

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
22 février 2017

*Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 14 décembre 2016  
a fait l'objet d'une audition commune avec le laboratoire AMGEN<sup>1</sup> le 22 février 2017.*

*eltrombopag*

**REVOLADE 25 mg, comprimé pelliculé**

B/ 14 (CIP : 34009 374 585-80)

B/ 28 (CIP : 34009 374 586-41)

**REVOLADE 50 mg, comprimé pelliculé**

B/ 14 (CIP : 34009 374 588-70)

B/ 28 (CIP : 34009 374 589-31)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	<b>B02BX05 (antihémorragiques)</b>
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensions d'indications dans le purpura thrombopénique auto-immun de :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'adulte non splénectomisé</li> <li>• l'enfant de 1 an et plus</li> </ul> </li> <li>- Renouvellement d'inscription dans le purpura thrombopénique auto-immun</li> </ul>
Listes concernées	<p><b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>  <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b></p>
Indications concernées	<p>« Revolade est indiqué 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) (voir rubriques 4.2 et 5.1). »</p> <p><i><b>Ce libellé élargit l'indication à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie et à l'enfant de 1 an et plus.</b></i></p>

<sup>1</sup> L'audition a été commune uniquement pour l'extension d'indication chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie

## Chez l'adulte non splénectomisé

SMR	Important
ISP	REVOLADE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'adulte non splénectomisé.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de REVOLADE,</li> <li>- des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie),</li> <li>- mais considérant le besoin identifié en pratique clinique,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [tels que dapsons ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation], REVOLADE, au même titre que NPLATE, pourrait être envisagé (sur avis d'experts) chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix (qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après). Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté.</p> <p>Par ailleurs, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont également préconisés dans le traitement du PTI chronique en échec aux traitements habituels lorsque la maladie est réfractaire, chez les adultes non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie et chez les patients splénectomisés, en tant que traitement de recours.</p>

## Chez l'enfant de un an et plus

SMR	Important
ISP	Pas d'ISP
ASMR	<p>En dépit de données d'efficacité disponibles à très court terme mais considérant le besoin médical et les spécificités de la prise en charge pédiatrique du PTI chronique et réfractaire, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (<b>ASMR III</b>) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'enfant de un an et plus.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et d'un traitement de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation), REVOLADE a une place restreinte compte tenu de la rareté du PTI chronique chez les enfants de un an et plus chez lesquels les rémissions spontanées sont possibles même après plusieurs années d'évolution.</p> <p>De par l'activité suspensive sur la thrombopénie, une utilisation ponctuelle de REVOLADE dans des situations temporaires pourrait s'envisager (sur avis d'experts).</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale</u> (procédure centralisée) : 11/03/2010 dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé et comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée puis <u>extensions d'indications dans le traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 19/09/2013 : de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron</li> <li>- 25/08/2015 : de l'aplasie médullaire acquise sévère qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques</li> <li>- <b>28/01/2016 : du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez les adultes non splénectomisés</b> (1<sup>ère</sup> extension d'indication faisant l'objet du présent avis)</li> <li>- <b>04/04/2016 : du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) à partir de l'âge de un an</b> (2<sup>ème</sup> extension d'indication faisant l'objet du présent avis).</li> </ul> <p>Du fait du profil de tolérance du produit, un Plan de Gestion de Risques (PGR) européen a été mis en place et comprend, en complément de la pharmacovigilance classique, la mise en place des registres de patients, d'autres études de sécurité ainsi que des mesures de minimisation du risque qui ont été déclinées au plan national.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes et services hématologie, hépatologie/gastro-entérologie, infectiologie, médecine interne ou pédiatrie.</p>
Classification ATC	<p>2016 B Sang et agents hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres antihémorragiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX05 Eltrombopag</p>

## 02 CONTEXTE

Dans le cadre du traitement purpura thrombopénique auto-immun chronique, REVOLADE (eltrombopag), sous forme de comprimé dosé à 25 ou 50 mg, dispose d'une AMM depuis mars 2010 chez l'adulte splénectomisé réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) et peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Lors de l'obtention de cette AMM, l'efficacité versus placebo avait été démontrée dans des études ayant inclus des patients splénectomisés et non splénectomisés. Toutefois, malgré la disponibilité de données chez les adultes non splénectomisés, l'indication validée par l'AMM avait été limitée à

ceux ayant des contre-indications à la chirurgie compte tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme et de la place de la splénectomie, considérée comme étant le traitement curatif de référence<sup>2</sup> chez les patients ayant un PTI chronique, en échec aux corticoïdes et immunoglobulines.

En janvier 2016, cette restriction a été supprimée du libellé de l'indication ce qui élargit l'indication aux adultes non splénectomisés, sans contre-indication à la chirurgie. En avril 2016, une extension d'indication a été obtenue chez l'enfant de un an et plus.

Ainsi, le présent avis porte sur le purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) et concerne une demande :

- d'extensions d'indications :

- à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie,
- à la population pédiatrique à partir de un an et plus ;

- de renouvellement d'inscription uniquement dans des indications du PTI. Pour le renouvellement d'inscription des deux autres indications (thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le VHC et aplasie médullaire acquise sévère), se reporter à un avis séparé.

Le laboratoire a également demandé l'inscription de deux compléments de gamme (comprimé dosé à 75 mg et poudre pour suspension buvable à 25 mg) indiqués dans le PTI ainsi que dans 2 autres indications : la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le VHC (non encore évalué en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire) et l'aplasie médullaire acquise sévère (cf paragraphe Indications thérapeutiques ci-dessous). De ce fait, ces présentations font l'objet d'un autre avis.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

Ancien libellé (AMM du 11/03/2010) :

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

*REVOLADE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. »*

Nouveau libellé (rectificatifs d'AMM du 28/01/2016 et du 04/04/2016) :

« **Revolade est indiqué 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)** (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

Revolade est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1 du RCP). »

---

<sup>2</sup> EMA, EPAR REVOLADE du 17/12/0215, p 6/37 : « At that time the splenectomy was a definitive curative treatment considered as gold standard within the second line alternatives to patients failed to corticosteroids and immunoglobulins. »

## 04 POSOLOGIE

### « Posologie

Le schéma posologique d'eltrombopag doit être individualisé sur la base du taux plaquettaire du patient. L'objectif du traitement par eltrombopag n'est pas de normaliser le taux plaquettaire.

La poudre pour suspension buvable peut entraîner une exposition plus élevée à l'eltrombopag que la forme comprimé (voir rubrique 5.2 du RCP). Lors du changement de la forme comprimé à la forme poudre pour suspension buvable, le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine pendant 2 semaines.

### Thrombopénie auto-immune (idiopathique) chronique

La dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires. Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser les taux plaquettaires. Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont augmenté en général dans les 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement par eltrombopag, et diminué dans les 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

### *Adultes et population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans*

La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 50 mg une fois par jour. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est (tels que les Chinois, Japonais, Taïwanais, Coréens ou Thaïlandais), eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2 du RCP).

### *Population pédiatrique âgée de 1 à 5 ans*

La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 25 mg une fois par jour.

### *Surveillance et adaptation posologique*

Après la période d'initiation du traitement par eltrombopag, la dose doit être adaptée afin d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ , taux nécessaire pour réduire le risque de saignements.

La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.

L'examen clinique et les tests hépatiques doivent être régulièrement contrôlés tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le Tableau 1. Pendant le traitement par eltrombopag, un hémogramme complet, incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doit être effectué chaque semaine, jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable ( $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  pendant au moins 4 semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

**Tableau 1 : Adaptation posologique d'eltrombopag chez les patients ayant un PTI**

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
< 50 000/ $\mu\text{l}$ après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 75 mg/jour*.
De $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou du traitement concomitant pour le PTI afin de maintenir un taux plaquettaire permettant d'éviter ou réduire les saignements.
De > 150 000/ $\mu\text{l}$ à $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie*.
> 250 000/ $\mu\text{l}$	Arrêter eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg.

\* Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois tous les deux jours, augmenter la dose à 25 mg une fois par jour.

◆ Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, il doit être envisagé d'administrer 12,5 mg une fois par jour ou sinon une dose de 25 mg une fois tous les deux jours.

Eltrombopag peut être administré en association à d'autres médicaments pour le traitement du PTI. Le schéma posologique des traitements concomitants pour le PTI doit être modifié de manière médicalement appropriée, afin d'éviter des augmentations excessives des taux plaquettaires pendant le traitement par eltrombopag.

Toute adaptation de posologie nécessite un délai d'attente d'au minimum 2 semaines afin d'évaluer son effet sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une nouvelle adaptation de la posologie.

Une adaptation posologique standard d'eltrombopag, qu'il s'agisse d'une diminution ou d'une augmentation, est de 25 mg une fois par jour.

#### *Arrêt du traitement*

Le traitement par eltrombopag doit être interrompu si, après quatre semaines de traitement par eltrombopag à la posologie de 75 mg une fois par jour, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter les saignements cliniquement importants.

Une évaluation clinique des patients doit être faite régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin sur une base individuelle. Chez les patients non splénectomisés, l'intérêt de la splénectomie doit être évalué. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). [...] »

Populations particulières : *Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique, Sujets plus âgés et Population pédiatrique* : cf RCP

#### « Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés (et la suspension buvable) doivent être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après la prise de produits tels que les antiacides, produits laitiers (ou tout autre aliment contenant du calcium), ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (par exemple : fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). »

## 05 BESOIN MEDICAL<sup>3,4</sup>

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique (PTI) », est une maladie auto-immune rare caractérisée par une destruction accrue des plaquettes par le système réticulo-endothélial, en particulier splénique, et un défaut de production médullaire d'origine immunologique. Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie et se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies) 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 cérébroméningée) peuvent survenir.

Le PTI peut survenir à tout âge mais il existe 2 pics d'incidence chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Selon des données françaises issues du Système National d'Information Inter-régimes de

<sup>3</sup> Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins, HAS, octobre 2009

<sup>4</sup> Purpura thrombopénique immunologique, Orphanet

l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)<sup>5</sup>, entre 2009 et 2012, l'incidence a été de 2,94/100 000 personnes-années chez les adultes (avec un pic chez les plus de 60 ans) et de 2,83/100 000 chez les moins de 18 ans (avec un pic chez les enfants de 1 à 5 ans).

Trois périodes dans l'histoire naturelle du PTI sont identifiées à ce jour :

- le PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ;
- le PTI persistant qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et 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. Chez l'adulte, l'évolution vers un PTI chronique est observée dans 70% des cas et la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible. A l'inverse, chez l'enfant, le PTI est plus souvent aigu avec une résolution spontanée dans les 6 mois ou même en phase chronique. Cependant, dans environ 20% des cas la forme devient chronique.

A côté de ces 3 formes évolutives du PTI, il existe des patients atteints de PTI réfractaire c'est-à-dire des patients en échec de splénectomie, le traitement curatif de choix de cette maladie.

L'objectif principal du traitement du PTI est d'obtenir un taux de plaquettes qui prévienne les saignements majeurs plutôt que de ramener le taux de plaquettes à la normale.

En phase aiguë (depuis moins de 3 mois), la première ligne de traitement repose sur l'administration de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines intraveineuses dont les indications respectives sont conditionnées par l'intensité du syndrome hémorragique et la notion d'une réponse préalable à l'un ou l'autre de ces deux traitements. Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans des cas exceptionnels avec mise en jeu du pronostic vital.

Dans les formes persistantes (entre 3 et 12 mois après le diagnostic), il n'existe pas de consensus sur la meilleure option de traitement. Les options disponibles incluent les immunosuppresseurs, la dapsonne (DISULONE) ou le danazol (DANATROL) (hors AMM). Dans le cadre d'un PHRC, une étude de phase III ouverte est en cours afin de comparer l'efficacité et la tolérance de la dapsonne versus un traitement standard, tous deux en ajout aux corticoïdes, en deuxième ligne chez des adultes nouvellement diagnostiqués ou ayant un PTI persistant sans réponse durable avec les corticoïdes.

Le rituximab disposait par ailleurs d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008. Dans le prolongement, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours de validation par l'ANSM dans le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) avec une posologie de 1g par voie intraveineuse à J1 et J15 (ou de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22). Selon des données préliminaires, le rituximab permettrait d'obtenir des rémissions prolongées voire des « guérisons » chez 20% des patients<sup>6</sup>. Le rituximab est une option thérapeutique du PTI persistant ou chronique chez les patients réfractaires aux corticoïdes et aux immunoglobulines.

Lorsque le PTI a une évolution chronique (au-delà de un an), l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à 50 G/L. Un nombre de plaquettes plus bas peut parfois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques. Chez l'adulte, la prise en charge à visée curative repose sur la splénectomie (environ 60% de réponse à long terme) malgré les risques opératoires et les complications infectieuses et thrombotiques. Les contre-indications à la splénectomie sont rares (environ 20% des cas), pouvant être liées notamment à l'existence de comorbidités sévères ou un

---

<sup>5</sup> Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood 2014;124 (22) : 3308-15

<sup>6</sup> Patel V, Mahévas M, Lee S et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia Blood 2012, 119(25) : 5989-95

âge avancé. Chez les enfants, si la prise en charge du PTI chronique et réfractaire fait généralement appel aux mêmes traitements (rituximab, immunosuppresseurs) que ceux utilisés chez l'adulte, la splénectomie n'est envisagée que le plus tard possible (au-delà de 5 ans) du fait des risques infectieux plus importants que chez l'adulte. En effet, le sur-risque infectieux secondaire à la splénectomie est particulièrement marqué chez l'enfant (et d'autant que l'enfant est jeune au moment de la splénectomie) ce qui justifie d'éviter, autant que possible, le recours à ce traitement.

En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie et besoin d'une thérapeutique efficace afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L), les choix thérapeutiques (dont le rituximab) sont limités. Jusqu'à ce que l'indication de l'AMM soit élargie en janvier 2016, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituaient un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les adultes non splénectomisés en cas de contre-indication à la chirurgie.

