



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

30 juin 2010

**REVOLADE 25 mg, comprimé pelliculé**

**B/ 14 (CIP : 374 585-8)**

**B/ 28 (CIP : 374 586-4)**

**REVOLADE 50 mg, comprimé pelliculé**

**B/ 14 (CIP : 374 588-7)**

**B/ 28 (CIP : 374 589-3)**

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

Eltrombopag

Code ATC (2010) : B02BX05

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin (3 août 2007)

Date de l'AMM : 11 mars 2010 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Eltrombopag

### 1.2. Originalité

REVOLADE est un agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO).  
C'est le premier agoniste du récepteur à la TPO administré par voie orale.

### 1.3. Indication

« 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. »

### 1.4. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par eltrombopag doit être sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

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, mais de le maintenir au dessus du seuil associé à un risque hémorragique (>50 000/ $\mu$ l).

Chez la plupart des patients, les augmentations des taux de plaquettes sont mesurables dans les 1 à 2 semaines.

#### Adultes

La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 50 mg une fois par jour. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est, eltrombopag doit être initié à une dose réduite 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  $\geq 50\ 000/\mu$ 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 ( $\geq 50\ 000/\mu$ l pendant au moins 4 semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

Le schéma posologique comportant la dose efficace la plus faible pour maintenir un taux stable de plaquettes doit être utilisé, comme indiqué cliniquement.

Tableau 1 Adaptation posologique d'eltrombopag.

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
<50 000/ µl 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 ≥50 000/µl à ≤150 000/µl	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/µl à ≤250 000/µl	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines avant d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.
>250 000/µl	Arrêter eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à ≤100 000/µl, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg

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. Toutefois, quelques patients peuvent nécessiter une posologie associant différents dosages de comprimé pelliculé, variant selon les jours.

#### 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.

Les patients doivent être suivis régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin sur une base individuelle. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement.

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Eltrombopag doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée, et une surveillance étroite de ces patients doit être réalisée, en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine.

#### Insuffisance hépatique

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥7), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale.

Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour.

Le risque d'évènements thrombo-emboliques (ETE) s'est révélé augmenté chez les patients ayant une maladie hépatique chronique, traités par 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant deux semaines, dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs.

#### Population pédiatrique

En l'absence de données suffisantes sur la sécurité et l'efficacité, l'utilisation de Revolade n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

#### Sujets âgés

Les données sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Les études cliniques réalisées avec eltrombopag n'ont globalement pas révélé de différences cliniquement significatives concernant la sécurité d'eltrombopag entre les sujets âgés de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses au traitement entre les sujets âgés et les patients plus jeunes, bien qu'une exacerbation de la sensibilité ne puisse être exclue chez certains sujets plus âgés.

#### Patients originaires de l'Asie de l'Est

L'initiation du traitement par eltrombopag à une dose réduite de 25 mg une fois par jour doit être envisagée chez les patients originaires de l'Asie de l'Est (tels que les Chinois, Japonais, Taïwanais, ou Coréens). La surveillance du taux plaquettaire des patients doit être maintenue et les adaptations ultérieures des doses devront suivre les critères standards.

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être administrés par voie orale. Eltrombopag doit être pris au moins quatre heures avant ou 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). »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2010)**

B : Sang et agents hématopoïétiques  
B02 : Antihémorragiques  
B02BX : Autres hémostatiques systémiques  
B02BX05 : Eltrombopag

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

2.2.1 Médicaments strictement comparables

Sans objet

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

NPLATE (Romiplostim) : agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine administré par voie sous-cutanée.

### **2.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Corticoïdes, immunoglobulines, immunosuppresseurs (hors AMM).

Le rituximab est actuellement utilisé pour traiter le PTI dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 5 études cliniques dont 3 randomisées versus placebo (TRA 100773 A et B, et RAISE) et 2 études ouvertes (REPEAT et EXTEND).

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etude TRA 100773 A

###### Méthode

Etude de phase II (recherche de dose) randomisée (1 ; 1 ; 1 ; 1), en double aveugle, en 4 groupes parallèles ayant comparé l'efficacité et la tolérance de 3 doses d'eltrombopag (30, 50 et 75 mg) versus placebo. 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.

Critères d'inclusion :

- sujets adultes ( $\geq 18$  ans) ayant un PTI chronique depuis au moins 6 mois ;
- nombre de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  ;
- non répondeur ou en rechute dans les 3 mois précédents d'au moins un traitement du PTI.

Traitement étudié : eltrombopag 30, 50 ou 75 mg / jour pendant 6 semaines. Le traitement devait être interrompu si le nombre de plaquettes était  $> 200 \times 10^9/L$ .

