par des équations chaînées.

Différentes analyses de sensibilité *post-hoc* ont été réalisées à la demande de l'EMA, en particulier :

- une analyse classant les patients imputés en LOCF comme non répondeurs.
- une analyse (régression logistique exacte) considérant le traitement mais également les facteurs de stratification comme co-variables d'ajustement : splénectomie antérieure (oui ou non) et gravité de la thrombocytopénie (numération plaquettaire < ou \geq 15 000/ μ L).

Principaux amendements au protocole

Amendement du 8 avril 2014 (version 2 du protocole)

Une augmentation de posologie pourra être envisagée, après consultation avec le moniteur médical, pour les patients ayant eu une réduction de posologie à la suite d'un effet indésirable.

7.1.1.2 Résultats des études FIT-1 et FIT-2

Effectifs

➤ Etude FIT-1

Sur les 117 patients sélectionnés, 76 patients (65 %) ont été randomisés dans les deux groupes de l'étude, correspondant à la population ITT, également à la population PP et celle de tolérance : 25 dans le groupe placebo et 51 dans le groupe fostamatinib.

Seule une minorité des patients (17,1 % ; n = 13 / 76) a terminé la période de traitement en double aveugle de 24 semaines : 23,5 % du groupe fostamatinib (n = 12 / 51) et 4 % du groupe placebo (n = 1 / 25). La principale raison d'arrêt dans les deux groupes était l'absence de réponse plaquettaire après la 12^{ème} semaine et a concerné 55 % (n = 28 / 51) des patients du groupe fostamatinib et 88 % (n = 22 / 25) des patients du groupe placebo (cf. figure 1 ci-dessous).

A noter que 87 déviations au protocole ont été rapportées dans le groupe fostamatinib et 36 dans le groupe placebo, dont certaines concernaient un traitement concomitant (5 dans le groupe fostamatinib dont 2 pour un traitement concomitant du PTI). Aucune de ces déviations n'a été considérée comme majeure.

Une majorité des patients a par la suite participé à l'étude de suivi FIT-3 (70,6 % des patients du groupe fostamatinib et 92 % des patients du groupe placebo).

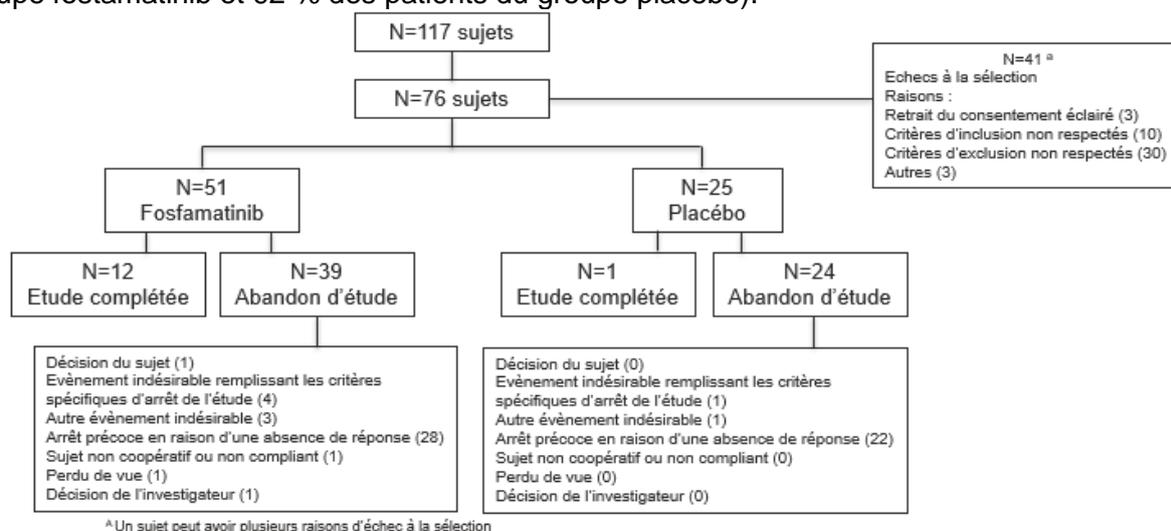


Figure 1. Etude FIT-1 : diagramme de flux des patients

➤ **Etude FIT-2**

Sur les 107 patients sélectionnés, 74 patients (69 %) ont été randomisés dans les deux groupes de l'étude, correspondant à la population ITT : 24 dans le groupe placebo et 50 dans le groupe fostamatinib.

Un patient dans chaque groupe n'a pas été retenu dans la population PP (en raison d'une erreur de diagnostic pour un patient du groupe fostamatinib et du **traitement par erreur d'un patient du groupe placebo par fostamatinib pendant 2 semaines**). Les données d'efficacité de ce patient ont été analysées avec le groupe placebo, mais ses données de tolérance ont été analysées avec le groupe fostamatinib.

Seule une minorité des patients (20,3 % ; n = 15 / 74) ont terminé la période de traitement en double aveugle de 24 semaines : 26 % (n = 13 / 50) du groupe fostamatinib et 8 % (n = 2 / 24) du groupe placebo. La principale raison d'arrêt dans les deux groupes était l'absence de réponse plaquettaire après la 12^{ème} semaine et a concerné 66 % (n = 33 / 50) des patients du groupe fostamatinib et 79 % (n = 19 / 24) des patients du groupe placebo (cf. figure 2 ci-dessous).

A noter, que 63 déviations au protocole ont été rapportées dans le groupe fostamatinib et 34 dans le groupe placebo, dont 2 concernaient un traitement concomitant du PTI (1 dans le groupe fostamatinib et 1 dans le groupe placebo). Aucune de ces déviations n'a été considérée comme majeure.

Une majorité des patients a par la suite participé à l'étude de suivi FIT-3 (86 % des patients du groupe fostamatinib et 87,5 % des patients du groupe placebo).

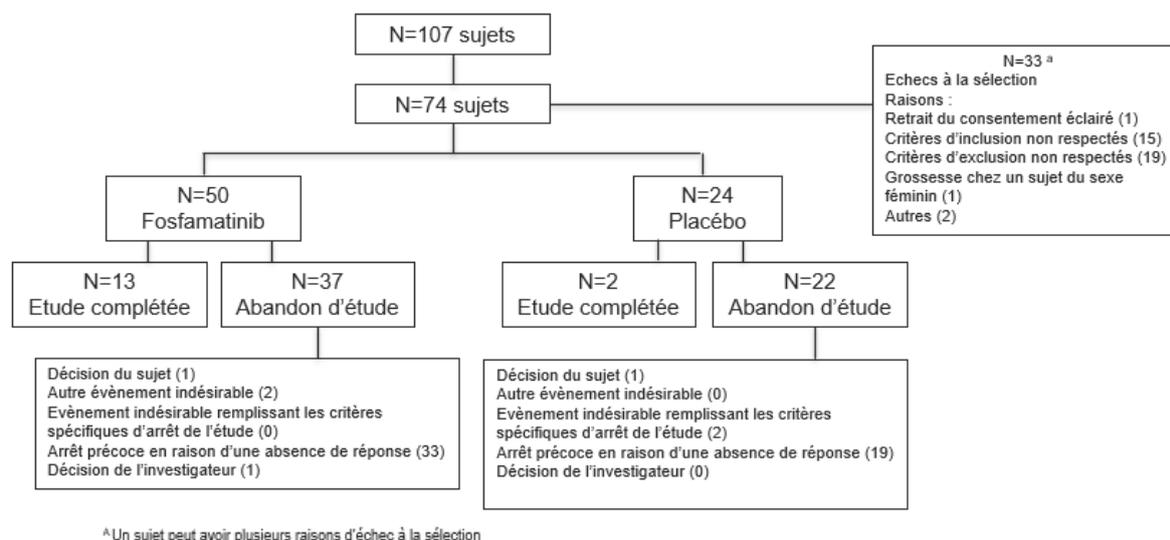


Figure 2. Etude FIT-2 : diagramme de flux des patients

▶ **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les populations incluses dans les études FIT-1 et FIT-2 n'étaient pas totalement superposables, notamment en termes d'âge (moyenne 56,0 et 49,2 ans, respectivement), d'antécédent de splénectomie (39,5 % et 31,1 %, respectivement), de nombres et de type de traitements antérieurs spécifiques du PTI. Les données détaillées sont présentées ci-après.

➤ **Etude FIT-1**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes de traitement (cf. tableau 2) mise à part l'ancienneté du diagnostic et des signes de PTI un peu plus anciens dans le groupe fostamatinib et le nombre de traitements antérieurs.

Les patients étaient âgés en moyenne de 56,0 ans, majoritairement des femmes. La grande majorité des patients était atteinte de PTI chronique (92,1 %) et avait des signes de PTI depuis en moyenne 11,8 ± 13 ans.

La dernière numération plaquettaire avant l'inclusion était inférieure à 15 000/ μ L pour 48,7 % des patients. A l'inclusion, le score hémorragique IBLS moyen était de 0,14 (les patients ayant un score IBLS maximal de 2 ne pouvaient être inclus dans l'étude) et le score hémorragique de l'OMS de 0,7.

Près de 40% des patients des deux groupes étaient déjà splénectomisés. L'ensemble des patients avait été précédemment traités par au moins un traitement spécifique du PTI, conformément aux critères d'inclusion : 93,4 % avaient déjà reçu un traitement par corticoïdes, 65,8 % par immunoglobulines humaines polyvalentes IV ou Immunoglobulines humaines anti-D IV, 48,7 % par rituximab et 53,9 % par un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et eltrombopag). Le pourcentage de patients ayant déjà reçu ces différents traitements médicamenteux spécifiques du PTI était un peu plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe fostamatinib. Le nombre médian de traitements uniques antérieurs (hors splénectomie) à l'inclusion était ainsi de 3 dans le groupe fostamatinib versus 5 dans le groupe placebo.

A noter que 44,7 % des patients était traités par l'un de ces traitements à l'inclusion.

➤ **Etude FIT-2**

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les groupes (cf. tableau 2). On notera néanmoins dans le groupe placebo une proportion supérieure de patients splénectomisés (37,5% versus 28,0) et des taux de plaquettes plus élevés à l'inclusion (médiane : 21 000 versus 13 500) que dans le groupe fostamatinib.

Les patients étaient âgés en moyenne de 49,2 ans, majoritairement des femmes présentant des signes de PTI depuis 11,7 ans en moyenne. La grande majorité des patients était atteinte de PTI chronique (94,6 %).