Dans les formes chroniques et réfractaires de purpura thrombopénique auto-immun, chez l'adulte non splénectomisé et chez l'enfant, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### 6.1.1 Chez l'adulte non splénectomisé

► NPLATE (romiplostim), un autre agoniste de la thrombopoïétine, a également obtenu une extension d'indication chez l'adulte non splénectomisé sans restriction au traitement de seconde intention (en cas de contre-indication à la chirurgie), le 22/01/2016. Cette extension a été évaluée en parallèle.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
NPLATE (romiplostim)  <i>Amgen</i>	Oui	22/02/17	important	ASMR IV (mineure)	en cours

\*classe pharmaco-thérapeutique

#### 6.1.2 Chez l'enfant de un an et plus

Aucun médicament, dont NPLATE (romiplostim) à ce jour, ne dispose d'une AMM dans le PTI chronique, réfractaire aux autres traitements, en pédiatrie.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

#### 6.2.1 Chez l'adulte non splénectomisé

La prise en charge à visée curative demeure la splénectomie, en particulier chez les adultes les plus jeunes en cas de PTI chronique et réfractaire.

## 6.2.2 Chez l'enfant de un an et plus

La place de la splénectomie chez l'enfant n'est pas superposable à celle chez l'adulte. Sa place est restreinte compte tenu des risques infectieux plus importants que chez l'adulte et ne serait discutée que chez l'enfant de plus de 5 ans, avec des critères de sévérité, cliniques et hématologiques<sup>3</sup>.

### ► Conclusion

**Dans la prise en charge du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines), les comparateurs cliniquement pertinents de REVOLADE (eltrombopag) sont :**

- **chez l'adulte :**
  - o NPLATE (romiplostim),
  - o la splénectomie, en particulier chez les adultes les plus jeunes.
- **chez l'enfant de un an et plus :**
  - o en dernier recours, la splénectomie.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune information n'est disponible concernant la prise en charge dans le périmètre de ces extensions d'indications.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE PTI

<b>Date de l'avis</b>	<b>30/06/2010 (Inscription)</b>
<b>Indication</b>	REVOLADE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.
<b>SMR</b>	<u>Important</u>
<b>ISP</b>	En conséquence, au même titre que Nplate, il est attendu un intérêt en santé publique pour la spécialité Revolade dans cette indication. Cet intérêt est au mieux <u>faible</u> .
<b>ASMR</b>	La Commission de la Transparence considère que REVOLADE partage l'Amélioration du Service Médical Rendu ( <b>ASMR II</b> ) de NPLATE dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
<b>Population cible</b>	Au total, on peut estimer la population cible de REVOLADE à environ 670 patients non-splénectomisés et à environ 1 150 patients splénectomisés, soit 1 820 patients.
<b>Recommandations</b>	La Commission de la Transparence demande à être tenue informée des résultats du Plan de Gestion de Risque, en particulier concernant le risque potentiel de dépôts de réticuline et de fibrose de la moelle osseuse.

<b>Date de l'avis</b>	<b>04/02/2015 (Réévaluation)</b>
<b>Indication</b>	REVOLADE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.
<b>SMR</b>	La Commission considère que le service médical rendu par Revolade <u>reste important</u> dans les indications de l'AMM concernant le PTI.

<b>ISP</b>	En conséquence, malgré le peu de nouvelles données disponibles, il peut être considéré que l'impact faible sur la santé publique pour REVOLADE dans l'indication PTI est confirmé.
<b>ASMR</b>	Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme Nplate, Revolade apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <u>ASMR II</u> ) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DANS LE PTI

### 09.1 Efficacité chez l'adulte splénectomisé ou non

Les études (études TRA 100773 A, TRA 100773 B, et RAISE) à l'appui de l'octroi de l'AMM de REVOLADE dans le PTI chronique et réfractaire ont inclus des adultes splénectomisés ou non. L'extension d'indication aux patients non splénectomisés, sans contre-indication à la chirurgie, est fondée sur ces mêmes études, déjà évaluées par la Commission.

#### 9.1.1 Rappel des données d'efficacité chez l'adulte splénectomisé ou non

Les données cliniques disponibles et déjà évaluées par la commission de la Transparence, sont résumées ci-après (études TRA 100773 A, TRA 100773 B, et RAISE). Dans ces études qui avaient inclus à la fois chez des patients splénectomisés ou non splénectomisés, l'existence ou non d'un antécédent de splénectomie était un des critères de stratification lors de la randomisation. La proportion de patients non splénectomisés était comprise entre 59% et 64% selon les études. Aucune interaction significative n'a été observée entre la réponse et le statut vis-à-vis de la splénectomie<sup>7</sup>.

« Trois études randomisées (dont 2 de phase III en double aveugle) ont montré une différence statistiquement significative en faveur de REVOLADE par rapport au placebo, en termes de réponse plaquettaire, chez des patients ayant un PTI chronique, non répondeurs ou en rechute après au moins un traitement médical du PTI, splénectomisés ou non. La randomisation était stratifiée sur l'utilisation de traitements concomitants du PTI, le nombre de plaquettes ( $\leq$  ou  $>$   $15 \times 10^9/L$ ) et l'existence ou non d'un antécédent de splénectomie.

Dans une étude de recherche de dose chez 109 patients (TRA 100773 A), après 6 semaines de traitement, le taux de répondeurs (plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  à J43 ou ayant atteint un nombre  $> 200 \times 10^9/L$  en cours d'étude) a été de 11,1% dans le groupe placebo et compris entre 27,6% et 80,8%, selon la dose de REVOLADE (30, 50 ou 75 mg), soit un odds ratio actif/placebo à 3,09, 21,96 et 38,82 respectivement avec ces 3 doses.

Dans une étude réalisée chez 114 patients (TRA 100773 B), le pourcentage de répondeurs (plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) après 6 semaines de traitement a été de 59% dans le groupe eltrombopag et de 16% dans le groupe placebo, soit un odds ratio actif/placebo à 9,6 (IC 95 % : 3,3-27,9).

Dans l'étude RAISE (n=197) visant à évaluer le profil de réponse pendant 6 mois de traitement, la dose initiale de 50 mg était adaptée en fonction de la réponse au traitement et le nombre de plaquettes a été mesuré toutes les semaines pendant 6 semaines puis une fois par mois. Le pourcentage de répondeurs, définis par les patients ayant un nombre de plaquettes entre  $50 \times 10^9/L$  et  $400 \times 10^9/L$ , a été compris au cours des 6 mois de traitement entre 37 et 56% avec REVOLADE et entre 7 et 19% avec le placebo. Après 6 mois de traitement, le pourcentage de

<sup>7</sup> EMA, EPAR sur REVOLADE du 17/12/2015, page 9/37

répondeurs a été de 52% (68/135) dans le groupe REVOLADE et de 17% (10/62) dans le groupe placebo. A l'inclusion, plus de 20% des patients avaient rapporté avoir eu des saignements cliniquement pertinents (grade OMS 2-4). Au cours de l'étude, des saignements de même sévérité (critère secondaire) ont été rapportés chez 33% (44/135) des patients traités par REVOLADE et chez 53% (32/62) des patients du groupe placebo (p=0,02). »

Les résultats issus de comparaisons indirectes à partir des données d'efficacité en termes de réponse plaquettaire ne permettent pas d'affirmer la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE.

### 9.1.2 Actualisation des données d'efficacité chez l'adulte splénectomisé ou non

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude comparative évaluant l'efficacité de REVOLADE y compris dans le cadre de l'élargissement de l'indication à l'adulte non splénectomisé.

## 09.2 Efficacité chez l'enfant de un an et plus

Le laboratoire a fourni deux études versus placebo à court terme (≤ 3 mois) :

- étude PETIT (TRA 108062) de phase II,
- étude PETIT 2 (TRA 115450) de phase III.

### 9.2.1 Etude PETIT<sup>8</sup>

Etude de phase II de recherche de dose puis en double aveugle versus placebo pendant 7 semaines et réalisée dans 3 cohortes d'enfants ayant un PTI persistant ou chronique.

Cette étude a été mise en place dans le contexte du plan d'investigation pédiatrique européen.

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 1 an et ≤ 18 ans</li> <li>- Diagnostic confirmé de PTI persistant (&gt; 6 mois) ou chronique (&gt; 12 mois)</li> <li>- Patient réfractaire ou ayant rechuté après au moins un traitement du PTI ou non éligible pour des raisons médicales aux autres traitements</li> <li>- Taux plaquettaire &lt; 30 G/L</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de pathologie maligne (ou pathologie en cours) y compris un syndrome myéloprolifératif,</li> <li>- Antécédent de troubles de l'agglutination plaquettaire empêchant une mesure fiable du taux plaquettaire,</li> <li>- Diagnostic de thrombocytopénie immunologique secondaire dont ceux avec des signes cliniques d'infection HIV, syndrome des antiphospholipides, hépatite B chronique, hépatite C, ou tout signe d'hépatite active au moment du screening</li> <li>- Syndrome d'Evans (thrombocytopénie auto-immune et hémolyse auto-immune)</li> <li>- Patients traités par des médicaments affectant la fonction plaquettaire dont l'aspirine, le clopidogrel, et/ ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou anticoagulants pour &gt; 3 jours dans les 2 semaines précédant le jour 1.</li> </ul>
<b>Lieu de l'étude</b>	22 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Royaume uni, Canada, Espagne, France et Pays-bas)
<b>Produits étudiés</b>	<p>L'étude comprenait 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>une phase de recherche de dose</u> (n=15) : en ouvert pendant 24 semaines avec 5 patients dans chaque cohorte d'âge (les patients participant à cette phase ne participaient pas à la phase randomisée),</li> <li>- <u>une phase randomisée</u> (n=67) : comparant en double aveugle eltrombopag au placebo, en ajout aux traitements du PTI à doses stables, pendant 7 semaines, dans 3 cohortes d'âge,</li> <li>- <u>une phase de traitement en ouvert</u> (n=64) durant laquelle : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les patients ayant reçu eltrombopag dans la phase randomisée poursuivaient ce</li> </ul> </li> </ul>

<sup>8</sup> Bussel BJ et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study Lancet Haematol 2015 ; 2(8):315-25

traitement pendant 17 semaines de plus,  
 • les patients ayant reçu le placebo dans la phase randomisée recevaient eltrombopag pendant 24 semaines.  
 avec un suivi (n=57) : 4 semaines suivant la dernière prise d'eltrombopag avec des examens oculaires en plus 12 et 24 semaines après la dernière dose d'eltrombopag.

Les posologies variaient en fonction en fonction de l'âge et/ou du poids des patients :

	Recherche de dose de 24 semaines	Phase randomisée de 7 semaines
Cohorte 1 (12 et 17 ans)	25 mg / jour (12,5 mg si originaire d'Asie de l'est) dose maximale de 75 mg	37,5 mg / jour dose maximale de 75 mg
Cohorte 2 (6 et 11 ans)	- si < 27 kg : 12,5 mg / j (soit 0,5 à 0,7 mg/kg/j) - si ≥ 27 kg : 25 mg / j (soit 0,5 à 0,8 mg/kg/j) Le taux de plaquettes était suivi tous les 3-4 jours pendant les 2 premières semaines de traitement. - dose maximale : 75 mg/j.	- si < 27 kg : 25 mg / j (12,5 mg si originaire d'Asie de l'est) - si ≥ 27 kg : 50 mg / j (12,5 mg si originaire d'Asie de l'est) Le taux de plaquettes était suivi tous les 3-4 jours pendant les 2 premières semaines de traitement. - dose maximale : 75 mg/j.
Cohorte 3 (1 et 5 ans)	0,7 mg/kg/j (0,5 mg si originaire d'Asie de l'est) dose maximale : 75 mg/j.	1,5 mg/kg/j (0,8 mg si originaire d'Asie de l'est) dose maximale : 75 mg/j.

Critères d'ajustement de la dose :

Le taux plaquettaire cible était compris entre 50 et 200 G/L.

La posologie du traitement de l'étude était diminuée si le taux plaquettaire dépassait 200 G/L.

La prise de traitement était interrompue si le taux plaquettaire dépassait 400 G/L et reprise à la dose immédiatement inférieure à la précédente lorsque le taux de plaquettes passait sous 150 G/L. La posologie était augmentée si le taux plaquettaire demeurait inférieur à 50 G/L après 2 semaines de traitement. La dose maximale autorisée était 75 mg/jour.

La dose d'eltrombopag était augmentée de 12,5 mg toutes les 2 semaines jusqu'à ce que le patient atteigne un taux plaquettaire de 50 G/L ou la dose maximale autorisée de 75 mg/j.

Traitements antérieurs et/ou concomitants :

L'utilisation de traitements du PTI (y compris mais non limitée aux corticostéroïdes, azathioprine, danazol, cyclosporine A, mycophenolate mofetil) à doses stables était autorisée.

Pendant les phases en ouvert, les traitements concomitants du PTI pouvaient être diminués selon la décision de l'investigateur.

Pendant la phase randomisée, la posologie des traitements concomitants du PTI ne pouvait pas être diminuée pendant les 6 premières semaines.

Un traitement de secours (médicaments, transfusion, splénectomie ou augmentation de la dose de tout traitement concomitant du PTI) était autorisé à tout moment si jugé absolument nécessaire par l'investigateur.

**Critère de jugement principal**

**pourcentage de patients ayant atteint un taux de plaquettes ≥ 50 G/L, au moins une fois entre les jours 8 et 43 (semaine 1 à 6) de la phase randomisée, en l'absence de traitement de secours**

Un modèle de régression logistique ajusté sur les différentes cohortes d'âge a été utilisé pour le critère principal de jugement.

**Parmi les critères de jugement secondaires**

- proportion de patients atteignant un taux de plaquettes ≥ 50 G/L lors de ≥ 60% des évaluations réalisées entre le jour 15 et le jour 43 (semaines 2-6) de la phase randomisée,
- proportion de patients nécessitant un traitement de secours pré défini par le protocole, une augmentation des traitements concomitants du PTI par rapport à l'inclusion, une transfusion plaquettaire ou une splénectomie
- fréquence des saignements liés au PTI selon la « WHO bleeding scale »
- évaluation de la qualité de vie à l'aide du questionnaire Kid's ITP Tools (KIT)

**Taille de l'échantillon**

Les taux de réponse estimés pour le critère principal étaient de 20% pour le placebo et 70% pour eltrombopag. Avec un ratio de randomisation 2 : 1, un total de 33 patients évaluable était nécessaire pour avoir une puissance de 90% avec un niveau de significativité bilatéral de 5%.