Critère de jugement : proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  à J43 ou ayant atteint un nombre  $> 200 \times 10^9/L$  en cours d'étude. Le nombre de plaquettes/L était mesuré chaque semaine pendant l'étude et 2, 4 et 6 semaines après traitement.

Statistiques : le pourcentage de répondeurs a été comparé entre les groupes à l'aide d'une régression logistique ajustée sur les variables de stratification de la randomisation.

Deux analyses intermédiaires étaient programmées : lorsque les résultats du tiers (90) et des 2/3 (180) des patients seraient disponibles. Le seuil de significativité était  $p \leq 0,0113$  (test unilatéral) pour la 1<sup>ère</sup> analyse. L'étude a été interrompue à la suite de cette analyse.

###### Résultats :

Patients inclus : âge médian 50 ans, 62% de femmes, 32% recevaient un traitement du PTI à l'inclusion, 47% étaient en échec de splénectomie et 48% avaient un nombre de plaquettes  $< 15 \times 10^9/L$ .

Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : efficacité d'eltrombopag

Dose (n patients*)	Placebo ((n=27)	30 mg (n=29)	50 mg (n=27)	75 mg (n=26)
Répondeurs % (n)	11,1% (3)	27,6% (8)	70,4 % (19)	80,8 % (21)
Odds ratio traitement actif/placebo	-	3,09	21,96	38,82
IC 95%	-	[0,69-13,75]	[4,72-102,23]	[7,62-197,73]
p (unilatéral)	-	0,07	$< 0,001$	$< 0,001$

\* patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement et ayant un nombre de plaquettes initial  $< 30 \times 10^9/L$ .

Sur la base de ces résultats, la dose de 50 mg/j a été choisie comme dose initiale pour les études suivantes.

### 3.1.2 Etude TRA 100773 B

#### Méthode

Etude de phase III versus placebo, randomisée (2 :1), en double aveugle, en 2 groupes parallèles ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'eltrombopag. La randomisation était stratifiée sur les mêmes critères que ceux de l'étude TRA 100773 A.

Principaux critères d'inclusion :

- sujets adultes ( $\geq 18$  ans) ayant un PTI chronique depuis au moins 6 mois avec un nombre de plaquettes  $< 30 \times 10^9/L$  ;
- n'ayant pas répondu à au moins un traitement du PTI ou ayant récidivé dans les 3 mois du traitement précédent.

Principaux critères de non inclusion

- thrombose veineuse dans l'année précédente ;
- maladie cardiaque préexistante, infarctus dans les 3 mois précédents ou anomalies cliniquement significatives à l'électrocardiogramme.

Traitement étudié : eltrombopag, 50 mg 1 fois/jour pendant 6 semaines. La dose quotidienne (traitement actif ou placebo) pouvait être augmentée à 75 mg si le nombre de plaquettes était  $< 50 \times 10^9/L$  à J 22 ou après. Le traitement devait être interrompu si le nombre de plaquettes était  $> 200 \times 10^9/L$ .

Traitements concomitants du PTI autorisés : corticoïdes, azathioprine, danazol, cyclosporine A ou mycophenolate mofetil à doses stables depuis au moins 1 mois.

Critères de jugement :

- critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  à J43 ou ayant atteint un nombre  $> 200 \times 10^9/L$  en cours d'étude. Le nombre de plaquettes était mesuré chaque semaine pendant l'étude et 2, 4 et 6 semaines après traitement.
- critère de jugement secondaire:  
Incidence et sévérité des symptômes du PTI (saignement de grade 1 à 4 selon l'échelle de l'OMS)

Statistiques : le pourcentage de répondeurs a été comparé entre les groupes à l'aide d'une régression logistique ajustée sur les variables de stratification de la randomisation.

#### Résultats

Patients inclus :

Au total, 114 patients ont été inclus. Leurs caractéristiques à l'inclusion figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : Patients à l'inclusion

	Placebo n=38	Eltrombopag n=76
Age (ans) médiane et étendue	51 (21-79)	47 (19-84)
Genre % (n)		
- femmes	71% (27)	43% (57)
- hommes	29% (11)	33% (43)
Traitements du PTI % (n)	45% (17)	42% (32)
Splénectomie antérieure % (n)	37% (14)	41% (31)
Nombre de plaquettes $\leq 15 \times 10^9/L$ -% (n)	45% (17)	50% (38)

Critère de jugement principal : les résultats figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : efficacité d'eltrombopag

	Placebo (n=27)	Eltrombopag (n=74)
n évaluable*	37	73
Répondeurs % (n)	16,2% (6)	58,9 % (43)
Odds ratio traitement actif /placebo [IC 95%]	9,6 [3,3-27,9]	
p (bilatéral)	<0,001	

\* patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, un nombre de plaquettes de base <30 x 10<sup>9</sup>/L

Critère de jugement secondaire : effet sur les saignements (grades OMS 1-4).