La dernière numération plaquettaire avant l'inclusion était inférieure à 15 000/ μ L pour 41,9 % des patients. A l'inclusion, le score hémorragique IBLS moyen était de 0,08 (les patients ayant un score IBLS maximal de 2 ne pouvaient être inclus dans l'étude) et le score hémorragique de l'OMS de 0,4.

L'ensemble des patients de l'étude avait été précédemment traités par au moins un traitement spécifique du PTI, conformément aux critères d'inclusion : 94,6 % avaient déjà reçu un traitement par corticoïdes, 39,2 % par immunoglobulines humaines polyvalentes IV ou Immunoglobulines humaines anti-D IV, 14,9 % par rituximab et 40,5 % par un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine. Le nombre médian de traitements uniques antérieurs spécifiques du PTI (hors splénectomie) était de 4 dans les deux groupes de traitement.

A noter que 48,7 % des patients était recevaient l'un de ces traitements à l'inclusion.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études FIT-1 et FIT-2

	Etude FIT-1			Etude FIT-2		
	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 25	Total N = 76	Fostamatinib N = 50	Placebo N = 24	Total N = 74
Age, années						
Moyenne (ET)	57,3 (17,7)	53,2 (16,0)	56,0 (17,2)	49,1 (15,2)	49,5 (16,5)	49,2 (15,5)
Médiane	57,0	57,0	57,0	49,5	49,5	49,5
Sexe, n (%)						
Féminin	30 (58,8)	17 (68,0)	47 (61,8)	31 (62,0)	13 (54,2)	44 (59,5)
Indice de Masse Corporelle, kg/m²						
Médiane	25,9	26,0	ND	26,7	29,0	ND
PTI persistant ou PTI chronique, n (%)						
PTI persistant	3 (5,9)	3 (12,0)	6 (7,9)	3 (6,0)	1 (4,2)	4 (5,4)
PTI chronique	48 (94,1)	22 (88,0)	70 (92,1)	47 (94,0)	23 (95,8)	70 (94,6)
Ancienneté du diagnostic de PTI, années						
Moyenne (ET)	13,25 (14,22)	8,90 (9,73)	11,82 (13,02)	12,24 (12,54)	10,50 (7,84)	11,68 (11,20)
Médiane	7,50	5,50	6,75	8,80	10,80	9,55
Minimum - Maximum	0,6 – 53,0	0,4 – 45,0	0,4 – 53,0	0,3 – 50,2	0,9 – 29,1	0,3 – 50,2
Numération plaquettaire la plus récente avant l'inclusion (n/μ)^a						
Moyenne (Écart-type)	16 215 (10 439)	16 936 (9 686)	16 452 (10 138)	15 860 (8 647)	17 333 (10 285)	16 337 (9 165)
Médiane	17 000	17 000	17 000	13 500	21 000	14 500
Minimum - Maximum	0 – 34 000	2 000 – 35 000	0 – 35 000	0 – 34 000	1 000 – 35 000	0 – 35 000
Gravité de la thrombocytopenie, n (%)						
< 15 000/μL	25 (49,0)	12 (48,0)	37 (48,7)	22 (44,0)	9 (37,5)	31 (41,9)
≥ 15 000/μL	26 (51,0)	13 (52,0)	39 (51,3)	28 (56,0)	15 (62,5)	43 (58,1)
Splénectomie antérieure, n (%)						
Oui	20 (39,2)	10 (40,0)	30 (39,5)	14 (28,0)	9 (37,5)	23 (31,1)
Traitements antérieurs « uniques » spécifiques du PTI, n^d						
Médiane (Intervalle)	3 (1 – 9)	5 (1 – 10)	ND (ND)	3 (1 – 13)	3 (1 – 10)	ND (ND)
Traitements antérieurs spécifiques du PTI, n^d						
Moyenne	5,0	6,3	5,5	5,4	6,1	5,6
Médiane (Intervalle)	5 (1 – 15)	6 (1 – 20)	ND	4 (1 – 31)	4 (1 – 41)	ND
Antécédents de traitements spécifiques du PTI, n (%)						
Corticoïdes	46 (90,2)	25 (100,0)	71 (93,4)	48 (96,0)	22 (91,7)	70 (94,6)
Ig IV ^b ou Ig anti-D IV	33 (64,7)	17 (68,0)	50 (65,8)	19 (38,0)	10 (42,0)	29 (39,2)
ARTPO ^c	26 (51,0)	15 (60,0)	41 (53,9)	20 (40,0)	10 (41,7)	30 (40,5)
- Eltrombopag	19 (37,3)	14 (56,0)	33 (43,4)	16 (32,0)	7 (29,2)	23 (32,4)
- Romiplostim	18 (35,3)	11 (44,0)	29 (38,2)	13 (26,0)	6 (25,0)	19 (25,7)
Rituximab	26 (51,0)	11 (44,0)	37 (48,7)	8 (16,0)	3 (12,5)	11 (14,9)
Immunosuppresseurs	22 (43,1)	12 (48,0)	34 (44,7)	22 (44,0)	10 (42,0)	32 (43,2)
Danazol	7 (13,7)	4 (16,0)	11 (14,5)	13 (26,0)	5 (21,0)	18 (24,3)
Chimiothérapie	4 (7,8)	2 (8,0)	6 (7,9)	5 (10,0)	4 (16,7)	9 (12,2)
Autres (Dapsone)	10 (19,6)	3 (12,0)	13 (17,1)	0	0	0
Patients sous traitement spécifique du PTI maintenu pendant l'étude, n (%)						
Oui	23 (45,1)	11 (44,0)	34 (44,7)	26 (52,0)	10 (41,7)	36 (48,7)
Score hémorragique IBLS						
Moyenne (ET)	0,15 (0,12)	0,13 (0,12)	0,14 (0,12)	0,09 (0,16)	0,06 (0,10)	0,08 (0,14)
Score hémorragique de l'OMS						
Moyenne	0,7 (0,6)	0,6 (0,7)	0,7 (0,7)	0,4 (0,5)	0,4 (0,6)	0,4 (0,5)

^a Numération plaquettaire tronquée sans décimales.

^b Immunoglobulines humaines polyvalentes intra-veineuses.

^c ARTPO : Agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (romiplostim et eltrombopag).

^d N'inclut pas la splénectomie. Le mot « unique » dans « les traitements antérieurs uniques spécifiques du PTI » caractérise le fait que chaque médicament n'a été compté qu'une seule fois, que le patient ait ou non reçu plus d'une cure avec le même médicament.

► Traitements spécifiques du PTI

Pour rappel, il était permis aux patients de poursuivre certains traitements concomitants spécifiques du PTI tout au long de l'étude sans aucun changement si leur dose était stable durant les 14 jours précédant le début de l'étude (cf. méthode). Seul le danazol, les corticoïdes et les immunoglobulines pouvaient être poursuivis. Des traitements de secours pouvaient être autorisés si nécessaires.

Sont présentés dans le tableau ci-après, le nombre de patients ayant reçu au moins un traitement spécifique du PTI concomitamment au traitement d'étude (postérieur à la première dose du traitement d'étude).

Les corticoïdes ont été les traitements les plus largement co-administrés, suivis des immunoglobulines.

Tableau 3. Traitements spécifiques du PTI pendant les études FIT-1 et FIT-2

Traitement spécifique du PTI pendant l'étude	FIT-1		FIT-2	
	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 25	Fostamatinib N = 50	Placebo N = 24
Danazol	1 (2%)	0	1 (2%)	0
Plaquettes	2 (3,9%)	1 (4%)	0	1 (4,2%)
Corticostéroïdes	19 (37,3%)	14 (56%)	22 (44%)	15 (62,5%)
Immunoglobulines	15 (29,4%)	7 (28%)	6 (12%)	6 (25%)
Azathioprine	2 (3,9%)	1 (4%)	4 (8,0%)	0

➤ Traitement du PTI maintenu au cours de l'étude

Dans l'étude FIT-1, près de 45 % des patients ont maintenu au cours de l'étude leur traitement spécifique du PTI. Cela a concerné près de 49 % des patients de l'étude FIT-2. (cf. tableau 2)

➤ Recours à un traitement de secours

- Etude FIT-1 : le pourcentage de patients ayant reçu un traitement de secours avant la semaine 10 était de 31,4 % (n = 16 / 51) dans le groupe fostamatinib et de 44 % (n = 11 / 25) dans le groupe placebo. Après la semaine 10, ce pourcentage était respectivement de 13,7 % (n = 7 / 51) et de 28 % (n = 7 / 25).
- Etude FIT-2 : le pourcentage de patients ayant reçu un traitement de secours avant la semaine 10 était de 18 % (n = 9 / 50) dans le groupe fostamatinib et de 29,2 % (n = 7 / 24) dans le groupe placebo. Après la semaine 10, ce pourcentage était respectivement de 2 % (n = 1 / 50) et de 20,8 % (n = 5 / 24).

► Critère de jugement principal : réponse plaquettaire stable à 24 semaines (numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ au cours d'au moins 4 des 6 dernières visites entre les semaines 14 et 24)

Dans l'étude FIT-1, la proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire stable a été supérieure dans le groupe fostamatinib (17,6 %) par rapport au groupe placebo (0 %), avec une différence absolue de 17,6 % entre les groupes (IC_{95%} [7,2 ; 28,1] ; p = 0,0261).

Dans l'étude FIT-2, étude de méthode identique à FIT-1, il n'a pas été mis en différence entre les deux groupes sur ce même critère de jugement principal. A noter que parmi les patients répondeurs, un patient du groupe fostamatinib était atteint d'un PTI persistant et non chronique.