Pour le critère secondaire, proportion de patients atteignant un taux de plaquettes ≥ 50 G/L lors de ≥ 60% des évaluations réalisées entre le jour 15 et le jour 43, les taux de réponse estimés étaient de 10% pour le placebo et 50% pour eltrombopag. Avec un ratio 2 : 1, un total de 42 patients évaluable était nécessaire pour avoir une puissance de 90% avec un niveau de significativité bilatéral de 5%.

Le nombre de patients nécessaires était de 54 patients (36 dans le groupe eltrombopag et 18 dans le groupe placebo), soit, 12 patients dans le groupe eltrombopag et 6 dans le groupe placebo de chacune des 3 cohortes.

	Au total en considérant les 15 patients inclus dans la phase de recherche de dose pour les 3 cohortes, le nombre total de patients à inclure était de 70.
<b>Méthode de randomisation</b>	La randomisation était réalisée avec un ratio 2 : 1.

## Résultats

Entre octobre 2009 et juin 2010, 15 patients ont été inclus dans la phase de recherche de dose (5 par cohorte d'âge). Entre mars 2010 et janvier 2013, 67 patients ont été randomisés parmi lesquels 65 ont reçu le traitement en double aveugle : 21 dans le groupe placebo et 44 dans le groupe eltrombopag ; 64 patients ont débuté la phase de traitement en ouvert par eltrombopag. Au cours de cette phase, le traitement a été arrêté chez 7 patients en raison d'un événement indésirable (2), d'une absence d'efficacité (2), du retrait d'un consentement, de perdus de vue (2). La période de suivi de 24 semaines a concerné 57 patients.

A l'inclusion, environ 85% (57/67) des enfants avaient un PTI chronique et 15% (10/67) un PTI persistant (ce qui ne correspond pas à l'indication validée par l'AMM). La moitié (51%) des enfants avait un taux plaquettaire à l'inclusion  $\leq 15$  G/L. Dans le groupe placebo, tous les patients randomisés étaient non splénectomisés et dans le groupe eltrombopag, ils étaient majoritairement (89%) non splénectomisés (cf tableau 2). La majorité des patients avait reçu au moins 2 traitements antérieurs pour le PTI. Les traitements antérieurs les plus fréquents étaient : l'immunoglobuline IV et des corticoïdes. Environ 10% (7/67) des enfants étaient traités concomitamment par des traitements du PTI : 5 randomisés dans le groupe eltrombopag et 2 dans le groupe placebo.

**Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion (N=67)**

	Cohorte 1 (12-17 ans) N=24		Cohorte 2 (6-11 ans) N=28		Cohorte 3 (1-5 ans) N=15	
	Placebo n=8	Eltrombopag n=16	Placebo n=9	Eltrombopag n=19	Placebo n=5	Eltrombopag n=10
Age médian	14,5	13,0	10,0	9,0	3,0	3,5
Sexe						
M	3 (38%)	8 (50%)	8 (89%)	14 (74%)	2 (40%)	5 (50%)
F	5 (63%)	8 (50%)	1 (11%)	5 (26%)	3 (60%)	5 (50%)
Poids médian	71,30	54,45	35,40	32,60	19,70	17,90
Mix-max	41,2-82,4	37,2-89,8	20,4-64,0	21,7-60,9	14,5-23,7	11,9-24,1
Traitement concomitant du PTI						
Oui	0	2 (13%)	2 (22%)	1 (5%)	0	2 (20%)
Non	8 (100%)	14 (88%)	7 (78%)	18 (95%)	5 (100%)	8 (80%)
Taux de plaquettes à l'inclusion						
$\leq 15$ G/L	4 (50%)	7 (44%)	6 (67%)	11 (58%)	1 (20%)	5 (50%)
$> 15$ G/L	3 (38%)	9 (56%)	3 (33%)	6 (32%)	4 (80%)	5 (50%)
Donnée non disponible	1 (12,5%)	0	0	2 (11%)	0	0
Splénectomie						
Oui	0	3 (19%)	0	2 (11%)	0	0
non	8 (100%)	13 (81%)	9 (100%)	17 (90%)	5 (100%)	10 (100%)
Délai depuis le diagnostic de PTI						
< 12 mois (PTI persistant)	0	1 (6%)	2 (22%)	2 (11%)	0	5 (50%)
$\geq 12$ mois (PTI chronique)	8 (100%)	15 (94%)	7 (78%)	17 (90%)	5 (100%)	5 (50%)

### Résultat du critère principal

Le pourcentage d'enfants ayant atteint un taux de plaquettes  $\geq 50$  G/L, au moins une fois entre les jours 8 et 43 (semaine 1 à 6) de la phase randomisée, en l'absence de traitement de secours a été de 62% (28/45) dans le groupe eltrombopag versus 32% (7/22) dans le groupe placebo, OR = 4,3 IC<sub>95%</sub> [1,4 - 13,3], p=0,011.

Selon la cohorte, environ 6 patients sur 10 ont répondu au traitement par eltrombopag et cette proportion de répondeurs variait de 0 à 4/5 dans le groupe placebo (cf tableau 3).

**Tableau 3 : pourcentage de répondeurs entre les jours 8 et 43 (critère principal) dans la population totale et en fonction des cohortes**

Age	Eltrombopag	Placebo
<b>Population totale</b> (N=47)	28/45 (62%)	7/22 (32%)
<b>Cohorte 1</b> : 12-17 ans (N=24) IC <sub>95%</sub>	10/16 (63%) [0,35-0,85]	0/8 (0%) [0,63-1,00]
<b>Cohorte 2</b> : 6-11 ans (N=28) IC <sub>95%</sub>	12/19 (63%) [0,44-0,90]	3/9 (33%) [0,07-0,70]
<b>Cohorte 3</b> : 1-5 ans (N=15) IC <sub>95%</sub>	6/10 (60%) [0,26-0,88]	4/5 (80%) [0,28-0,99]

### Autres résultats

Pendant les 6 semaines de la phase randomisée :

- le pourcentage d'enfants ayant un taux plaquettaire  $\geq 50$  G/L lors d'au moins 60% des évaluations durant 7 semaines a été de 36% (16/45) pour les patients du groupe eltrombopag et de 0% dans le groupe placebo (OR=5,84 IC<sub>95%</sub> [1,18 - 28,90], p=0,002) ;
- le pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours (défini comme un nouveau traitement du PTI, une augmentation de la dose d'un médicament concomitant du PTI, une transfusion plaquettaire, et/ou une splénectomie) a été de 13,3% (6/45) dans le groupe eltrombopag et de 50% (11/22) dans le groupe placebo (OR=0,1 IC<sub>95%</sub> [0,04 - 0,49], p=0,002) ;
- la proportion d'enfants ayant des saignements cliniquement significatifs (grades 2-4 de l'échelle « WHO bleeding ») a été de 27% (12/45) dans le groupe eltrombopag et de 59% (13/22) dans le groupe placebo (OR=0,21 IC<sub>95%</sub> [0,06 - 0,72], p=0,013) ;
- la qualité de vie évaluée par le Kids' ITP Tools (KIT)<sup>9</sup> n'a pas différencié : le score initial moyen était de 76 parmi 15 enfants des 22 randomisés dans le groupe placebo et de 74 parmi 20 des 45 enfants du groupe eltrombopag. La différence entre les 2 groupes a été de -1,52 IC<sub>95%</sub> [-8 ; 5], NS.

Pendant les 24 semaines de traitement par eltrombopag (lors de l'extension en ouvert pour les patients du groupe placebo et, pour les patients du groupe eltrombopag, lors de la phase randomisée et de l'extension en ouvert) :

- 81% (54/67) des patients (n=54) a atteint un nombre de plaquettes  $\geq 50$  G/L en l'absence de traitement de secours au moins une fois dans la période de traitement par eltrombopag ;
- 36% (24/67) ont eu un taux  $\geq 50$  G/L pour au moins 60% des évaluations ;
- le maintien de la réponse a été observé chez 50% des répondeurs initiaux pendant 15 semaines sur les 24 semaines.

<sup>9</sup> Le score total KIT allant de 0 (pire) à 100 (meilleur) a été calculé à partir d'une équation prenant en compte la somme des scores obtenus à chacune des 26 questions cotées de 1=jamais à 5=toujours et 9=non applicable. Les enfants (procurateur parental pour les moins de 6 ans) et les parents/tuteurs ont complété indépendamment le questionnaire. La différence minimale importante (MID) a été définie comme une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins la moitié de l'écart-type du score de référence.

## 9.2.2 Etude PETIT2<sup>10</sup>

Etude de phase III en double aveugle versus placebo pendant 13 semaines, suivie d'une période de traitement par eltrombopag en ouvert pendant 24 semaines, chez des enfants ayant un PTI chronique.

<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients âgés de 1 à 17 ans</li> <li>- ayant un diagnostic confirmé de thrombocytopénie immune chronique (durée &gt; 12 mois) selon les recommandations de l'International Working Group (IWG)</li> <li>- ayant un taux plaquettaire inférieur à 30 G/L</li> <li>- réfractaires ou ayant rechuté après un traitement antérieur ou plus ; ou ne pouvant pas continuer un autre traitement</li> </ul> <p>Les traitements concomitants du PTI étaient autorisés s'ils étaient stables depuis 4 semaines ou plus avant le début de l'étude.</p>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de pathologie maligne (ou pathologie en cours) y compris un syndrome myéloprolifératif</li> <li>- Antécédent de troubles de l'agglutination plaquettaire empêchant une mesure fiable du taux plaquettaire</li> <li>- Patients traités par des médicaments affectant la fonction plaquettaire dont l'aspirine, le clopidogrel, et/ ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou anticoagulants pour &gt; 3 jours dans les 2 semaines précédant le jour 1.</li> </ul>
<b>Lieu de l'étude</b>	38 centres dans 12 pays, principalement en Thaïlande, Russie et Italie (aucun centre en France)
<b>Produits étudiés</b>	<p>L'étude comprenait 2 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>une phase randomisée eltrombopag versus placebo</u> (n=92), en ajout aux traitements du PTI, en double aveugle, d'une durée de 13 semaines,</li> <li>- <u>une phase de traitement par eltrombopag en ouvert</u> (n=87), d'une durée de 24 semaines.</li> </ul> <p>avec un suivi de 24 à 28 semaines après la dernière prise de traitement comprenant un examen ophtalmologique après la dernière prise de traitement.</p> <p>L'étude a été réalisée dans 3 cohortes d'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohorte 1 : 12 à 17 ans,</li> <li>- cohorte 2 : 6 à 11 ans,</li> <li>- cohorte 3 : 1 à 5 ans.</li> </ul> <p>Les posologies variaient en fonction de l'âge et/ou du poids des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>chez les patients ayant entre 6 et 17 ans</u> de poids : <ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 27 kg : 50 mg/j (25 mg pour les patients originaires d'Asie de l'est)</li> <li>&lt; 27 kg : 37,5 mg/j (25 mg pour les patients originaires d'Asie de l'est),</li> </ul> </li> <li>- <u>chez les patients de 1 à 5 ans</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>1,2 mg/kg/j (0,8 mg/kg/j pour les patients originaires d'Asie de l'Est).</li> </ul> </li> </ul> <p>La dose était adaptée pour chaque patient en fonction du taux plaquettaire jusqu'à 75mg/j. La dose était diminuée lorsque le taux plaquettaire dépassait 200 G/L et interrompue si le taux plaquettaire dépassait 400 G/l puis reprise à la dose inférieure la plus proche.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>pourcentage de patients atteignant un nombre de plaquettes ≥ 50 G/L pendant au moins 6 semaines sur 8 entre les semaines 5 à 12 de la phase randomisée</b></p> <p>Ce critère a été évalué en utilisant le test de <math>\chi^2</math> de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les cohortes d'âge (1 à 5 ans, 6 à 11 ans et 12 à 17 ans).</p>
<b>Parmi les critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Pour la phase randomisée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la probabilité d'atteindre un nombre de plaquettes ≥ 50 G/L pendant les 12 premières semaines,</li> <li>- la proportion de patients nécessitant un traitement de secours pré-défini par le protocole,</li> <li>- l'incidence et sévérité des symptômes associés au PTI incluant : les saignements, les ecchymoses et les pétéchies, mesurés selon la WHO bleeding scale.</li> </ul> <p><u>Pour la phase en ouvert</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la proportion de patients atteignant un nombre de plaquettes ≥ 50 G/L à tout moment entre la semaine 4 et la semaine 24 de cette partie 2,</li> <li>- la proportion de semaines pendant lesquelles un patient atteignait un nombre de</li> </ul>

<sup>10</sup> Grainger JD et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial, The Lancet 2015 ; 386(10004):1649-58

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- plaquettes <math>\geq</math> 50 G/L entre la semaine 4 et la semaine 24 de cette partie 2,</li> <li>- la période de temps la plus longue avec un nombre de plaquettes <math>\geq</math> 50 G/L de manière continue,</li> <li>- la proportion de patients arrêtant ou diminuant leur prise d'autres traitements du PTI,</li> <li>- la proportion de patients nécessitant un traitement de secours pré-défini par le protocole,</li> </ul> <p>l'incidence et la sévérité des symptômes associés au PTI incluant : les saignements, les ecchymoses et les pétéchies, mesurés selon l'échelle de saignement de l'OMS.</p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Des taux de réponse de 10% pour le placebo et 50% pour eltrombopag ont été estimés sur la base des taux de réponse à chaque visite pendant les 10 premières semaines de l'essai contrôlé versus placebo chez l'adulte TRA102537 (essai RAISE).</p> <p>Pour la phase randomisée (2:1), un total de 66 patients évaluable était nécessaire pour avoir une puissance de 90% avec un niveau de significativité bilatéral de 5%. En prévoyant 10% de patients supplémentaires pour compenser les données manquantes et les sorties d'étude, environ 75 patients (50 pour eltrombopag ; 25 pour le placebo) devaient être randomisés.</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>La randomisation était réalisée avec un ratio 2 : 1.</p> <p>Une stratification était réalisée en fonction de la cohorte d'âge (12-17 ; 6-11 ; 1-5 ans).</p>

## Résultats

Au total, 92 patients ont été randomisés : 29 dans le groupe placebo et 63 dans le groupe eltrombopag et 87 patients ont participé à la phase de traitement par eltrombopag en ouvert.

