



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 SEPTEMBRE 2021

avatrombopag
DOPTELET 20 mg, comprimés pellicules

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement de la thrombopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En France, la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI) (ou thrombopénie immunitaire primaire) s'appuie essentiellement sur le PNDS mis à jour en 2017.

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 (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.

A noter que postérieurement à l'élaboration du PNDS de 2017, un nouveau médicament, le fostamatinib (TAVLESSE), a obtenu une AMM dans le PTI chronique de l'adulte « réfractaire aux autres traitements ». La Commission a rendu un avis favorable à sa prise en charge et considéré, sur la base des données disponibles, que le fostamatinib était :

- un 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),
- une option thérapeutique chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.

Cette spécialité n'est pas disponible à ce jour.

Place du médicament

Considérant les limites des études cliniques ayant évalué DOPTELET (avatrombopag) dans le PTI chronique réfractaire, et notamment :

- l'absence de comparaison directe aux autres thérapies disponibles alors que celles-ci étaient réalisables, dans un contexte où l'on dispose déjà de deux autres spécialités appartenant à la même classe thérapeutique des AR-TPO,
- la grande hétérogénéité de la population incluse dans l'étude versus placebo en termes de traitements antérieurs du PTI, qui ne permet pas de disposer de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques (seulement respectivement 35%, 19% et 37% des patients avaient eu un traitement préalable par splénectomie, rituximab ou ARTPO), ni d'identifier une sous-population de patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement par avatrombopag,
- la démonstration de son efficacité en comparaison au placebo uniquement en termes de réponse biologique, sur des critères dont la pertinence est discutable (nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours, et réponse plaquettaire à J8), et les incertitudes sur la quantité d'effet observée compte tenu des très nombreuses déviations majeures au protocole survenues au cours de l'étude,
- l'absence d'impact démontré sur la survenue des hémorragies ou la qualité de vie,

la Commission considère que DOPTELET (avatrombopag) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombocytopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement de la thrombopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobulines, par exemple) »
SMR	INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet.
ISP	DOPTELET (avatrombopag) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les limites des études cliniques ayant évalué DOPTELET (avatrombopag) dans le PTI chronique réfractaire, et notamment : - l'absence de comparaison directe aux autres thérapies disponibles alors que celles-ci étaient réalisables, dans un contexte où l'on dispose déjà de deux autres spécialités appartenant à la même classe thérapeutique des AR-TPO, - la grande hétérogénéité de la population incluse dans l'étude versus placebo en termes de traitements antérieurs du PTI, qui ne permet pas de disposer de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques (seulement respectivement 35%, 19% et 37% des patients avaient eu un traitement préalable par splénectomie, rituximab ou ARTPO), ni d'identifier une sous-population de patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement par avatrombopag, - la démonstration de son efficacité en comparaison au placebo uniquement en termes de réponse biologique, sur des critères dont la pertinence est discutable (nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours, et réponse plaquettaire à J8), et les incertitudes sur la quantité d'effet observée compte tenu des très nombreuses déviations majeures au protocole survenues au cours de l'étude, - l'absence d'impact démontré sur la survenue des hémorragies ou la qualité de vie, la Commission considère que DOPTELET (avatrombopag) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombocytopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.
Population cible	Sans objet.

Il s'agit de la demande d'inscription de **DOPTELET (avatrombopag) 20 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 la nouvelle indication « traitement de la thrombocytopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobulines, par exemple) ».

Cette AMM a été octroyée par la Commission Européenne le 18 janvier 2021 et s'appuie notamment sur des études cliniques de phase III réalisées entre 2012 et 2013.

Pour le rappel de la stratégie de prise en charge actuelle de la thrombopénie immunitaire primaire (ou purpura thrombopénique immunologique, PTI) , cf. annexe.

L'avatrombopag est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) à petite molécule, actif par voie orale, qui vise à augmenter la production de plaquettes en stimulant la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes précurseurs de la moelle osseuse. Il ne concurrence pas la TPO en termes de liaison aux récepteurs de la TPO et exerce un effet additif à celui de la TPO sur la production de plaquettes.

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), l'immunosuppresseur azathioprine et l'inhibiteur de tyrosine kinase TAVLESSE (fostamatinib) ont une AMM et ont été évalués par la Commission dans le PTI¹ (le fostamatinib n'est pas commercialisé à ce jour). Le rituximab dispose par ailleurs depuis mars 2019 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement du PTI.

Il s'agit donc du 3^{ème} agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO) autorisé dans le PTI chronique de l'adulte, en notant que DOPTELET (avatrombopag) n'a pas d'AMM en pédiatrie contrairement à l'eltrombopag et au romiplostim. Son mécanisme d'action est similaire à celui de l'eltrombopag et ne concurrence pas la TPO endogène. Il s'administre par voie orale, à la dose initiale d'un comprimé de 20 mg par jour au cours du repas, dose qui pourra être adaptée par paliers selon la réponse au traitement.

A noter que DOPTELET (avatrombopag) a obtenu une première AMM en 2019 dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée², indication qui a obtenu un avis défavorable de la Commission³ pour une prise en charge par la solidarité nationale.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 5 février 2020 REVOLADE (eltrombopag) (Modification des conditions d'inscription).

Avis de la commission de la Transparence du 22 février 2017 NPLATE (romiplostim) (Extension d'indication).

Avis de la commission de la Transparence du 7 octobre 2015 IMUREL (azathioprine) (Renouvellement d'inscription).

Avis de la commission de la Transparence TAVLESSE (fostamatinib) du 16 décembre 2020 (Inscription).

² indication relevant d'un traitement à court terme (5 jours) contrairement à l'indication faisant l'objet du présent avis.

³ Avis de la commission de la Transparence du 20 janvier 2021 DOPTELET (avatrombopag) (Inscription). Indication non remboursable (SMR insuffisant)

02 INDICATIONS

« DOPTelet est indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée³.

DOPTelet est indiqué dans le traitement de la thrombopénie immunitaire primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobulines, par exemple) ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies. DOPTelet doit être pris à heure fixe (le matin ou le soir, par exemple), pendant un repas, y compris lorsque la dose est prise moins d'une fois par jour.

[...]

Thrombopénie immunitaire chronique

Il convient d'utiliser la plus faible dose de DOPTelet permettant d'obtenir et de maintenir une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ qui est nécessaire pour réduire le risque d'hémorragie. Ne pas utiliser l'avatrombopag pour normaliser la numération plaquettaire. Dans les études cliniques, les numérations plaquettaires ont généralement augmenté dans la semaine qui a suivi l'instauration de l'avatrombopag et ont diminué 1 à 2 semaines après son arrêt.

Schéma posologique initial

La dose initiale recommandée de DOPTelet est de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour, pendant un repas.

Surveillance et adaptation posologique

Après l'instauration du traitement, il convient de mesurer la numération plaquettaire au moins une fois par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux stable $\geq 50 \times 10^9/L$ et $\leq 150 \times 10^9/L$. Une surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine durant les premières semaines du traitement chez les patients qui reçoivent de l'avatrombopag uniquement une ou deux fois par semaine. Une surveillance deux fois par semaine doit également être réalisée après les adaptations de la posologie effectuées au cours du traitement.

En raison du risque potentiel d'élévation de la numération plaquettaire au-delà de $400 \times 10^9/L$ durant les premières semaines du traitement, les signes et symptômes de thrombocytose devront être étroitement surveillés chez les patients. Dès lors que la numération plaquettaire est stable, elle devra être contrôlée au moins une fois par mois. Après l'arrêt de l'avatrombopag, la numération plaquettaire devra être mesurée une fois par semaine pendant au moins 4 semaines.

Les adaptations posologiques (voir le tableau 2 et le tableau 3) reposent sur la réponse de la numération plaquettaire. Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg (2 comprimés).

Tableau 2 : Adaptations posologiques de l'avatrombopag pour les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique

Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Adaptation posologique ou mesure à prendre
< 50 après au moins 2 semaines de traitement par l'avatrombopag	• Augmenter d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3. • Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire.
> 150 et ≤ 250	• Diminuer d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3.

	• Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire.
> 250	• Arrêter l'avatrombopag. • Augmenter la surveillance des plaquettes à deux fois par semaine. • Lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $100 \times 10^9/L$, diminuer d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3 et réinstaurer le traitement.
< 50 après 4 semaines d'avatrombopag à 40 mg une fois par jour	• Arrêter l'avatrombopag.
> 250 après 2 semaines d'avatrombopag à 20 mg une fois par semaine	• Arrêter l'avatrombopag.

Tableau 3 : Paliers de dose de l'avatrombopag pour l'adaptation de la posologie chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique

Dose [‡]	Palier de dose
40 mg une fois par jour	6
40 mg trois fois par semaine ET 20 mg les quatre autres jours de la semaine	5
20 mg une fois par jour*	4
20 mg trois fois par semaine	3
20 mg deux par semaine OU 40 mg une fois par semaine	2
20 mg une fois par semaine	1

* Schéma posologique initial pour tous les patients *hormis* ceux prenant des doubles inducteurs modérés ou puissants, ou des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul.

‡ Les patients prenant l'avatrombopag moins d'une fois par jour doivent prendre le médicament de manière identique d'une semaine sur l'autre.

Palier de dose 3 : Trois jours non consécutifs de la semaine ; par exemple, lundi, mercredi et vendredi.

Palier de dose 2 : Deux jours non consécutifs de la semaine ; par exemple, lundi et vendredi.

Palier de dose 1 : Le même jour chaque semaine ; par exemple, le lundi.

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose d'avatrombopag qu'ils ont oubliée dès qu'ils s'en rendent compte. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée et doivent prendre la dose suivante conformément à leur schéma posologique en cours.

L'avatrombopag peut être administré en plus d'autres médicaments contre la thrombopénie immunitaire primaire (TPI). La numération plaquettaire doit être surveillée lorsque l'avatrombopag est associé à d'autres médicaments pour le traitement de la TPI afin de s'assurer qu'elle reste dans l'intervalle recommandé et de déterminer si la dose de l'un ou l'autre des médicaments doit être réduite.

Arrêt du traitement

Il convient d'arrêter l'avatrombopag si la numération plaquettaire n'augmente pas à $\geq 50 \times 10^9/L$ après 4 semaines de traitement à la dose maximale de 40 mg une fois par jour. Il convient d'arrêter DOPTELET si la numération plaquettaire est supérieure à $250 \times 10^9/L$ après 2 semaines de traitement à 20 mg une fois par semaine.

Posologie recommandée en cas de prise concomitante de doubles inducteurs ou inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul, chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique

Les doses initiales recommandées d'avatrombopag chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique prenant des médicaments concomitants sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Dose initiale recommandée d'avatrombopag pour les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique en fonction des médicaments pris en concomitance

Médicaments concomitants	Dose initiale recommandée
Doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (fluconazole, par exemple)	20 mg (1 comprimé) trois fois par semaine
Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (rifampicine, enzalutamide, par exemple)	40 mg (2 comprimés) une fois par jour

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'avatrombopag n'étant pas excrété par voie rénale, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'avatrombopag n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh).

Les informations disponibles étant limitées, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh, score MELD > 24) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez ces patients. Le traitement par avatrombopag sera instauré chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques anticipés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Comorbidités

Les informations disponibles étant limitées voire inexistantes, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag n'ont pas été établies chez les patients adultes atteints de PTI chronique et d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC), ni chez les patients atteints d'une autre maladie connue de type lupus érythémateux disséminé, hépatite aiguë, hépatite chronique active, cirrhose, syndrome lymphoprolifératif, syndromes myéloprolifératifs, leucémie, myélodysplasie (SMD), affection maligne concomitante et maladie cardiovasculaire significative (par exemple, insuffisance cardiaque congestive de grade III/IV, fibrillation auriculaire, ou après un pontage coronarien ou une pose de stent).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Polymorphismes du CYP2C9 associés à une perte de fonction

L'exposition à l'avatrombopag peut être accrue chez les patients présentant des polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 associés à une perte de fonction. Les sujets sains (n = 2) porteurs homozygotes de ces mutations (métaboliseurs lents) ont présenté une exposition 2 fois plus élevée que les sujets porteurs du CYP2C9 de type sauvage.

Mode d'administration

DOPTELET est destiné à une administration par voie orale et les comprimés doivent être pris pendant le repas (voir rubrique 5.2). »

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

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

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 IgIV). 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 IgIV), 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 IgIV 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 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 ponctuelle et 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 IgIV.

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.

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.

A noter qu'un nouveau médicament de la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) (TAVLESSE, fostamatinib) a obtenu une AMM dans le PTI chronique de l'adulte « réfractaire aux autres traitements » postérieurement à l'élaboration du PNDS de 2017. Ce traitement a obtenu un avis favorable de la Commission pour sa prise en charge dans cette indication⁸ (SMR faible, ASMR V dans la prise en charge) mais n'est à ce jour pas commercialisé. La Commission a considéré que l'utilisation de TAVLESSE (fostamatinib) pouvait 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), et qu'il pouvait être une option thérapeutique chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.

Il persiste un besoin à disposer de traitements efficaces et bien tolérés, et améliorant la qualité de vie, en particulier dans les rares cas de PTI multiréfractaires résistants aux traitements de deuxième ligne incluant la splénectomie, les deux agonistes du récepteur de la TPO (switch inclus) et le rituximab, où les choix thérapeutiques sont limités ; le besoin est donc partiellement couvert dans ces situations de PTI chronique.

⁸ Avis de la commission de la Transparence TAVLESSE (fostamatinib) du 16 décembre 2020 (Inscription).

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de DOPTELET (avatrombopag) sont les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique 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 1^{ère} 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. PND 2017).

05.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	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, poudre pour solution injectable (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 splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.	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.	

REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé pelliculé REVOLADE 25 mg, poudre pour solution buvable (eltrombopag) <i>Novartis Pharma SAS</i>	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) <i>H.A.C. Pharma et ses génériques</i>	Non	Maladies dysimmunitaires dont le purpura thrombopénique idiopathique	01/02/2006 03/04/2013 07/10/2015 (Renouvellements d'inscription)	Important	Sans objet.	Oui
Inhibiteur de la tyrosine kinase						
TAVLESSE 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés (fostamatinib) <i>Grifols France</i>	Non	« Traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements. »	16/12/2020 (Inscription)	Faible	ASMR V dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

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

- 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 dapsons (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 le PTI chronique, après 12 mois d'évolution (cf. rubrique 02 Besoin médical).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DOPTELET (avatrombopag) 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

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité DOPTELET (avatrombopag) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *Thrombocytopénie chez les patients adultes atteints de thrombocytopénie immunitaire chronique et ayant eu une réponse insuffisante à un traitement précédent* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DOPTELET (avatrombopag) repose essentiellement sur :

- une étude clinique de phase III (étude E5501-G000-302) multicentrique, randomisée, en double-aveugle, **contrôlée versus placebo**, ayant inclus **49 patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique (PTI) chronique préalablement traités par un ou plusieurs traitements du PTI**, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'avatrombopag en termes d'efficacité à 6 mois. Cette étude comportait une phase d'extension non comparative en ouvert.
- une méta-analyse en réseau, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'avatrombopag par rapport à eltrombopag (REVOLADE), romiplostim (NPLATE), rituximab et fostamatinib (TAVLESSE) chez les patients atteints de PTI chronique ayant une réponse insuffisante à un traitement antérieur.

Le laboratoire a également fourni les études suivantes qui ne seront pas détaillées :

- Les résultats de l'**étude de phase III** (étude E5501-G000-305) de non-infériorité, randomisée, **contrôlée versus eltrombopag (REVOLADE), arrêtée prématurément après inclusion de 24 patients**, soit 8% de l'effectif planifié⁹, en raison de difficultés de recrutement. Compte tenu du faible effectif inclus, seule une analyse descriptive des résultats d'efficacité a été réalisée et le plan d'analyse statistique a été révisé pour se concentrer sur les résultats de tolérance. Ces différents éléments ne permettant pas l'interprétation de l'efficacité de l'avatrombopag versus

⁹ D'après le laboratoire, le programme de développement dans le PTI a été impacté par des difficultés de recrutement ayant conduit à privilégier le recrutement des patients afin de finaliser l'étude versus placebo (étude E5501-G000-302) qui nécessitait l'inclusion d'un plus faible nombre de patients. En effet, deux événements ont rendu difficile le recrutement des patients :

- l'amendement des protocoles des études avec le prélèvement d'échantillons de sang supplémentaires, et chez certains patients la réalisation d'endoscopies invasives, afin d'étudier les risques liés à des événements gastriques observés chez les rongeurs en préclinique ;
- le lancement concomitant de nouveaux traitements.

l'eltrombopag, seules les données de tolérance seront prises en compte. A noter que ces résultats n'ont pas été publiés dans la littérature.

- Une **étude de phase II** (étude 501-CL-003) **de recherche de dose**, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, **contrôlée versus placebo** dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'avatrombopag à différentes doses à J28, chez des patients adultes atteints d'un PTI diagnostiqué depuis au moins 3 mois, non répondeurs ou en rechute d'au moins un traitement du PTI. Cette étude a été suivie d'une phase d'extension en ouvert de 24 semaines (étude 501-CL-004). S'agissant d'une étude de preuve de concept présentant certaines limites (notamment faibles effectifs, 19% n'ayant pas un diagnostic de PTI $\geq$ 12 mois, évaluation principale à très court terme¹⁰) dans un contexte où l'on dispose d'une étude de phase III documentant l'efficacité de l'avatrombopag versus placebo, de meilleur niveau de preuve, les données d'efficacité recueillies dans le cadre de cette étude ne seront pas détaillées.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude de phase III *versus* placebo (E5501-G000-302)

Référence	W.Jurczak, K.Chojnowski, J. Mayer, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018 Nov;183(3):479-490. doi: 10.1111/bjh.15573. Epub 2018 Sep 7 ²⁰
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01438840
Objectif principal de l'étude	<u>Phase principale</u> : démontrer que l'efficacité de l'avatrombopag (en association au traitement standard) est supérieure au placebo (en association au traitement standard) chez les patients adultes atteints de PTI chronique chez des patients préalablement traités par au moins un traitement de PTI. <u>Phase d'extension</u> : évaluer la tolérance à long terme de l'avatrombopag.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo. La randomisation était stratifiée sur les critères suivants : - Splénectomie (oui ou non) - Taux de plaquettes ($\leq$15 G/L ou $>$15 G/L à $<$30 G/L) - Utilisation concomitante de médicaments dans le traitement du PTI
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 06/02/2012 Dernier patient ayant réalisé la dernière visite de la période principale : 28/11/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/02/2014 Etude conduite dans 27 centres dans 11 pays.
Principaux critères d'inclusion	Phase principale : - Patients $\geq$ 18 ans, - Diagnostic de PTI chronique ($\geq$ 12 mois) selon les recommandations de l'ASH/BCSH avec une moyenne de 2 numérations plaquettaires $<$ 30 G/L (pas de numération $>$ 35 G/L), - Traitement préalable par un ou plusieurs traitements du PTI (incluant notamment corticostéroïdes, immuno-globulines, azathioprine, danazol, cyclophosphamide, rituximab et/ou splénectomie), - Avoir eu une réponse initiale à un traitement antérieur du PTI (numération plaquettaire $>$ 50 G/L) ou un examen de la moelle osseuse dans les 3 ans afin d'exclure un syndrome myélodysplasique ou d'autres causes de thrombocytopénie, - Temps de prothrombine/INR et temps de thromboplastine partielle activée entre 80% et 120% des valeurs normales sans antécédents d'état d'hypercoagulabilité,

¹⁰ Cette étude a été conduite entre mars 2007 et janvier 2009, avant la mise à jour de la classification des PTI en 2009 définissant notamment le PTI dit « chronique ».

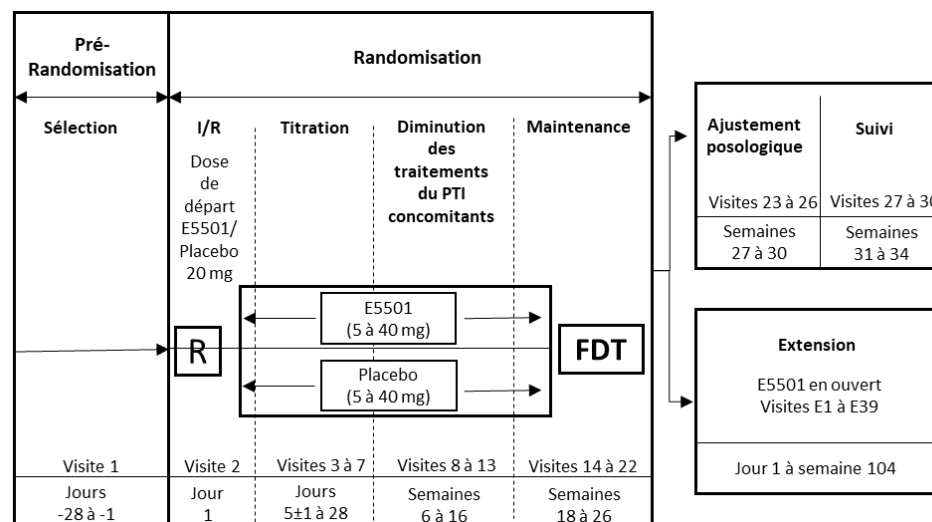
	- Numération formule sanguine (à l'exclusion de la numération plaquettaire) dans les valeurs de référence (avec une formule leucocytaire n'indiquant pas de trouble hématologique significatif), avec les exceptions suivantes : - o Hémoglobine : les patients dont le taux d'hémoglobine était compris entre 100 g/L et la limite inférieure de la normale étaient éligibles si l'anémie était clairement attribuable au PTI (perte excessive de sang), - o Nombre absolu des neutrophiles $\geq 1,5$ G/L, - o Nombre élevé de leucocytes ou de neutrophiles (par exemple, en raison d'un traitement aux corticostéroïdes) après discussion avec l'investigateur. Période d'extension : - Patients ayant terminé les 6 mois de traitement dans la période de randomisation - Arrêt précoce de l'étude (période principale) dû à un manque d'efficacité, - Absence d'événement indésirable significatif rapporté au cours de la période de randomisation.
Principaux critères de non inclusion	Période principale : - Patients ayant une thrombocytopénie immunitaire secondaire connue, - Comorbidités pouvant avoir une incidence sur la sécurité du patient ou l'interprétation des résultats de l'étude (hépatite aiguë, hépatite chronique active, maladie lymphoproliférative, troubles myéloprolifératifs, leucémie), - Antécédent de syndrome myélodysplasique, d'atrophie gastrique, d'anémie de Biermer, - Tout antécédent de thrombose artérielle ou veineuse, et plus de 2 facteurs de risque parmi lesquels prise contraceptifs, tabagisme, diabète, hypercholestérolémie, cancer, troubles thrombophiliques héréditaires antécédent familial, - Antécédents de maladies cardiovasculaires, - Antécédents de cirrhose, d'hypertension portale et d'hépatite chronique active, - Pathologie maligne concomitante, - Traitements du PTI : - o Utilisation d'immunoglobulines (IgIV et anti-D) dans la semaine précédant la randomisation, - o Splénectomie ou utilisation du rituximab dans les 12 semaines précédant la randomisation, - o Utilisation de romiplostim ou d'eltrombopag dans les 4 semaines précédant la randomisation, - o Traitement par corticostéroïdes ou azathioprine dont la dose n'était pas stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation ou n'ayant pas terminé le traitement plus de 4 semaines précédant la randomisation, - o Traitement par mycophénolate mofétil, cyclosporine A ou danazol dont la dose n'était pas stable pendant au moins 12 semaines précédant la randomisation ou n'ayant pas terminé le traitement plus de 4 semaines précédant la randomisation, - o Traitement par cyclophosphamide ou alcaloïdes de la pervenche dans les 4 semaines suivant la randomisation. - Traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou antagonistes des récepteurs H2 dont la dose n'était pas stable pendant au moins 6 semaines précédant la randomisation ou n'avait pas terminé le traitement plus de 2 semaines précédant la randomisation, - Taux de gastrine-17 à jeun dépassant la limite supérieure de la normale (LSN) chez les patients non traités par IPP ou d'antagonistes des récepteurs H2, - Taux de gastrine-17 à jeun dépassant 1,5 fois la LSN chez les patients traités par IPP ou d'antagonistes des récepteurs H2, - Créatinine sanguine $> 20\%$ de la LSN ou albumine totale $< 10\%$ de LSN, - ALAT ou ASAT > 3 fois la LSN ou bilirubine totale > 2 fois la LSN. Période d'extension : - Patient requérant un traitement par rituximab, splénectomie, ou autres agonistes des TPO au moment de l'inclusion dans la période d'extension

L'étude était divisée en 3 phases (cf. figures 1 et 2) :

- Pré-randomisation de 4 semaines,
- Phase de traitement randomisée de 26 semaines (phase principale) comprenant 4 étapes : inclusion/randomisation, titration, diminution des traitements concomitants puis période d'entretien,
- Phase d'extension de 24 mois comprenant 4 étapes : conversion, maintenance/diminution des traitements concomitants, ajustement posologique et suivi. Les patients ayant interrompu la période de traitement randomisée en raison d'un manque d'efficacité pouvaient intégrer la période d'extension.

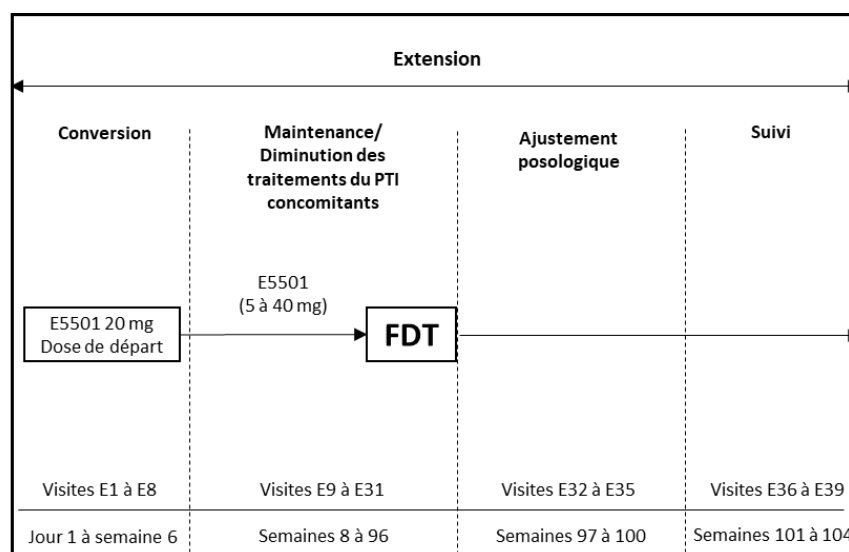
Les patients non éligibles pour rentrer dans la période d'extension entraient dans une période d'ajustement posologique (jusqu'à 4 semaines). La dose de médicament était diminuée à chaque visite hebdomadaire jusqu'à l'arrêt du traitement. L'aveugle était maintenue avec substitution de placebo si nécessaire, et durait jusqu'à 4 semaines. Un ajustement ultérieur à la hausse ou l'ajout d'un médicament concomitant PTI était possible à la discrétion de l'investigateur afin de prévenir la récurrence de la thrombocytopénie. Après l'administration de la dernière dose du médicament de l'étude, les patients rentraient dans une période de suivi (30 jours).

Figure 1. Schéma de l'étude E5501-G000-302 : phase principale



* FDT : fin du traitement ; I/R : inclusion/randomisation ; R : randomisation

Figure 2. Schéma de l'étude E5501-G000-302 : phase principale



Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- **Groupe avatrombopag** : avatrombopag par voie orale à la dose initiale de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour.
- **Groupe placebo** : placebo par voie orale à la dose initiale de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour

La dose pouvait être augmentée (jusqu'à une dose maximale de 40 mg une fois par jour) ou diminuée (jusqu'à une dose minimale de 5 mg) en fonction de la réponse individuelle au traitement. Une titration du placebo était réalisée afin de maintenir l'aveugle. L'objectif général de toute modification de dose était de maintenir la numération plaquettaire ≥ 50 G/L et ≤ 150 G/L, et de diminuer le recours aux traitements du PTI concomitants, si possible.

Motifs d'arrêt de traitement (période de traitement randomisée et période d'extension) :

- Tolérance,
- Manque d'efficacité défini par :
 - o Taux de plaquettes < 30 G/L après plus de 3 semaines de traitement à dose maximale (les patients pouvaient arrêter l'étude après 7 jours de traitement à la dose maximale)
 - OU
 - o Nécessité de recourir à un traitement de recours plus de 3 fois ou pendant plus de 3 semaines (période de traitement randomisée uniquement)
- Réponse plaquettaire excessive (> 250 G/L) après 3 semaines de traitement à la dose minimale et si le patient n'a pas été en mesure de diminuer la dose du traitement du PTI concomitant,
- Recours aux traitements du PTI suivants : alcaloïdes de la pervenche, cyclophosphamide, rituximab, splénectomie et autres agonistes des récepteurs TPO (eltrombopag, romiplostim),
- Taux de gastrine-17 à jeun > 5 fois la LSN nécessitant une endoscopie, ou $> 2,5$ fois la LSN à 2 reprises consécutives,
- Atrophie gastrique cliniquement significative (stade OLGA $\geq$ II).