Tableau 4. Etudes FIT-1 et FIT-2 : résultats sur le critère de jugement principal (population en ITT, LOCF)

Critère de jugement principal	Etude FIT-1		Etude FIT-2	
	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 25	Fostamatinib N = 50	Placebo N = 24
Réponse plaquettaire stable à 24 semaines, définie comme une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ lors d'au moins 4 des 6 dernières visites entre les semaines 14 et 24				
n (%)	9 (17,6 %)	0	9 (18,0 %)	1 (4,2 %)
Δ [IC _{95%}] ; p	17,6 [7,2 ; 28,1] ; p = 0,0261		13,8 [0,5 ; 27,1] ; NS	

➤ **Analyses de sensibilité sur le critère principal**

Analyses prévues au protocole

- Les analyses en per protocol (PP) prévues ont conforté les résultats des analyses principales dans les 2 études. A noter que dans l'étude FIT-2, un patient randomisé dans le groupe placebo a été traité par erreur par le fostamatinib pendant 2 semaines. Ce patient a été maintenu dans le groupe placebo pour l'analyse principale en ITT, mais exclu de la population PP.
- Une analyse de sensibilité basée sur des imputations multiples des données manquantes était prévue aux protocoles des deux études FIT-1 et FIT-2 pour le critère de jugement principal. :
 - FIT-1 : cette analyse n'a pas été réalisée, en l'absence de patient admissible à une imputation des données manquantes par cette méthode (les résultats auraient été identiques à ceux de l'analyse principale).
 - FIT-2 : les résultats ont mis en évidence une différence entre les groupes similaire à celle observée dans l'analyse principale (différence de 13,7 % en faveur du groupe fostamatinib par rapport au groupe placebo (IC_{95%} [0,16 ; 27,16])).

Analyses post-hoc réalisées à la demande de l'EMA

- Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant les patients avec des données manquantes comme non répondeurs et en prenant en compte les facteurs de stratification comme co-variables d'ajustement dans l'analyse statistique. Les résultats de ces analyses ont conforté ceux des analyses principales des études FIT-1 et FIT-2.
- Deux autres analyses ont été réalisées dans l'étude FIT-1, en raison d'un patient considéré comme répondeur au fostamatinib à tort d'après l'EMA¹⁹. Les résultats de ces analyses ne modifient pas les conclusions de l'analyse principale en mettant en évidence une supériorité du fostamatinib versus placebo, avec une différence entre les groupes légèrement moindre. En considérant ce patient comme non-répondeur, la différence absolue entre les groupes était de 15,7 % (IC_{95%} [5,7 ; 25,7]).

➤ **Analyses en sous-groupe**

Les résultats des analyses en sous-groupes conduites sur le critère de jugement principal dans les études FIT-1 et FIT-2 ont été concordants avec ceux de l'analyse principale. Ces analyses ayant été réalisées à visée exploratoire, sur de faibles effectifs, elles ne permettent pas de conclure sur les sous-groupes qui pourraient tirer un plus grand bénéfice du fostamatinib. On peut par ailleurs noter que les résultats au sein des sous-groupes n'étaient pas toujours concordants entre les 2 études, notamment selon les antécédents de splénectomie ou de traitement par ARTPO²⁰.

▮ **Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés)**

Le plan d'analyse statistique des études FIT-1 et FIT-2 prévoyait une analyse hiérarchique de 6 critères secondaires en vue de gérer l'inflation du risque alpha. Néanmoins, cette procédure n'a finalement pas été mise en œuvre. Les résultats sont donc présentés à titre purement informatif, leur caractère exploratoire ne permettant aucune conclusion robuste.

A noter que parmi les critères secondaires figuraient notamment des critères cliniques, à savoir l'évaluation des symptômes de saignements à partir du score hémorragiques IBLS et du score hémorragique de l'OMS.

¹⁹ Un patient (047-470-001) a été randomisé dans le groupe fostamatinib le 17 mars 2015 et a reçu sa première dose de fostamatinib 14 jours plus tard, le 31 mars 2015. Considérant la date de randomisation comme le jour 1, ce patient aurait dû être classé comme non-répondeur du fait de seulement 3 numérations plaquettaires $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ lors des 6 dernières visites entre les semaines 14 à 24.

²⁰ Dans l'étude FIT-1, les analyses en sous-groupe suggèrent un bénéfice plus élevé du fostamatinib en comparaison au placebo dans le sous-groupe de patients non splénectomisés en comparaison au sous-groupe splénectomisés, et dans le sous-groupe de patients ayant déjà reçu un ARTPO en comparaison au sous-groupe n'en ayant pas reçu. A l'inverse, dans l'étude FIT-2, les résultats suggèrent un bénéfice plus élevé du fostamatinib en comparaison au placebo dans le sous-groupe de patients splénectomisés et dans le sous-groupe déjà traité par ARTPO.

Tableau 5. Etudes FIT-1 et FIT-2 : résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés (population ITT, LOCF)

Critères de jugement secondaires	Etude FIT-1		Etude FIT-2	
Dans la population totale				
Effectifs	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 25	Fostamatinib N = 50	Placebo N = 24
Proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire (numération plaquettaire \geq 50 000/μL) à la semaine 12				
n (%)	11 (21,6 %)	0	12 (24,0 %)	3 (12,5 %)
Δ [IC _{95%}]	21,6 [10,3 ; 32,9]		11,5 [-6,3 ; 29,3]	
Proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire (numération plaquettaire \geq 50 000/μL) à la semaine 24				
n (%)	8 (15,7 %)	0	8 (16,0 %)	1 (4,2 %)
Δ [IC _{95%}]	15,7 [5,7 ; 25,7]		11,8 [-1,1 ; 24,8]	
Fréquence et gravité des saignements selon le score hémorragique IBLS au cours de la période d'étude de 24 semaines				
Moyenne (ET)	0,13 (0,12)	0,14 (0,10)	0,04 (0,08)	0,06 (0,07)
Δ [IC _{95%}]	-0,01 [-0,1 ; 0,0]		-0,01 [-0,05 ; 0,02]	
Fréquence et gravité des saignements selon le score hémorragique de l'OMS au cours de la période d'étude de 24 semaines				
Moyenne (ET)	0,61 (0,66)	0,46 (0,56)	0,26 (0,38)	0,38 (0,47)
Δ [IC _{95%}]	0,15 [-0,2 ; 0,15]		-0,12 [-0,3 ; 0,1]	
Dans le sous-groupe de patients avec une numération plaquettaire < 15 000/μL à la randomisation				
Effectifs	Fostamatinib N = 25	Placebo N = 12	Fostamatinib N = 22	Placebo N = 9
Obtention d'une numération plaquettaire \geq 30,000/μL et au moins 20 000/μL au-dessus de la valeur à la randomisation, à la semaine 12				
n (%)	4 (16,0 %)	0	6 (27,3 %)	1 (11,1 %)
Δ [IC _{95%}]	16,0 [1,6 ; 30,4]		16,2 [-11,5 ; 43,9]	
Obtention d'une numération plaquettaire \geq 30 000/μL et au moins 20 000/μL au-dessus de la valeur à la randomisation, à la semaine 24				
n (%)	4 (16,0 %)	0	3 (13,6 %)	0
Δ [IC _{95%}]	16,0 [1,6 ; 30,4]		13,6 [-0,7 ; 28,0]	

LOCF : Last Observation Carried Forward ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ET : Ecart-Type ; Δ : différence intergroupe moyenne versus placebo

7.1.2 Analyse groupée des études FIT-1 et FIT-2

Une analyse exploratoire (post-hoc) regroupant les données des deux études de phase III FIT-1 et FIT-2, de méthode identique, a été réalisée par le laboratoire à la suite de celles-ci. Les principaux résultats présentés ci-après sont issus de la publication fournie par le laboratoire²¹.

Les résultats ont suggéré une proportion de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire stable à 24 semaines (critère de jugement principal) supérieure (dans le groupe fostamatinib (17,8 % ; n = 18 / 101) par rapport au groupe placebo (2,0 % ; n = 1 / 49).

D'après une analyse complémentaire demandée par l'EMA, excluant le patient qui aurait été jugé à tort répondeur au fostamatinib dans l'étude FIT-1, le taux de réponse plaquettaire stable était de 16,8 % (n = 17 / 101) sous fostamatinib versus 2,1 % (n = 1 / 49) sous placebo.

Pour rappel, les populations des études FIT-1 et FIT-2 n'étaient pas totalement superposables, notamment en termes d'âge moyen (56,0 et 49,2 ans, respectivement), d'antécédent de splénectomie (39,5 % et 31,1 %, respectivement) et d'antécédents de traitements du PTI. Les caractéristiques des patients combinées sont présentées ci-après :

²¹ Bussel, J., et al. (2018). Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase III, randomized, placebo-controlled trials. American Journal of Hematology, 93(7), 921–930.

Tableau 6. Etudes FIT-1 et FIT-2 groupées : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Fostamatinib N = 101	Placebo N = 49
Age, années		
Médiane (intervalle)	54 (20 – 88)	53 (20 – 78)
Sexe, n (%)		
Femme	61 (60)	30 (60)
PTI persistant ou PTI chronique, n (%)		
PTI persistant	6 (6)	4 (8)
PTI chronique	95 (94)	45 (92)
Ancienneté du diagnostic de PTI, années		
Médiane (intervalle)	8,7 (0,3 – 53)	7,8 (0,4 – 45)
Traitements antérieurs « unique » pour le PTI, années		
Médiane (intervalle)	3,0 (1 – 13)	3,0 (1 – 10)
Traitement antérieur spécifique du PTI, n (%)		
Corticoïdes	94 (93)	47 (96)
Ig IV ou Ig anti-D IV	52 (51)	27 (55)
ARTPO	47 (47)	25 (51)
Immunosuppresseurs	44 (44)	22 (45)
Splénectomie	34 (34)	19 (39)
Rituximab	34 (34)	14 (29)
Danazol	20 (20)	9 (18)
Chimiothérapie	9 (9)	6 (12)
Autres (Dapsone)	10 (10)	3 (6)
Numération plaquettaire à l'inclusion		
Moyenne (n/μL) (Intervalle)	16 052 (1000 – 51 000)	19 818 (1000 – 156 000)
< 15 000/μL, n (%)	54 (54)	28 (57)

7.1.3 Etude de suivi FIT-3²²

Le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse intermédiaire de l'étude de suivi à long terme FIT-3, étude qui a inclus des patients issus des études FIT-1 et FIT-2. Compte tenu de son caractère ouvert, de l'objectif principal qui était l'évaluation de la tolérance et du faible nombre de patients maintenus dans l'étude à la date de l'analyse, les résultats d'efficacité inhérents à cette étude ne sont pas présentés.

Pour information, à la date de l'analyse intermédiaire (8 mars 2018), seuls 34,1 % (n = 42 / 123) des patients initialement inclus demeuraient dans l'étude. Les arrêts prématurés (65,9 % ; n = 81 / 123) ont été essentiellement motivés par l'absence de réponse au traitement (35,8 % ; n = 44 / 123), la survenue d'un événement indésirable (14,6 % ; n = 18 / 123) et la décision du patient (5,7 % ; n = 9 / 123).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études FIT-1, FIT-2 et FIT-3 par des analyses descriptives à visée exploratoire (scores moyens et variation par rapport à l'inclusion), à partir de l'échelle générique SF-36¹⁷. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

²² Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-553.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Sur l'ensemble des études cliniques de phase III (FIT-1, FIT-2 et étude de suivi FIT-3), un total de 146 patients a été exposé au fostamatinib pour un total de 163,1 patients-années et une exposition médiane de 204 jours (soit environ 23 semaines).