A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 9 ans. Plus de 60% (57/92) des enfants avait un taux plaquettaire à l'inclusion  $\leq$  15 G/L et ils étaient majoritairement (96%) non splénectomisés. La randomisation n'était pas stratifiée sur la prise ou non d'un traitement concomitant à l'inclusion : une plus grande proportion d'enfants randomisés dans le groupe eltrombopag recevaient des traitements concomitants du PTI : 21% (13/63) versus 3% (1/29) dans le groupe placebo (cf tableau 4). La majorité des patients avait reçu au moins 2 traitements antérieurs pour le PTI : 73% (46/63) dans le groupe eltrombopag et 90% (26/29) dans le groupe placebo. Les traitements antérieurs les plus fréquents étaient : l'immunoglobuline anti-D (21% versus 10%) et rituximab (14% versus 21%). Aucune information n'est disponible pour décrire les critères ayant permis à l'inclusion de considérer qu'un patient était non répondeur aux traitements antérieurs ou intolérant.

**Tableau 4 : caractéristiques des patients à l'inclusion (N=92)**

	<b>Placebo n=29</b>	<b>Eltrombopag n=63</b>
Age (médiane) (min-max)	9 (4 ; 17)	9 (1 ; 17)
Sexe		
Masculin	15 (52%)	33 (52%)
Poids médian (kg) (min-max)	39,5 (16,4 ; 135,0)	39,3 (11,0 ; 101,3)
Traitement concomitant du PTI		
Oui	1 (3%)	13 (21%)
Non	28 (97%)	50 (79%)
Taux plaquettaire		
$\leq$ 15 G/L	19 (66%)	38 (61%)
$>$ 15 G/L	10 (35%)	24 (39%)
Splénectomie		
Oui	0	4 (6%)
Non	29 (100%)	59 (94%)

## Résultat du critère principal

Le pourcentage d'enfants ayant atteint un taux de plaquettes  $\geq$  50 G/L pendant au moins 6 des 8 semaines entre les semaines 5 et 12 de la phase randomisée, en l'absence de traitement de secours, a été de 40% (25/63) dans le groupe eltrombopag versus 3% (1/29) dans le groupe placebo, OR=18 IC<sub>95%</sub> [2,3 - 140,9], p<0,001.

Selon la cohorte, environ 4 patients sur 10 ont répondu au traitement par eltrombopag et ce pourcentage a varié de 0 à 1/10 dans les groupes placebo (cf tableau 5).

**Tableau 5 : pourcentage de répondeurs entre les semaines 5 et 12 de la phase randomisée (critère principal) dans la population totale et en fonction des cohortes**

Age	Eltrombopag	Placebo
<b>Population totale</b> (N=92)	25/63 (40%)	1/29 (3%)
<b>Cohorte 1</b> : 12-17 ans (N=33) IC <sub>95%</sub>	9/23 (39%) [0,20-0,61]	1/10 (10%) [0-0,45]
<b>Cohorte 2</b> : 6-11 ans (N=39) IC <sub>95%</sub>	11/26 (42%) [0,23-0,63]	0/13 (0%) NA
<b>Cohorte 3</b> : 1-5 ans (N=20) IC <sub>95%</sub>	5/14 (36%) [0,13-0,65]	0/6 (0%) NA

NA : non applicable

### Autres résultats

Pendant les 13 semaines de la phase randomisée (N=92) :

- le pourcentage d'enfants ayant un taux plaquettaire  $\geq 50$  G/L durant les semaines 1 à 12 a été de 75% (47/63) pour les patients du groupe eltrombopag et de 21% (6/29) dans le groupe placebo (OR=11,7 IC<sub>95%</sub> [4 - 34,5],  $p < 0,0001$ ) ;
- le pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours (défini comme un nouveau traitement du PTI, une augmentation de la dose d'un médicament concomitant du PTI, une transfusion plaquettaire, et/ou une splénectomie) a été de 19% (12/63) dans le groupe eltrombopag et de 24% (7/29) dans le groupe placebo (OR=0,44 IC<sub>95%</sub> [0,21 - 0,93],  $p = 0,032$ ). Les pourcentages obtenus selon les cohortes sont les suivants : cohorte 1 (13% versus 20%) ; cohorte 2 (23% versus 23%) et cohorte 3 (21% versus 33%). Un patient du groupe eltrombopag a nécessité une transfusion de plaquettes.
- la proportion d'enfants ayant des saignements cliniquement significatifs (grades 2-4 selon l'échelle « WHO bleeding ») a été de 33% (21/63) dans le groupe eltrombopag et de 41% (12/29) dans le groupe placebo (OR=0,71 IC<sub>95%</sub> [0,28 - 1,79], NS).

Des données de qualité de vie ne sont pas disponibles dans cette étude.

Pendant la phase d'extension non comparative de 24 semaines :

Cette phase a concerné 87 enfants car parmi les 92 randomisés 5 ont arrêté l'étude en raison :

- d'événements indésirables : une élévation des enzymes hépatiques (2 dans le groupe eltrombopag), une hémorragie abdominale (1 dans le groupe placebo)
- d'un manque d'efficacité chez 2 patients du groupe eltrombopag.
- 80% (70/87) des enfants ont atteint un nombre de plaquettes  $\geq 50$  G/L en l'absence de traitement de secours au moins une fois au cours des 24 semaines ;
- 44% (38/87) ont eu un nombre de plaquettes  $\geq 50$  G/L pour au moins 75% des évaluations ;
- la médiane du nombre total de semaines pendant lesquelles une réponse a été observée, entre les semaines 4 et 24, a été de 11 semaines (25<sup>e</sup> percentile - 75<sup>e</sup> percentile : 1 - 17) ;
- la proportion d'enfants nécessitant un traitement de secours a été de 13% (11/87) ;
- 8 enfants (parmi 15 enfants à l'inclusion) ont eu une diminution durable ou un arrêt des traitements concomitants du PTI, principalement les corticoïdes ;
- le maintien de la réponse a été observé chez 50% des répondeurs initiaux pendant 20 semaines sur les 24 semaines.

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Chez l'adulte splénectomisé ou non

Le laboratoire a fourni l'analyse finale de deux études non comparatives :

- **EXTEND - TRA 105325** : étude de phase III dont les résultats après une durée médiane de traitement de 91,5 et 122 semaines ont déjà été évalués par la Commission (avis du 04/02/15)
- **BONE MARROW - TRA 112940** : étude de phase IV (non publiée).

### 9.3.1.1 Rappel des données de tolérance

#### ► Principaux effets indésirables

« Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et oedème périphérique. »

« Les principaux risques d'effets indésirables identifiés ou potentiels au cours du développement de REVOLADE sont : perturbations du bilan hépatique, événements thrombo-emboliques, récurrence de thrombopénie après traitement, formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse, risque de fibrose de la moelle osseuse, maladies hématologiques malignes, cataracte et échappement au traitement.

- Des augmentations des ASAT, ALAT et de la bilirubine ont été notées au cours des études cliniques. Elles ont été le plus souvent légères et réversibles.
- Des événements thrombo-emboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, embolie, accidents vasculaires cérébraux) ont été notés chez 17 patients traités / 446 au cours du développement clinique dans le PTI chronique. Le risque d'événements thrombo-emboliques serait augmenté chez les patients ayant une maladie hépatique chronique.
- Récurrence de thrombopénie après traitement : chez la majorité des patients, les taux plaquetaires reviennent aux valeurs initiales dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement
- Formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse : des données limitées suggèrent que l'administration d'eltrombopag peut être associée avec la formation de réticuline dans la moelle osseuse. Cependant l'existence de conséquences cliniques à long terme n'en est pas établie.
- Risque de maladies hématologiques malignes : il existe un risque théorique de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes avec les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine
- Cataracte : la pertinence clinique de ce risque, identifié chez l'animal, n'est pas connue. »

#### ► Etude EXTEND

« Etude d'extension en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de REVOLADE.

Critères d'inclusion : patients ayant un PTI chronique, déjà inclus dans un essai clinique ayant étudié REVOLADE et recevant ou non un traitement concomitant du PTI.

L'étude comprenait 3 ou 4 étapes selon l'existence ou non d'un traitement concomitant du PTI :

- stade 1 : instauration du traitement, destiné à déterminer la dose permettant d'obtenir un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ . En cas de traitements concomitants, le nombre cible était  $\geq 100 \times 10^9/L$ , considéré comme suffisant pour autoriser une diminution des traitements concomitants.
- stade 2 : destiné à diminuer ou supprimer les traitements concomitants tout en maintenant le nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ .
- stade 3 : ajustement de la dose de REVOLADE afin de déterminer la dose minimale permettant de maintenir le nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ , associée ou non à des traitements concomitants du PTI à dose minimale.
- stade 4 : étude de la tolérance et de l'efficacité de REVOLADE à long terme et à la dose minimale permettant, en association si nécessaire avec des traitements concomitants, de maintenir le nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

Traitement étudié :

La dose initiale était de 50 mg/jour. Elle pouvait être ajustée ou la fréquence des prises diminuée à chaque visite afin de maintenir le nombre de plaquettes entre  $50 \times 10^9/L$  et  $400 \times 10^9/L$  :

- la dose devait être diminuée lorsque le nombre de plaquettes était  $>200 \times 10^9/L$ ,
- le traitement était arrêté pendant au moins 7 jours si le nombre de plaquettes était  $>400 \times 10^9/L$ , et jusqu'à ce que le nombre de plaquettes devienne  $<150 \times 10^9/L$ . Le traitement était alors recommencé à dose plus faible.

Critère de jugement principal : tolérance clinique et biologique au traitement. » [...]

« Résultats (données arrêtées au 01/02/2013, fin d'étude prévue en juin 2015) :

Au total, 302 patients ont été inclus dans l'étude, 129 (43%) ont terminé l'étude (définis comme les patients ayant reçu 2 ans ou plus de traitement), 146 (48%) ont arrêté prématurément l'étude et 27 (9%) étaient toujours dans l'étude au 1<sup>er</sup> février 2013.

Les motifs les plus fréquents d'interruption du traitement ont été la survenue d'événements indésirables chez 44 patients (15%), la décision du patient pour 39 patients (13%), l'échec thérapeutique chez 32 patients (11%) et un taux de plaquettes stable au-delà de 6 mois après arrêt du traitement par REVOLADE pour 10 patients (3%).

En raison de l'étalement des inclusions, les résultats de l'analyse ont porté sur les effectifs suivants : 179 patients (59%) ont été traités pendant au moins 2 ans, 104 (34%) patients pendant au moins 3 ans, 74 (25%) pendant au moins 4 ans et 28 (9%) pendant au moins 5 ans.

Environ la moitié des patients (49%) étaient âgés entre 18 et 49 ans, 34% entre 50 et 64 ans et 11% entre 65 et 74 ans ; 67% était des femmes. La durée moyenne de traitement a été de 122 semaines avec une posologie médiane de 50,8 mg/j. »

[...]

« Au final, compte-tenu de l'objectif de cette étude et de ses limites (phase d'extension en ouvert avec biais de représentativité) et du faible effectif constaté à la date prévue, notamment pour le recueil de la réponse plaquettaire, les données de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion sur la tolérance et l'efficacité de REVOLADE dans cette indication. »

### **9.3.1.2 Actualisation des données de tolérance**

#### **► Etude EXTEND**

Les données présentées ci-dessous sont issues de l'analyse finale, après une durée médiane de traitement d'environ 2,4 ans.

Résultats (données arrêtées au 06/07/2015, analyse finale) :

Au total, 302 patients ont été inclus dans l'étude, 135 (45%) ont terminé l'étude et 167 (55%) ont arrêté prématurément l'étude. Les motifs les plus fréquents d'interruption du traitement ont été la survenue d'événements indésirables chez 42 patients (14%), la décision du patient pour 39 patients (13%), un motif autre pour 39 patients (13%) et l'échec thérapeutique chez 32 patients (11%).

L'âge médian des patients était de 50 ans et 67% était des femmes. Le taux de plaquettes à l'inclusion était  $\leq 15$  G/L pour 43% (131/302) et compris entre 15 et 30 G/L pour 27% (80/302) des patients. A noter que 62% des patients n'étaient pas splénectomisés. Un tiers des patients (101/302) prenaient des traitements concomitants pour le PTI à l'inclusion. Près de 80% des patients avaient été préalablement traités par au moins 2 traitements du PTI : les plus fréquents étaient les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et le rituximab.

Les résultats de l'analyse finale ont porté sur les effectifs suivants : 218 patients ont été traités par REVOLADE pendant au moins un an, 180 (60%) pendant au moins deux ans, 107 (35%) pendant au moins trois ans, 75 (25%) pendant au moins quatre ans, 34 (11%) pendant au moins cinq ans, et 18 (6%) pendant au moins six ans. La durée médiane de traitement a été de 2,4 ans (2 jours à 8,76 ans) avec une posologie médiane de 50,8 mg/j.

La fréquence des événements indésirables a été de 92% (277/302). Pendant le traitement, 32% (96/302) des patients ont eu des événements indésirables graves, le plus fréquent a été une cataracte (16/302, 5%). Des événements indésirables ayant conduit à une sortie de l'étude ont été rapportés chez 41 (14%) des patients, le plus fréquent a été l'augmentation des ALAT (2%).

Le pourcentage de patients ayant un EI a été similaire pour toutes les durées d'exposition.

Selon la durée de traitement retenue pour l'analyse (< 6 mois, 6-24 mois ou > 24 mois), le pourcentage de patients non splénectomisés ayant présenté des événements indésirables a été compris entre 76% et 79% et chez les patients splénectomisés, entre 80% ou 86%.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (28% ou 86/302) et des nausées (25% ou 74/302).

Un saignement pendant le traitement avec eltrombopag a été rapporté chez 28% (84/302) des patients dont 6% de saignements sévères.

Quarante-cinq patients (15%) ont eu une anomalie du bilan hépatique. Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 11 patients et le traitement a été arrêté en raison d'un événement indésirable hépatobiliaire chez 8 patients. Aucun patient n'a eu une augmentation des ASAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale. Un patient a eu une augmentation des ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale et deux patients ont eu augmentation de la bilirubine totale supérieure ou égale à 1,5 fois la limite supérieure de la normale.

Quatre-vingt patients (26%) ont présenté un événement indésirable oculaire sous traitement, principalement une cataracte (28 patients, 9%).