Traitements concomitants :

Il s'agissait des traitements débutés :

- avant l'administration de la 1^{ère} dose du médicament à l'étude et qui se poursuivaient au moment de la 1^{ère} dose du médicament de l'étude,
- OU au moment de l'administration de la 1^{ère} dose du médicament de l'étude ou après celle-ci, et jusqu'à 30 jours après l'administration de la dernière dose du médicament de l'étude, au cours de la période principale (et avant la 1^{ère} administration de la période d'extension).

Traitements de fond du PTI concomitants autorisés :

- Corticostéroïdes et/ou azathioprine pris à une dose stable pendant 4 semaines avant la randomisation,
- Mycophénolate mofétil ou danazol pris à une dose stable pendant au moins 12 semaines avant la randomisation,
- Cyclosporine A seulement si jugé médicalement nécessaire, pris à une dose stable pendant au moins 12 semaines avant la randomisation.

Traitements de recours (en cas de thrombocytopénie potentiellement mortelle telle qu'une numération plaquettaire < 10 G/L, de saignement majeur ou de signes ou symptômes cliniques suggérant un saignement potentiel)

Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de recours à la discrétion de l'investigateur en fonction de l'évaluation clinique :

- Ajout d'un médicament spécifique du PTI ou visant à traiter la thrombocytopénie tels que :
 - o Corticostéroïdes
 - o Immunoglobulines IV
 - o Thérapie anti-D
 - o Mycophénolate mofétil
 - o Azathioprine

	○ Danazol ○ Dapsone ○ Cyclosporine A ○ Transfusion de plaquettes - Toute augmentation de la dose initiale d'un traitement concomitant du PTI. L'avatrombopag étant un substrat et un inhibiteur de la P-gp, la co-administration avec des inhibiteurs puissants de la P-gp devait être évitée, sauf si jugée médicalement nécessaire. Etaient notamment interdits pendant l'étude : - cyclophosphamide, rituximab, splénectomie, autres ARTPO (eltrombopag, romiplostim), vinca alcaloïdes, - agents antifibrinolytiques, FVII recombinant, PFC, héparine, warfarine.
Critère de jugement principal	<u>Nombre de semaines cumulées au cours desquelles était observée une réponse plaquettaire, définie par une numération plaquettaire ≥ 50 G/L pendant les 6 mois de traitement (phase principale : visites 3 à 22 inclus) en l'absence de traitement de recours.</u> Analyse principale dans la population FAS (analyse de sensibilité dans la population PP)
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés :</u> 1. Taux de réponse plaquettaire au jour 8 (J8), défini par la proportion de patients ayant une numération plaquettaire ≥ 50 G/L à J8 ; 2. Proportion de patients ayant réduit l'utilisation des traitements de fond concomitants du PTI par rapport à l'inclusion (patients qui recevaient un médicament du PTI à la randomisation dont la dose a été réduite pendant toute la période d'entretien, et n'ayant pas eu recours à un traitement de secours pendant la période de traitement de 6 mois). La dose pouvait être réduite entre la semaine 6 et 16 de traitement. <u>Parmi les critères de jugement secondaires évalués à titre exploratoire :</u> - Taux de réponse plaquettaire durable, défini par la proportion de patients ayant au moins 6 sur 8 ($\geq 75\%$) numérations plaquettaires hebdomadaires ≥ 50 G/L au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 6 mois (visites 15 à 22 inclus) en l'absence de traitement de recours - Incidence et gravité des événements hémorragiques associés au PTI (hémorragies, ecchymoses et pétéchies, mesurées à l'aide de l'échelle de saignement de l'OMS) - Durée maximale (en semaines) de réponse plaquettaire continue définie par le nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était ≥ 50 G/L sur une période de 6 mois en l'absence de traitement de recours. - Proportion de patients ayant reçu un traitement de recours au cours des 6 mois de traitement. - Proportion de patients ayant arrêté un traitement concomitant du PTI depuis l'inclusion.

	- Qualité de vie, à partir de 3 échelles non spécifiques du PTI : SF-36¹¹ (<i>Study 36-Item Short Term Health</i>), TQSM¹² (<i>Survey Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>), et EQ-5D¹³ (<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>).																		
Taille de l'échantillon	En utilisant une méthode de rééchantillonnage basée sur les résultats de l'étude 501-CL-003 (cf. tableau ci-après), et en supposant que 15% des patients abandonneraient l'étude en l'absence de réponse plaquettaire (0 semaine de réponse cumulée), un échantillon total de 45 patients (15 dans le groupe placebo et 30 dans le groupe avatrombopag) permettrait de mettre en évidence une différence entre les groupes en termes de nombre cumulé de semaines de réponse plaquettaire après 4 semaines de traitement avec une puissance de plus de 95% en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon à un risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$ (voir amendement au protocole). Tableau 1. Hypothèses considérées pour le nombre cumulé de semaines de réponse plaquettaire à partir des résultats observés dans l'étude 501-CL-003 (population FAS) <table><tr><th></th><th>0 semaine</th><th>1 semaine</th><th>2 semaines</th><th>3 semaines</th><th>4 semaines</th></tr><tr><td>Placebo (n=5)</td><td>4 (80%)</td><td>1 (20%)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Avatrombopag 20 mg (n=15)</td><td>1 (7%)</td><td>0</td><td>1 (7%)</td><td>1 (7%)</td><td>12 (80%)</td></tr></table> En considérant que cette différence en termes de réponse plaquettaire entre les deux groupes soit maintenue avec une durée de traitement plus longue, un échantillon de 45 patients permettrait de détecter cette différence après 6 mois de traitement avec une puissance de plus de 95% en utilisant un test de la somme des rangs de Wilcoxon à un risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$. En supposant que le taux de réponse plaquettaire au jour 8 était de 20% dans le groupe placebo et de 86% dans le groupe avatrombopag, un échantillon total de 45 patients permettrait de mettre en évidence une différence entre les groupes avec une puissance supérieure à 99% en utilisant un test de Fisher au risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$.		0 semaine	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines	Placebo (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	0	0	0	Avatrombopag 20 mg (n=15)	1 (7%)	0	1 (7%)	1 (7%)	12 (80%)
	0 semaine	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines														
Placebo (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	0	0	0														
Avatrombopag 20 mg (n=15)	1 (7%)	0	1 (7%)	1 (7%)	12 (80%)														
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère principal</u> Le nombre cumulé de semaines de réponse plaquettaire était calculé comme suit : nombre total de jours où une réponse plaquettaire était observée divisé par 7. Une mesure manquante de numération plaquettaire lors d'une visite programmée était considérée comme une non-réponse à la date de visite programmée. L'hypothèse nulle était testée selon un test de la somme de rangs de Wilcoxon à un risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$. L'analyse principale était réalisée sur la population FAS. <u>Analyses en sous-groupe</u> Le protocole prévoyait de réaliser des analyses en sous-groupes à visée exploratoire pour le critère de jugement principal, notamment selon l'âge (<65 et ≥65 ans), le																		

¹¹ 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 regroupées 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 différentes 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.

¹² TSQM : questionnaire conçu pour évaluer la satisfaction des patients à l'égard des traitements dans les maladies chroniques. Les 14 items du TSQM couvrent quatre domaines : Efficacité, Effets secondaires, Commodité et Satisfaction globale.

¹³ EQ-5D : échelle de qualité de vie européenne. Il se compose d'une première partie avec les questions dites « système descriptif EQ-5D », complétée par une échelle visuelle analogique dénommée « EQ-5D VAS ». Elle consiste en une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur. Cet instrument comporte 5 items représentant 5 dimensions : mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression.

sexe, la numération plaquettaire à l'inclusion ($\leq 15 \times G/L$ et > 15 à $< 30 \times G/L$), le statut de splénectomie (oui/non) et l'utilisation de médicaments concomitants pour le PTI à l'inclusion (oui/non).

Analyse des critères secondaires

Les deux principaux critères secondaires ont été analysés de façon séquentielle selon l'ordre suivant afin de gérer la multiplicité :

- Taux de réponse plaquettaire au jour 8. En cas de significativité du test le deuxième critère secondaire était évalué ;
- Proportion de patients présentant une réduction de l'utilisation des médicaments concomitants du PTI par rapport à l'inclusion.

Ces analyses étaient réalisées selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajustées sur le statut de la splénectomie (oui/non) et la numération plaquettaire à l'inclusion ($\leq 15 G/L$ et > 15 à $< 30 G/L$), avec un risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$ tant qu'aucune des cellules de la zone marginale n'était égale à 0. Si au moins une des cellules de la zone marginale était égale à 0 pour les 2 comparaisons, le test exact de Fisher était utilisé à un risque alpha bilatéral $\alpha=0,05$

Les autres critères ont été analysés à titre exploratoire.

Populations d'analyse

Phase principale :

- Population Full Analysis Set (FAS) : tous les patients randomisés dans l'étude
- Population Per Protocol (PP) : tous les patients randomisés ayant reçu le traitement assigné et ne répondant à aucun des critères suivants :
 - o violations majeures du protocole (violations majeures des critères d'inclusion/exclusion, [par exemple, le sujet n'a pas eu de PCIT]).
 - o Utilisation d'un médicament concomitant interdit qui affecte l'évaluation des paramètres de l'étude.
 - o Oubli de plus de 20 % de leur dose quotidienne pour une raison autre qu'une numération plaquettaire élevée.
 - o Ecart majeur au protocole ayant un impact sur l'évaluation de la numération plaquettaire, tels que des écarts d'ajustement de la dose du médicament à l'étude et/ou du médicament concomitant contre le PTI.
- Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant une évaluation de tolérance post-administration.

Principaux amendements au protocole :

Amendement 02 du 25/03/2013 (fermeture de la base le 10/03/2014) :

Les principales modifications apportées au protocole ont été les suivantes :

- **Modification du critère de jugement principal** afin de pouvoir soumettre une demande d'AMM au Japon : « *nombre de semaines cumulées au cours desquelles était observée une réponse plaquettaire* » au lieu de « *réponse plaquettaire durable*¹⁴ ». Le critère initial est devenu un critère exploratoire compte tenu de la perte de puissance ($< 60\%$) liée au nouvel effectif à inclure ($n=45$). A noter que cette étude était initialement prévue pour ne soutenir que l'AMM au Japon.
- **Modification des critères secondaires hiérarchisés** : ajout d'un second critère à la hiérarchie « Proportion de patients ayant réduit l'utilisation des traitements de fond concomitants du PTI par rapport à l'inclusion ».
- **Suppression de l'analyse du critère de jugement principal dans la population PP.**
- Ajout de la définition de la fin de l'étude : l'étude était terminée après que le dernier sujet avait terminé la phase principale de l'étude ;
- Diminution de la taille de l'échantillon de 100 à 45 patients à la suite du changement de critère principal ;
- Suppression de la nécessité d'inclure 35% de patients splénectomisés ;
- Modifications des modalités d'évaluation de l'efficacité au cours de la phase d'extension.

¹⁴ Définie par la proportion de patients ayant au moins 6 numérations plaquettaires ($\geq 75\%$) hebdomadaires $\geq 50 G/L$ au cours des 8 dernières semaines pendant la période de traitement de 6 mois en l'absence de traitement de recours.

Résultats :

► Effectifs

Au total 49 patients ont été randomisés par les 100 sélectionnées, dont 32 dans le groupe avatrombopag et 17 dans le groupe placebo.

Le taux d'arrêt prématuré de l'étude a été de 31,3% (n=10/32) dans le groupe avatrombopag et de 94,1% (n=16/17) dans le groupe placebo essentiellement en raison d'un effet thérapeutique insuffisant, ou d'un événement indésirable dans le groupe avatrombopag (cf. tableau 2 ci-après).

La durée moyenne d'exposition au traitement au cours des 6 mois théoriques a été de 22,78 semaines pour le groupe avatrombopag et de 8,93 semaines pour le groupe placebo.

Tableau 2. Répartition des patients et motifs d'arrêt de l'étude (population FAS – période principale)

	Placebo	Avatrombopag
Patients randomisés, n	17	32
Population FAS	17	32
Population PP	-	-
Population de tolérance	17	32
Non traités, n	0	0
Traités, n (%)	17 (100%)	32 (100%)
Patients ayant terminé la période principale, n (%)	1 (5,9%)	22 (68,8%)
Patients ayant arrêté l'étude, n (%)	16 (94,1%)	10 (31,3%)
Raisons de l'arrêt de l'étude, n (%)		
Événements indésirables (EI)	0	3 (9,4%)
Perdu de vue	0	0
Effet thérapeutique insuffisant	15 (88,2%)	7 (21,9%)
Retrait du consentement	1 (5,9%)	0
Autre	0	0

► Déviations majeures au protocole

Au cours de la phase principale de l'étude, il a été rapporté au moins une déviation majeure au protocole pour 63,3% des patients, plus fréquemment dans le groupe avatrombopag que dans le groupe placebo. En notant que dans le groupe avatrombopag, pour 28,2% des patients la déviation majeure concernait l'utilisation d'un traitement interdit ou la violation des critères d'inclusion/exclusion.

Tableau 3. Déviations majeures au protocole (population FAS – période principale)

	Placebo N=17	Avatrombopag N=32
Patients avec au moins 1 déviation majeure, n (%)	9 (52,9)	22 (68,8)
Non-respect de la posologie/intervention du médicament	3 (17,7)	10 (31,3)
Non-respect des procédures du protocole	6 (35,3)	19 (59,4)
Utilisation de traitements interdits	0	2 (6,3)
Violation des critères d'inclusion/exclusion	0	7 (21,9)

Pour information, la population Per Protocol comprenait ainsi 10 patients (31,3% de l'effectif) dans le groupe avatrombopag et 8 patients (47,1% de l'effectif) dans le groupe placebo.