7.3.1.1 Etudes FIT-1 et FIT-2

► Population de tolérance

L'analyse de la tolérance a été réalisée pour les études FIT-1 et FIT-2 sur une période en double aveugle de 24 semaines versus placebo et sur une population de tolérance définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Les patients ont été analysés en fonction du traitement leurs ayant été réellement administré, soit 102 patients pour le fostamatinib et 48 patients pour le placebo.

Pour rappel, dans FIT-2, un patient randomisé dans le groupe placebo s'est vu traité par erreur par le fostamatinib pendant 2 semaines. Les données de tolérance de ce patient ont été analysées avec le groupe fostamatinib.

► Exposition au traitement

Sur l'ensemble de ces deux études, la durée médiane d'exposition au fostamatinib pendant la phase de 24 semaines en double aveugle était de 86 jours, avec un maximum de 183 jours. Au total 76,5 % (n = 78 / 102) des patients avaient été exposés au moins 12 semaines et 19,6 % (n = 20 / 102) au moins 24 semaines (soit 6 mois).

Pendant cette phase en double aveugle, la durée moyenne d'exposition était de :

- Etude FIT-1 : 99,4 ± 45,6 jours par patient pour le fostamatinib et de 94,2 ± 30,0 pour le placebo,
- Etude FIT-2 : 112,3 ± 40,5 jours par patient pour le fostamatinib et de 87,5 ± 35,5 pour le placebo,

► Evénements indésirables (EI)

Sur l'ensemble des études FIT-1 et FIT-2, au cours de la période en double aveugle de 24 semaines,

83,3 % (n = 85 / 102) des patients des groupes fostamatinib et 75 % (n = 36 / 48) des groupes placebo ont rapporté au moins un EI. Le nombre total d'EI et de patients ayant eu au moins un EI a été plus élevé dans l'étude FIT-1 que dans l'étude FIT-2.

Dans l'étude FIT-1 : 294 EI sont survenus chez 96,1 % des patients du groupe fostamatinib, comparativement à 90 EI chez 76,0 % des patients du groupe placebo. Le nombre moyen d'EI par patient était de 6,0 dans le groupe fostamatinib et de 4,7 dans le groupe placebo.

Dans l'étude FIT-2 : 141 EI sont survenus chez 70,6 % des patients du groupe fostamatinib, comparativement à 53 EI chez 78,3 % des patients du groupe placebo. Le nombre moyen d'EI par patient était de 3,9 dans le groupe fostamatinib et de 2,9 dans le groupe placebo.

Dans les groupes fostamatinib : diarrhée, hypertension, nausée et épistaxis ont été les EI plus fréquents au cours des 24 semaines en double aveugle.

Les EI les plus fréquents dans les groupes fostamatinib et avec une supériorité par rapport aux groupes placebo ont été :

- dans FIT-1 : diarrhée, nausée, hypertension, ALAT augmenté, AST augmenté, fatigue, infection des voies respiratoires supérieures, dysgueusie, rash, douleurs abdominales, flatulence, infection urinaire et contusions.
- dans FIT-2 : diarrhée, symptômes du PTI (épistaxis et contusion) et bronchite.

Les principales données sont résumées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Etudes FIT-1, FIT-2 : événements indésirables les plus fréquents durant les 24 premières semaines de traitement en double aveugle (population de tolérance)

Effets indésirables	Etude FIT-1		Etude FIT-2	
	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 25	Fostamatinib N = 51	Placebo N = 23
Proportions de patients ayant eu, n (%)				
Au moins 1 EI	49 (96,1)	19 (76,0)	36 (70,6)	18 (78,3)
<i>Léger</i>	12 (23,5)	11 (44,0)	22 (43,1)	9 (39,1)
<i>Modéré</i>	26 (51,0)	5 (20,0)	11 (21,6)	4 (17,4)
<i>Sévère</i>	11 (21,6)	3 (12,0)	3 (5,9)	5 (21,7)
Les plus fréquents ≥ 5 %				
<i>Diarrhée</i>	21 (41,2)	4 (16,0)	9 (17,6)	3 (13,0)
<i>Hypertension</i>	13 (25,5)	1 (4,0)	7 (13,7)	3 (13,0)
<i>Nausée</i>	15 (29,4)	1 (4,0)	4 (7,8)	3 (13,0)
<i>Epistaxis</i>	9 (17,6)	4 (16,0)	6 (11,8)	1 (4,3)
<i>Augmentation des ALAT</i>	9 (17,6)	0	2 (3,9)	0
<i>Vertiges</i>	9 (17,6)	4 (16,0)	2 (3,9)	0
<i>Céphalée</i>	7 (13,7)	6 (24,0)	3 (5,9)	3 (13,0)
<i>Augmentation des ASAT</i>	8 (15,7)	0	1 (2,0)	0
<i>Rash</i>	4 (7,8)	0	3 (5,9)	1 (4,3)
<i>Infection respiratoire haute</i>	5 (9,8)	1 (4,0)	1 (2,0)	1 (4,3)
Au moins 1 EIG	8 (15,7)	5 (20,0)	5 (9,8)	6 (26,1)
Au moins 1 EI ayant mené à une interruption de traitement	16 (31,4)	4 (16,0)	3 (5,9)	1 (4,3)
Les plus fréquents ≥ 5 %				
<i>Augmentation des ALAT</i>	5 (9,8)	0	0	0
<i>Diarrhée</i>	3 (5,9)	0	0	0
<i>Hypertension</i>	3 (5,9)	0	1 (2,0)	0
Au moins 1 EI ayant mené à une réduction de posologie	5 (9,8)	1 (4,0)	5 (9,8)	0
Au moins 1 EI ayant mené à l'arrêt du de l'étude	8 (15,7)	2 (8,0)	2 (3,9)	2 (8,7)
Au moins 1 EI ayant mené à une réduction de posologie, une interruption de traitement ou un arrêt de l'étude	23 (45,1)	6 (24,0)	9 (17,6)	2 (8,7)
Décès	0	1 (4,0)	1 (2,0)	0

► Evénements indésirables graves (EIG)

La proportion de patients ayant eu au moins un EIG pendant la période de traitement en double aveugle de 24 semaines a été globalement plus faible dans le groupe fostamatinib et que dans le groupe placebo dans les 2 études.

A l'exception de thrombocytopenies survenu chez 3 patients dans le groupe placebo de l'étude FIT-2, aucun EI n'est survenu chez plus d'un patient dans chacune des 2 études.

Dans l'étude FIT-1, les EIG observés chez les patients du groupe fostamatinib étaient à type de neutropénie fébrile, PTI, thrombocytopenie, déchirure rétinienne, diarrhée, pneumonie, syncope, hémorragie vaginale et épistaxis.

Dans l'étude FIT-2, les EIG observés chez les patients du groupe fostamatinib étaient à type de bronchite, contusion, diminution de la numération plaquettaire, myélome plasmocytaire, accident ischémique transitoire, épistaxis et crise hypertensive.

Sur l'ensemble des deux études, un EIG à type de saignement a été rapporté chez 4,9 % des patients des groupes fostamatinib (n = 5 / 102) et 10,4 % (n = 5 / 48) des patients des groupes placebo.

► Interruptions de traitement, diminution de posologie et arrêts de l'étude

Etudes FIT-1 et FIT-2 groupées

Dans les deux études de phase III, au cours de la période en double aveugle, un EI a conduit à l'arrêt de l'étude chez 9,8 % (n = 10 / 102) des patients sous fostamatinib et 8,3 % (n = 4 / 48) des patients sous placebo, à une interruption du traitement chez respectivement 17,6 % (n = 18 / 102) et 10,4 % (n = 5 / 48) des patients et à une réduction de dose chez respectivement 8,8 % (n = 9 / 102) et 2,1 % (n = 1 / 48) des patients.

FIT-1

La proportion de patients ayant eu au moins un EI ayant mené à une réduction de posologie (9,8 % versus 4,0 %) ou une interruption de traitement (31,4 % versus 16 %) ou un arrêt de l'étude (15,7 % versus 8,0 %), pendant la période de traitement en double aveugle de 24 semaines était supérieure dans le groupe fostamatinib par rapport au groupe placebo.

Les EI ayant entraîné une diminution de posologie ont concerné 5 patients du groupe fostamatinib (neutropénie fébrile, thrombocytose, diarrhée, augmentation des ASAT et diminution du nombre de neutrophiles) et un patient du groupe placebo (augmentation de la numération plaquettaire).

Les EI ayant entraîné une interruption de dose chez plus d'un patient ont été dans le groupe fostamatinib, l'augmentation des ALAT (9,8 %), les diarrhées (5,9 %), l'hypertension (5,9 %) et les syndromes grippaux (3,9 %) et aucun EI dans le groupe placebo.

Les EI ayant entraîné un arrêt de traitement ont concerné 8 patients (15,7 %) du groupes fostamatinib (syncope, pneumonie, augmentation des ALAT, diarrhée, douleur thoracique, thrombocytopenie, douleur abdominale, neutropénie) ainsi que 2 patients (8,0 %) du groupe placebo (épistaxis et inconfort abdominal). Chacun de ces EI n'a été observé que chez un seul patient.

FIT-2

La proportion de patients ayant eu au moins un EI ayant mené à une réduction de posologie (9,8 % versus 0 %) ou une interruption de traitement (5,9 % versus 4,3 %) était supérieure dans le groupe fostamatinib par rapport au groupe placebo. Seule la proportion de patients ayant eu au moins un EI ayant mené à un arrêt de l'étude était supérieure dans le groupe placebo (8,7 %) par rapport au groupe fostamatinib (3,9 %).

Les EI ayant entraîné une diminution de posologie dans l'étude FIT-2 ont concerné 5 patients du groupe fostamatinib (diarrhée, douleur thoracique, augmentation des ALAT et hypertension).

Les EI ayant entraîné une interruption de dose chez les patients du groupe fostamatinib ont l'arthralgie, crise hypertensive, maladie veineuse périphérique, et aucun n'a entraîné d'interruption chez plus d'un patient.