A J 43, 60% des sujets du groupe placebo présentaient un saignement versus 39% du groupe traité. L'odds ratio traitement actif/placebo pour l'existence ou non de saignements à J43 a été de 0,27 ; IC à 95% [0,09-0,88], p=0.029 (régression logistique ajustée sur les variables de stratification de la randomisation).

### 3.1.3 Etude RAISE (TRA 102537)

#### Méthode

Etude de phase III versus placebo, randomisée (2 :1), en double aveugle, en 2 groupes parallèles ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'eltrombopag. La randomisation était stratifiée sur les mêmes critères que ceux de l'étude TRA 100773 A.

Principaux critères d'inclusion :

Sujets adultes (≥18 ans) ayant un PTI chronique selon les critères de l'American society of Hematology<sup>1</sup>/British Committee for Standards in Haematology<sup>2</sup>

- nombre de plaquettes <30 x10<sup>9</sup>/L ;
- ayant reçu auparavant au moins un traitement du PTI (corticoïdes, immunoglobulines, azathioprine, danazol, cyclophosphamide ou rituximab)

Principaux critères de non inclusion

- antécédents de thrombose veineuse ou artérielle ou ≥ 2 facteurs de risques de thrombose veineuse ou artérielle.
- maladie cardiovasculaire ou arythmie connue pour augmenter le risque thrombo-embolique ou allongement de l'espace QT.

Traitement étudié : eltrombopag, 50 mg 1 fois/jour pendant 6 mois. La dose quotidienne (traitement actif ou placebo) pouvait être modifiée en fonction de la réponse plaquettaire :

- augmentation de la dose jusqu'à un maximum de 75 mg /jour si le nombre de plaquettes était < 50 x 10<sup>9</sup>/L ;
- maintien de la dose si le nombre de plaquettes était compris entre 50 x10<sup>9</sup>/L et 200 x10<sup>9</sup>/L ;
- réduction de la dose si le nombre de plaquettes était compris entre 200 x10<sup>9</sup>/L et 400 x 10<sup>9</sup>/L
- interruption du traitement si le nombre de plaquettes était supérieur à 400 x 10<sup>9</sup>/L, avec reprise à une dose inférieure si le nombre de plaquettes devenait ≤ 150 x 10<sup>9</sup>/L.

Traitements concomitants du PTI autorisés :

- corticoïdes ou azathioprine à doses stables depuis au moins 4 semaines avant la randomisation.
- cyclosporine A, mycophenolate mofetil ou danazol à doses stables depuis au moins 3 mois avant la randomisation.

1 George JN, Woolf, SH, Raskob, GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.

2 BCSH (British Committee for Standards in Haematology). Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003;120:574-596.

- ces traitements devaient être poursuivis à doses stables pendant les 6 premières semaines de l'étude. Une diminution des doses ou un arrêt de ces traitements pouvait être décidée ensuite si le nombre de plaquettes était supérieur à  $100 \times 10^9/L$  pendant au moins 2 semaines.

Critères de jugement :

- critère de jugement principal :  
profil de réponse des patients : l'objectif était de comparer entre les groupes la probabilité d'obtenir une réponse positive pendant le traitement. La réponse était considérée comme positive si le nombre de plaquettes était compris entre  $50 \times 10^9/L$  et  $400 \times 10^9/L$ , négative dans les autres cas. Le nombre de plaquettes était mesuré 1 fois par semaine pendant les 6 premières semaines puis toutes les 4 semaines si la dose d'eltrombopag et des éventuels médicaments concomitants du PTI étaient stables.
- critères de jugement secondaires :
  - durée maximale de réponse ;
  - proportion de patients répondeurs à au moins 75% des évaluations ;
  - incidence et sévérité des symptômes associés au PTI (saignements, ecchymoses, pétéchies, mesurés par l'échelle de saignement de l'OMS) ;
  - proportion de patients recevant un traitement « de secours » : nouveau traitement du PTI et/ou augmentation de la dose du traitement concomitant initial et/ou transfusion de plaquettes et/ou splénectomie pendant les 6 mois de l'étude ;
  - proportion de patients ayant eu une réduction de la dose du traitement concomitant initial du PTI.

Statistiques :

La comparaison des profils de réponse pendant les 6 mois de traitement entre les 2 groupes a été effectuée avec un modèle d'analyse à mesures répétées pour données binaires ajusté sur les critères de stratification de la randomisation, utilisant la méthode des « generalized estimating equations ».

