



Recommandation en vue du remboursement  
de l'ACMTS

# Avatrombopag (Doptelet)

**Indication :** Dans le traitement de la thrombopénie immune chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement antérieur.

**Promoteur :** Sobi Canada

**Recommandation finale :** Ne pas rembourser.



## Résumé

### Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Doptelet?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Doptelet dans le traitement de la thrombopénie immune (TPI) chronique chez l'adulte.

### Pourquoi formulons-nous cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique montrent que Doptelet améliore la numération plaquettaire après six mois de traitement; cependant, on ne sait pas si Doptelet peut réduire la fréquence des saignements ou l'utilisation concomitante d'autres traitements, atténuer les symptômes ou améliorer la qualité de vie liée à la santé, par rapport au placebo. En outre, des données probantes provenant d'une étude de comparaison indirecte indiquent que l'efficacité comparative de Doptelet par rapport à d'autres traitements établis en contexte de TPI chronique reste inconnue.
- Les patients font valoir un besoin de traitements qui pourraient réduire le risque de saignements et améliorer la qualité de vie; toutefois, il n'y a pas de données probantes suffisantes pour démontrer que Doptelet répond à ce besoin.

### Autres renseignements

#### Qu'est-ce que la thrombopénie immune chronique?

La TPI chronique est une maladie de longue durée dans laquelle le système immunitaire détruit les plaquettes qui circulent dans le sang, lesquelles sont nécessaires à la formation des caillots sanguins et à l'arrêt des saignements. Les patients atteints de TPI présentent une faible numération plaquettaire, de la fatigue, des ecchymoses et peuvent saigner facilement. Au Canada, on estime que 10 personnes sur 100 000 sont atteintes de TPI chronique.

#### Besoins non comblés en contexte de thrombopénie immune chronique

Les patients atteints de TPI chronique ne répondent pas tous aux traitements offerts; même en cas de rémission, celle-ci n'est pas garantie sur le long terme. Il est donc nécessaire d'accroître le nombre de traitements efficaces, accessibles, faciles à administrer et associés à un faible risque d'effets indésirables.



## Résumé

### **Combien coute Doptelet?**

Le traitement par Doptelet devrait couter 41 975 \$ par patient sur la base d'une posologie de 20 mg une fois par jour pendant une année complète.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) ne recommande pas le remboursement de l'avatrombopag dans le traitement de la thrombopénie immune (TPI) chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement antérieur.

## Justification

Le CCCEM n'est pas en mesure de déterminer si le traitement par l'avatrombopag entraîne un bénéfice comparable aux autres traitements contre la TPI utilisés actuellement dans la pratique clinique au Canada sur le plan des critères d'évaluation cliniques. Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, multicentrique et mené à double insu (essai 302; N = 49) montre que le traitement par l'avatrombopag améliore la réponse plaquettaire chez les adultes atteints de TPI par rapport au placebo. Toutefois, l'ampleur du bénéfice clinique pour ce qui est de réduire la fréquence des saignements, l'utilisation concomitante de médicaments contre la TPI et le recours au traitement de secours et de soulager davantage les symptômes est très incertaine en raison de la petite taille de l'échantillon, de l'absence de contrôle du risque d'erreur dû aux multiples analyses statistiques, des déséquilibres sur le plan des caractéristiques initiales des patients et du taux d'abandons élevé. En outre, il existe toute une gamme de traitements utilisés actuellement contre la TPI, et l'essai 302 compare l'avatrombopag au placebo plutôt qu'à l'une de ces options de traitement. Bien que le promoteur ait fourni une comparaison de traitement indirecte (CTI) avec des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (AR-TPO) et le rituximab, les limites associées à cette CTI empêchent de tirer des conclusions définitives. Dans l'ensemble, l'efficacité comparative de l'avatrombopag et d'autres options thérapeutiques établies en contexte de TPI chronique demeure inconnue.

Les patients font valoir un besoin d'options de traitements supplémentaires qui pourraient réduire le risque de saignements et améliorer la qualité de vie. Ils accordent également de l'importance à des traitements qui seraient plus pratiques, présenteraient moins d'effets secondaires et auraient une efficacité plus durable que les options thérapeutiques offertes actuellement. Ils recherchent en outre des options qui leur seraient accessibles dans l'éventualité d'un échec de leur traitement actuel. D'après les données probantes examinées concernant l'avatrombopag, le CCCEM doute que ces besoins seraient comblés.

## Points de discussion

- Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire de ne pas rembourser l'avatrombopag dans le traitement de la TPI chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement antérieur. Le CCCEM se penche sur trois points soulevés par le promoteur dans sa demande : une mauvaise caractérisation de la disponibilité des traitements contre la TPI chronique au Canada, une mauvaise représentation des objectifs du traitement contre la TPI chronique dans la recommandation et une sous-estimation du bénéfice de l'avatrombopag dans la recommandation.