Les EI ayant entraîné un arrêt de traitement ont été un myélome plasmocytaire et des céphalées chez les 2 patients du groupe fostamatinib et une diarrhée et une hypertension chez les 2 patients du groupe placebo.

► Décès

Dans l'étude FIT-1, un patient du groupe placebo est décédé au cours de l'étude, à la suite d'un sepsis, après que le placebo ait été interrompu et retiré en raison d'un événement indésirable (épistaxis).

Dans l'étude FIT-2, un patient sous fostamatinib est décédé environ 10 semaines après avoir quitté l'étude (le 19^{ème} jour de l'étude) en raison d'un EI grave (myélome).

► Evénements d'intérêt particulier

➤ Hypertension

Dans l'étude FIT-1, l'incidence des EI à type d'hypertension a été 6 fois supérieure sous fostamatinib que sous placebo (25,5 % et 4 %, respectivement). Il n'y a eu aucun arrêt définitif de traitement ou réduction de posologie en raison d'hypertension mais le traitement a été suspendu pour 3 patients (5,9%) dans le groupe fostamatinib.

Dans l'étude FIT-2, l'incidence des EI à type d'hypertension était similaire entre les groupes fostamatinib et placebo (13,7 % et 13,0 %, respectivement). Dans le groupe fostamatinib, un patient a eu un EIG à type de crise hypertensive qui a mené à une interruption du traitement.

➤ **Augmentation des transaminases et bilirubine**

Dans l'étude FIT-1, les augmentations de transaminases ne sont apparues que dans le groupe fostamatinib (augmentation des ALAT 17,6 %, augmentation des ALAT 15,7 %), avec pour 5 des 11 patients concernés une augmentation conjointe des deux enzymes. Ces augmentations de transaminases ont mené 6 de ces patients à une interruption de traitement puis à une diminution de posologie et l'un d'eux à l'arrêt de traitement. Aucun de ces patients n'a présenté une augmentation du taux de bilirubine supérieure à 2 fois la valeur limite normale. Dans cette étude, 2 patients du groupe fostamatinib ont eu des EI légers à type d'augmentation du taux de bilirubine dont l'un a conduit à une interruption de traitement (le patient aurait été atteint de la maladie de Gilbert).

Dans l'étude FIT-2, des augmentations des transaminases sont survenues chez 3 patients du groupe fostamatinib (5,9%) dont l'une a mené à une diminution de posologie. Aucun n'était un EIG. Aucun patient du groupe fostamatinib ou placebo n'a présenté d'EI à type de taux de bilirubine augmentée.

➤ **Neutropénie**

Dans le groupe fostamatinib de l'étude FIT-1, deux patients ont présenté des neutropénies, modérée pour l'un et légère puis sévère ayant conduit à un arrêt de traitement pour l'autre. Un patient de ce même groupe a présenté deux épisodes de neutropénie fébrile : modérée qui a mené à une diminution de posologie puis sévère et a entraîné une interruption de traitement. Deux patients de ce groupe fostamatinib ont présenté des diminutions du nombre de neutrophiles dont l'une a mené à une interruption de traitement. Il n'y a pas eu de neutropénie dans le groupe placebo de l'étude FIT-1.

Dans l'étude FIT-2, deux patients du groupe fostamatinib ont présenté des EI légers à type de neutropénie et aucun dans le groupe placebo.

➤ **Infections**

Dans l'étude FIT-1, les EI à type d'infection étaient légers ou modérés, seul un cas de pneumonie dans le groupe fostamatinib était sévère et a mené à l'arrêt du traitement. Ces EI à type d'infection ont été observés chez des patients du groupe fostamatinib (37,3 %) et placebo (20,0 %), les plus fréquents étant les infections des voies respiratoires supérieures (9,8 % et 4,0 %, respectivement) et les infections des voies urinaires (5,9 % et 0 %, respectivement). Aucun EI à type d'infection n'a conduit à une diminution de posologie ou interruption de traitement.

Dans l'étude FIT-2, l'incidence des EI à type d'infection étaient similaires entre les groupes fostamatinib et placebo (21,6 % et 21,7 %, respectivement). La bronchite était l'EI le plus fréquent dans le groupe fostamatinib (5,9 % vs 0 % dans le groupe placebo). Ces EI à type d'infection étaient légers à l'exception de deux EI modérés dans le groupe fostamatinib (un EIG de bronchite et un EI d'infection des voies respiratoires). Aucun EI à type d'infection n'a conduit à une diminution de posologie, interruption ou arrêt de traitement.

➤ **Troubles gastro-intestinaux**

Dans l'étude FIT-1, la proportion de patients ayant présenté des EI liés à un trouble gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales) dans le groupe fostamatinib (60,8 %) était 3 fois supérieure au groupe placebo (20,0 %), en particulier en raison d'une incidence plus élevée des diarrhées (41,2 % et 16,0 %, respectivement) et des nausées (29,4 % et 4 %, respectivement). Dans le groupe fostamatinib de cette étude, la gravité des diarrhées était modérée pour 33,3 % des patients et sévère pour 9,5 %. Dans un cas il s'agissait d'un EIG, à type de diarrhée. Un patient du groupe fostamatinib a eu une diarrhée ayant mené à l'arrêt du traitement.

Dans l'étude FIT-2, l'incidence des EI gastro-intestinaux était similaire entre les groupes fostamatinib et placebo (21,6% et 21,7%, respectivement) et les EI les plus fréquents étaient la diarrhée (17,6% et 13,0%, respectivement) et les nausées (7,8% et 13,0%, respectivement). Aucun de ces EI n'a été considéré comme un EIG. Dans les groupes fostamatinib et placebo de

cette étude, la sévérité des EI à type de diarrhée était légère pour la majorité des patients atteints (77,8% et 66,7 %, respectivement), aucun patient n'a rapporté de diarrhée sévère. Dans le groupe fostamatinib, un EI gastro-intestinal a conduit à une réduction de posologie, aucun à une interruption ou un arrêt définitif de traitement.

7.3.1.2 Etude de suivi FIT-3

Les patients issus des études FIT-1 et FIT-2 ayant achevé les 24 semaines de traitement ou qui n'avaient pas répondu au traitement au terme de 12 semaines pouvaient participer à l'étude de suivi en ouvert non comparative FIT-3. Au total 123 patients ont intégré cette étude, dont 44 qui avaient précédemment reçu un placebo (sur les 29 patients) et 79 du fostamatinib (sur les 101 patients). Tous étaient traités par fostamatinib au cours de cette étude.

Au moment de l'analyse intermédiaire, la durée médiane de traitement par fostamatinib dans le cadre de cette étude était d'environ 26 semaines (4 à 155 semaines).

La durée médiane globale d'exposition au fostamatinib, comprenant le cas échéant l'exposition au cours des études FIT-1 et FIT-2 en sus de la durée de l'étude de suivi, a été de 6,7 mois, avec un maximum de 41,3 mois. Parmi les 123 patients inclus, 98 avaient cumulé au moins 6 mois de traitement depuis leur première exposition dont 58 au moins 12 mois et dont 50 au moins 18 mois. Concernant le sous-groupe des patients répondeurs dans les études FIT-1 et FIT-2, la durée médiane d'exposition cumulée était de 31,64 mois. A noter que 19 patients (15,4 %) avaient obtenus une réponse stable au cours des 12 premières semaines de traitement par fostamatinib (débuté au cours des études FIT-1 ou FIT-2 ou de la phase d'extension) et avaient maintenus cette réponse au moins 12 mois.

Les événements indésirables (EI) au cours du traitement ont été rapportés chez 77,2 % des 123 patients, avec un profil d'EI assez similaire à celui observé au cours des études FIT-1 et FIT-2. Les EI de type gastro-intestinal (n = 48 ; 39 %) ont été les plus fréquemment rapportés. Globalement, les EI les plus fréquents (≥ 10 % des patients) ont été diarrhée (27,6 %), hypertension (17,1 %), pétéchies (15,4 %) et épistaxis (13,8 %).

Des EI graves ont été rapportés pour 22,8 % des patients. Les infections (5,7 % ; n = 7), les affections hématologiques et du système lymphatique (4,9 % ; n = 6) et les affections gastro-intestinales (4,9 % ; n = 6) ont été les classes d'EI les plus fréquemment rapportés. Les EI graves rapportés par plus d'un patient ont été thrombocytopénie (n = 6), épistaxis (n = 3), hémorragie gastro-intestinale (n = 2), septicémie (n = 2) et transaminases augmentés (n = 2).

Près de 14 % des patients (n = 17) ont arrêté l'étude en raison d'un évènement indésirable. Les motifs les plus fréquents ont été une diarrhée (n = 5), une augmentation des enzymes hépatiques (n = 4) et une neutropénie (n = 2).

Deux EI (sepsis et pneumonie) ont entraîné un décès :

- Une femme de 55 ans en échec de plusieurs traitements du PTI, y compris la splénectomie, et qui a développé une gastro-entérite suivie d'une pneumonie à streptocoques au jour 39 de l'étude (jour 124 du traitement par fostamatinib). Le fostamatinib a été arrêté et une antibiothérapie intensive avait été commencée. La patiente est décédée des suites du sepsis (EI grave). Un lien de causalité avec fostamatinib a été jugé peu probable par l'investigateur et possible par le laboratoire.
- Un homme de 69 ans qui a développé une pneumonie lobaire au jour 294 de l'étude (jour 469 du traitement par fostamatinib). Le fostamatinib a été arrêté et le patient est décédé le jour même des suites de pneumonie (EI grave). Un lien de causalité avec fostamatinib a été jugé peu probable par l'investigateur et le laboratoire.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion de Risques (PGR)

TAVLESSE (fostamatinib) fait l'objet d'un PGR (version 1.2 du 25 octobre 2019) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Diarrhées- Hypertension- Hépatotoxicité- Neutropénie- Infections
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation hors AMM en pédiatrie (effet du fostamatinib sur la formation et la réparation osseuse au cours du développement)- Utilisation chez les patients atteints d'ostéoporose, les patients souffrant de fractures ou les jeunes adultes pour lesquels la fusion épiphysaire n'a pas encore eu lieu (effet du fostamatinib sur la formation et la réparation osseuse au cours du développement)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Sécurité à long terme

7.3.3 Données issues du RCP

7.3.3.1 Effets indésirables

« Résumé du profil de sécurité »