Résultats

Patients inclus : 197 patients au total. Leurs caractéristiques à l'inclusion figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : Patients à l'inclusion

	Placebo n=62	Eltrombopag n=135
Age (ans) médiane et étendue	52,5 (18-77)	47 (18-85)
Genre % (n)		
- femmes	69% (43)	69% (93)
- hommes	31% (19)	31% (42)
Traitements du PTI % (n)	50% (31)	47% (63)
Splénectomie antérieure % (n)	34% (21)	37% (50)
Nombre de plaquettes $<15 \times 10^9/L$ -% (n)	48% (30)	50% (67)

Critère de jugement principal (analyse en ITT) :

- Comparaison des profils de réponse sur 6 mois de traitement : l'odds ratio eltrombopag/placebo a été de 8,2 (IC à 99% : 3,59-18,73 ;  $p < 0,001$ ).
- Le nombre et le pourcentage de sujets répondeurs à chaque évaluation figure dans le *tableau 5*



Tableau 5 : sujets répondeurs

	Placebo n=62		Eltrombopag n=135	
	n évaluable*	répondeurs %(n)	n évaluable*	répondeurs %(n)
S 1	60	7% (4)	134	37% (50)
S 2	60	8% (5)	133	46% (61)
S 3	59	8% (5)	133	51% (68)
S 4	60	10% (6)	131	49% (64)
S 5	60	8% (5)	134	56% (75)
S 6	59	14% (8)	134	54% (73)
S 10	47	17% (8)	108	52% (56)
S 14	50	18% (9)	114	46% (52)
S 18	48	17% (8)	112	46% (52)
S 22	47	19% (9)	113	49% (55)
S 26	58	17% (10)	132	52% (68)
S 1 post traitement	54	15% (8)	110	42% (46)
S 2 post traitement	55	18% (10)	118	22% (26)
S 4 post traitement	58	14% (8)	119	20% (24)

\* : sujets présents à la visite et ayant un résultat disponible

Critères de jugement secondaires : leurs résultats figurent dans le *tableau 6*

Tableau 6 : critères de jugement secondaires

	Placebo n=62	Eltrombopag n=135	p
Durée de réponse (semaines):	n=60	n=134	
- Durée de réponse continue - moyenne ± écart type médiane et étendue	2,2 ± 5,5 0 (0-25)	9,5 ± 8,9 8,1 (0-26)	-
- Durée de réponse cumulée - moyenne ± écart type médiane et étendue	2,4 ± 5,9 0 (0-25)	11,3 ± 9,5 10,9 (0-26)	
Patients répondeurs à au moins 75% des évaluations %(n)	7% (4)	38% (51)	<0,001*
Saignements pendant l'étude : grade OMS 1-4 (% , n patients)	93% (56)	79% (106)	0,012*
Saignements pendant l'étude : grade OMS 2-4 (% , n patients)	53% (32)	33% (44)	0,02
Recours à un traitement de secours (% , n patients)	40% (25)	18% (24)	0,001*
Réduction de dose ou arrêt d'au moins un traitement concomitant du PTI (% , n patients)	n=31 32% (10)	n=63 59% (37)	0,016*

\* : régression logistique ajustée sur les variables de stratification de la randomisation.

### 3.1.4 Etude REPEAT (TRA 108057)

#### Méthode

Etude ouverte comprenant trois périodes de traitement de 6 semaines chacune, séparées par des périodes sans traitement de 4 semaines.

Critères d'inclusion :

- patients adultes ayant un PTI chronique défini selon les critères de l'American Society of Hematology/British Committee for Standards in Haematology,
- nombre de plaquettes  $\geq 20 \times 10^9/L$  et  $\leq 50 \times 10^9/L$ .
- ayant déjà reçu au moins un traitement du PTI.

Traitement étudié :

- la dose initiale était de 50 mg/jour. Elle pouvait être augmentée à 75 mg /jour à partir de J22 de chaque cycle si le nombre de plaquettes était  $< 50 \times 10^9/L$  à 2 dosages successifs. Le cycle suivant était commencé avec la dose quotidienne utilisée en fin de cycle précédent.
- un cycle de traitement devait être interrompu si le nombre de plaquettes était  $\geq 200 \times 10^9/L$ . Les patients recommençaient le cycle suivant lorsque leur nombre de plaquettes devenait  $< 20 \times 10^9/L$  ou était  $< 50 \times 10^9/L$  lors de la semaine 4 d'interruption.
- les sujets non répondeurs au cours du cycle 1 ne participaient pas aux cycles suivants (2 et 3)

Les traitements concomitants stables étaient autorisés. Leur dose et leur nature ne devaient pas être modifiées pendant l'étude.

Critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs aux cycles 2 ou 3. La réponse était positive lorsque le nombre de plaquettes à J43 était  $\geq 50 \times 10^9/L$  et au moins égal à 2 fois la valeur de base ou en cas d'arrêt de traitement du à un nombre  $> 200 \times 10^9/L$ .

Statistiques : descriptives.

### Résultats

Patients inclus :

Au total, 66 patients ont été inclus. Les résultats d'efficacité figurent dans le *tableau 7*.

Tableau 7 : proportion de répondeurs

	Cycle 1 (n=66)	Cycle 2 (n=55*)	Cycle 3 (n=51†)
n évaluable	65	54	51
répondeurs % (n)	80% (52)	80% (n=43)	76% (n=39)

\* dont 1 non répondeur et 1 non évaluable au cycle 1 ; † : dont 8 non répondeurs au cycle 1 et 1 non évaluable au cycle 1

Les 52 sujets répondeurs au cycle 1 ont été évaluable aux cycles 2 ou 3 ; 45 d'entre eux ont été répondeurs aux cycles 2 ou 3.

Sur 48 patients répondeurs au cycle 1 et évaluable aux cycles 2 et 3, 34 ont été répondeurs aux cycles 2 et 3.

### 3.1.5 Etude EXTEND (TRA 105325)

#### Méthode

Etude d'extension ouverte.

Critères d'inclusion : patients ayant un PTI chronique, déjà inclus dans un essai clinique ayant étudié eltrombopag 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, destinée 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 d'eltrombopag 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 d'eltrombopag 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.

Principaux critères de jugement secondaires

- Proportion de sujets atteignant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ou  $\geq 30 \times 10^9/L$  ;
- Durée maximale de maintien du nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ou  $\geq 30 \times 10^9/L$  sous traitement ;
- Proportion de patients répondeurs au cours des études antérieures et répondant à nouveau au traitement avec un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ou  $\geq 30 \times 10^9/L$  ;
- Effet du traitement d'eltrombopag sur la diminution des traitements concomitants tout en maintenant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ;
- Proportion de patients nécessitant un traitement de recours (nouveau traitement concomitant, nécessité d'augmenter la dose d'un traitement concomitant, transfusion de plaquettes, splénectomie).

Résultats (données arrêtées au 7 janvier 2008)

Patients inclus : 207 patients ont reçu au moins 1 dose d'eltrombopag. Leurs caractéristiques à l'inclusion figurent dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : Patients à l'inclusion

	Eltrombopag n=207
Age (ans) moyenne $\pm$ écart type	48,8 $\pm$ 15,53
Genre % (n)	
- femmes	67% (138)
- hommes	33% (69)
Traitements du PTI % (n)	33% (69)
Splénectomie antérieure % (n)	40% (82)
Nombre de plaquettes -% (n)	
$< 30 \times 10^9/L$	70% (145)
$30-50 \times 10^9/L$	18% (37)
$> 50 \times 10^9/L$	12% (25)

La durée médiane de traitement (n=206) a été de 91,5 jours (2 à 523).

- Proportion de sujets atteignant un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  ou  $\geq 30 \times 10^9/L$  : à la date d'arrêt des données, 79% des patients (n=159/201) avaient atteint un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  au moins 1 fois pendant l'étude ; 16% des patients (n= 32/201) ont eu un nombre de plaquettes  $> 400 \times 10^9/L$  ; 86% des patients (n=173/201) ont atteint un nombre de plaquettes  $\geq 30 \times 10^9/L$  au moins 1 fois pendant l'étude.
- Durée maximale du maintien du nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  et à 2 fois le nombre de base : 51% des patients ont eu une durée maximale  $\geq 4$  semaines, 35% des patients traités pendant  $\geq 10$  semaines ont eu une durée maximale  $\geq 10$  semaines, 24% des patients traités  $\geq 25$  semaines ont eu une durée maximale  $\geq 25$  semaines, 7% des patients traités  $\geq 52$  semaines ont eu une durée maximale  $\geq 52$  semaines.

- Proportion de patients répondeurs au cours des études antérieures répondant à nouveau au traitement avec un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  : selon les études antérieures, 81 à 98% des patients précédemment répondeurs ont eu au moins 1 fois un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$ .  
Parmi les 55 patients qui avaient reçu le placebo dans les études précédentes, et ont eu au moins une visite de suivi, 73% (n=40) ont eu un nombre de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  au moins 1 fois pendant l'étude.
- Effet de l'administration d'eltrombopag sur la diminution des traitements concomitants :  
Sur 69 patients qui avaient un traitement concomitant à l'inclusion, 23 (33%) ont arrêté le traitement ou ont maintenu une diminution d'au moins un des médicaments sans nécessiter un traitement de recours jusqu'à la date d'arrêt des données.
- Traitements de recours : 15% des patients (31/207) ont reçu un tel traitement.