► Exposition au traitement

La durée médiane d'exposition à l'avatrombopag a été au cours de la période principale de 6 mois : de 6 semaines dans le groupe placebo et de 26 semaines dans le groupe avatrombopag (≥ 30 semaines pour 2 patients soit 6,3%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian de l'ensemble des patients était de 44,0 ans, avec une proportion plus importante de femmes. Plus de la moitié des patients (57,1%) avait à l'inclusion une numération plaquettaire ≤ 15

G/L et près d'un tiers (32,7%) étaient splénectomisés. A l'inclusion, 44,9% des patients recevaient au moins une thérapie du PTI autorisée et maintenue pendant l'étude, notamment des corticoïdes pour la quasi-totalité des patients.

A noter que les groupes n'étaient pas totalement comparables sur ces différentes caractéristiques : en comparaison au groupe placebo les patients du groupe avatrombopag étaient en moyenne plus âgés, étaient plus souvent des femmes, avaient une numération plaquettaire moyenne un peu plus élevée, étaient plus souvent splénectomisés et recevaient plus souvent un traitement du PTI concomitant.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population FAS – période principale)

	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)	Total (N=49)
Age, ans			
Moyenne (DS)	41,2 (14,7)	46,4 (14,20)	44,6 (11,44)
Médiane	43,0	45,0	44,0
< 65 ans	16 (94,1%)		
≥ 65 ans	1 (5,9%)		
Sexe			
Homme	9 (52,9%)	9 (28,1%)	18 (36,7%)
Femme	8 (47,1%)	23 (71,8%)	31 (63,3%)
Indice de masse corporelle (kg/m²)			
Moyenne (DS)	29,24 (6,64)	28,99 (7,32)	29,08 (7,02)
Médiane	27,35	28,05	27,53
Numération plaquettaire (G/L)			
Moyenne (DS)	12,71 (7,84)	14,06 (8,64)	13,59 (8,31)
Médiane	9,50	12,50	9,50
Min – Max	4,0 – 27,0	1,0 – 31,5	1,0 – 31,5
Catégorie de numération plaquettaire, n (%)			
≤ 15 G/L	10 (58,8%)	18 (56,3%)	28 (57,1%)
> 15 G/L à < 30 G/L	7 (41,2%)	13 (40,6%)	20 (40,8%)
≥ 30 G/L	0	1 (3,1%)	1 (2,0%)
Patient splénectomisé, n (%)			
Oui	5 (29,4%)	11 (34,4%)	16 (32,7%)
Non	12 (70,6%)	21 (65,6%)	27 (55,1%)
Traitement PTI à l'inclusion poursuivis pendant l'étude, n (%)**			
Oui	7 (41,2%)	15 (46,9%)	22 (44,9%)
Danazol	1 (5,9%)	0	
Azathioprine	1 (5,9%)	0	
Ciclosporine	1 (5,9%)	0	
Etamsilat	3 (17,6%)	3 (9,4%)	
Corticoïdes	7 (41,2%)	14 (43,8%)	
Non	10 (58,8%)	17 (53,1%)	27 (55,1%)

*DS : déviation standard

** Traitements en cours le jour de la randomisation et dont la poursuite était autorisée par le protocole.

► Antécédents de traitement du PTI¹⁵

Sur l'ensemble des patients inclus, environ 30% avaient déjà reçu 5 traitements ou plus indiqués dans le PTI (57% au moins 3 traitements) et 32,7% avaient été splénectomisés. Une faible proportion des patients avait déjà été traitée par rituximab (18,4%) ou ARTPO (36,7%). La majorité des patients (81,6%) n'avait reçu aucune transfusion plaquettaire.

¹⁵ Source : tableau 14.1.2.2 du CSR . Correspond à l'ensemble des traitements reçus par le patient pour traiter son PTI, ils sont collectés lors de la visite 1 de screening.

Tableau 5. Etude 302 : histoire de la maladie (Population FAS)

	Placebo (N=17) n (%)	Avatrombopag (N=32) n (%)	Total (N=49) n (%)
Transfusions plaquettaires préalables			
Oui	3 (17,6%)	6 (18,8%)	9 (18,4%)
Non	14 (82,4%)	26 (81,3%)	40 (81,6%)
Nombre de traitements du PTI préalables			
1	7 (41,2%)	7 (21,9%)	14 (28,6%)
2	1 (5,9%)	6 (18,8%)	7 (14,3%)
3	3 (17,6%)	8 (25,0%)	11 (22,4%)
4	1 (5,9%)	1 (3,1%)	2 (4,1%)
5 ou plus	5 (29,4%)	10 (31,3%)	15 (30,6%)
Traitement préalable par le rituximab			
Oui	3 (17,6%)	6 (18,8%)	9 (18,4%)
Non	14 (82,4%)	26 (81,3%)	40 (81,6%)
Traitement préalable par un AR-TPO			
Oui	6 (35,3%)	12 (37,5%)	18 (36,7%)
Non	11 (64,7%)	20 (62,5%)	31 (63,3%)
Traitement AR-TPO préalablement reçu			
Romiplostim	1 (5,9%)	7 (21,9%)	8 (16,3%)
Eltrombopag	4 (23,5%)	6 (18,8%)	10 (20,4%)
E5501 AKR501	0	0	0
Autre	2 (11,8%)	1 (3,1%)	3 (6,1%)
Réponse à un traitement antérieur du PTI*			
Oui	16 (94,1%)	32 (100,0%)	48 (98,0%)
Non	1 (5,9%)	0	1 (2,0%)

L'historique médical du patient recense l'ensemble des traitements reçus par le patient pour traiter son PTI, ils sont collectés lors de la visite 1 de screening.

** Patients qui ont répondu initialement (taux de plaquettes $>50 \times 10^9 /L$) à un traitement préalable du PTI ou qui ont eu un examen de leur moelle osseuse ayant conclu à un PTI dans les 3 années précédentes afin d'exclure tout syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'autres causes de thrombocytopénie.*

Conformément au protocole, seuls certains traitements du PTI, à dose stable, pouvaient être poursuivis pendant l'étude. Les traitements interrompus juste avant l'entrée dans l'étude sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 6. Etude 302 : traitements du PTI arrêtés avant la randomisation (Population FAS)

	Placebo N=17	Avatrombopag N=32
Au moins un traitement	6 (35,3%)	15 (46,9%)
Danazol	0	1 (3,1%)
Immunoglobulines	1 (5,9%)	5 (15,6%)
Acide mycophénolique	0	1 (3,1%)
Antihémorragiques	3 (17,6%)	8 (25,0%)
Eltrombopag	1 (5,9%)	1 (3,1%)
Etamsilate	0	1 (3,1%)
Romiplostim	0	2 (6,3%)
Corticostéroïdes à usage systémique	3 (17,6%)	5 (15,6%)

■ Traitements concomitants

Sont présentés ci-après les traitements du PTI reçus concomitamment à celui de l'étude, **définis comme les traitements débutés ou dont la dose/fréquence a été modifiée à compter du jour de la randomisation et jusqu'au dernier jour de la période de traitement de 6 mois de l'étude principale**. Ainsi, ne sont pas pris en compte les traitements concomitants autorisés débutés avant l'entrée dans l'étude et poursuivis à dose et fréquence stables au cours de l'étude (corticoïdes et/ou azathioprine, mycophénolate mofetil ou danazol, cyclosporine A).

Le CSR ne présente pas de tableau global des traitements concomitants reçus, incluant à la fois ceux déjà en cours à l'inclusion et ceux introduits en cours d'étude.

Traitements spécifiques du PTI (hors splénectomie)

Un autre traitement médicamenteux du PTI que celui à l'étude a été introduit, ou celui déjà en cours à l'inclusion a été modifié, pour 34,4% des patients du groupe avatrombopag et 5,9% de ceux du groupe placebo (75% des patients du groupe placebo avaient arrêté l'étude à la semaine 10). Il s'agissait essentiellement de corticostéroïdes.

Tableau 7. Traitements spécifiques du PTI introduits ou modifiés pendant l'étude (phase principale – population FAS)

Traitement spécifique du PTI pendant l'étude	Placebo (N= 17)	Avatrombopag (N = 32)
Au moins un traitement	1 (5,9%)	11 (34,4%)
Corticostéroïdes	0	9 (28,1%)
Immunoglobulines	1 (5,9%)	2 (6,3%)
Plaquettes	0	0
Autre	1 (5,9%)	2 (6,3%)

Traitements non spécifiques du PTI

Un total de 90,6% des patients du groupe avatrombopag et 70,6% des patients du groupe placebo recevaient au moins un traitement non PTI concomitant.

La prise d'antiacides a été plus fréquemment rapportée dans le groupe avatrombopag que dans le groupe placebo (40,6% vs 23,5%), de même pour les anti-inflammatoires (18,8% vs 5,9%) et les analgésiques (46,9% vs 23,5%).

► Critère de jugement principal (population FAS)

Après 6 mois de traitement, le nombre médian de semaines cumulées avec une réponse plaquettaire (numération plaquettaire ≥ 50 G/L) a été de 12,4 semaines dans le groupe avatrombopag *versus* 0 semaine dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Tableau 8. Résultats sur le critère principal : nombre de semaines cumulées au cours desquelles était observée une réponse plaquettaire, définie par une numération plaquettaire ≥ 50 G/L (population FAS – période principale)

	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)
Nombre cumulé de semaines de réponse plaquettaire		
Moyenne (SD)	0,1 (0,49)	12,0 (8,75)
Médiane	0,0	12,4
Min - Max	0 - 2	0 - 25
p-value (test de la somme de rangs de Wilcoxon)	< 0,0001	

SD : déviation standard

Il n'a pas été réalisé d'analyse dans la population PP (analyse supprimée par amendement au protocole).

Des résultats globalement cohérents, en faveur du groupe avatrombopag, ont été observés pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés. Néanmoins, dans le groupe avatrombopag la réponse plaquettaire cumulée est apparue nettement inférieure dans les sous-groupe de patients:

- splénectomisés en comparaison à ceux non splénectomisés : médiane de 4,9 versus 15,9 semaines,
- ayant une numération plaquettaire à l'inclusion ≤ 15 G/L en comparaison à ceux ayant une numération initiale comprise entre 15 et 30 G/L : médiane de 5,3 versus 19,2 semaines,
- recevant un traitement spécifique du PTI à l'inclusion en comparaison à ceux n'en recevant pas : médiane de 4,9 versus 15,9 semaines.

Les données dans ces sous-groupes sont présentées ci-après.

Néanmoins, en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

Tableau 9. Analyses en sous-groupes du critère principal : nombre de semaines cumulées au cours desquelles était observée une réponse plaquettaire, définie par une numération plaquettaire ≥ 50 G/L (population FAS – période principale)

	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)
Splénectomie		
Oui	n=5	n=11
Moyenne (SD)	0,0 (0,00)	8,7 (8,54)
Médiane (min, max)	0,0 (0,00)	4,9 (0, 22)
p value=0,0092		
Non	n=12	n=21
Moyenne (SD)	0,2 (0,58)	13,7 (8,57)
Médiane (min, max)	0,0 (0,00)	15,9 (0, 25)
p value< 0,0001		
Numération plaquettaire à l'inclusion (G/L)		
≤ 15	n=10	n=18
Moyenne (SD)	0,0 (0,00)	8,7 (7,75)
Médiane (min, max)	0,0 (0,0)	5,3 (0, 22)
p value = 0,0002		
> 15	n=7	n=14
Moyenne (SD)	0,3 (0,76)	16,2 (8,34)
Médiane (min, max)	0,0 (0,2)	19,2 (0, 25)
p value = 0,0007		
Traitement du PTI à l'inclusion		
Oui	n=7	n=15
Moyenne (SD)	0,0 (0,00)	9,1 (9,04)
Médiane (min, max)	0,0 (0,0)	4,9 (0, 22)
p value = 0,0021		
Non	n=10	n=17
Moyenne (SD)	0,3 (0,76)	14,5 (7,91)
Médiane (min, max)	0,0 (0,2)	15,9 (0, 25)
p value < 0,0001		

► Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité des analyses (hiérarchisation)

L'avatrombopag a été supérieur au placebo sur le critère « proportion de patients ayant une numération plaquettaire ≥ 50 G/L à J8 en l'absence de traitement de recours ».

La différence observée en faveur de l'avatrombopag sur la proportion de patients ayant réduit l'utilisation des médicaments concomitants du PTI par rapport à l'inclusion¹⁶, 2nd critère de la hiérarchie prédéfinie, est apparue non significative (cf. tableau ci-après). A noter que cette analyse ne portait que sur les patients qui recevaient un traitement du PTI à l'inclusion dont la poursuite était autorisée durant l'étude soit 47% des patients inclus (cf. tableau 3).

Tableau 10. Résultats sur les critères secondaires inclus dans la séquence hiérarchique (population FAS – période principale)

	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)
1. Proportion de patients ayant une numération plaquettaire ≥ 50 G/L au jour 8		
n	17	32
Oui	0 (0,00%)	21 (65,63%) [49,17 ; 82,08]
Non	17 (100,00%)	11 (34,38%)
Donnée manquante	0	0
Différence absolue du taux de réponse [IC95%]	65,63 [49,17 ; 82,08]	
p-value (test exact de Fisher)	< 0,0001	

¹⁶ Au cours de la phase principale de l'étude, cette réduction ne pouvait avoir lieu qu'entre les visites 8 à 13. Celle-ci était mise en œuvre à la discrétion de l'investigateur et ne pouvait être envisagée que si la numération plaquettaire du patient restait $>150 \times 10^9/L$.

2. Diminution de l'utilisation des médicaments du PTI concomitants par rapport à l'inclusion		
n	7	15
Oui	0 (0,00%)	5 (33,33%) [9,48 ; 57,19]
Non	7 (100,00%)	10 (66,67%)
Différence absolue du taux de diminution [IC95%]	33,33 [9,48 ; 57,19]	
p-value (test exact de Fisher)	0,1348	

DS : déviation standard

► Autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères à caractère exploratoire sont présentés à titre indicatif.

Taux de réponse plaquettaire durable : proportion de patients ayant au moins 6 sur 8 ($\geq 75\%$) numérations plaquettaires hebdomadaires ≥ 50 G/L au cours des 8 dernières semaines de la période de traitement de 6 mois, en l'absence de traitement de recours¹⁷

La réponse plaquettaire durable a été de 34,28% (n=11/32) dans le groupe avatrombopag et de 0% (n=0) dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 34,38% (IC95% [17,92 ; 50,83]). A noter que les données étaient manquantes pour 2 patients du groupe placebo et 7 du groupe avatrombopag.

Incidence et gravité des événements hémorragiques associés au PTI (hémorragies, ecchymoses et pétéchies, mesurées à l'aide de l'échelle de saignement de l'OMS)

La proportion de patients ayant rapporté un événement hémorragique au cours des 6 mois de traitement a été de 43,8% (n=14/32) dans le groupe avatrombopag versus 52,9% (n=9/17) dans le groupe placebo.