Dans les études sur la TPI contrôlées contre placebo, les effets indésirables graves comprenaient neutropénie fébrile, diarrhée, pneumonie et crise hypertensive, chacun étant survenu chez 1 % des patients recevant du fostamatinib. En outre, les effets indésirables sévères observés chez les patients recevant du fostamatinib comprenaient dyspnée et hypertension (2 % dans les deux cas) et neutropénie, arthralgie, douleur thoracique, diarrhée, vertiges, néphrolithiase, douleur aux extrémités, douleur dentaire, syncope et hypoxie (1 % chacun).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés sur la base des essais cliniques contrôlés contre placebo et organisés par classe de systèmes d'organes (CSO) principale pour chaque terme privilégié de MedDRA. Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence au sein de chaque CSO et présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

CSO de MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Effets indésirables peu fréquents	Pneumonie
	Effets indésirables fréquents	Infection des voies aériennes supérieures, infection de l'appareil respiratoire, bronchite, infection des voies aériennes inférieures, infection virale des voies aériennes supérieures
Affections hématologiques et du système lymphatique	Effets indésirables fréquents	Neutropénie, neutropénie fébrile
Affections du système nerveux	Effets indésirables très fréquents	Étourdissements
	Effets indésirables fréquents	Dysgueusie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension

	Effets indésirables peu fréquents	Crise hypertensive
Affections gastro-intestinales	Effets indésirables très fréquents	Diarrhée, nausées, selles fréquentes
	Effets indésirables fréquents	Douleur abdominale haute, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Effets indésirables fréquents	Rash, rash érythémateux, rash maculeux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Effets indésirables fréquents	Douleur thoracique, fatigue, syndrome grippal
Investigations	Effets indésirables très fréquents	Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, pression artérielle augmentée, pression diastolique anormale, pression diastolique augmentée, pression systolique augmentée, enzyme hépatique augmentée, test hépatique anormal
	Effets indésirables fréquents	Neutrophiles diminués

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables associés au fostamatinib les plus couramment rapportés étaient l'hypertension, les anomalies des tests de la fonction hépatique, la diarrhée, la neutropénie et les infections.

Hypertension

Les augmentations de la tension artérielle étaient fonction de la dose dans les études initiales du fostamatinib chez des sujets sains (voir rubrique 4.4 du RCP). Les épisodes d'hypertension étaient réversibles dans les jours suivant l'interruption du traitement chez ces sujets.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables d'hypertension ont été signalés chez 27,5 % des patients recevant du fostamatinib et 12,5 % des patients recevant un placebo dans les études contrôlées contre placebo. Les effets indésirables d'hypertension étaient généralement d'intensité légère ou modérée, dont deux patients recevant du fostamatinib et un sujet recevant un placebo ont présenté un épisode d'hypertension sévère. Les crises hypertensives ont été signalées au titre des effets indésirables graves et sont survenues chez un patient (1 % des patients) recevant du fostamatinib. Une modification de la dose (réduction ou interruption) a été requise chez quatre patients recevant du fostamatinib et aucun patient sous placebo. Le médicament à l'étude a été retiré en raison d'un effet indésirable d'hypertension chez un patient sous placebo et aucun patient recevant du fostamatinib.

Environ 20 % des patients recevant du fostamatinib ont nécessité au moins une intervention pour des événements d'hypertension : augmentation du traitement antihypertenseur et/ou instauration d'un nouveau traitement antihypertenseur.

Anomalies des tests de la fonction hépatique et risque d'hépatotoxicité

Des augmentations légères à modérées des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) ont été observées chez des sujets traités par fostamatinib dans les études de phase 1 chez des volontaires sains, plus fréquemment aux doses les plus élevées de l'étude (250 mg par voie orale deux fois par jour). Ces changements étaient légers et tous étaient réversibles (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables liés à une élévation de la transaminase (ALAT augmentée et ASAT augmentée) ont été signalés respectivement chez 11 % et 9 % des patients recevant du fostamatinib. Toutes les élévations de la transaminase étaient légères ou modérées en termes de sévérité et une modification de la dose (réduction de la dose ou interruption du traitement) a été requise chez huit patients. Un patient a arrêté la prise de fostamatinib en raison d'une élévation de la transaminase (ALAT augmentée) ; cet événement a été résolu après l'arrêt du traitement.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, les analyses en laboratoire présentaient des taux maximums d'ALAT/ASAT supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la

normale (LSN) chez 9 % des patients recevant du fostamatinib et aucun patient recevant un placebo. Les taux maximums d'ALAT et/ou d'ASAT étaient supérieurs à 10 fois la LSN chez un patient recevant du fostamatinib. Les transaminases augmentées sont revenues aux taux initiaux dans un délai de 2 à 4 semaines après la modification de la posologie. Le délai médian (intervalle) jusqu'à l'apparition de taux de transaminase augmentés était de 58 jours (43 à 127 jours) et la durée médiane (intervalle) de chaque événement était de 14,5 jours (6 à 28 jours).

Diarrhée

Les troubles gastro-intestinaux, en particulier les événements de diarrhée non infectieuse, figuraient parmi les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients traités par fostamatinib tout au long du programme de développement clinique. Les événements de diarrhée non infectieuse sont certainement associés au traitement par fostamatinib (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, la diarrhée non infectieuse était le trouble gastro-intestinal le plus couramment signalé, survenant chez 31 % des sujets recevant du fostamatinib. Les événements de diarrhée non infectieuse étaient le plus souvent d'intensité légère à modérée. La majorité des sujets présentant une diarrhée modérée ont reçu des antidiarrhéiques (loperamide) afin d'atténuer leurs symptômes. Une diarrhée sévère a été signalée chez 1 % des patients recevant du fostamatinib pendant la période contrôlée contre placebo. Une modification de la dose (interruption ou réduction) a été signalée chez environ 5 % des sujets recevant du fostamatinib ; toutefois, la prise du médicament à l'étude a été interrompue en raison d'événements indésirables de diarrhée chez un seul sujet recevant du fostamatinib pendant la période contrôlée contre placebo.

Environ 25 % des patients recevant du fostamatinib ont présenté une diarrhée non infectieuse au cours des 12 premières semaines de traitement pendant la période contrôlée contre placebo. Parmi les patients recevant du fostamatinib qui ont présenté une diarrhée modérée ou sévère, le délai médian jusqu'à la première occurrence de diarrhée modérée ou sévère a été de 57 jours et la durée médiane des symptômes a été d'environ 15 jours.

Neutropénie

Dans l'étude initiale de phase 1 chez l'humain, il a été observé qu'à des doses de fostamatinib plus élevées (jusqu'à 300 mg deux fois par jour), le composant biologiquement actif du fostamatinib avait entraîné une réduction significative des neutrophiles, laquelle s'est rapidement résorbée après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). La rapidité du retour à la normale suggère un effet sur le compartiment plutôt qu'un effet sur les progéniteurs. Cette incidence sur les neutrophiles a été observée dans tous les programmes cliniques.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables liés à une neutropénie ont été signalés chez 7 % des patients du groupe recevant du fostamatinib et aucun patient du groupe sous placebo. La plupart des effets indésirables de neutropénie n'étaient pas associés à une infection et étaient d'une sévérité légère ou modérée. Une neutropénie sévère a été signalée chez deux patients ; dans l'un de ces deux cas, il s'agissait d'un effet indésirable grave de neutropénie fébrile qui a été attribué à une infection inconnue. Trois patients ont nécessité une adaptation de la posologie selon le protocole en raison d'une neutropénie et la prise du médicament à l'étude a été arrêtée en raison d'une neutropénie chez un patient. Tous les cas d'effets indésirables de neutropénie, sauf un, se sont résorbés avant la fin de l'étude.

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, deux patients recevant du fostamatinib et aucun patient sous placebo ont vu leur nombre de neutrophiles décroître jusqu'à l'intervalle $\geq 0,5$ et $< 1,0 \times 10^9/L$. Sept patients recevant du fostamatinib et un patient sous placebo ont vu leur nombre de neutrophiles décroître jusqu'à l'intervalle $\geq 1,0$ et $< 1,5 \times 10^9/L$. Aucun patient n'a vu son nombre de neutrophiles décroître en dessous de $0,5 \times 10^9/L$.

Infections

Dans la population atteinte de TPI contrôlée contre placebo, des effets indésirables de la catégorie des infections ont été signalés chez 30 % des patients recevant du fostamatinib et 20 % des patients recevant un placebo (voir rubrique 4.4). Les infections associées à l'appareil respiratoire représentaient 60 % des événements indésirables dans le groupe recevant du fostamatinib et 40

% dans le groupe sous placebo. Aucune infection opportuniste systémique n'a été signalée dans le programme de traitement par fostamatinib. Les effets indésirables graves d'infections étaient rares. Les événements d'infection grave ont inclus une pneumonie et un syndrome grippal (1 patient de chaque dans le groupe recevant du fostamatinib) et un sepsis (1 patient dans le groupe sous placebo). Un patient du groupe sous fostamatinib a cessé la prise du médicament à l'étude en raison d'une infection (pneumonie). La neutropénie a rarement été associée à une infection.

Personnes âgées

Sur le nombre total de patients participant aux études cliniques du fostamatinib, 16,4 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis que 2,4 % étaient âgés de 75 ans et plus. En général, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les personnes âgées.

Parmi les patients âgés de 65 ans et plus, 6 patients (21 %) ont subi des événements indésirables graves et 5 (18 %) ont subi des événements indésirables conduisant au retrait du traitement, tandis que chez les patients âgés de moins de 65 ans, ces chiffres étaient respectivement de 7 patients (9 %) et 5 patients (7 %). Chez les patients âgés de 65 ans et plus qui ont reçu du fostamatinib, 11 patients (39 %) ont présenté une hypertension contre 2 patients (18 %) recevant un placebo, tandis que chez les patients âgés de moins de 65 ans, ces chiffres étaient de 17 patients (23 %) contre 4 patients (11 %) sous placebo.