- Étant donné l'incertitude minant les données probantes cliniques, le Comité examine l'avatrombopag à la lumière des critères d'important besoin à combler décrits dans la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS](#). Le CCEM prend acte de la rareté de la maladie; cependant, étant donné l'existence d'autres options de traitement, notamment des options remboursées dans certaines provinces et certains territoires, il conclut que les critères utilisés pour permettre une plus grande incertitude dans les données probantes ne sont pas satisfaits.
- Au cours de l'examen de la demande initiale et de la demande de reconsidération, le CCEM reconnaît que les patients et les cliniciens considèrent les saignements comme étant un critère d'évaluation important dans le traitement de la TPI. La numération plaquettaire est un indicateur de substitution couramment utilisé et accepté par les médecins pour l'évaluation clinique du risque de saignements et de la réponse au traitement. Cependant, le lien entre le nombre seuil de plaquettes et le risque de saignements chez cette population n'a pas été établi avec certitude. En outre, l'effet de l'avatrombopag sur les critères d'évaluation relevés comme étant importants aux yeux des patients et des cliniciens, comme les épisodes hémorragiques, l'utilisation concomitante de médicaments contre la TPI et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), est associé à une incertitude importante, et le CCEM n'est pas en mesure d'établir l'effet de l'avatrombopag sur ces critères d'évaluation.
- Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, il est question du fait que les AR-TPO sont remboursés au cas par cas dans plusieurs provinces et territoires et donc que d'autres options thérapeutiques sont offertes actuellement. En outre, le groupe de défense des intérêts des patients mentionne dans ses observations que les difficultés et les incohérences relatives à l'accès aux AR-TPO constituent un problème important.
- Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM indique que la numération plaquettaire, bien qu'elle soit utilisée dans la pratique et constitue un objectif thérapeutique défini, ne permet pas de prédire avec certitude le risque de saignements chez un patient donné. En outre, on ne constate aucune diminution des complications liées aux saignements pour les patients atteints de TPI chez qui le traitement par l'avatrombopag entraîne une augmentation de la numération plaquettaire. Le Comité mentionne également que les complications graves liées aux saignements chez les patients atteints de TPI sont rares; complexifier cette évaluation du risque en utilisant l'indicateur de substitution de la numération plaquettaire constitue un défi, car le risque de saignement est rarement lié à un nombre seuil de plaquettes en particulier.
- Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, il est question des bénéfices potentiels admis de l'avatrombopag et de la position du groupe de défense des intérêts des patients et des cliniciens, selon lesquels il serait avantageux d'ajouter un troisième AR-TPO approuvé dans le traitement de la TPI au Canada. Même si l'avatrombopag pourrait s'avérer plus pratique pour les cliniciens et les patients (administration par voie orale, aucune restriction alimentaire, moins d'événements indésirables hépatiques), il faut également reconnaître l'absence de données probantes qui comparent directement ce médicament aux autres AR-TPO. En effet, l'absence d'essais comparatifs empêche d'évaluer et de soupeser les bénéfices potentiels susmentionnés de

l'avatrombopag et les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité par rapport au romiplostim et à l'eltrombopag. En outre, il existe peu de données probantes concernant le passage d'un AR-TPO à un autre après un échec ou une intolérance au traitement. Par ailleurs, différencier les agents au sein de cette classe de médicaments n'a pas d'effet sur l'évaluation globale du critère d'évaluation clinique visé (saignements), commun à tous les agents de cette classe.

- Au cours de l'examen de la demande de reconsidération, le CCEM avance l'idée d'une revue systématique des traitements contre la TPI chez l'adulte après l'échec des traitements de première intention, dont celui par l'avatrombopag, qui pourrait fournir de précieux renseignements aux régimes d'assurance médicaments pour la gestion de leurs critères relatifs à l'accès exceptionnel.

### Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur l'avatrombopag dans le traitement TPI chronique chez l'adulte ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement antérieur. Dans sa demande, le promoteur soulève les points suivants :

- une mauvaise caractérisation de la disponibilité des traitements contre la TPI chronique au Canada;
- une mauvaise représentation des objectifs du traitement contre la TPI chronique;
- une sous-estimation du bénéfice de l'avatrombopag dans la recommandation.

Lors de l'analyse de la demande de reconsidération du promoteur, le Comité a tenu compte des renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur sur la recommandation provisoire;
- les renseignements issus de la demande initiale au sujet des éléments relevés par le promoteur;
- la rétroaction d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la TPI;
- la rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Platelet Disorder Support Association, sur la recommandation provisoire;
- la rétroaction d'un clinicien de l'Université McMaster représentant un groupe de cliniciens sur la recommandation provisoire;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics participant à notre processus d'examen.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire est disponible sur notre site Web.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.



## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

**Date de la réunion (premier examen) : Le 25 octobre 2023**

### **Membres du Comité**

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Absences** : Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

**Date de la réunion (reconsidération) : Le 24 avril 2024**

### **Membres du Comité**

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Absences** : Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.