Il s'agissait d'événements hémorragiques de grade 1 selon l'échelle de l'OMS sauf pour 3 des 11 patients concernés dans le groupe avatrombopag (2 événements de grade 2 et 1 événement de grade 3).

Durée maximale (en semaines) de réponse plaquettaire continue¹⁸

La durée maximale de la réponse continue a été en moyenne de 6,5 semaines dans le groupe avatrombopag et de 0 semaine dans le groupe placebo.

Proportion de patients ayant reçu un traitement de recours au cours des 6 mois de traitement

Un traitement de recours a été nécessaire chez 21,88% (n=7/32) des patients du groupe avatrombopag et 11,76% (n = 2/17) des patients du groupe placebo. A noter qu'au cours de la phase principale, la durée moyenne d'exposition au traitement à l'étude a été de 22,78 semaines pour le groupe avatrombopag versus 8,93 semaines pour le groupe placebo.

► Période d'extension

Un total de 39 patients a été inclus dans la période d'extension d'une durée maximale de 104 semaines. Compte tenu de son caractère ouvert et non comparatif, et du faible nombre de patients maintenus dans l'étude au-delà de la 36^{ème} semaine, les résultats d'efficacité inhérents à cette phase de l'étude ne seront pas détaillés.

A titre informatif, la durée médiane d'exposition à l'avatrombopag sur la globalité de l'étude, incluant la période d'extension, a été de 44,0 semaines (min : 7,9 – max : 75,7) avec 29,8% (n=14/47) des patients exposés au moins 52 semaines. L'évolution du nombre médiant de plaquettes est présenté dans le tableau ci-après.

¹⁷ Critère principal de jugement dans le protocole initial.

¹⁸ Nombre de semaines consécutives de réponse plaquettaire.

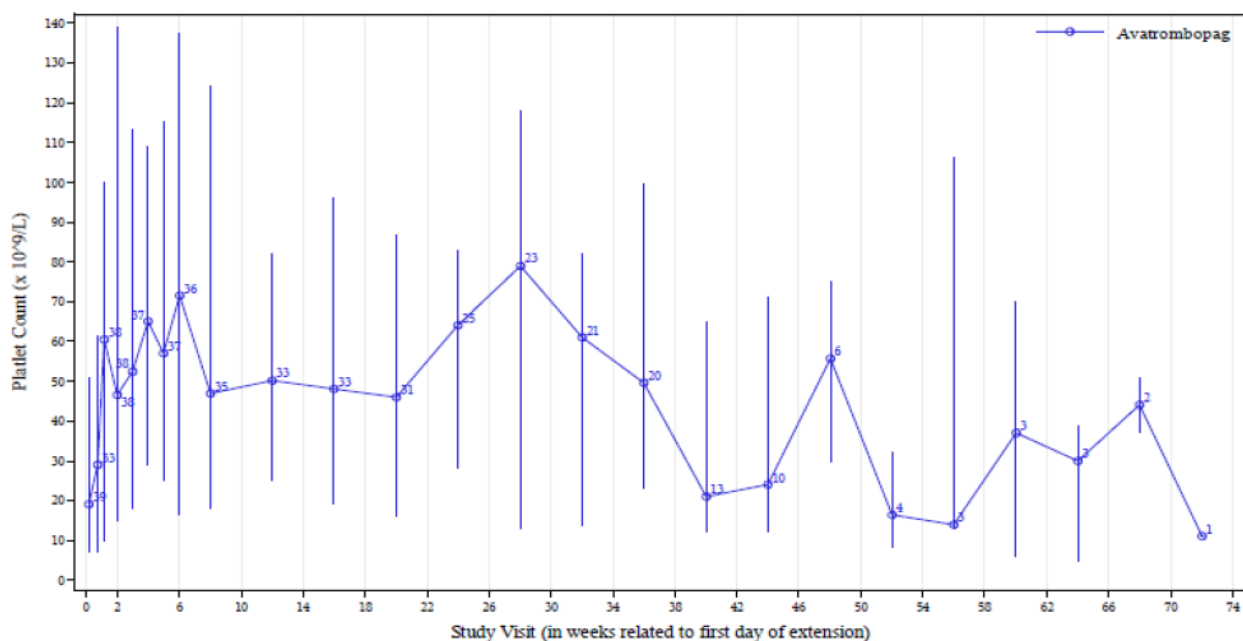


Figure 3. Nombre médian de plaquettes à chaque visite au cours de la période d'extension (population mFAS)

7.1.2 Méta-analyse en réseau

Référence	Wojciechowski, P., Wilson, K., Nazir, J. et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Adv Ther (2021).		
Clinicaltrials.gov	Non applicable		
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'avatrombopag (AVA) par rapport à eltrombopag (ELT), romiplostim (ROM), rituximab (RTX) et fostamatinib (FOS) chez les patients atteints de PTI chronique ayant une réponse insuffisante à un traitement antérieur.		
Type de l'étude	Méta-analyse en réseau d'études identifiées dans le cadre d'une revue systématique de la littérature ou d'essais contrôlés randomisés. La revue de la littérature a été réalisée le 13/03/2020 dans Embase, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews et le 23 mars 2020 dans clinicaltrials.gov. Une recherche supplémentaire pour le fostamatinib a été effectuée le 20/05/2020. L'évaluation technologique de la comparaison entre AVA, ELT, ROM et FOS développée par le NICE a également été incluse.		
Principaux critères de sélection	<u>Revue systématique de la littérature</u>		
	Tableau 7. Critères de sélection des études dans le cadre de la revue systématique de la littérature		
	PICO	Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
	Population	Patients ≥ 18 ans à l'inclusion avec un PTI chronique ⁽¹⁾	Autre population que celle définie
	Interventions	- AVA à la dose initiale de 20 mg/jour - ELT à la dose initiale de 50 mg/jour - ROM à la dose initiale de 1 µg/kg de poids corporel - RTX - FOS à la dose initiale de 100 mg deux fois/jour	- Autre intervention que celle listée - Autres doses initiales que celles recommandées pour la population européenne

	Comparateurs	- Identique aux interventions (AVA, ELT, ROM, RTX, FOS) - Placebo (PLC)	Schémas posologiques non pertinents pour la population européenne
	Critères de jugement d'intérêt	- Taux de plaquettes et durée - Taux de réponse et durée de réponse plaquettaire - Traitements de recours pour saignements - Réduction de l'utilisation des traitements concomitants - Evénements hémorragiques - Mortalité - EI : EI toute cause, EI liés au traitement, EI graves, hépatotoxicité, interactions alimentaires, réaction à l'injection, arrêt pour EI	Autres critères que ceux listés
	Schéma de l'étude	- Essais contrôlés randomisés - Etudes observationnelles (cohorte ou séries de cas) incluant au moins 20 patients	
(1) Initialement il a été considéré comme définition du PTI chronique un PTI d'une durée ≥ 12 mois conformément à la définition de 2009 de l'<i>International Working Group</i>. Toutefois, avec cette définition, la comparaison indirecte entre l'AVA et les comparateurs a été jugée impossible en l'absence d'études pour ELT et ROM répondant à ce critère d'éligibilité ; les études ayant été réalisées antérieurement à l'adoption de cette définition et incluant des patients avec un PTI d'une durée ≥ 6 mois. Le critère de durée de la maladie a donc été assoupli pour les essais relatifs aux comparateurs, à condition que l'étude remplisse tous les autres critères d'inclusion et que la durée moyenne de la maladie soit supérieure à 12 mois. Les études cliniques concernant RTX ont été identifiées sur la base d'une revue systématique de la littérature et d'une méta-analyse en réseau récemment publiée²². <u>Méta-analyse en réseau</u> Les critères d'inclusion des études dans la méta-analyse en réseau étaient restreints afin de sélectionner des données cliniques homogènes et représentatives de la population cible. Les critères supplémentaires étaient : - Population : exclusion des études menées exclusivement sur des patients asiatiques. - Seules les études évaluant les schémas posologiques approuvés par l'EMA étaient incluses : - o AVA à la dose initiale de 20 mg/jour - o ELT à la dose initiale de 50 mg/jour - o ROM à la dose initiale de 1 µg/kg de poids corporel - Exclusion des essais non contrôlés randomisés - Exclusion des études dont la période de traitement était inférieure à 9 semaines (correspondant à l'exposition moyenne dans le groupe PLC de l'essai AVA-302)			
La méta-analyse en réseau a été réalisée dans un cadre bayésien, en utilisant une méthode de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC). Les résultats étaient présentés sous forme d'odds ratio (OR) ou de ratio de taux d'incidence (IRR), avec des intervalles de confiance à 95 %. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs si les IC95% associés ne comprenaient pas le 1. Les modèles à effet fixe et à effet aléatoire ont été ajustés. L'ajustement du modèle a été évalué sur la base des critères d'information de déviation (<i>deviance information criterion</i>, DIC) : le modèle à effet fixe était préféré comme étant le plus simple avec un nombre inférieur de paramètres à estimer, alors que le modèle à effet aléatoire était préféré si la valeur du DIC correspondante était inférieure de plus de 5 points par rapport au modèle à effet fixe.			
Méthode d'analyse des résultats			

Résultats :

Études retenues

Un total de 17 essais contrôlés randomisés a été identifié après la revue systématique de la littérature. Conformément aux critères d'éligibilité, seuls 9 essais ont été inclus dans la méta-analyse en réseau :

- 2 essais évaluant DOPTELET (avatrombopag – AVA) : études 302 *versus* placebo (PLC) et 305 *versus* REVOLADE (eltrombopag - ELT)¹⁹ citées dans le présent avis,
- 1 essai évaluant ELT *versus* PLC,
- 2 essais évaluant NPLATE (romiplostim – ROM) *versus* PLC,
- 2 essais évaluant rituximab (RTX) *versus* vs PLC,
- 2 essais évaluant TAVLESSE (fostamatinib – FOS) *versus* PLC.

Un tableau récapitulatif des études incluses est présenté en annexe.

Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans les études retenues étaient âgés en médiane entre 40 et 54 ans et 58% à 72% étaient des femmes. Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur du PTI.

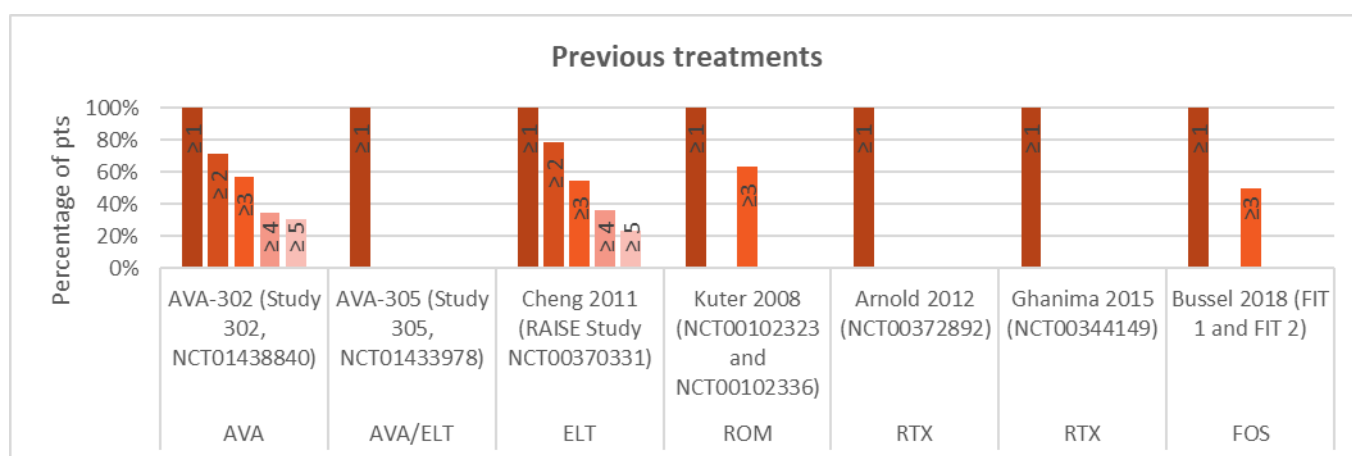


Figure 4. Nombre de traitements antérieurs à l'inclusion

Entre 32% et 36% des patients inclus dans les études évaluant AVA, ELT et FOS étaient splénectomisés. ROM a été évalué en cours de deux études : une étude chez des patients splénectomisés et une étude chez des patients non splénectomisés. Les deux études évaluant RTX vs PLC étaient réalisées chez des patients non splénectomisés.

Entre 13% et 48% des patients recevaient à l'inclusion un traitement du PTI concomitant.

S'agissant de l'ancienneté du PTI :

- les études AVA-302 et AVA-305 étaient les seules études incluant exclusivement des patients ayant un PTI depuis au moins 12 mois ;
- l'étude RAISE (ELT vs PLC) a inclus des patients dont la durée du PTI était d'au moins 6 mois (durée médiane non disponible) ;
- études ROM vs PLC : l'une concernait des patients dont la splénectomie préalable devait avoir été réalisée au moins 24 semaines avant l'inclusion (durée médiane du PTI de 7,8 ans pour ROM et 8,5 ans pour PLC) et l'autre des patients non splénectomisés sans restriction concernant la durée de la thrombocytopénie (durée médiane du PTI de 2,2 ans pour ROM et de 1,6 ans pour PLC) ;
- les études FIT1 et FIT2 ont inclus des patients avec PTI persistant ou chronique : 94% des patients du groupe FOS et 92% des patients du groupe PLC avaient un PTI chronique.

¹⁹ Etude interrompue prématurément après inclusion de 24 patients, soit 8% de l'effectif planifié, en raison de difficultés de recrutement.

- les études RTX vs PLC ont inclus des patients adultes atteints de PTI primaire d'une durée médiane de 1 an dans l'une des études, et de 37 semaines (groupe RTX) vs 50 semaines (groupe PLC) dans l'autre étude.