[...] »

7.3.3.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En plus de mises en garde concernant les principaux effets indésirables d'intérêt détaillés ci-dessus (hypertension, anomalies des tests de la fonction hépatique et risque d'hépatotoxicité, diarrhée, neutropénie, infections), le RCP mentionne également une mise en garde relative aux effets potentiels du fostamatinib sur le remodelage osseux :

« Remodelage osseux

Il a été démontré *in vitro* que le fostamatinib ciblait non seulement la SYK mais également d'autres tyrosine kinases qui participent au métabolisme osseux (tels que VEGFR, RET), de ce fait l'éventuelle présence d'effets secondaires sur le remodelage osseux ou la formation osseuse reste indéterminée, en particulier chez les patients atteints d'ostéoporose, les patients présentant des fractures ou les jeunes adultes chez lesquels la soudure épiphysaire n'est pas encore survenue. Ces patients doivent être suivis de plus près. Le médecin doit évaluer en profondeur le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement durant la guérison d'une fracture osseuse. »

07.4 Résumé & discussion

La présente évaluation concerne la 1^{ère} demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité TAVLESSE (fostamatinib)

Il convient de souligner que l'indication validée par l'AMM pour TAVLESSE est le traitement de la thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements, la rubrique 5.1 du RCP définissant la **population de patients réfractaires comme le sous-groupe de patients ayant reçu trois ou plus de trois thérapies TPI antérieures (sans préciser lesquelles) et que le laboratoire sollicite la prise en charge uniquement chez les patients adultes réfractaires à au moins un traitement de 2^{ème} ligne.**

Les données disponibles reposent essentiellement sur les résultats de deux études de phase III de méthodologie identique, randomisées, contrôlées versus placebo, menées en double aveugle (FIT-1 et FIT-2). L'analyse intermédiaire de l'étude de suivi en ouvert de tolérance FIT-3 ont également été déposés.

Au cours des deux études de phase III, un total de 150 patients adultes, splénectomisés ou non, ont été randomisés (ratio 2:1) pour recevoir par voie orale le fostamatinib (n = 101) ou le placebo (n = 49) pour une durée de 24 semaines. La grande majorité des patients (plus de 93 %) était atteinte de PTI chronique, les autres d'une forme persistante.

Parmi les principaux critères d'inclusion figuraient un PTI diagnostiqué depuis au moins 3 mois, un taux de plaquettes moyen < 30 000/ μ L au cours des 3 derniers mois et être réfractaire à au moins un traitement spécifique du PTI.

Les populations des études FIT-1 et FIT-2 n'étaient pas totalement superposables, notamment en termes d'âge moyen (patients plus jeunes dans FIT-2), d'antécédent de splénectomie (moins fréquente dans FIT-2) et d'antécédents de traitements du PTI. A noter que les pays d'inclusion différaient en partie selon l'étude.

Dans l'étude FIT-1, les patients étaient âgés en moyenne de 56,0 ans et avaient des signes de PTI depuis en moyenne 11,8 ans. **Près de 40% des patients des deux groupes étaient déjà splénectomisés. L'ensemble des patients avait été précédemment traités par au moins un traitement spécifique du PTI, conformément aux critères d'inclusion : 93,4 % avaient déjà reçu un traitement par corticoïdes, 65,8 % des immunoglobulines humaines polyvalentes IV ou anti-D IV, 48,7 % par rituximab et 53,9 % par un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et/ou eltrombopag). Le nombre médian de traitements uniques antérieurs à l'inclusion (hors splénectomie) était de 3 dans le groupe fostamatinib versus 5 dans le groupe placebo.**

Dans l'étude FIT-2, l'âge moyen était de 49,2 ans et l'ancienneté des signes de PTI de 11,7 ans en moyenne. **La proportion de patients splénectomisés était de 37,5% dans le groupe placebo et de 28,0% dans le groupe fostamatinib. Environ 95% des patients avaient déjà reçu un traitement par corticoïdes, 39,2 % par immunoglobulines humaines polyvalentes IV ou anti-D IV, 14,9 % par rituximab et 40,5 % par un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine. Le nombre médian de traitements uniques antérieurs spécifiques du PTI (hors splénectomie) était de 3 dans les deux groupes de traitement.**

Certains traitements du PTI, déjà en place et stables avant inclusion, pouvaient être continués sans modification concomitamment au traitement de l'étude. Le recours au traitement de secours par immunoglobulines ou corticoïdes était également autorisé si nécessaire, mais les patients y ayant recours avant la semaine 10 étaient considérés comme non répondeurs.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude FIT-1, la supériorité de TAVLESSE (fostamatinib) par rapport au placebo a été démontrée sur la réponse plaquettaire stable à 24 semaines (critère de jugement principal), observée chez 17,6 % des patients du groupe fostamatinib et aucun du groupe placebo, soit une différence absolue de 17,6 % entre les groupes (IC_{95%} [7,2 ; 28,1] ; p = 0,0261).

A noter que le protocole recommandait l'abandon du traitement au bout de 12 semaines si l'efficacité sur la numération plaquettaire était jugée insuffisante.

Dans l'étude FIT-2, de méthode identique à FIT-1, il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes sur ce même critère de jugement principal (18% versus 4,2% ; différence absolue de 13,8% [0,5 ; 27,1], NS).

Le protocole initial des 2 études prévoyait une analyse hiérarchisée des critères secondaires, finalement non mise en œuvre. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée sur les résultats portant sur les critères cliniques, à savoir l'évaluation des symptômes de saignements à partir du score hémorragiques IBLS et du score hémorragique de l'OMS.

Aucune conclusion robuste ne peut être tirée de la qualité de vie des patients, celle-ci ayant été analysée dans les études FIT-1, FIT-2 et FIT-3 par des analyses descriptives à visée exploratoire (scores moyens et variation par rapport à l'inclusion), à partir de l'échelle générique SF-36¹⁷.

► Tolérance

Sur l'ensemble des études cliniques de phase III (FIT-1, FIT-2 et étude de suivi FIT-3), l'exposition médiane au fostamatinib était de 204 jours (soit environ 6,7 mois) avec un maximum de 1257 jours (soit environ 41,3 mois).

Au cours de la phase en double aveugle des études FIT-1 et FIT-2, 83,3 % des patients des groupes fostamatinib et 75 % des groupes placebo ont rapporté au moins un EI. Dans les groupes fostamatinib, les EI plus fréquents pendant la phase en double aveugle ont été diarrhée, hypertension, nausée et épistaxis. Un EI a conduit à l'arrêt de l'étude chez 9,8 % des patients sous fostamatinib et 8,3 % des patients sous placebo, à une interruption du traitement chez respectivement 17,6 % et 10,4 % des patients et à une réduction de dose chez respectivement 8,8 % et 2,1 % des patients.

La proportion d'EIG est apparue globalement plus faible dans le groupe fostamatinib (12,7 %) que dans le groupe placebo (20,8 %) (FIT-1 : 15,7 % vs 20 % et FIT-2 : 9,8 % vs 26,1 %), et aucun EI n'est survenu chez plus d'un patient dans les groupes fostamatinib à l'exception d'EIG à type de saignement (4,9 % dans les groupes fostamatinib versus 10,4 % dans les groupes placebo). Quatre décès ont été rapportés dont 3 sous fostamatinib (1 dans l'étude FIT-2 considéré par l'investigateur comme probablement non lié au traitement et possiblement par le laboratoire, et 2 dans l'étude de suivi FIT-3 dont le lien de causalité avec le fostamatinib a été jugé peu probable par l'investigateur et le laboratoire).

Le profil de tolérance est apparu similaire au cours de l'étude de suivi en ouvert portant sur 123 patients.

Les risques importants identifiés dans le PGR sont diarrhée, hypertension, hépatotoxicité, neutropénie et infections, tous plus fréquents sous fostamatinib que sous placebo au cours de FIT-1 et FIT-2 :

- affections gastro-intestinales : 41,2 % versus 10 %, et notamment des diarrhées non infectieuses pour 31 % des patients recevant du fostamatinib),
- hypertension : 27,5 % versus 12,5 %,
- anomalies des tests de la fonction hépatique : 15,7 % versus 2,5 % (l'EPAR mentionne que l'augmentation des transaminases est un risque associé à l'utilisation d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase),
- neutropénies : 7 % versus 0 %,
- infections : 30 % versus 20 %.

En cas d'hypertension, de diarrhée, d'hépatotoxicité, et de neutropénie, le RCP recommande des adaptations de posologiques voire des interruptions ou abandons de traitement selon leurs gravité (cf. rubrique 03. Posologie de l'avis).

Le PGR mentionne par ailleurs comme risque potentiel important l'utilisation du fostamatinib chez les patients atteints d'ostéoporose, ceux présentant des fractures ou les jeunes adultes chez lesquels la soudure épiphysaire n'est pas encore survenue. Ce risque, lié à l'effet du fostamatinib sur la formation et la réparation osseuse au cours du développement, fait l'objet d'une mise en garde du RCP : « Il été montré que le fostamatinib ciblait non seulement la SYK mais également d'autres tyrosine kinases qui participent au métabolisme osseux (tels que VEGFR, RET), de ce fait l'éventuelle présence d'effets secondaires sur le remodelage osseux ou la formation osseuse reste indéterminée ». Le RCP préconise que ces patients soient suivis de plus près, et que le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement durant la guérison d'une fracture osseuse soit évalué en profondeur par le médecin.

► Discussion

Il existe des incertitudes principalement liées :

- à l'absence de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents : aucune donnée comparative, directe ou indirecte, n'a été versée par le laboratoire. Le choix du placebo comme comparateur dans les études cliniques reste discutable, bien que les stratégies thérapeutiques soient multiples. On peut regretter que ces études n'aient pas été conduites en comparaison aux meilleures options de traitement disponibles, incluant les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine.
- à la supériorité du fostamatinib en comparaison au placebo : seule une des deux études de phase III a démontré la supériorité du fostamatinib versus placebo sur le critère principal prédéfini.