### 3.2. Tolérance

#### 3.2.1 Etude TRA 100773 A

Les événements indésirables survenus pendant l'étude sont résumés dans le *tableau 9*

Tableau 9 : événements indésirables survenus pendant l'étude\*

	Placebo n=29	30mg n=30	50mg n=30	75mg n=28
Evénements indésirables % (n patients)	62% (18)	67% (20)	57% (17)	68% (19)
Evénements indésirables graves % (n patients)	14% (4)	3% (1)	20% (6)	7% (2)
Effets indésirable % (n patients)	38% (11)	33% (10)	27% (8)	36% (10)
Evénements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement % (n patients)	10% (3)	0	7% (2)	4% (1)

\*y compris les 6 semaines de surveillance après traitement

Les céphalées ont été l'événement indésirable le plus fréquent dans tous les groupes de traitement. Une augmentation des ASAT a été notée pour un patient du groupe 30 mg et deux du groupe 75 mg.

#### 3.2.2 Etude TRA 100773 B

Les événements indésirables survenus pendant l'étude sont résumés dans le *tableau 10*

Tableau 10 : événements indésirables pendant l'étude\*

	Placebo n=38	Eltrombopag, n=76
Evénements indésirables % (n patients)	45% (17)	70% (53)
Evénements indésirables graves % (n patients)	11% (4)	8% (6)
Effets indésirable % (n patients)	13% (5)	30% (23)
Evénements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement % (n patients)	5% (2)	4% (3)

\*y compris les 6 semaines de surveillance après traitement

Nausées (5%) et céphalées (5%) ont été les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe traité.

#### 3.2.3 Etude RAISE (TRA 102537)

Les événements indésirables survenus pendant l'étude sont résumés dans le *tableau 11*

Tableau 11 : événements indésirables sous traitement

	Placebo, n=61*	Eltrombopag, n=135*
Evénements indésirables % (n patients)	92% (56)	87% (118)
Evénements indésirables graves % (n patients)	18% (11)	11% (15)
Effets indésirable % (n patients)	30% (18)	36% (48)
Evénements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement % (n patients)	7% (4)	9% (12)

\* : patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

Les céphalées ont été l'événement indésirable le plus fréquent dans les 2 groupes de traitement (environ 30% des sujets). Nausées (12% vs 7%) et vomissements (7% vs 2%) ont été plus fréquents dans le groupe eltrombopag que dans le groupe placebo.

Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  ont été répartis différemment entre les groupes : des saignements ont été notés chez 7% des patients du groupe placebo et 2% des patients du groupe eltrombopag ; une élévation des transaminases a été notée chez 2% des patients du groupe placebo et 3% des patients du groupe eltrombopag

Deux patients ont eu un événement indésirable thrombo-embolique dans le groupe eltrombopag, aucun dans le groupe placebo.

#### 3.2.4 Etude REPEAT (TRA 108057)

Au total, 68% des patients ont eu au moins un événement indésirable. Les céphalées ont été l'événement indésirable le plus fréquent.

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement.

#### 3.2.5 Etude EXTEND (TRA 105325)

Les événements indésirables survenus pendant l'étude sont résumés dans le *tableau 12*.

Tableau 12 : événements indésirables sous traitement

	n=207
Evénements indésirables % (n patients)	72% (150)
Evénements indésirables graves % (n patients)	8% (17)
Effets indésirable % (n patients)	25% (51)
Evénements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement % (n patients)	4% (9)

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées et nausées.

Douze patients (5,8%) ont eu une anomalie du bilan hépatique (augmentation des ALAT, ASAT ou de la bilirubine ou des phosphatases alcalines).

Sept patient (3,4%) ont eu un événement indésirable thrombo-embolique.

#### 3.2.6 Décès au cours du développement d'eltrombopag

Huit décès sont survenus dans les études présentées, dont 1 sous placebo. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

#### 3.2.7 Principaux risques d'effets indésirables (cf RCP et EPAR<sup>3</sup>)

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

3 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revolade/H-1110-en6.pdf>

- 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.

Le plan de gestion des risques prévoit le suivi et l'évaluation de ces risques. Il prévoit notamment les mesures suivantes concernant le risque potentiel de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse : la réalisation d'un frottis sanguin périphérique préalablement à l'initiation du traitement afin d'établir le profil initial des anomalies morphologiques cellulaires ; la réalisation d'un hémogramme complet tous les mois une fois la dose stable établie ; si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphériques doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes ou une cytopénie ; dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies ou une aggravation des anomalies existantes ou une cytopénie, le traitement par REVOLADE doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

L'examen centralisé de biopsies médullaires comparant les prélèvements avant et après 1 et 2 ans de traitement chez 150 patients est prévu par le laboratoire.