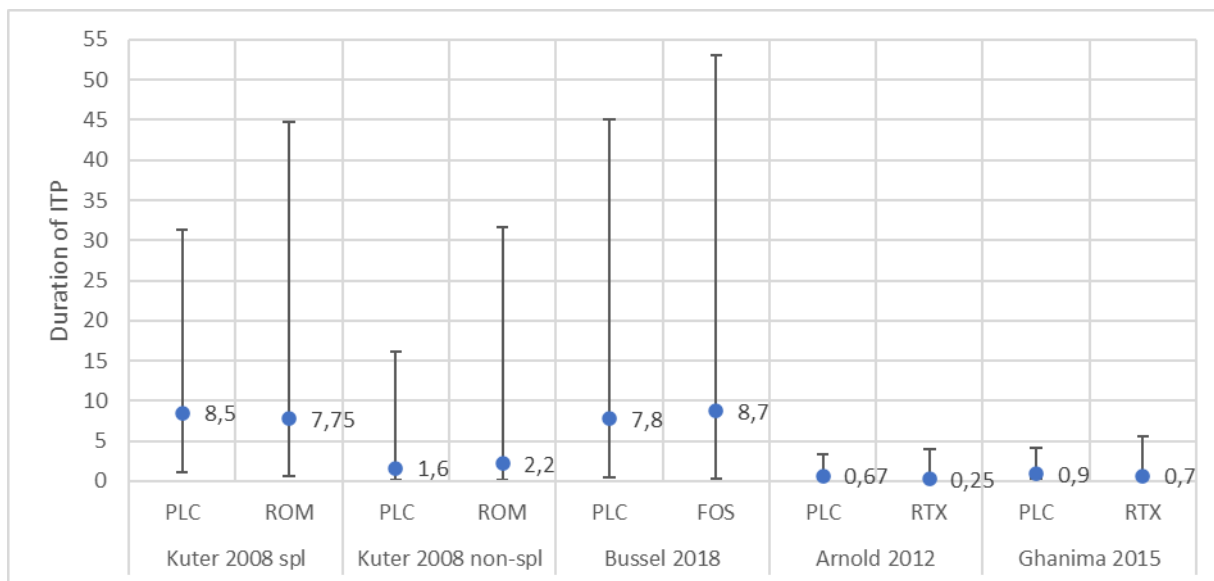


Figure 5. Durée du PTI (année) des patients inclus dans les études évaluant ROM et FOS

Exposition au traitement

Il existe une hétérogénéité entre les essais en termes de durée d'exposition aux différents traitements, compte tenu notamment de la proportion variable de patients ayant arrêté prématurément le traitement.

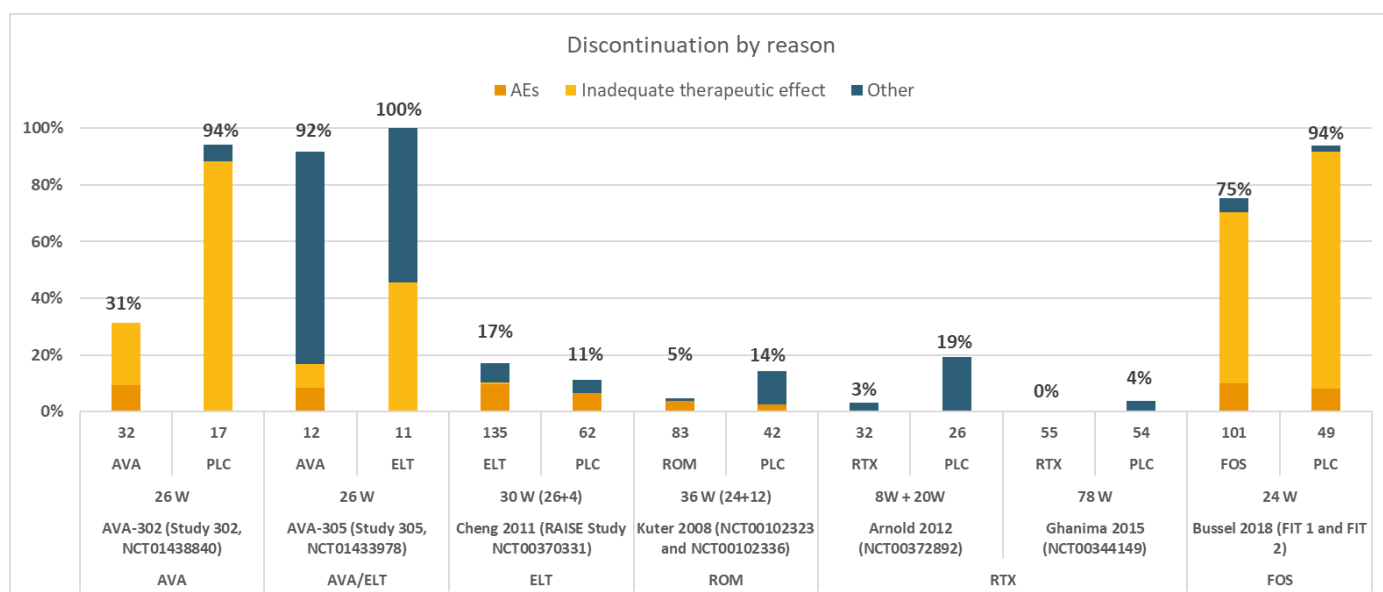


Figure 6. Pourcentage de patients ayant arrêté prématurément l'étude

Principaux résultats

Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence de différence entre l'avatrombopag et les médicaments comparateurs sur la réponse plaquettaire durable ou les événements hémorragiques de grade 2-4 de l'OMS.

Les résultats suggèrent une incidence moindre des événements hémorragiques de tout type sous avatrombopag en comparaison aux comparateurs sauf au fostamatinib.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 8. Résultats de la méta-analyse en réseau avatrombopag versus comparateurs

Critères	Mesure de l'effet	Estimation [IC95%] pour la comparaison entre AVA vs				
		PLC	ELT	ROM	FOS	RTX
Réponse plaquettaire durable	Odds ratio	102,80 [3,87 ; 2796448,59]	7,06 [0,21 ; 185017,47]	2,16 [0,03 ; 69340,75]	9,10 [0,12 ; 279100,00]	Aucune donnée
Evénements hémorragiques	Ratio du taux d'incidence	0,34 [0,18 ; 0,66]	0,38 [0,19, 0,75]	0,38 [0,17 ; 0,86]	0,68 [0,28 ; 1,67]	0,44 [0,21 ; 0,94]
Evénements hémorragiques (grade 2-4 de l'OMS)	Ratio du taux d'incidence	0,50 [0,12 ; 2,02]	0,74 [0,20 ; 2,83]	1,14 [0,23 ; 5,60]	1,32 [0,24 ; 6,98]	0,59 [0,13 ; 2,62]
Nécessité d'un traitement de recours	Ratio du taux d'incidence	0,73 [0,15 ; 3,52]	1,61 [0,30, 8,57]	2,10 [0,39 ; 11,43]	1,97 [0,37 ; 10,55]	1,33 [0,25 ; 7,12]
Réduction de l'utilisation des traitements concomitants du PTI	Odds ratio	48,75 [1,34 ; 1769074,94]	16,08 [0,37 ; 579939,95]	3,71 [0,06 ; 149100,00]	Aucune donnée	Aucune donnée
Evénements indésirables	Ratio du taux d'incidence	0,63 [0,36 ; 1,10]	0,64 [0,36 ; 1,13]	0,63 [0,32 ; 1,25]	0,91 [0,46 ; 1,81]	0,49 [0,25 ; 0,95]

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie, telle que le prévoyait le protocole, n'a été réalisée dans les études phase III E5501-G000-302 versus placebo et E5501-G000-305 versus eltrombopag.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Sont présentées ci-après les données de tolérance combinées des études cliniques CL-003, CL-004, 302 et 305, issues du rapport d'évaluation européen (EPAR)²⁰.

Au total, 128 patients ont été exposés à au moins une dose d'avatrombopag au cours de ces études, dont 32 dans l'étude de phase III *versus* placebo (étude 302) et 12 dans l'étude de phase III *versus* eltrombopag (étude 305).

Exposition au traitement

La durée d'exposition aux différents traitements évalués au cours de ces études cliniques, incluant leurs phases d'extension, sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 9. Exposition aux traitements (données combinées des études CL-003, CL-004, 302 et 305)

	Placebo (N=22)	Eltrombopag (REVOLADE) (N=11)	Avatrombopag (DOPTELET) (n=128)
Toute exposition, n (%)			
≥ 7 jours	22 (100)	11 (100)	127 (99,2)
≥ 30 jours	15 (68,2)	8 (72,7)	115 (89,8)
≥ 90 jours	3 (13,6)	3 (27,3)	100 (78,1)

²⁰ Assessment report DOPTELET. 10 December 2020. EMA/CHMP/7081/2021.Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

	Placebo (N=22)	Eltrombopag (REVOLADE) (N=11)	Avatrombopag (DOPTELET) (n=128)
≥ 180 jours	1 (4,5)	1 (9,1)	81 (63,3)
≥ 52 semaines	-	-	14 (10,9%)
Durée d'exposition* (jours)			
N	22 (100)	11 (100)	128 (100)
Moyenne (SD)	54,9 (47,19)	73,5 (70,47)	206,4 (135,57)
Médiane	41,0	48,0	204,0
Min, Max	15, 209	11, 238	2, 834
Patients-jours	1208	809	26417

* durée entre la 1^{ère} prise +1 jour et la dernière prise.

Profil d'événements indésirables

L'exposition globale à l'avatrombopag a été nettement supérieure à celle du placebo ou de l'eltrombopag, ce qui rend difficile toute comparaison entre les traitements notamment pour la tolérance à long terme.

Au total, 97,7% (n=125/128) des patients ayant reçu de l'avatrombopag ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les plus fréquents (> 10%) ont été les maux de tête (30,5%), la fatigue (28,1%), une contusion (25,8%), une épistaxis (18,8%), une infection du tractus respiratoire supérieur (14,8%), une thrombocytopénie (14,1%), une arthralgie (12,5%), un saignement gingival (12,5%), des pétéchies (10,9%) et une pharyngite (10,2%).

Un quart (n=32/128) des patients sous avatrombopag a rapporté au moins 1 EI grave. Les EI graves les plus fréquents ont été une thrombocytopénie (n=8/128 ; 6,3%), des vomissements (n=4/128 ; 3,1%), une diminution de la numération plaquettaire (n=3/128 ; 2,3%), un AVC (n=2/138 ; 1,6%), une hémorragie gastrique (n=2/138 ; 1,6%), des maux de tête (n=2/138 ; 1,6%) et la nausée (n=2/138 ; 1,6%).

Pour 23,4% des patients sous avatrombopag, un EI a conduit à devoir ajuster la dose et/ou à arrêter le traitement. L'EI ayant motivé le plus fréquemment l'arrêt du traitement a été l'augmentation de la numération plaquettaire (n=5/17 ; 29,4%).

Aucun décès n'a été rapporté sous avatrombopag, de même que sous placebo ou eltrombopag.

Tableau 10. Résumé des données de tolérance (données combinées des études CL-003, CL-004, 302 et 305)

	Placebo (N=22)	Eltrombopag (REVOLADE) (N=11)	Avatrombopag (DOPTELET) (n=128)
Au moins 1 EI, n (%)	14 (63,6)	11 (100)	125 (97,7)
Au moins 1 EI lié au traitement, n (%)	4 (18,2)	8 (72,7)	85 (66,4)
EI grave, n (%)	1 (4,5)	0	32 (25,0)
Décès	0	0	0
Pronostic vital engagé	1 (4,5)	0	4 (3,1)
Hospitalisation/prolongation hospitalisation	1 (4,5)	0	16 (12,5)
EI conduisant à un ajustement du traitement, n (%)	0	3 (27,3)	30 (23,4)
Arrêt	0	1 (9,1)	17 (13,3)
Augmentation dose	0	3 (27,3)	3 (2,3)
Diminution dose	0	0	4 (3,1)
Interruption temporaire	0	0	11 (8,6)

Événements indésirables d'intérêt

Tel que prédéfini dans les 2 études de phase III (étude 302 et étude 305), les événements indésirables d'intérêt comprenaient la récurrence de la thrombocytopénie, les événements thromboemboliques, les événements hémorragiques, l'atrophie gastrique, les événements néoplasiques, la pathologie de la moelle osseuse (à l'exclusion des néoplasmes) et les anomalies des tests hépatiques cliniquement significatives. **Ces EI ont été spécifiquement surveillés car**

tous avaient été rapportés avec les 2 autres agonistes des récepteurs de la TPO, à l'exception de l'atrophie gastrique, qui était un EI réversible observé dans une étude de toxicologie non clinique pour l'avatrombopag. Ceux-ci ont été recherchés rétrospectivement dans les études de phase II CL-003 et CL-004 en utilisant les mêmes définitions. Les EI d'intérêt apparus sous traitement sont présentés dans le tableau ci-après.

Tous ces EI ont été plus fréquents dans le groupe avatrombopag que dans les groupes placebo ou eltrombopag. Néanmoins, en raison des durées et du nombre de patients exposés très variables selon le groupe de traitement, ces données restent difficilement interprétables. A titre informatif, s'agissant des événements hémorragiques, après ajustement sur la durée d'exposition leur incidence a été estimée à 0,302 patient-année dans le groupe placebo versus 0,249 patient-année dans le groupe avatrombopag.

Tableau 11. Événements indésirables d'intérêt particulier au cours de la période principale et de la période d'extension (population de tolérance) (Etudes CL-003, CL-004, 302 et 305)

	Placebo (N=22)	Avatrombopag (DOPTELET) (N=128)
Récurrence de thrombocytopénie	0	11 (8,6%)
Thrombocytopénie	0	11 (8,6%)
Événements thromboemboliques	0	9 (7,0%)
Accident vasculaire cérébral	0	2 (1,6%)
Autres	0	9 (7,0%)*
Événements hémorragiques (grade 3 et 4 de l'OMS)	1 (4,5%)	18 (14,1%)
Contusion	0	5 (3,9%)
Epistaxis	0	4 (3,1%)
Ménorragie	0	3 (2,3%)
Saignements gingivaux	0	3 (2,3%)
Pétéchies	1 (4,5%)	3 (2,3%)
Hémorragie gastrique	0	2 (1,6%)
Hémorragie buccale	0	2 (1,6%)
Événements néoplasiques	0	6 (4,7%)**
Anomalies des marqueurs hépatiques cliniquement significatives	0	5 (3,9%)
Augmentation des ALAT	0	4 (3,1%)
Augmentation des ASAT	0	3 (2,3%)
Augmentation de gamma-glutamyltransférase	0	1 (2,1%)
Augmentation des enzymes hépatiques	0	1 (2,1%)
Atrophie gastrique	0	0
Anomalie de moelle osseuse	0	0

* Chaque EI a été rapporté par 1 seul patient.

** Chaque EI a été rapporté par 1 seul patient : myélofibrose, leucémie monomyélocytique chronique, leucémie lymphoïde chronique, néoplasme myéloprolifératif, lipome, papillome cutané.