Dix-neuf patients (6%) ont présenté un événement thromboembolique (ETE) suspecté ou déclaré sous traitement. Les ETE observés ont été principalement une thrombose veineuse profonde (2% ou 6/302) et un infarctus cérébral (1% ou 3/302). Trois patients ont présenté un événement dans les 30 jours après l'arrêt du traitement (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, et pneumonie).

Des événements indésirables rénaux ont été rapportés chez 82 patients (27%). Le plus fréquent a été une infection urinaire (11%).

Onze patients ont développé 13 pathologies malignes pendant l'étude. L'imputabilité au traitement de l'étude n'a pas été renseignée.

Aucune des biopsies de moelle n'a été réalisée suite à un frottis sanguin anormal ou à la demande de l'investigateur en raison de symptômes cliniques et/ou d'anomalies biologiques. Les biopsies, réalisées dans le cadre des biopsies annuelles requises par le protocole, proviennent de 166 patients et ont été évaluées selon l'échelle "EU consensus scale". Les données concernant les modifications des grades de réticuline, entre l'inclusion et les évaluations réalisées en cours de traitement, ont montré que 87 patients (52%) sont restés, à un grade MF-0 pendant l'ensemble de l'étude, 68 patients (41%) ont été gradés, au maximum, MF-1. Dix patients (6%) ont eu des modifications aboutissant à un grade MF-2 au maximum et un patient (<1%) une modification aboutissant à un grade MF-3.

#### Résultats des critères secondaires (efficacité) :

Lors de l'inclusion, 101 patients parmi les 302 inclus recevaient un traitement du PTI concomitamment à l'eltrombopag (33%). Environ la moitié des patients (157/302, 52%) ont reçu au moins un traitement concomitant durant l'étude, le plus fréquent étant les corticoïdes (136/302, 45%). Un arrêt permanent de tous les traitements concomitants du PTI et sans recevoir un traitement de secours a été noté chez 29 patients (29/302, 10%).

Avec une durée médiane de traitement de 2,4 ans, 61% (185/302) des patients ont obtenu un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  au moins une fois en l'absence de traitement de secours pour  $\geq 50\%$  des évaluations durant le traitement.

A 2 ans, date retenue pour qualifier les patients ayant terminé le traitement, 59 patients étaient évaluable parmi les 302 inclus et 71% (42/59) ont obtenu un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ , en l'absence de traitement de secours. Entre 54% et 67% des patients répondeurs dans les études à court terme (TRA100773, RAISE et REPEAT) ont été considérés comme répondeurs à la dernière évaluation sous traitement dans l'étude EXTEND.

Plus d'un tiers des patients (34%, 103/302) ont reçu un traitement de secours au moins une fois pendant la période de traitement par REVOLADE :

- un nouveau traitement du PTI (27%, 82/302)
- une augmentation de la dose de tout traitement concomitant du PTI par rapport à l'inclusion (9%, 27/302)
- des transfusions de plaquettes (7%, 21/302)
- une splénectomie (1%, 3/302).

Après l'arrêt du traitement par eltrombopag, 44% ont débuté un traitement du PTI : les plus fréquents ont été un retraitement par eltrombopag (80/302, 26%) ou des corticoïdes (43/302, 14%).

La qualité de vie a été évaluée tous les 3 mois à partir de 4 échelles ou sous-échelles :

- Short Form 36, version 2 (SF-36 v2) incluant Physical Component Summary (PCS) et Mental Component Summary (MCS) pour mesurer la santé physique et mentale ;
- Motivation and Energy Inventory Short Form (MEI-SF) pour mesurer la motivation et l'énergie,
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue pour évaluer les symptômes liés à la fatigue ;
- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Thrombocytopenia Subscale Six-Item (FACT-Th6) pour mesurer les préoccupations liées aux saignements et aux ecchymoses et leur impact sur les activités habituelles.

A l'inclusion, parmi les 302 patients inclus, cette évaluation a porté sur 273 à 292 patients selon l'échelle/sous-échelle. Les résultats disponibles suggèrent que, par rapport à la valeur recueillie à l'inclusion, environ 80% des patients évalués ont eu une quelconque amélioration pour chacune des échelles ou sous-échelles. Néanmoins, la pertinence clinique de cette amélioration est questionable dans la mesure où notamment :

- ces résultats sont issus d'une étude non comparative ;
- les données manquantes sont nombreuses :
  - les résultats ne sont disponibles pour au moins 80% des patients qu'avec un recul inférieur à un an, pour chacune des échelles ou sous-échelles (à l'exception de SF-36 PCS pour laquelle le recul est de 6 mois avec moins de 20% de données manquantes)
  - avec un suivi compris entre 2 et 2,5 ans (qui correspond à la durée médiane de traitement dans cette étude), les données ont été recueillies pour environ 50% de la population incluse
  - au-delà de 5 ans de recul, les données ne sont disponibles que pour moins de 30 patients par échelle/sous-échelle(s) ;
- les résultats basés sur le meilleur changement moyen (situation la plus favorable) suggèrent une différence statistiquement significative par rapport à la valeur initiale mais avec une différence proche de la différence minimale importante prédéfinie au protocole (à l'exception de celle pour les 6 items du FACT-Th)<sup>11</sup> qui n'est pas cliniquement pertinente : 5 sur les échelles SF-36 PCS et MCS allant de 0 à 100, 7,5 pour l'échelle MEI-SF allant de 0 à 108 et 3 pour l'échelle FACIT-F allant de 0 à 52.

Compte tenu des réserves listées ci-dessus, ces données ne sont pas susceptibles de démontrer une amélioration de la qualité de vie, en particulier à long terme.

#### ► **Etude Bone marrow (TRA 112940 ou Brynes EHA 2013)**

Etude de phase IV ouverte réalisée dans 11 pays dont la France (2 centres), chez les patients adultes atteints d'un PTI (chronique ou non) et ayant pour objectif d'évaluer les effets de l'eltrombopag, administré jusqu'à 2 ans, sur la moelle osseuse par la réalisation de biopsies systématiques.

Trois biopsies de moelle, réalisées avant l'instauration du traitement par eltrombopag, puis après 1 an de traitement et après 2 ans de traitement, ont été collectées par un laboratoire central et évaluées par des hémato-pathologistes indépendants, notamment par rapport à leur teneur en réticuline et collagène, selon l'*EU consensus scale*.

Sur les 167 patients inclus, l'analyse a porté sur 162 patients traités par eltrombopag : 155 (96%) avaient un PTI chronique et 13 (8%) avaient été précédemment traités par eltrombopag ou romiplostim, 118 ont terminé l'étude et 44 patients ont arrêté prématurément l'étude pour les raisons suivantes :

- événement indésirable : 22 patients (14%),
- manque d'efficacité : 11 patients (7%)
- perdu de vue : 3 patients (2%)
- choix de l'investigateur : 1 patient (<1%)
- retrait de consentement 7 patients (4%).

---

<sup>11</sup> Clinical Study Report de l'étude EXTEND, 08/03/2016, page 41-42

### Résultats :

L'âge médian des 162 patients était de 42 ans. A noter que parmi les 162 patients, 38 (23%) avaient eu un diagnostic du PTI datant de moins d'un an, ce qui ne correspond pas à l'indication validée par l'AMM dans le PTI chronique et réfractaire. A l'inclusion, 57% (93/162) des patients avaient un taux de plaquettes < 30 G/L. La proportion de patients non splénectomisés était de 77% (125/162). La dose médiane d'eltrombopag a été de 49,7 mg et 99 patients ont été traités (61%) pendant plus de 2 ans.

**Résultats du critère principal de jugement :** proportion de patients avec des fibres de réticuline et de collagène à l'inclusion et après 1 et 2 ans de traitement par eltrombopag

Parmi les 162 patients, les données de 3 patients ne sont pas disponibles. Par conséquent, l'analyse a porté sur 159 patients. A l'inclusion, 94% des patients (150/159) avait une évaluation MF-0 et 6% (9/159) une évaluation MF-1. Aucun patient n'avait de dépôts de fibres de collagène. Parmi les 159 patients ayant eu une biopsie à l'inclusion, les résultats sont disponibles à 1 an pour 127 d'entre eux et à 2 ans pour 93 d'entre eux.

Le grade maximal pendant la période d'évaluation sous traitement a été MF-0 pour 64% (84/131) des patients et MF-1 pour 32% (42/131). Un grade MF-2 a été observé chez 3 patients (2%) et un grade MF-3 chez 2 patients (2%) à 1 an (cf tableau 6).

**Tableau 6 : Grade MF maximum à chaque évaluation/visite sous traitement**

Evaluation selon l'EU consensus scale <sup>12</sup> (n, %)	A l'inclusion N=159	A 1 an N=127	A 2 ans N=93	Grade maximal sous traitement N=132
MF-0	150 (94%)	87 (69%)	83 (89%)	84 (64%)
MF-1	9 (6%)	35 (28%)	10 (11%)	42 (32%)
MF-2	0	3 (2%)*	0	3 (2%)
MF-3	0	2 (2%)**	0	2 (2%)

\* Un patient était MF-2 l'année 1, et est resté MF-2 l'année 2. La biopsie de l'année 2 ayant été réalisée 22 jours après l'arrêt du traitement; le résultat est dans la catégorie post-traitement.

\*\* Pour un des 2 patients MF-3 à 1 an, une biopsie, réalisée un mois plus tard, a été gradée MF-0. Le patient a continué le traitement de l'étude et a eu une biopsie à 2 ans qui a été gradée MF-0.

Deux patients (2%) ont eu des modifications de MF-0 à MF-2, 2 autres de MF-0 à MF-3 et un de MF-1 à MF-2. Ces changements ont été observés dans l'intervalle compris entre 10 et 22 mois après le début du traitement par eltrombopag.

Au cours du traitement, des dépôts de collagène ont été observés chez 5 patients parmi 127 (4%) à un an et chez un patient parmi 93 (1%) à 2 ans.

Aucun des 8 patients (5%) avec un grade MF-2 ou plus et/ou avec la présence de dépôts de collagène au cours de l'étude n'a eu de symptômes cliniques suggérant un dysfonctionnement de la moelle osseuse et/ou d'anomalies de la numération sanguine, ou du frottis sanguin.

Le recul après l'arrêt du traitement est limité : des biopsies réalisées au-delà de 8 mois après l'arrêt du traitement par eltrombopag ne sont disponibles que pour 7 patients.

### Autres résultats :

La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable a été de 13% (21/162), le plus fréquent a été une augmentation des ALAT (2%). La fréquence des

<sup>12</sup> MF-0: aspect normal de la moelle osseuse normale ; MF-1: réseau en vrac de réticuline avec de nombreuses intersections, en particulier dans les zones périvasculaires ; MF-2: augmentation diffuse et dense de la réticuline avec intersections étendues, parfois seulement des faisceaux focaux de collagène et/ou d'ostéosclérose focale ; MF-3: augmentation diffuse et dense de la réticuline avec des intersections étendues avec des faisceaux grossiers de collagène, souvent associés à une ostéosclérose significative

événements indésirables a été de 87%. Des événements indésirables de grade  $\geq 3$  ont été rapportés chez 28% des patients (45/162). Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été : augmentation des ALAT (7%), céphalées (6%), augmentation des ASAT (5%), augmentation de la bilirubine sanguine (4%) nausées (4%) et thrombocytose (3%). Un quart des patients (25%) ont eu des événements indésirables graves, le plus fréquent a été une hémorragie gastro-intestinale (survenue chez 3 patients).

Au total, 37% (60/162) des patients ont eu des saignements sous eltrombopag avec 9 patients (6%) ayant eu des saignements graves dont 2 hémorragies cérébrales d'issue fatale.

Vingt-cinq patients (15%) ont eu des événements hépatobiliaires dont 5 (3%) de grade 3 qui ont conduit à l'arrêt du traitement (à l'exception de l'augmentation des ALAT) : 1 cas d'augmentation des ALAT, 2 hépatites toxiques, 1 hépatite aigüe et 1 augmentation des ALAT, des ASAT et de la bilirubine. Les 2 cas d'hépatite toxique et le cas d'hépatite aigüe jugés reliés au traitement par les investigateurs ont été résolus à l'arrêt du traitement. Il convient de souligner que 10% des patients (17/162) ont eu une augmentation des ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale parmi lesquels 8 (5%) ont eu une augmentation supérieure ou égale à 5 fois la limite ; 9% (15/162) une augmentation des ASAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale parmi lesquels 7 (4%) supérieure ou égale à 5 fois la limite.

Six des 162 patients (4%) ont présenté un événement thromboembolique :

- de grade 2 : une embolie pulmonaire et une thrombophlébite ;
- de grade 3 : une thrombose veineuse cérébrale, un accident ischémique transitoire et une thrombose veineuse profonde ;
- de grade 4 : une thrombose du sinus transverse.

Des événements rénaux ont été rapportés chez 22 patients (14%) dont 2 événements de grade 3 (1%). Vingt-neuf patients (18%) ont eu une augmentation de la créatinine sérique  $\geq 26,6 \mu\text{mol/L}$  au moins une fois au cours du traitement se traduisant par des valeurs anormales chez 6% (10/162) patients.

Un événement indésirable oculaire a été rapporté chez 6 patients (4%). Ils étaient tous de grade 1. Deux pathologies malignes ont été rapportées sous traitement chez 2 patients : un lymphome des cellules T4 de grade 4 et un carcinome basocellulaire de grade 2.

A l'inclusion 57% (93/162) des patients recevaient un traitement concomitant du PTI, principalement des corticoïdes. Un traitement de secours a été administré chez 60% (97/162) des patients :

- un nouveau traitement du PTI (38%, 62/162),
- une augmentation de la dose de tout traitement concomitant du PTI par rapport à l'inclusion (32%, 52/162),
- des transfusions de plaquettes (10%, 17/162).

Avec une durée médiane de traitement de 2 ans, 64% (103/162) des patients ont obtenu un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$  au moins une fois en l'absence de traitement de secours pour  $\geq 50\%$  des évaluations durant le traitement.