### 3.3. Conclusion

Trois essais randomisés ont montré une différence statistiquement significative en faveur d'eltrombopag par rapport au placebo chez des patients ayant un PTI chronique, non répondeurs ou en rechute après au moins un traitement médical du PTI, splénectomisés ou non.

Dans les 2 premières études randomisées (TRA 100773 A et B), l'efficacité d'eltrombopag était évaluée après 6 semaines de traitement. Dans l'étude TRA 100773 A, étude de recherche de dose, le taux de répondeurs a été de 11,1% dans le groupe placebo ; il était compris entre 27,6 et 80,8% et l'odds ratio actif/placebo était compris entre 3,09 et 38,82 dans les groupes eltrombopag selon la dose administrée (30, 50 et 75 mg). Dans l'étude TRA 100773 B, la dose initiale de 50 mg était adaptée en fonction de la réponse au traitement. Le pourcentage de répondeurs a été de 58,9% dans le groupe traité et 16,2% dans le groupe placebo ; odds ratio actif/placebo de 9,6 (IC à 95% : 3,3-27,9).

Dans la 3<sup>ème</sup> étude randomisée (RAISE), la dose initiale de 50 mg était adaptée en fonction de la réponse au traitement. L'objectif principal était de comparer entre les groupes les profils de réponse au cours des 6 mois de traitement ; le nombre de plaquettes a été mesuré toutes les semaines pendant 6 semaines puis 1 fois/ mois. L'odds ratio eltrombopag/placebo a été de 8,2 (IC à 99% : 3,59-18,73) ; au cours des 6 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs a été compris entre 37 et 56% dans le groupe eltrombopag et entre 7 et 19% dans le groupe placebo.

Les principaux effets indésirables identifiés au cours des 5 études cliniques (incluant les études ouvertes) ont été des perturbations du bilan hépatique, des événements thromboemboliques, la réapparition de la thrombopénie à l'arrêt de traitement, la formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse et le risque de myélofibrose, le risque de progression d'hémopathies malignes et de survenue de cataractes. Le plan de gestion des risques prévoit le suivi et l'évaluation de ces risques.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est une maladie auto-immune conduisant à une destruction périphérique et à une inhibition centrale de la production des plaquettes. Les formes chroniques concernent majoritairement les adultes.

Le PTI 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  $30 \times 10^9/L$ . Dans de rares cas et lorsque le nombre de plaquettes est très bas ( $< 10 \times 10^9/l$ ), des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébroméningée) peuvent apparaître.

Le PTI affecte de façon importante la qualité de vie des patients pour lesquels le risque de saignement est toujours présent, les contraignant à limiter leurs activités. Cette spécialité est un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

#### Intérêt de santé publique

Le purpura thrombopénique idiopathique est une affection grave mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de Revolade (purpura thrombopénique idiopathique chronique de l'adulte réfractaire à la splénectomie ou en présence d'une contre-indication à la splénectomie) ne peut donc qu'être faible.

L'amélioration de la prise en charge du purpura thrombopénique idiopathique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares).

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité Revolade.

L'impact du traitement sur la qualité de vie n'est pas documenté.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'est toutefois pas assurée compte-tenu du comparateur utilisé (placebo) et de la durée limitée de l'étude pivot réalisée (24 semaines).

Ainsi, la spécialité Revolade ne devrait être en mesure d'apporter qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Enfin, il est possible que la spécialité Revolade, de par la réduction des besoins en immunoglobulines dans les situations d'urgence, puisse réduire le recours au système de santé. Toutefois, la réduction des besoins en immunoglobulines dans la population traitée par la spécialité Revolade est difficilement quantifiable à ce stade.

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 faible.

Cette spécialité est 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 patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

Il existe une alternative thérapeutique (NPLATE)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence considère que REVOLADE partage l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) 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

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>4, 5, 6, 7</sup>

### 4.3.1 Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dans le PTI dépend de trois facteurs :

- la gravité du syndrome hémorragique
- la profondeur de la thrombopénie
- le terrain (âge, sexe, pathologies associées...)

Habituellement, on considère qu'il n'y a pas lieu de traiter lorsque le taux de plaquettes est supérieur à  $30 \times 10^9/l$  et qu'aucun syndrome hémorragique n'est à signaler. Seuls les patients au dessous de  $30 \times 10^9/l$  sont donc traités. Ce seuil peut néanmoins être augmenté en fonction du terrain (sujets âgés, présence de co-morbidités). L'objectif du traitement au cours de la phase aiguë de la maladie est d'obtenir une augmentation la plus rapide possible du nombre de plaquettes afin de mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique en espérant une guérison au cours des 12 prochains mois.