L'EI d'intérêt le plus fréquemment rapporté sous avatrombopag a été une récurrence (ou un rebond) de la thrombocytopénie²¹ à l'arrêt du traitement (8,6%).

Un événement thromboembolique a été rapporté chez 7% des patients. Dans 2/3 des cas, celui-ci est survenu au-delà de la 12^{ème} semaine de traitement.

Un événement néoplasique a été rapporté chez 4,7% (n=6/128) des patients. Dans la majorité des cas (n=4/6), celui-ci est survenu avant la 26^{ème} semaine de traitement.

²¹ Définie par une numération plaquettaire < 10 G/L et inférieure d'au moins 10 G/L par rapport à celle mesurée à l'inclusion, entre l'arrêt du traitement et J+30 de l'arrêt.

Les anomalies des marqueurs hépatiques cliniquement significatives rapportées étaient asymptomatiques et se sont résolues, avec un maintien du traitement par avatrombopag dans 4 cas sur 5.

L'analyse des données de tolérance n'a pas mis en évidence de nouvel EI avec l'avatrombopag qui n'ait pas été rapporté avec les deux autres agonistes du R-TPO (eltrombopag or romiplostim).

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

Le résumé des risques du PGR de DOPTELET (avatrombopag) (version 2.0 – 20/11/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Evènements thrombotiques/thromboemboliques - Fibrose de la moelle osseuse liée à une utilisation prolongée et répétée
Risques importants potentiels	- Dégradation de la fonction hépatique chez les patients avec un score de Child-Turcotte-Pugh de classe C - Hémopathies malignes
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients splénectomisés avec une maladie hépatique chronique - Utilisation chez les patients recevant des produits à base d'interféron - Sécurité chez les patients subissant des procédures hautement invasives - Utilisation chez les patients ayant un score MELD > 24

7.3.3 Données issues du RCP

7.3.3.1 Effets indésirables (rubrique 4.8 du RCP)

« Résumé du profil de sécurité

[...]

Thrombopénie immunitaire chronique

La sécurité de l'avatrombopag a été évaluée dans trois essais contrôlés et un essai non contrôlé ayant inclus 161 patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique. Les données de sécurité combinées issues de ces quatre essais portent sur 128 patients qui ont été exposés à l'avatrombopag pendant une durée médiane de 29 semaines.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante : 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 ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

[...]

Population d'étude présentant une thrombopénie immunitaire primaire chronique

Classe de système d'organe (Terminologie MedDRA)*	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Peu fréquent	Furoncle, thrombophlébite septique, infection des voies respiratoires supérieures
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent	Myélofibrose
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombopénie, anémie, splénomégalie
	Peu fréquent	Leucocytose

Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperlipidémie, appétit diminué
	Peu fréquent	Déshydratation, hypertriglycéridémie, appétit augmenté, déficience en fer
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Sautes d'humeur
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses, gêne de la tête, migraine, paresthésies
	Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire, trouble cognitif, dysgueusie, hypoesthésie, trouble sensoriel, accident ischémique transitoire
Affections oculaires	Peu fréquent	Sensation anormale dans l'œil, irritation oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, gêne oculaire, photophobie, occlusion de l'artère rétinienne, vision trouble, défauts visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Douleur auriculaire, hyperacousie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, vasoconstriction
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Épistaxis, dyspnée
	Peu fréquent	Hémoptysie, congestion nasale, embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhée, vomissement, douleur abdominale haute, flatulences
	Peu fréquent	Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale basse, varices anorectales, constipation, éructation, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, hémorroïdes, paresthésie orale, langue gonflée, trouble de la langue
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Thrombose de la veine porte
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, acné, pétéchies, prurit
	Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, ecchymose, hyperhidrose, trouble pigmentaire, rash prurigineux, hémorragie cutanée, irritation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, myalgie, douleur musculosquelettique
	Peu fréquent	Arthropathie, gêne dans un membre, contractures musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Ménorragie, douleur du mamelon
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Asthénie
	Peu fréquent	Gêne thoracique, faim, douleur, gonflement périphérique
Investigations	Fréquent	Glucose sanguin augmenté, numération plaquettaire augmentée, glucose sanguin diminué, triglycérides sanguins augmentés, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, numération

		plaquettaire diminuée, alanine aminotransférase augmentée, gastrine sanguine augmentée
	Peu fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, pression artérielle augmentée, fréquence cardiaque irrégulière, enzyme hépatique augmentée

*Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1

Description de certains effets indésirables

Événements thromboemboliques

[...]

Dans les quatre essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques ont été observés chez 7% (9/128) des patients. Le seul événement thromboembolique qui a été observé chez plus d'un patient a été l'accident cérébrovasculaire, qui est survenu chez 1,6 % (2/128) des patients.

Thrombopénie après arrêt du traitement chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique

Dans les 4 essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des diminutions transitoires de la numération plaquettaire à des niveaux inférieurs à ceux mesurés à l'inclusion ont été observés après l'arrêt du traitement chez 8,6 % (11/128) des patients traités par l'avatrombopag. »

7.3.3.2 Effets gastriques

« L'avatrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez les souris, les rats, les singes ou les chiens en raison de la spécificité unique des récepteurs de la TPO. Par conséquent, les données provenant de ces études réalisées chez les animaux n'illustrent pas totalement les effets indésirables potentiels associés aux augmentations des taux de plaquettes liées à l'avatrombopag chez l'Homme.

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. La principale toxicité de l'avatrombopag dans les études pivot à doses répétées concernait l'estomac, à fortes doses, avec des marges de sécurité adéquates comparativement à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme ; ces effets étaient réversibles, y compris dans les études de toxicité chronique.

Carcinogénèse

Dans des études de carcinogénicité de deux ans réalisées sur des souris et des rats, des tumeurs (carcinoïdes) gastriques à cellules neuroendocriniennes (cellule entérochromaffine, cellule ECL) sont apparues dans l'estomac après l'administration de doses élevées. Les carcinoïdes gastriques étaient jugés probablement liés à l'hypergastrinémie prolongée observée dans les études de toxicité. Les tumeurs carcinoïdes liés à l'hypergastrinémie chez les rongeurs sont généralement considérées comme à faible risque ou peu pertinentes pour l'homme.

L'avatrombopag n'était pas mutagène dans un essai *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'AMES) ni clastogène dans un essai *in vitro* des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains ou dans un essai *in vivo* du micronoyau réalisé sur la moelle osseuse de rats.

Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s)

Au cours des études de toxicité de 4 semaines ou plus à doses répétées, des lésions gastriques liées au traitement ont été observées chez les souris, les rats et les singes cynomolgus. Dans ces

espèces, l'avatrombopag était associé à des modifications histopathologiques au niveau de la muqueuse fundique de l'estomac glandulaire, caractérisées par une dégénérescence de l'épithélium glandulaire avec une diminution des cellules pariétales matures. Cet effet n'était pas associé à une réponse inflammatoire ou à des signes d'érosion ou de formation d'ulcère. La sévérité des lésions gastriques dépendait de la dose et de la durée de l'administration d'avatrombopag et affichait une tendance évidente à la réversibilité pendant la période de récupération. Les expositions (ASC) à des doses n'entraînant aucune lésion gastrique chez les espèces étaient 3 à 33 fois supérieures aux expositions humaines à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) ».

7.3.4 Données issues des PSUR

Les PSURs soumis pour DOPTelet (avatrombopag) couvrent la période du 21 novembre 2019 au 20 novembre 2020.

DOPTelet (avatrombopag) est autorisé aux Etats-Unis depuis le 26 juin 2019 chez les patients adultes atteints de thrombocytopénie immunologique chronique ayant une réponse insuffisante aux traitements antérieurs. DOPTelet (avatrombopag) est également autorisé aux Etats-Unis depuis le 21 mai 2018 et en Europe depuis le 20 juin 2019 dans le traitement de la thrombocytopénie chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

DOPTelet (avatrombopag) est commercialisé uniquement aux Etats-Unis depuis le 4 juin 2018.

Sur la période, l'exposition cumulée des patients est estimée à 784,0 années-patients pour toutes les indications approuvées.

Aucun signal de tolérance n'a été rapporté au cours de ces périodes et aucune action de tolérance n'a été jugée nécessaire.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de DOPTelet (avatrombopag) dans l'extension d'indication du traitement des patients adultes atteints de PTI chronique repose essentiellement sur une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (étude 302).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Les patients inclus avaient reçu au préalable au moins un traitement du PTI chronique et présentaient un taux de plaquettes moyen $< 30 \times 10^9/L$. Les patients ont été stratifiés en fonction du statut de splénectomie, de la numération plaquettaire à l'inclusion (≤ 15 ou $> 15 \times 10^9/L$) et de l'utilisation concomitante de médicaments pour la thrombopénie immunitaire chronique, puis randomisés (2:1) pour recevoir soit l'avatrombopag (n=32) soit le placebo (n=17) pendant 6 mois.

Les patients sous avatrombopag ont reçu une dose initiale de 20 mg une fois par jour, puis les doses ont été adaptées en fonction de l'évolution de la numération plaquettaire.

Dans chaque groupe de traitement, plus de la moitié des patients (57%) avaient reçu au moins 3 traitements antérieurs pour le PTI, et 29 % des patients du groupe placebo et 34 % des patients du groupe avatrombopag avaient subi une splénectomie. S'agissant des traitements antérieurs, environ 19% avaient déjà reçu du rituximab et 37% un ARTPO. Près de 45% des patients de chaque groupe ont poursuivi pendant l'étude un médicament du PTI présent à l'inclusion, des corticoïdes pour la quasi-totalité des patients.

La numération plaquettaire moyenne à l'inclusion était similaire entre les 2 groupes de traitement ($14,1 \times 10^9/L$ et $12,7 \times 10^9/L$ respectivement). L'âge médian était de 44 ans, 63 % des patients étaient des femmes. Au total, 8,2 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et aucun patient n'était âgé de $\geq$

75 ans. La durée d'exposition médiane a été de 26 semaines pour les patients traités par l'avatrombopag et de 6 semaines pour les patients traités par le placebo.

Le nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours pendant la période de traitement de 6 mois (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe traité par l'avatrombopag en comparaison au placebo : médiane de 12,4 versus 0 semaine ($p < 0,0001$).

Une proportion plus importante de patients du groupe avatrombopag a également présenté des numérations plaquettaires $\geq 50 \times 10^9/L$ au jour 8 par rapport au groupe placebo (critère secondaire hiérarchisé) : 66 % versus 0,0 % ($p < 0,0001$). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur la réduction de l'utilisation concomitante de médicaments pour le PTI par rapport au début de l'étude, analyse qui concernait peu de patients ($n=5/15$; 33 % versus $n=0/7$; 0,0 %, IC à 95% [12 ; 62]).

A noter que les résultats observés dans cette étude sur le critère principal et le 1^{er} critère secondaire sont cohérents avec ceux de l'étude de recherche de dose C003.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans cette étude.

► Tolérance

Au cours des 4 principales études cliniques, 128 patients ont été exposés à l'avatrombopag à une posologie quotidienne comprise entre 5 et 40 mg, pour une d'exposition moyenne de 29 semaines, avec 63,3% des patients, soit 81 patients, ayant reçu le traitement pendant au moins 6 mois.

L'analyse des données de tolérance n'a pas mis en évidence de nouvel événement indésirable (EI) avec l'avatrombopag qui n'ait pas été rapporté avec les deux autres agonistes du R-TPO (eltrombopag or romiplostim). Les EI les plus fréquemment observés sont connus de l'un ou des deux AR-TPO déjà autorisés. Selon le RCP il s'agit des maux de tête, la fatigue, les symptômes gastro-intestinaux, l'arthralgie, les douleurs dorsales, qui étaient pour la plupart légers et potentiellement gérables par un traitement symptomatique.

Des EI ont été spécifiquement surveillés au cours des études car tous avaient été rapportés avec les 2 autres agonistes des récepteurs de la TPO, à l'exception de l'atrophie gastrique qui était un EI réversible observé dans une étude de toxicologie non clinique pour l'avatrombopag. L'EI d'intérêt le plus fréquemment rapporté sous avatrombopag a été une récurrence (ou un rebond) de la thrombocytopénie²² à l'arrêt du traitement (8,6%). Un événement thromboembolique a été rapporté chez 7% ($n=9/128$) des patients (dans 2/3 des cas, celui-ci est survenu au-delà de la 12^{ème} semaine de traitement). Le seul événement observé chez plus d'un patient a été l'accident cérébrovasculaire, qui est survenu chez 2 patients. Un événement néoplasique a été rapporté chez 4,7% des patients. Il n'a pas été rapporté d'atrophie gastrique.

S'agissant des événements hémorragiques, après ajustement sur la durée d'exposition leur incidence a été estimée à 0,302 patient-année dans le groupe placebo versus 0,249 patient-année dans le groupe avatrombopag.

Aucun décès n'a été rapporté sous avatrombopag, de même que sous placebo.

Les risques importants identifiés dans le PGR sont les événements thrombotiques/thromboemboliques et la fibrose de la moelle osseuse.