Au total, la portée des résultats de cette étude ouverte, visant à évaluer les effets de REVOLADE sur la moelle osseuse à 12 et 24 mois après l'instauration du traitement, est limitée dans la mesure où parmi les 159 patients ayant eu une biopsie à l'inclusion, les résultats ne sont disponibles à 1 an que pour 127 d'entre eux et à 2 ans pour 93 d'entre eux. De ce fait, les incertitudes demeurent à long terme sur le risque de formation de la réticuline et de fibrose dans la moelle osseuse à moyen et long terme. Par ailleurs, il est à souligner que 2 hépatites toxiques et une hépatite aigüe jugées reliées au traitement par les investigateurs et résolues à l'arrêt du traitement ont été décrites dans cette étude alors que dans les autres études dont EXTEND, seules des perturbations biologiques (augmentation des ASAT, ALAT et/ou bilirubine) avaient été observées. A cet égard, dans le cadre de la pharmacovigilance, une revue systématique des cas de perturbation du bilan biologique hépatique qui pourraient correspondre à des cas de Hy's Law est réalisée.

### 9.3.2 Chez l'enfant de plus de un an

Les données de tolérance disponibles sont issues des études PETIT (phase II) et PETIT 2 (phase III).

#### 9.3.2.1 Etude PETIT

Durant la période randomisée de 7 semaines, 82% (36/44) des patients du groupe eltrombopag et 91% (19/21) du groupe placebo ont eu des événements indésirables. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable.

Les événements indésirables de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 12% des patients du groupe eltrombopag et chez 19% du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents ont été les céphalées (43% versus 30%) et les infections respiratoires hautes (25% versus 10%).

Des saignements ont été observés chez 17% des patients du groupe eltrombopag et chez 36% du groupe placebo. Il s'agissait le plus souvent de pétéchies.

#### 9.3.2.2 Etude PETIT2

Durant la période randomisée de 13 semaines, 81% (51/63) des patients du groupe eltrombopag et 72% (21/29) du groupe placebo ont eu des événements indésirables.

La proportion d'arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable a été de 5% (3/63) dans le groupe eltrombopag et de 3% (1/29) dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 13% (8/63) des patients du groupe eltrombopag et chez 10% (3/29) du groupe placebo. La fréquence des événements indésirables liés au traitement a été de 19% (12/63) dans le groupe eltrombopag et de 10% (3/29) dans le groupe placebo. Le plus fréquent a été une augmentation des ASAT (3/63) et/ou des ALAT (3/63) versus 0 dans le groupe placebo.

Des saignements ont été observés chez 18% des patients du groupe eltrombopag et chez 35% du groupe placebo. Il s'agissait le plus souvent d'épistaxis. Dans le groupe eltrombopag, aucun enfant n'a eu un saignement de grade  $\geq 3$ , sévère ou ayant conduit à l'arrêt du traitement. Dans le groupe placebo, 3 enfants parmi 29 (10%) ont présenté un saignement sévère (hémorragie abdominale, pétéchies de grade 2 et épistaxis de grade 3).

Des événements hépatobiliaires ont été rapportés chez 7 enfants du groupe eltrombopag (11%) et chez aucun du groupe placebo. Cinq enfants (8%) traités par eltrombopag ont eu une augmentation des ALAT trois fois supérieure ou égale à la normale.

Aucun enfant n'a eu d'événement thromboembolique.

Des événements rénaux ont été rapportés chez 2 enfants de chaque groupe.

Durant la période en ouvert de 24 semaines durant laquelle tous les enfants étaient traités par eltrombopag, 79% (69/87) des patients ont eu des événements indésirables. La proportion d'arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable a été de 3% (3/87). Les événements indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 9% (9/87) des patients.

Une augmentation des ALAT trois fois supérieure ou égale à la normale a été observée chez 6 enfants (7%).

Un suivi ophtalmologique a été réalisé chez 92 sujets dont 37 ont eu été éligible à une évaluation par un comité indépendant. Sur ces 37 enfants, il a été déterminé que 2 enfants traités par eltrombopag avaient une cataracte (aucun dans le groupe placebo).

Aucune donnée n'est disponible sur la formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse et le risque de fibrose de la moelle osseuse, l'analyse de la moelle osseuse n'étant pas prévue dans cette étude.

#### 9.3.2.3 Données issues du RCP

« Dans deux études contrôlées *versus* placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant un PTI chronique, un taux d'ALAT  $\geq 3$  fois la limite supérieure de la normale (x LSN) a

été rapporté chez 4,7% et 0% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. »

« Dans 2 études cliniques contrôlées, 171 patients pédiatriques ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 171 jours. Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes avec quelques effets indésirables supplémentaires<sup>13</sup> [...]. Les effets indésirables les plus fréquents dans la population pédiatrique ayant un PTI âgée de 1 an et plus (supérieur ou égal à 3% et supérieur au placebo) étaient : infection des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, toux, diarrhée, pyrexie, rhinite, douleur abdominale, douleur oropharyngée, douleur dentaire, éruption cutanée, élévation des ASAT et rhinorrhée. »

### 9.3.3 Plan de gestion des risques

La version 38 du PGR prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels.

**Tableau 7 : risques importants (identifiés et potentiels)**

<b>Risques identifiés importants</b>	Hépatotoxicité
	Décompensation hépatique
	Événements thromboemboliques (incluant la thrombose de la veine porte)
	Réapparition de la thrombopénie après arrêt de traitement
	Cataractes
	Hémorragie de la rétine chez les patients avec thrombopénie associée au VHC
	Interaction avec les anti-acides, suppléments minéraux, produits laitiers (cations polyvalents)
	Interaction avec les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase
<b>Risques potentiels importants</b>	Micoangiopathie thrombotique
	Augmentation de la formation de fibres de réticuline de la moelle osseuse / myélofibrose
	Hémopathies malignes
	Allongement de l'intervalle QT/QTc
	Toxicité tubulaire rénale
	Phototoxicité
	Modifications hématologiques
	Hyperostose endostale
	Anomalie cytogénétique (pour l'anémie aplasique sévère)
	Interaction avec la fluvoxamine (inhibiteur des CYP2C8 et UGT)
	Interaction avec la rifampicine (inducteur des CYP1A2 et CYP2C9)
Interaction avec les inhibiteurs de protéases utilisés dans le traitement du VHC (télaprévir et bocéprévir)	

On notera que des cas potentiels de Hy's Law<sup>14</sup> ont fait l'objet d'une évaluation dans le PBRR 3 qui a conduit à une modification du RCP. Les actions suivantes sont également en place :

- revue systématique de l'ensemble des essais cliniques du programme de développement dans le PTI, l'anémie aplasique sévère et dans la thrombopénie induite par la chimiothérapie afin d'évaluer les cas de perturbation du bilan biologique hépatique qui pourraient correspondre à des cas de Hy's Law ; envoi d'une information aux investigateurs, leur rappelant les modalités de surveillance du bilan hépatique, les critères d'arrêt et de déclaration des cas graves en particulier les cas de Hy's Law ;

<sup>13</sup> Les effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) très fréquemment ont été ( $\geq 1/10$ ) : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes.

<sup>14</sup> La loi de Hy est une règle empirique selon laquelle un médicament présente un risque élevé de causer une lésion hépatique mortelle induite par un médicament (DILI) lorsqu'il est administré à une population importante, s'il provoque des cas de lésion hépatique satisfaisant certains critères lorsqu'il est administré à une population plus petite.

- mention du risque hépatotoxique dans le RCP : « L'administration d'eltrombopag peut entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatique et une hépatotoxicité sévère, pouvant engager le pronostic vital. » et « lésion hépatique d'origine médicamenteuse (peu fréquent,  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) » ;
- tous les cas d'hépatotoxicité feront l'objet d'une revue dans le prochain PBRER.

## 09.4 Données d'utilisation chez l'adulte : étude SATURNE

Observatoire français du Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) persistant ou chronique traité par agonistes du récepteur de la Thrombopoïétine (TPO-R) (gel de la base au 25/03/2016).

Au sein de cet observatoire, une cohorte a été constituée à partir des patients de l'observatoire ayant commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim), dans le cadre de l'AMM initiale, au cours des 3 derniers mois ou le jour de leur inclusion.

Les objectifs de cette cohorte étaient de :

- décrire le profil des patients adultes atteints de PTI chronique traités par agonistes TPO-R ainsi que l'évolution clinique de leur maladie durant 2 ans ;
- évaluer la qualité de vie (SF-36) et la satisfaction des patients adultes atteints de PTI chronique traités par agonistes TPO-R (TSQM) et leur évolution au cours du suivi.

Les patients ayant participé ou participant à un essai clinique ou ayant déjà reçu un traitement antérieur par agonistes TPO-R n'étaient pas inclus dans cette cohorte.

Les patients faisaient l'objet d'un suivi par l'investigateur jusqu'à 24 mois après leur inclusion.

L'observatoire a été réalisé auprès d'un échantillon de 48 médecins pour l'observatoire et de 24 médecins pour la cohorte, à partir d'une base de sondage de 802 médecins issus de la base CEGEDIM des hématologues, des médecins internistes et des centres labellisés PTI. Ces praticiens exerçaient principalement dans un CHU (52%) ou dans un CHG (36%).

Dans le cadre de l'évaluation de REVOLADE, seules les données issues de la cohorte, constituée de patients ayant commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim), sont présentées ci-après.

Caractéristiques lors de l'inclusion des patients ayant commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim) au cours des 3 derniers mois ou le jour de leur inclusion :

Il était prévu au protocole d'inclure 450 à 500 patients dans l'observatoire dont 150 dans la cohorte. Au total, 333 patients ont été inclus dans l'observatoire entre 2012 et fin 2013 (soit avant l'extension d'indication de l'AMM à l'adulte non splénectomisé) parmi lesquels 144 (43,2%) ont reçu un traitement par agoniste TPO-R. Sur ces 144 patients, les médecins ont inclus 48 patients dans la cohorte parmi les 56 éligibles (car ayant commencé le traitement par agoniste TPO-R dans les 3 derniers mois). Des données de suivi ne sont disponibles que pour 45 d'entre eux et 15 patients sont sortis de l'étude avant la fin du suivi (dont 2 décès et 4 perdus de vue).

Parmi les 45 patients de la cohorte pour lesquels des données de suivi sont disponibles :

- 33 (73,3%) avaient un PTI chronique à l'inclusion (conformément au libellé d'indication AMM)
- 12 (26,7%) un PTI persistant (hors AMM).

Plus de la moitié des patients étaient des femmes (56%, 25/45) et l'âge médian des patients était de 64 ans. Le taux médian de plaquettes était de 35 G/L à l'inclusion dans la cohorte. Il était de 12 G/L au diagnostic pour les 48 patients inclus (recueil rétrospectif).

Les patients de la cohorte avaient reçu en médiane 2 lignes de traitement avant l'instauration du traitement par TPO-R, principalement des corticoïdes et/ou des immunoglobulines (92%), du rituximab (56%) ou une splénectomie (15%).

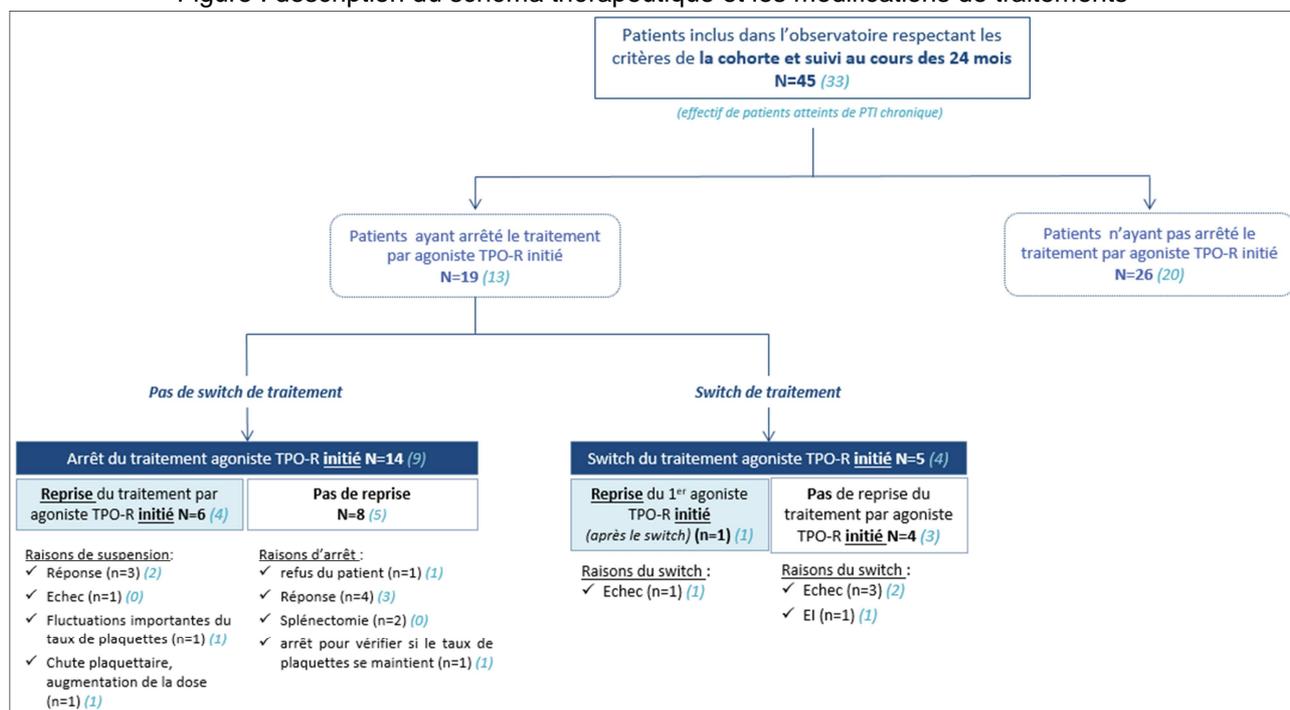
Alors que l'indication de l'AMM initiale de NPLATE et de REVOLADE a validé leur utilisation chez des patients ayant un PTI chronique et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) splénectomisés ou ayant une contre-indication chirurgicale, les données issues de cette cohorte indiquent que ces traitements ont été utilisés hors du champ de l'AMM, notamment dans le PTI au stade :

- persistant : en 1<sup>ère</sup> ligne (2/13), en 2<sup>ème</sup> ligne (7/11),
- chronique : en 1<sup>ère</sup> ligne (2/35).