- la quantité d'effet observée en termes de réponse plaquettaire stable à 24 semaines. Celle-ci est apparue faible, de l'ordre de 18% dans les deux études cliniques, et sans que l'on puisse totalement exclure qu'elle soit surestimée. En effet, les intervalles de confiance sont larges et la borne inférieure proche de zéro, ce qui peut s'expliquer par les faibles effectifs de l'étude, dans un contexte où l'efficacité attendue était de 40%, estimée sur la base d'une étude portant sur 16 patients également réfractaires à plusieurs thérapies du PTI¹⁸. De plus, les traitements du PTI reçus concomitamment à ceux de l'étude par certains patients pourraient avoir eu un impact sur l'efficacité observée, non évaluable à partir des données disponibles. A noter par ailleurs que selon l'EMA (analyse post-hoc) le taux de réponse stable au fostamatinib serait plutôt de 15,6% et non de 17,6% dans FIT-1 en raison d'un patient considéré à tort comme répondeur, mais toujours supérieur au placebo.
- l'hétérogénéité de la population incluse en termes de nombre et de type de traitements du PTI antérieurs et le fait qu'il ne s'agissait pas d'une population de dernier recours « ayant épuisé toutes les options thérapeutiques » dans la mesure où environ 50% des patients n'avaient pas reçu d'agonistes R-TPO, près de 70% n'avaient pas reçu le rituximab et plus de 60% n'étaient pas splénectomisés.
- au profil de tolérance à long terme, notamment aux risques potentiels liés à l'effet du fostamatinib sur le métabolisme osseux, compte tenu de la faible durée de suivi à fortiori pour un traitement qui pourrait être utilisé au long cours. L'EMA a donc imposé au laboratoire la mise en place d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) afin de documenter la tolérance à long terme en conditions réelles chez les patients adultes ayant reçu, ou non candidats, à au moins trois autres traitements du PTI.
- la durée optimale de traitement : au regard des données disponibles, il n'est pas possible de conclure sur la durée optimale de traitement ni sur les modalités d'arrêt en cas de réponse.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance démontrant une efficacité versus placebo dans une population hétérogène, et bien qu'on ne dispose pas de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques ni de comparaison aux alternatives disponibles, il est attendu un impact supplémentaire du fostamatinib sur la morbidité. L'impact sur l'amélioration des symptômes hémorragiques, la mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, TAVLESSE (fostamatinib) apporte une réponse très partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

A l'initiative du laboratoire :

- l'étude d'extension C-935788-049 présentée dans ce dossier est en cours.
- une étude de phase III (R788 versus placebo) est en cours de recrutement au Japon (NCT04132050).

A la demande de l'EMA :

- une étude de sécurité post-autorisation (PASS) a été imposée dans le but de collecter des informations sur la tolérance à long terme du fostamatinib en pratique clinique, chez les patients adultes ayant reçu ou non éligibles à au moins trois autres traitements.

7.5.2 Dans d'autres indications

Une étude de phase III (NCT04132050) multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo menée par le laboratoire est en cours de recrutement pour évaluer l'efficacité et la tolérance du fostamatinib chez les patients présentant une anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chauds. La fin de l'étude est prévue pour septembre 2021.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En France, la prise en charge du PTI s'appuie essentiellement sur le PNDS mis à jour en 2017⁵, antérieur à la mise à disposition du fostamatinib.

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

En l'absence de signes cliniques ou hématologiques de sévérité du PTI et de retentissement sur la qualité de vie (asthénie, retentissement scolaire...), l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/IgIV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés.

En cas de PTI chronique d'évolution supérieure à 12 mois, plusieurs médicaments de deuxième ligne peuvent être proposés chez l'adulte ; peu de ces traitements ont été évalués dans des études contrôlées randomisées. Seuls les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim, eltrombopag) et l'azathioprine ont une indication dans le PTI validée par une AMM. Le rituximab dispose d'une RTU dans cette indication. La splénectomie fait également partie des options thérapeutiques de 2^{ème} ligne en cas de PTI évoluant depuis au moins 12 mois. Malgré les risques accrus d'infections graves et de thromboses veineuses et/ou artérielles chez l'adulte, la splénectomie est le seul traitement dont le caractère curatif est actuellement établi. Sa place dans la séquence hiérarchique des traitements de deuxième ligne n'est pas consensuelle et peut intervenir avant ou après rituximab et/ou agonistes du R-TPO.

En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit rester personnalisé et discuté au cas par cas.

Conformément aux derniers avis de la Commission relatifs aux agonistes R-TPO ²³ (eltrombopag et romiplostim), une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré (selon avis d'expert). En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces médicaments, ils pourront être envisagés dans la prise en charge du PTI chronique réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab ou splénectomie) ou en alternative à ces traitements lorsqu'ils ne sont pas jugés appropriés.

Place de TAVLESSE (fostamatinib) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données et prenant en compte le besoin médical identifié, la Commission considère que l'utilisation de TAVLESSE (fostamatinib) peut être envisagée uniquement comme traitement de dernier recours du PTI chronique multiréfractaire résistant aux traitements de 2^{ème} ligne (qui selon le PNDS de 2017 incluent la splénectomie, les ARTPO [switch inclus] et le rituximab). Chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux, TAVLESSE peut être une option thérapeutique lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.

La Commission rappelle que la prescription de ce médicament est hospitalière et réservée à certains médecins spécialistes (PRS). De plus, le renouvellement de la prescription est limité à certains professionnels de santé.

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après

²³ Avis de la Commission de la Transparence du 5 février 2020 REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg (modifications de RCP). Site HAS.

proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La thrombocytopénie immunitaire est caractérisée par une thrombopénie associée généralement à un syndrome hémorragique, limité habituellement à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux (épistaxis, bulles hémorragiques dans la bouche, ménorragies). Le passage à la chronicité (évolution de plus de 12 mois) est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant mais des rémissions spontanées restent possibles après plusieurs années d'évolution. Dans de très rares cas de thrombopénie très sévère ($10 \times 10^9/l$), des saignements viscéraux peuvent survenir. Cette maladie peut affecter de façon importante la qualité de vie. Le pronostic est sévère dans les formes chroniques (diagnostiquées depuis plus de 12 mois) et multiréfractaires.

► Par son mode d'action suspensif, le fostamatinib peut être considéré comme un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du fostamatinib est faible compte tenu :

- de son efficacité évaluée uniquement versus placebo, apparue faible en termes de réponse plaquettaire stable à court terme, avec une supériorité démontrée dans une seule des deux études de phase III, et sans impact démontré sur les scores hémorragiques,
- du profil de tolérance à court terme, marqué par la diarrhée, effet indésirable susceptible d'impacter la qualité de vie des patients, et l'hypertension, et des incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment sur ses effets potentiels sur le remodelage osseux, à fortiori en cas d'utilisation au long cours.

► Chez les adultes atteints de PTI chronique et réfractaires aux autres traitements, il existe peu d'alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 de l'avis).

► L'utilisation de TAVLESSE (fostamatinib) peut être envisagée uniquement comme traitement de dernier recours du PTI chronique multiréfractaire résistant aux traitements de 2^{ème} ligne. Chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux, TAVLESSE peut être une option thérapeutique lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence. (cf. rubrique 08).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique immunologique chronique,
- de sa prévalence chez l'adulte,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients multi-réfractaires,
- de la réponse très partielle au besoin partiellement couvert identifié, compte tenu de l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité des patients avec PTI chronique multiréfractaires,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et sur la qualité de vie,

TAVLESSE (fostamatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAVLESSE (fostamatinib) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- l'efficacité du fostamatinib, apparue supérieure au placebo en termes de réponse plaquettaire dans l'une des deux études de phase III avec une différence absolue de 17,6 % entre les groupes (IC_{95%} [7,2 ; 28,1] ; p = 0,0261),
- le besoin médical identifié chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements,

mais considérant :

- la quantité d'effet faible versus placebo, sans impact démontré sur les scores hémorragiques,
- l'absence de comparaison aux autres thérapies disponibles,
- le profil de tolérance à court terme, marqué notamment par la diarrhée et l'hypertension, et les incertitudes sur sa tolérance à long terme, notamment sur ses effets potentiels sur le remodelage osseux,

la Commission considère que TAVLESSE (fostamatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

09.3 Population cible

La population cible de TAVLESSE (fostamatinib) correspond aux patients adultes ayant un purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique réfractaires aux autres traitements.

Dans l'avis du 22 février 2017²⁴, la population cible de NPLATE (romiplostim) avait été estimée dans l'indication globale de l'AMM²⁵ notamment à partir des hypothèses suivantes :

- la prévalence moyenne du PTI en France est estimée²⁶ à environ 25 patients pour 100 000 habitants en Europe,
- un passage à la chronicité chez 70% de ces patients,
- 80% des patients ayant un PTI chronique seraient traités,
- Une proportion de patients réfractaires au rituximab approchée par le taux de 60% d'absence de réponse à long terme observé dans le registre français du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, à Henri Mondor²⁷ (255 patients traités par rituximab entre 2010 et 2012 avec un suivi prospectif médian de 24 mois).

²⁴ Avis de la Commission de la Transparence NPLATE du 22 février 2017.

²⁵ NPLATE est indiqué chez l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

²⁶ Les Cahiers d'Orphanet série maladies rares. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Numéro 2. Janvier 2020. Disponible sur <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs>.

²⁷ Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia : results from a prospective registry including 248 patients Blood, 2014, 22 : 3228-36.

En appliquant ces estimations à la population française²⁸, environ 7170 adultes seraient aujourd'hui traités pour un PTI chronique en France dont 4 300 adultes résistants au rituximab.

Aucune étude épidémiologique française permettant d'approcher la prévalence des patients résistants également aux autres traitements de 2^{ème} ligne incluant à la fois les deux agonistes du R-TPO (romiplostim et eltrombopag) et la splénectomie, n'a été retrouvée. Néanmoins, ces cas de PTI multiréfractaires seraient rares⁵.

D'après avis d'expert, la population cible prévalente de TAVLESSE (fostamatinib) serait de l'ordre de 300 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données

Considérant les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance, la Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un registre exhaustif dans le PTI en France, incluant l'ensemble des patients traités par fostamatinib, dont l'objectif sera de décrire :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier les caractéristiques de la maladie et les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients sous traitement en termes d'efficacité (dont les symptômes hémorragiques) et de tolérance (dont les risques importants identifiés au cours des études cliniques tels que les affections gastro-intestinales et l'hypertension, et les effets potentiels sur le remodelage osseux).
- la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

► Demandes inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des spécificités de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission préconise que les décisions d'instauration et d'arrêt de traitement par fostamatinib soient prises après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence dans la prise en charge du PTI. Un suivi régulier des patients au sein de l'un de ces centres est indispensable pour s'assurer de l'efficacité du traitement et surveiller sa tolérance.

²⁸ Selon les données INSEE, au 1^{er} janvier 2020 environ 51 100 000 personnes avaient un âge révolu de 18 ans.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 octobre 2020 Date d'adoption : 4 novembre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Partie prenante : non Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>TAVLESSE 100 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 078 0 2) <u>TAVLESSE 150 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 078 1 9)
Demandeur	GRIFOLS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	9 janvier 2020 (procédure centralisée) Plan de gestion des Risques (PGR) européen, imposant notamment la mise en place d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) de tolérance.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	B02BX09

Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte selon le PNDS 2017