► Discussion

La portée des résultats est notamment limitée par les points suivants :

- L'absence de données comparatives versus les comparateurs cliniquement pertinents, notamment un AR-TPO, alors qu'une étude comparative était réalisable. L'étude de phase III versus eltrombopag débutée en 2012 a été interrompue précocement en raison des difficultés

²² Définie par une numération plaquettaire $< 10 G/L$ et inférieure d'au moins $10 G/L$ par rapport à celle mesurée à l'inclusion, entre l'arrêt du traitement et J+30 de l'arrêt.

de recrutement, et la méta-analyse en réseau versée ne permet aucune conclusion robuste versus comparateurs actifs compte tenu des limites méthodologiques (en particulier l'hétérogénéité des durées d'exposition et des définitions des critères évalués) ;

- L'hétérogénéité de la population incluse dans l'étude de phase III 302 en termes de nombre et de type de traitements du PTI antérieurs, en notant qu'il s'agissait d'une population ayant un PTI chronique globalement peu traité avec seulement 19% environ qui avaient déjà reçu du rituximab et 37% un ARTPO ;
- Le critère principal de jugement, modifié en cours d'étude et dont la pertinence est discutable. De plus, bien que la numération plaquettaire soit un critère d'évaluation largement accepté, 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. Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur un impact de l'avatrombopag sur la survenue des événements hémorragiques, ni sur le recours à des médicaments de secours. De même aucune évaluation de la qualité de vie, souvent dégradée par la survenue des saignements, n'a été conduite.
- Il existe des incertitudes quant à la taille d'effet observé *versus* placebo dans l'analyse principale en ITT. En effet, celle-ci pourrait avoir été affectée de manière significative par les nombreuses déviations protocolaires majeures survenues au cours de l'étude, qui soulèvent un questionnement sur la qualité de l'essai. A noter qu'il n'a pas été conduit d'analyse de sensibilité dans la population Per Protocole (10 patients pour le groupe avatrombopag soit 31,3% de l'effectif ITT et 8 patients pour le groupe placebo soit 47,1% de l'effectif ITT).
- La tolérance à long terme : le nombre total de patients exposés à l'avatrombopag pendant ≥ 52 semaines est limité (14 patients, 10,9%). Le traitement du PTI est continu et maintenu tant qu'il y a un effet. Par conséquent, l'EMA a demandé la mise en place d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) afin de mieux documenter le profil de sécurité à long terme de l'avatrombopag, en particulier pour évaluer le risque d'événements moins fréquents mais potentiellement plus graves tels que les événements thromboemboliques, de fibrose de la moelle osseuse et de MPD.
- Le traitement par agonistes de la TPO a été associé à la formation de fibres de réticuline dans la moelle osseuse. Dans l'ensemble des études de phase III, l'évaluation de la fibrose et de la formation de fibres de réticuline par des biopsies de moelle osseuse a été effectuée chez des patients ayant donné un consentement supplémentaire. Aucun patient traité par l'avatrombopag n'a présenté de pathologie de la moelle osseuse. Cependant, seules des données très limitées sont disponibles et ne permettent pas de tirer une conclusion fiable sur le risque que l'avatrombopag induise ou favorise une fibrose dans moelle osseuse. Comme pour les 2 autres AR-TPO une mise en garde sur le risque potentiel d'augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse a été incluse dans la section 4.4 du RCP.
- Les recommandations posologiques et l'algorithme de titrage de la dose tel que proposé dans le RCP sont issus d'un modèle pharmacocinétique et d'une modélisation et simulation PK/PD.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de l'avatrombopag sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, DOPTELET (avatrombopag) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PASS study (à la demande des autorités de santé : prévue par le PGR)	Etude de phase 4 (Post Authorisation Safety Study) <u>Titre</u> : caractérisation approfondie du profil de sécurité de l'avatrombopag chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire chronique primaire. <u>Objectif</u> : En raison du faible nombre de patients inclus dans le programme de développement clinique, associé aux données de sécurité à long terme limitées, il existe des incertitudes quant à la fréquence de survenue de divers événements indésirables à long terme avec l'avatrombopag. Par conséquent, l'objectif principal de cette étude est de caractériser davantage le profil de sécurité à long terme de l'avatrombopag chez les patients atteints de PTI chronique.	Planification en cours
AVA-PED-301 (à l'initiative du laboratoire)	Etude de phase III pédiatrique	Début de l'étude Q1 2021

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En France, la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique (PTI) (ou thrombopénie immunitaire primaire) s'appuie essentiellement sur le PNDS mis à jour en 2017⁵, antérieurement à l'autorisation de mise sur le marché du fostamatinib (TAVLESSE) et de l'avatrombopag (DOPTELET).

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-TPO²³ (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.

Postérieurement à l'élaboration du PNDS de 2017, un nouveau médicament, le fostamatinib (TAVLESSE), a obtenu une AMM dans le PTI chronique de l'adulte « réfractaire aux autres traitements ». La Commission a rendu un avis favorable à sa prise en charge²⁴ et considéré, sur la base des données disponibles, que le fostamatinib était :

- un 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),
- une option thérapeutique chez les patients non splénectomisés multiréfractaires aux traitements médicamenteux lorsque la splénectomie est jugée inappropriée par les centres de référence ou de compétence.

Cette spécialité n'est pas disponible à ce jour en France.

Place de DOPTELET (avatrombopag) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant les limites des études cliniques ayant évalué DOPTELET (avatrombopag) dans le PTI chronique réfractaire, et notamment :

- l'absence de comparaison directe aux autres thérapies disponibles alors que celles-ci étaient réalisables, dans un contexte où l'on dispose déjà de deux autres spécialités appartenant à la même classe thérapeutique des AR-TPO,
- la grande hétérogénéité de la population incluse dans l'étude versus placebo en termes de traitements antérieurs du PTI, qui ne permet pas de disposer de données robustes chez les patients ayant épuisé toutes les options thérapeutiques (seulement respectivement 35%, 19% et 37% des patients avaient eu un traitement préalable par splénectomie, rituximab ou ARTPO), ni d'identifier une sous-population de patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement par avatrombopag,
- la démonstration de son efficacité en comparaison au placebo uniquement en termes de réponse biologique, sur des critères dont la pertinence est discutable (nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours, et réponse plaquettaire à J8), et les incertitudes sur la quantité d'effet observée compte tenu des très nombreuses déviations majeures au protocole survenues au cours de l'étude,
- l'absence d'impact démontré sur la survenue des hémorragies ou la qualité de vie,

la Commission considère que DOPTELET (avatrombopag) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

²³ Avis de la Commission de la Transparence du 5 février 2020 REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg (modifications de RCP). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17813_REVOLADE_PIC_RCP_AvisDef_CT17813.pdf

²⁴ Avis de la commission de la Transparence TAVLESSE (fostamatinib) du 16 décembre 2020 (Inscription).

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, ménométrorragies). 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, l'avatrombopag peut être considéré comme un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi chez les patients atteints de PTI chronique et réfractaires aux autres traitements au regard des limites de la démonstration de son efficacité (uniquement versus placebo, sur des critères biologiques dont la pertinence est discutable, et dans une population très hétérogène en termes d'historique de traitement du PTI).

► Chez les adultes atteints de PTI chronique et réfractaires aux autres traitements, il existe des alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles 2 AR-TPO (cf. rubrique 05 de l'avis).

► Considérant les limites des données cliniques disponibles, documentant l'efficacité et la tolérance de DOPTELET (avatrombopag) uniquement en comparaison au placebo dans un contexte où l'on dispose notamment de deux autres AR-TPO et dans une population très hétérogène en termes d'historique de traitements, DOPTELET (avatrombopag) n'a à ce jour pas de place dans la stratégie thérapeutique du PTI chronique de l'adulte réfractaire aux autres traitements (cf. rubrique 08).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique immunologique chronique et de sa faible prévalence chez l'adulte,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients multi-réfractaires,
- de l'absence de réponse au besoin identifié, en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité en comparaison aux alternatives thérapeutiques disponibles dans la population de patients avec PTI chronique multi-réfractaires,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et sur la qualité de vie,

DOPTELET (avatrombopag) 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 DOPTELET (avatrombopag) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans traitement de la thrombocytopénie immunitaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements.

La Commission donne un avis défavorable 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 AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

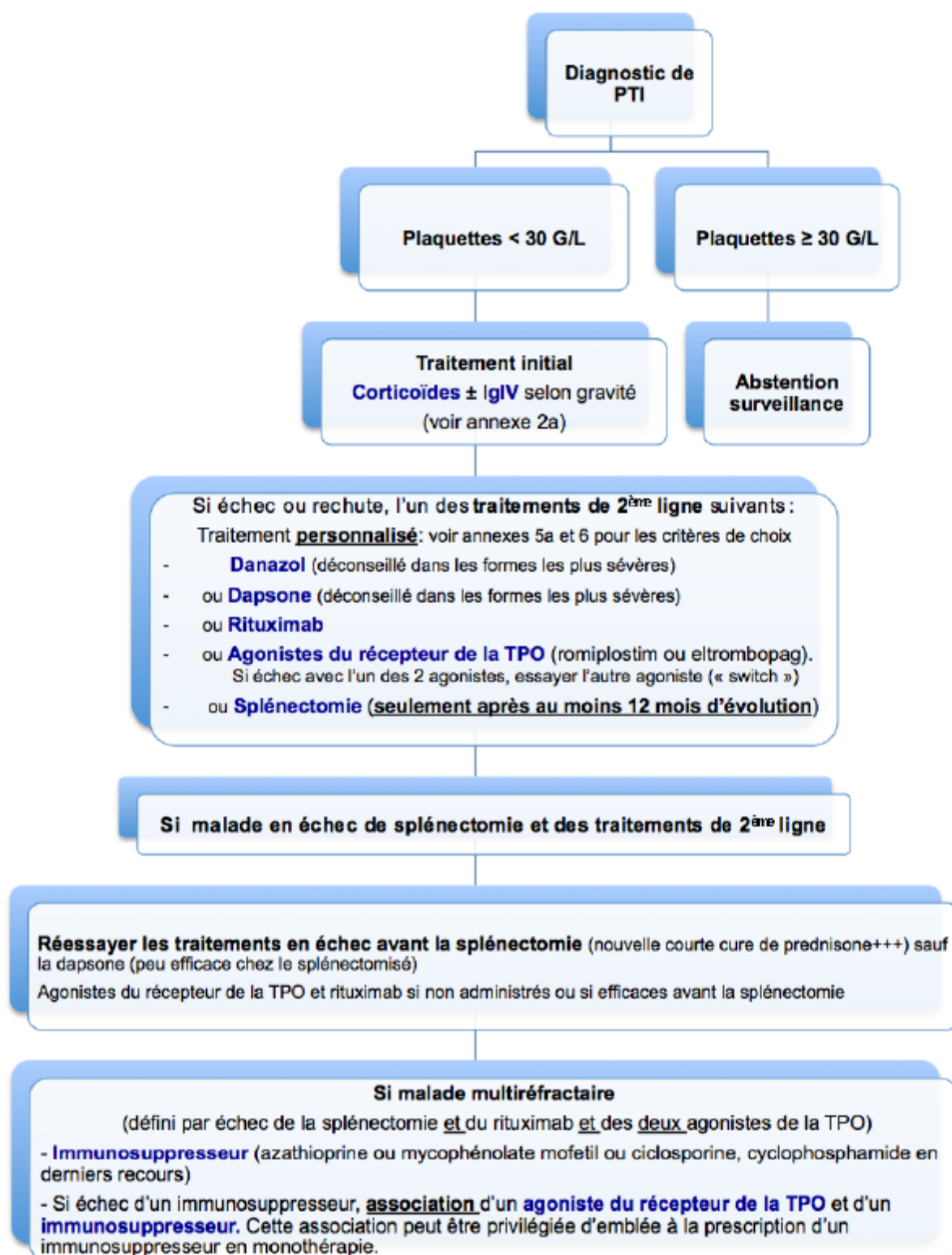
Sans objet.

010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 mars 2021 Dates d'examen : 30 juin et 21 juillet 2021 Date d'adoption : 21 juillet 2021 Date d'audition du laboratoire : 8 septembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (O'CYTO)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	DOPTELET 20 mg, comprimés pelliculés Boîte 10 comprimés (CIP : 34009 302 094 6 2) Boîte 15 comprimés (CIP : 34009 302 094 7 9) Boîte 30 comprimés (CIP : 34009 302 235 9 8)
Demandeur	SOBI (SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Procédure centralisée : - 20/06/2019 : AMM initiale obtenue dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée (indication non remboursée avis du 20/01/2021) - 18/01/2021 : extension d'indication dans le purpura thrombopénique immunologique (indication faisant l'objet du présent avis) 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) Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, en hématologie ou en médecine interne, ou aux médecins compétents en maladies du sang
Code ATC	B02BX08

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ANNEXE 1 : Résumé de la stratégie thérapeutique au cours du PTI de l'adulte selon le PND 2017



ANNEXE 2 : Essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse en réseau

Etude (ID) Protocole	Schéma	Intervention vs Comparateur	Schéma posologique	Nombre de patients	Durée de suivi	Critère de jugement principal	Durée du PTI
AVA-302 (Study 302, NCT01438840)	Phase 3, multicentrique, randomisée, double aveugle	AVA vs PLC	20 mg/jour	32 vs 17	26 semaines	Nombre cumulé de semaines avec réponse plaquettaire ≥ 50 G/L sur une période de 6 mois	≥ 12 mois
AVA-305 (Study 305, NCT01433978)	Phase 3, multicentrique, randomisée, double aveugle	AVA vs ELT	20 mg/jour vs 50 mg/jour	12 vs 11	Etude arrêtée prématurément	Variation de la numération plaquettaire à chaque visite par rapport à l'inclusion sur la période de traitement de 6 mois	≥ 12 mois
Cheng 2011²³ (RAISE Study NCT00370331)	Phase 3, multicentrique, randomisée, double aveugle	ELT vs PLC	50 mg/jour	135 vs 62	30 semaines (26 semaines phase randomisée + 4 semaines de suivi)	Pourcentage de répondeurs	≥ 6 mois
Kuter 2008²⁴ (NCT00102323) Patients splénectomisés	Phase 3, multicentrique, randomisée, double aveugle	ROM vs PLC	1 μ g/kg	42 vs 21	36 semaines (24 semaines phase randomisée + 12 semaines de suivi)	Réponse plaquettaire durable sur les 8 dernières semaines de l'étude et autres critères de réponse plaquettaire	≥ 12 mois
Kuter 2008²⁴ (NCT00102336) Patients non splénectomisés				41 vs 21			Pas de restrictions
Arnold 2012²⁵ (NCT00372892)	Etude contrôlée randomisée 7 centres au Canada	RTX vs PLC	375 mg/m ²	32 vs 26	28 semaines (8 + 20 semaines)	Échec du traitement, critère composite défini par toute numération plaquettaire < 50 G/L, saignement important (grade 2 selon l'échelle de saignement) ou traitement de recours administré en raison d'une thrombocytopénie grave, d'un saignement ou d'une procédure invasive planifiée	1 an en médiane (0 – 3,5 avec 28 patients nouvellement diagnostiqués)
Ghanima 2015²⁶ (NCT00344149)	Etude contrôlée randomisée 14 centres en Norvège, Tunisie et France	RTX vs PLC	375 mg/m ²	55 vs 54	78 semaines	Taux d'échec du traitement dans les 78 semaines (critère composite défini par une splénectomie ou répondant aux critères de splénectomie après 12 semaines si la splénectomie n'a pas été effectuée)	Médiane de 37 semaines (8 – 288) avec RTX vs 50 semaines (14 – 211) avec PLC (avec 30 patients nouvellement diagnostiqués)
Bussel 2018²⁷ (FIT 1 and FIT 2)	Phase 3, multicentrique, randomisée, double aveugle	FOS vs PLC	100 mg deux fois/jour	101 vs 49	24 semaines	Réponse plaquettaire stable (sur au moins 4 des 6 visites effectuées entre les semaines 14 et 24)	≥ 3 mois