La proportion de patients splénectomisés avant de débuter le traitement par TPO-R a été faible : 15% (soit 7 patients ayant un PTI chronique parmi les 48 patients inclus dans la cohorte). Pour rappel, dans les études de phase III, la proportion de patients splénectomisés a été de 36% (71/197) dans l'étude RAISE et de 40% (82/207) dans l'étude EXTEND.

La description du schéma thérapeutique et des modifications de traitements, notamment dans le sous-groupe de la cohorte ayant un PTI chronique (n=33/45) [en bleu clair], est présentée ci-dessous.

Figure : description du schéma thérapeutique et les modifications de traitements



Parmi les 45 patients suivis dans la cohorte, 19 avait débuté un traitement par NPLATE (romiplostim) et 26 par REVOLADE (eltrombopag) à l'inclusion. Ce traitement par TPO-R a été arrêté chez 42% (19/45) des patients (dont 13/33 ayant un PTI chronique) : 5/19 (26%) des patients traités par romiplostim et 14/26 (54%) des patients traités par eltrombopag, principalement en raison d'une réponse (38%, 5/13) ou d'un échec (23%, 3/13). Aucun patient ayant un PTI chronique n'a arrêté ce traitement pour bénéficier d'une splénectomie.

La durée du traitement par agoniste TPO-R sur l'ensemble du suivi de l'étude était en moyenne de 6,8 mois et en médiane de 2,9 mois.

Au cours du traitement par agoniste TPO-R, un traitement du PTI a été ajouté chez 33% (11/33) des patients ayant un PTI chronique. Il s'agissait principalement des corticoïdes et/ou IgIV (15-18%) et du rituximab (15%). Deux patients ont été splénectomisés.

#### Evolution clinique de leur maladie durant 2 ans

Parmi les 35 patients ayant un PTI chronique (dont 3 patients pour lesquels les données de suivi ne sont pas disponibles), le pourcentage de répondeurs<sup>15</sup> au traitement par agoniste TPO-R initié, a été de 89% (31/35) selon le déclaratif des médecins et de 54% (19/35) selon les taux de plaquettes. Le pourcentage de répondeurs, en l'absence de traitement de secours, n'est pas disponible.

<sup>15</sup> La réponse était définie par les réponses complètes (plaquettes  $\geq$  100 G/L) ou non (plaquettes entre 30 et 100 G/L mais au moins 2 fois le taux de plaquettes initial)

Au cours du traitement par agoniste TPO-R, des manifestations hémorragiques sont survenues chez 9 patients ayant un PTI chronique parmi les 33 suivis. Ces manifestations ont été de gravité variable : purpura (n=5), atteintes des muqueuses (n=4) et hémorragie viscérale (n=1). Selon les données de pharmacovigilance, 6% (2/32) des patients de la cohorte traités par eltrombopag ont eu au moins un événement indésirable relié à l'eltrombopag.

#### Qualité de vie et satisfaction des patients

Dans cette cohorte non comparative, les questionnaires de qualité de vie (SF-36) ont été complétés par 67% (32/48) des patients inclus et ceux sur la satisfaction par 60% (29/48) des patients. Les résultats ne seront donc pas décrits.

#### Consommation de soins

Sous traitement agoniste TPO-R, 21% (6/33) des patients au stade chronique ont été hospitalisés au moins une fois dans le cadre de leur PTI, sous réserve du biais de mémoire et de l'absence d'homogénéité entre investigateurs.

## **09.5 Résumé & discussion**

### **9.5.1 Extension d'indication chez l'adulte non splénectomisé**

L'élargissement de l'indication de l'AMM aux adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie repose sur les études initiales ayant inclus des patients splénectomisés (40%) ou non (60%) et déjà évaluées par la Commission. Dans ces études randomisées en double-aveugle, pendant 6 mois, l'efficacité de REVOLADE à court terme avait été démontrée par rapport au placebo sur la réponse plaquettaire (plaquettes compris entre 50 et 400 G/L) : entre 37 et 56% avec REVOLADE et entre 7 et 19% avec le placebo.

Aucune nouvelle étude comparative, à court ou long terme, n'a été fournie dans le cadre de cette extension d'indication aux adultes non splénectomisés.

Les nouvelles données présentées sont fondées sur des données principalement observationnelles. Les données non comparatives issues de l'analyse finale de l'étude EXTEND, avec une durée médiane de traitement de 2,4 ans, suggèrent que l'incidence et le profil des événements indésirables ont été globalement similaires que les patients soient splénectomisés ou non. Les effets indésirables graves les plus importants restent les événements thrombotiques/thrombo-emboliques et l'hépatotoxicité qui continuent à être évalués dans le cadre de la pharmacovigilance.

Les données de tolérance concernant le risque de progression vers la fibrose de la moelle osseuse ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

Les données observationnelles issues d'une cohorte de 45 patients (parmi 56 éligibles) ayant commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim), dans le cadre de l'AMM initiale, soit au cours des 3 derniers mois soit le jour de leur inclusion montrent un usage hors-AMM, notamment dans le PTI persistant et/ou à un stade moins avancé (en 1<sup>ère</sup> ligne) que celui validé par l'AMM (chronique et réfractaire aux autres traitements).

Dans cette extension d'indication, l'apport thérapeutique de REVOLADE est difficilement quantifiable dans la prise en charge qui comporte la splénectomie, en particulier chez les adultes jeunes, compte tenu :

- de l'efficacité suspensive de REVOLADE, démontrée sur la réponse plaquettaire qu'à court terme versus placebo,
- de l'absence de donnée robuste pour conclure sur la réduction des saignements majeurs,
- de l'absence de donnée comparative versus la splénectomie,
- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de REVOLADE,

- des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme (notamment le risque de myélofibrose et d'hémopathies malignes s'agissant d'un traitement au long cours) et en dépit de l'actualisation des données de tolérance.

En conséquence, il est attendu un impact de REVOLADE sur la morbidité des adultes ayant un PTI chronique, réfractaires aux autres traitements. Toutefois, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. REVOLADE apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

### 9.5.2 Extension d'indication chez l'enfant à partir de un an et plus

Les données validant l'extension d'indication aux enfants de un an et plus sont principalement issues d'une étude de phase III (PETIT2) randomisée en double-aveugle versus placebo pendant 13 semaines suivie d'une période de traitement par eltrombopag en ouvert pendant 24 semaines. Cette étude a évalué l'efficacité de l'eltrombopag, éventuellement en association aux traitements concomitants du PTI à dose stable (corticoïdes ou azathioprine), chez 92 enfants d'âge médian 9 ans, ayant un PTI chronique de sévérité variable :

- soit réfractaire,
- soit en rechute après un traitement antérieur ou plus,
- soit ayant arrêté leurs autres traitements pour le PTI pour une raison médicale.

Parmi les 63 enfants randomisés dans le groupe eltrombopag et les 29 dans le groupe placebo, plus de 60% (57/92) avait un nombre de plaquettes à l'inclusion  $\leq 15$  G/L. Les enfants étaient majoritairement (96%) non splénectomisés (4 enfants splénectomisés). Il convient de souligner que les enfants randomisés dans le groupe eltrombopag recevaient des traitements concomitants du PTI dans 21% (13/63) des cas et dans 3% (1/29) des cas dans le groupe placebo. La majorité des patients avait reçu au moins 2 traitements antérieurs pour le PTI : 73% (46/63) dans le groupe eltrombopag et 90% (26/29) dans le groupe placebo.

A 3 mois, le pourcentage d'enfants ayant atteint un taux de plaquettes  $\geq 50$  G/L pendant au moins 6 des 8 semaines entre les semaines 5 et 12 de la phase randomisée, en l'absence de traitement de secours (critère principal), a été de 40% (25/63) dans le groupe eltrombopag versus 3% (1/29) dans le groupe placebo, OR=18 IC<sub>95%</sub> [2,3 - 141,9], p<0,001.

Par ailleurs, la différence de pourcentage de recours à un traitement de secours a été modeste : 19% (12/63) dans le groupe eltrombopag et de 24% (7/29) dans le groupe placebo (p=0,032).

Il n'y a pas eu de différence sur la proportion de saignements cliniquement significatifs : 33% (21/63) dans le groupe eltrombopag et 41% (12/29) dans le groupe placebo, NS.

Des données évaluant le maintien de la réponse à long terme ne sont pas disponibles.

Les données de tolérance sont limitées et le risque de myélofibrose n'a pas été évalué.

Compte tenu :

- des données comparatives sur la réponse plaquettaire à très court terme (et de moindre amplitude que chez l'adulte) versus placebo,
- des données limitées de tolérance, pour certain non évalués, même à court terme (myélofibrose),
- des limites en termes de transposabilité des résultats du fait du profil des patients hétérogène (réfractaires, en rechute après un traitement antérieur ou plus, ou ayant arrêté leurs autres traitements pour le PTI pour une raison médicale) et plus large que celui validée par l'AMM (réfractaire), de la courte durée des études (3 mois), du schéma posologique complexe,

il est attendu un impact de REVOLADE sur la morbidité des enfants ayant un PTI chronique, réfractaires aux autres traitements à très court terme. L'impact au-delà de 6 à 12 mois n'est pas évalué. Toutefois, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude PETIT et elle n'a pas été évaluée dans l'étude PETIT2.

REVOLADE apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

## 09.6 Programme d'études

Le laboratoire a cité les études suivantes en cours dans le cadre du PTI chronique de l'adulte :

Etude	Objectifs	Critère(s) d'évaluation principal	Date de fin d'étude
<b>Etude 200170</b>  Phase IV  Etude d'extension, en ouvert, multicentrique, monobras	Permettre la continuité du traitement avec eltrombopag pour les patients ayant participé à une étude menée avec eltrombopag et recueillir des données de tolérance à long terme	Collecte de données de tolérance à long terme	2020
<b>DUS</b> (Drug Utilization Study)  Etude européenne, rétrospective, observationnelle	Déterminer les conditions d'utilisation d'eltrombopag afin d'évaluer ses pratiques d'utilisation dans le cadre de son AMM et hors AMM	Les conditions d'utilisation d'eltrombopag seront décrites à partir des variables recueillies dans le dossier source des patients eltrombopag et notamment : caractéristiques socio-démographiques des patients, histoire de la maladie, comorbidités, utilisation d'eltrombopag (PTI, HVC, autres, dosage, fréquence ...), taux de plaquette.	Décembre 2016

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

**Dans la prise en charge du purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements :**

### 010.1 Chez l'adulte

En cas de persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont le rituximab<sup>16</sup> et lorsqu'une thérapeutique efficace est nécessaire afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L, les choix thérapeutiques sont limités.

Avec l'élargissement de l'indication de l'AMM des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim), leur utilisation est désormais validée par l'AMM en pré-splénectomie. Néanmoins, leur utilisation doit être prudente compte-tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, de surcroît chez des patients non splénectomisés.

La splénectomie garde sa place, en particulier chez l'adulte jeune, en tant que traitement curatif de choix (environ 60% de réponse à long terme) et cela malgré les risques opératoires et les complications infectieuses et thrombotiques. Les contre-indications médicales à la splénectomie sont rares, pouvant être liées notamment à l'existence de comorbidités sévères ou à un âge avancé. En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit être personnalisé, il dépend de nombreux critères. Dans certaines situations, sur avis d'experts, il peut être justifié de différer la splénectomie (antécédents ou facteurs de risque d'infection sévère ou de thromboses veineuses et/ou artérielles) ou d'éviter l'utilisation d'agonistes du récepteur de la

<sup>16</sup> Le rituximab disposait d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008 qui est prolongé par une recommandation temporaire d'utilisation en cours de validation par l'ANSM dans le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) avec une posologie de 1g par voie intraveineuse à J1 et J15 (ou de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22)

thrombopoïétine (antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles, héréditaires ou acquis, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit).

### **Place du médicament dans la stratégie**

Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [tels que dapsonne ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation], REVOLADE, au même titre que NPLATE, pourrait être envisagé (sur avis d'experts) chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix. Cependant, des données comparatives étayant cette stratégie (traitement par REVOLADE, puis en cas d'échec splénectomie) ne sont pas disponibles. Contrairement à la chirurgie à visée curative (qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après), REVOLADE augmente la production de plaquettes, sans interférence démontrée sur la physiopathologie sous-jacente de cette maladie auto-immune. L'arrêt du traitement par REVOLADE conduit ainsi à la réapparition de la thrombocytopénie dans la majorité des cas. La durée optimale de traitement et les modalités d'arrêt en cas de réponse ne sont pas connues. Des incertitudes portant sur la tolérance à long terme existent et un suivi particulier est nécessaire<sup>17</sup>. Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté.

Enfin, la facilité de prescrire un médicament dans le système de soins français par rapport à la planification d'une intervention chirurgicale peut faire craindre un mésusage.

Par ailleurs, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont également préconisés dans le traitement du PTI chronique en échec aux traitements habituels lorsque la maladie est réfractaire, chez les adultes non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie et chez les patients splénectomisés, en tant que traitement de recours.

## **010.2 Chez l'enfant de 1 an et plus**

La prise en charge habituelle du PTI en pédiatrie fait principalement appel aux traitements suivants :

- en situation d'urgence hémorragique absolue (très rare) : immunoglobulines polyvalentes, et/ou corticoïdes et/ou les transfusions plaquettaires ;
- en situation de PTI aigu : selon le risque hémorragique, des perfusions d'immunoglobulines ou corticoïdes ou abstention ;
- en situation de PTI persistant : selon le risque hémorragique de chaque épisode : perfusions d'immunoglobulines ou corticoïdes ou abstention : d'autres traitements en deuxième ligne peuvent être envisagés (rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation, immunosuppresseurs) ;
- en situation de PTI chronique : même stratégie qu'au stade persistant et en cas de PTI réfractaire, la splénectomie peut être envisagée.

### **Place du médicament dans la stratégie**

Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et d'un traitement de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab dans le cadre d'une RTU), REVOLADE a une place restreinte compte tenu de la rareté du PTI chronique chez les enfants de un an et plus chez lesquels les rémissions spontanées sont possibles même après plusieurs années d'évolution. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées et absentes à long terme, la durée de traitement de REVOLADE ne devrait pas dépasser 6 voire 12 mois en pédiatrie. Comme chez l'adulte, un suivi particulier est nécessaire.

---

<sup>17</sup> Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP de REVOLADE)

De par l'activité suspensive sur la thrombopénie, une utilisation ponctuelle de REVOLADE dans des situations temporaires pourrait s'envisager (sur avis d'experts) :

- en cas de PTI avec syndrome hémorragique sévère : en association aux thérapeutiques d'efficacité documentée dans ce cadre (corticoïdes, perfusions d'immunoglobulines voire transfusions plaquettaires)
- en cas de PTI chronique avec thrombopénie marquée, à l'occasion d'un challenge hémorragique (intervention chirurgicale programmée)
- lorsque les 3 critères suivants sont réunis : thrombopénie marquée (10G/L) réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes et immunoglobulines) et avec retentissement sévère (score hémorragique de Buchanan  $\geq 3$ ) et réfractaire/en contre-indication/en attente d'efficacité d'un traitement de deuxième ou n<sup>ème</sup> ligne.

Une présentation galénique sous forme de poudre pour suspension buvable permettant une administration adaptée, en particulier chez l'enfant de moins de 6 ans est disponible (cf avis séparé de demande d'inscription de complément de gamme).

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

## 011.1 Service Médical Rendu

### 11.1.1 Chez l'adulte splénectomisé ou non

► Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est caractérisé 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, méno-métrorragies). Le PTI affecte de façon importante la qualité de vie des patients, pour lesquels un risque de saignement est toujours présent, ce qui les contraint à limiter leurs activités. Dans de rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas (10 G/L), des saignements viscéraux peuvent survenir. Dans ces formes chroniques et réfractaires, le pronostic est sévère.

► De par son mode d'action (agoniste de la thrombopoïétine), son effet est essentiellement suspensif sans modulation immunologique. De ce fait, REVOLADE peut être considéré comme un traitement symptomatique.

► Chez l'adulte splénectomisé ou non (avec ou sans contre-indication à la chirurgie), le rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [dapsons ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation],

- REVOLADE pourrait être envisagé chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié (sur avis d'experts) de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix ;
- REVOLADE reste un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique et réfractaire aux traitements habituels chez les adultes splénectomisés et chez les adultes non splénectomisés en cas de contre-indication médicale à la chirurgie ;

► Il existe des alternatives thérapeutiques : la splénectomie à visée curative (et en particulier chez l'adulte jeune) ou dans les autres situations, NPLATE (romiplostim).

► Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire,
- de sa prévalence chez l'adulte,
- du besoin médical partiellement couvert (splénectomie dans certaines situations, en particulier chez l'adulte jeune) chez les adultes non splénectomisés et non couvert en situation de recours (patients réfractaires aux autres traitements, splénectomisés ou non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie),
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,
- de l'impact sur l'organisation des soins difficile à quantifier,

REVOLADE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que, dans le traitement du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines), le service médical rendu par REVOLADE :**

- **est important** dans l'extension d'indication, c'est-à-dire chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie ;
- **reste important** chez l'adulte splénectomisé ou non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

### 11.1.2 Chez l'enfant de un an et plus

► Caractérisé par une thrombopénie, associée généralement à un syndrome hémorragique, limité habituellement à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux, le purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant est dans la majorité des cas une maladie de cause bénigne, post-infectieuse et d'évolution différente de celle de l'adulte : la chronicité est moins fréquente (20%) que chez l'adulte (70%), les rémissions spontanées restent possibles après plusieurs années d'évolution chronique chez l'enfant avec un risque hémorragique particulier chez l'enfant. Le PTI affecte de façon importante la qualité de vie des enfants, pour lesquels un risque de saignement est toujours présent, et un retentissement sur la vie quotidienne. Dans de très rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas (10 G/L), des saignements viscéraux peuvent survenir. Dans ces formes chroniques et réfractaires, le pronostic est sévère.

► De par son mode d'action suspensif (agoniste de la thrombopoïétine) sans modulation immunologique, REVOLADE peut être considéré comme un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire, REVOLADE a une place restreinte chez l'enfant de un an et plus, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et d'un traitement de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation).

► Dans ces situations cliniques, il existe peu d'alternatives thérapeutiques : la splénectomie en dernier recours.

► Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire,
- de la faible prévalence chez l'enfant de plus d'un an et en particulier au stade chronique et réfractaire,
- du besoin médical peu couvert,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié : impact sur la morbidité uniquement à très court terme, pas d'impact sur la qualité de vie et incertitudes à long terme, notamment sur le risque de myélofibrose,
- d'un impact sur l'organisation des soins non attendu,

REVOLADE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'enfant de plus de un an.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE est important chez l'enfant de 1 an et plus présentant un PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 11.2.1 Chez l'adulte non splénectomisé

Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs,
- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de REVOLADE,
- des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie),
- mais considérant le besoin identifié en pratique clinique,

la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une amélioration mineure du service médical rendu (**ASMR IV**) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte en pré-splénectomie sans contre-indication à la chirurgie.

## 11.2.2 Chez l'enfant de un an et plus

En dépit de données d'efficacité disponibles à très court terme mais considérant le besoin médical et les spécificités de la prise en charge pédiatrique du PTI chronique et réfractaire, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (**ASMR III**) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'enfant âgé de un an et plus.

## 011.3 Population cible

### 11.3.1 Chez l'adulte

La population cible de REVOLADE dans le cadre de son libellé d'indication AMM est représentée par les adultes ayant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

Dans l'avis du 30 juin 2010, la population cible de REVOLADE avait été estimée, comme pour NPLATE, à environ 1 820 patients : 1 150 patients splénectomisés (deux tiers) et 670 patients non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie (un tiers).

Cette estimation était fondée sur les hypothèses suivantes :

- une prévalence moyenne du PTI est de 25/100 000 selon Orphanet (12 375 patients)
- un passage à la chronicité chez 70% de ces patients (8 660 adultes)
- 80% des patients ayant un PTI chronique seraient traités (6 930 adultes) :
  - o 50% par rituximab (avec un taux d'échec de 70%<sup>18</sup>) puis par splénectomie sauf contre-indication médicale à la chirurgie (dans 15% des cas)
  - o 20% par des traitements ponctuels (notamment des corticoïdes de manière discontinue)
  - o 30% éligibles à la splénectomie (avec un taux d'échec de 30%) sauf contre-indication médicale à la chirurgie (dans 15% des cas).

Depuis l'obtention de l'AMM de NPLATE en 2009 et de REVOLADE en 2010, la stratégie thérapeutique ainsi que les pratiques cliniques ont évolué ce qui justifie de modifier certaines estimations :

- **le nombre annuel de splénectomies pour PTI** est en décroissance en France (de 300 en 2009 à un peu plus de 150 en 2012)<sup>19</sup> ;
- **la répartition entre les patients splénectomisés et non splénectomisés traités par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine** : désormais, on constate que la répartition serait d'environ un tiers / deux tiers. A titre d'exemples, d'après les données issues :
  - d'observatoires :
    - o français rétrospectif (FOCUS)<sup>20</sup> : parmi 108 patients ayant un PTI inclus entre 2011 et 2012, 44 étaient splénectomisés (41%). Parmi les 64 patients non splénectomisés, 47 (74%) avaient des « contre-indications » à la splénectomie : les motifs avancés pour ne pas procéder à une splénectomie ont été : refus du patient (n=25), maladie cardio-vasculaire (n=8) et âge (n=7) ;
    - o international (20070225) concernant 340 patients (113 en France), entre 2009 et 2012, les patients splénectomisés représentaient 34% (116/340) ;
    - o français du PTI persistant ou chronique traité par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et en particulier dans la cohorte, constituée de patients ayant

<sup>18</sup> Godeau B et al. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Current Opinion Hematol 2007;14:535-56

<sup>19</sup> Michel M, Suzan F, Adoue D et al. Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. Br J Haematol. 2015;170(2):218-22

<sup>20</sup> Avis de la commission de la transparence relatif à NPLATE du 04/02/2015

commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim) constituée à partir de cet observatoire (gel de la base au 25/03/2016), la proportion de patients splénectomisés avant de débiter le traitement par TPO-R a été de 15% ;

- d'études de tolérance ayant pour objectif l'évaluation de risque de myélofibrose :
  - o étude de phase IV ouverte (20080009) réalisée aux USA, parmi 169 sujets traités par NPLATE, 35% des patients étaient splénectomisés<sup>20</sup> ;
  - o étude de phase IV ouverte (BONE MARROW) internationale : parmi 162 patients ayant un PTI (chronique ou non) et traités par eltrombopag, 23% (37/162) étaient splénectomisés.
- **la fréquence de prescription du rituximab** qui a augmenté en France depuis le PTT obtenu en 2008 et prolongé par une RTU en cours de validation par l'ANSM qui encadrent son utilisation hors AMM.

Au regard de la stratégie thérapeutique qui n'est pas consensuelle, on peut envisager l'estimation suivante :

- en prenant en compte une prévalence moyenne du PTI est de 25/100 000 habitants et en l'extrapolant à la population adulte française au 1<sup>er</sup> janvier 2016, la population prévalente d'adultes ayant un PTI peut être estimée à environ 12 953 patients ;
- le PTI devient une maladie chronique chez 70% de ces patients, soit environ 9 067 adultes, dont 80% seraient traités, soit 7 254 adultes ;
- 20% de patients seraient pris en charge par des traitements ponctuels et notamment par des corticoïdes de manière discontinue afin de maintenir leur taux de plaquettes à un niveau convenable, soit 1 450 adultes ;
- 80% de patients seraient traités par rituximab (majoritairement avec une cure de 2 ou 4 injections), soit 5 803 adultes ;
- en l'absence de données quantifiant le pourcentage de patients réfractaires au rituximab annuellement, cette proportion est approchée par le taux de 60% d'absence de réponse à long terme observé dans le registre français du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, à Henri Mondor<sup>21</sup> (255 patients traités par rituximab entre 2010 et 2012 avec un suivi prospectif médian de 24 mois), soit **3 482 adultes**. Compte-tenu du délai médian de rechute de 2 ans, ce nombre est probablement surestimé. Parmi ces patients :
  - o 15% des patients aurait une contre-indication médicale à la splénectomie (selon les données de l'étude FOCUS :  $8+7/108 = 14\%$ ), soit 522 patients éligibles à un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine
  - o 85% (2 960 patients) seraient éligibles soit à la splénectomie d'emblée, en particulier chez les sujets jeunes, soit à un traitement suspensif par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine en fonction des critères de choix prenant en compte l'âge, les comorbidités, les antécédents ou facteurs de risque d'infection sévère ou de thromboses veineuses et/ou artérielles (héréditaires ou acquis).  
En cas d'échec à la splénectomie, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine peuvent être indiqués, de même que le rituximab, si non administrés avant la splénectomie.

### **Estimation / conclusion**

**Au total, chez l'adulte, la population cible prévalente dans l'indication globale de l'AMM pourrait être estimée au maximum à 3 480 adultes parmi lesquels environ 520 auraient une contre-indication médicale à la splénectomie. La proportion de patients non splénectomisés (et sans contre-indication à la chirurgie) et celle éligible d'emblée à la splénectomie n'est pas précisément connue du fait de la stratégie thérapeutique qui dépend de nombreux critères de choix. Au global, dans le cadre de la prise en charge, les données indiquent que,**

---

<sup>21</sup> Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia : results from a prospective registry including 248 patients Blood, 2014, 22 : 3228-36

**parmi les patients traités par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, deux tiers des patients seraient non splénectomisés et un tiers splénectomisés.**

La Commission précise que le nombre de patients actuellement traités pourrait déjà refléter cet élargissement d'indication AMM aux adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie qui ne fait que valider une pratique déjà en cours. Cette pratique a été observée dans l'étude FOCUS dès 2011. En effet, parmi 108 patients inclus entre 2011 et 2012, 64 étaient non splénectomisés et 47 avaient été considérés comme ayant des « contre-indications » à la splénectomie : dans près de la moitié des cas, les motifs avancés pour ne pas procéder à une splénectomie n'étaient pas d'ordre médical (refus du patient).

### **11.3.2 Chez l'enfant de un an et plus**

**La population cible de REVOLADE dans le cadre de son libellé d'indication AMM est représentée par les enfants de un an et plus ayant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).**

L'incidence annuelle en France chez les patients de moins de 18 ans a été estimée à 2,83/100 000<sup>5</sup> ce qui correspond à plus de 400 enfants par an atteints de PTI nouvellement diagnostiqués en extrapolant à la population française au 1<sup>er</sup> janvier 2016.

Le PTI chronique, défini par une évolution pendant plus de 12 mois, survient dans environ 20% des cas pédiatriques. Parmi eux, environ 80 évoluent de façon chronique : 35 nécessitent une deuxième ligne de traitement et 10 plus de deux lignes, selon les données du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'enfant (CEREVANCE).

Dans le cadre d'une utilisation ponctuelle et sur avis d'experts, les effectifs suivants seraient également susceptibles de bénéficier du traitement par REVOLADE :

- patients avec syndrome hémorragique sévère : 5 enfants par an ;
- patients nécessitant une intervention chirurgicale alors qu'ils présentent une thrombopénie réfractaire aux autres thérapeutiques : moins de 5 par an ;
- patients présentant un PTI chronique, avec retentissement sévère, en impasse thérapeutique et/ou dans l'attente de l'efficacité d'un autre traitement : moins de 10 par an.

Au regard de la stratégie thérapeutique chez l'enfant, l'estimation de la population cible pédiatrique dans le cadre de l'AMM (PTI chronique et réfractaire) est la suivante :

- environ 10 enfants (soit en 3<sup>ème</sup> ligne : après corticoïdes et immunoglobulines puis immunosuppresseurs, rituximab) avec une durée de traitement de 6 mois à 1 an ;
- environ 20 enfants par an dans le cadre d'une utilisation ponctuelle.

#### **Estimation / conclusion**

**Au total, chez l'enfant de un an et plus, la population cible dans l'indication de l'AMM pourrait être estimée à environ 30 enfants par an.**

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 suivante : PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé et chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée, aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les extensions d'indications dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) :

- à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie,
- à la population pédiatrique à partir de un an et plus.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements :**

Les présentations en boîte de 14 et 28 comprimés ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés, en particulier les enfants de moins de 6 ans, la poudre pour suspension buvable peut être utilisée (se reporter à l'avis dédié aux compléments de gamme : comprimé à 75 mg et poudre pour suspension buvable).