- En phase aiguë, 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.

- Lorsque le PTI a une évolution chronique (durée d'évolution supérieure à 12 mois) l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà du seuil de 30 à  $50 \times 10^9/l$ . La splénectomie est le traitement de référence malgré les risques opératoires (environ 65% de réponse à long terme). Les contre-indications à la splénectomie (moins de 20% des cas) peuvent être liées à l'existence de co-morbidités ou à un âge avancé.

En cas de thrombopénie trop importante, des traitements pré-splénectomie peuvent être indiqués afin de remonter le taux de plaquettes (corticostéroïdes, immunoglobulines).

Le rituximab fait l'objet par ailleurs d'un protocole thérapeutique temporaire.

En cas de persistance de la thrombopénie après splénectomie et échec du rituximab, le risque de mortalité est alors supérieur à celui de la population générale (mortalité voisine de 10% chez les patients les plus sévères).

Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont indiqués chez les patients ne répondant pas à la splénectomie ou chez lesquels la splénectomie est contre-indiquée

---

4 Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion Hematol* 2007;14:535-56

5 Orphanet [homepage on the Internet]. Paris : Purpura Thrombopénique Auto-immun. [updated Jul 2006 ; cited 2008 Dec 10]. Available from : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=FR&Expert=3002](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=3002)

6 Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendations of the American Society of Hematology *Ann Intern Med* 1997;126:319-26

7 Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-Immunes. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) [monograph on the Internet]. Créteil; 2007 Nov [cited 2009 Feb 09]. Available from: [http://www.lesmedecins.org/gecai/files/Purpura\\_Thrombopenique.pdf](http://www.lesmedecins.org/gecai/files/Purpura_Thrombopenique.pdf)



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  $20-30 \times 10^9/l$ ), les choix thérapeutiques sont limités.

Il est proposé en cas d'échec de la splénectomie un retraitement par les traitements qui s'étaient avérés inefficaces avant la splénectomie et en particulier en donnant une nouvelle cure courte de corticoïdes. Une intensification thérapeutique, en particulier le recours à des traitements immunosuppresseurs (hors AMM), peut être justifié dans les formes les plus sévères. La sévérité potentielle des effets indésirables des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, ciclosporine, mycophénolate mofetil) doit les faire réserver aux patients en échec de splénectomie, du rituximab et des agonistes des récepteur de la TPO et ayant une thrombopénie profonde symptomatique.

#### 4.3.2 Place de la spécialité

Cette spécialité est 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 patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

#### 4.4. Population cible

La population cible de REVOLADE se définit par deux groupes de patients :

- les adultes splénectomisés ayant un PTI chronique, réfractaire ou intolérant aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
- les adultes non splénectomisés ayant un PTI chronique ayant une réponse non satisfaisante ou étant intolérants aux corticoïdes et aux immunoglobulines et chez qui la chirurgie est médicalement contre-indiquée.

L'incidence annuelle du PTI de l'adulte diffère d'une étude à une autre selon la définition donnée au PTI et au taux de plaquettes considéré.

Dans une étude prospective basée sur une cohorte d'adultes (région nord de la Grande-Bretagne) ayant un PTI nouvellement diagnostiqué avec un taux de plaquettes  $< 50 \times 10^9/l$  sur une durée de plus de 5 ans<sup>8</sup>, l'incidence annuelle du PTI chez l'adulte a été estimée à 1,6 cas pour 100.000 par an.

En extrapolant ce taux d'incidence à la population adulte française<sup>9</sup>, la population incidente des adultes ayant un PTI est estimée à environ 792 patients.

Les données européennes sont hétérogènes et font état d'une prévalence allant de 21 à 35 patients pour 100.000 habitants. D'après Orphanet la prévalence moyenne du PTI est de  $25/100.000$ <sup>10</sup>.

Sur cette base, la population prévalente adulte est estimée à 12.375 patients.

Le PTI devient une maladie chronique chez 70% de ces patients soient environ 8.660 adultes dont 80% sont traités, soit 6.930 adultes.

---

8 Neylon A. J. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*, 2003, 122, 966-974

9 Rapport Insee au 1<sup>er</sup> janvier 2008

10 Les cahiers d'Orphanet – Novembre 2008

Parmi ceux-ci, plusieurs sous-groupes de patients peuvent être distingués (avis d'expert) :

- **Premier groupe** (50% des patients, soit 3.465 patients) :

Il concerne les patients qui sont traités par rituximab dans le cadre du protocole thérapeutique temporaire octroyé par l'Afssaps. En considérant les données de long terme indiquées<sup>11</sup>, environ 70% des patients sont en échec après un traitement par rituximab, soit approximativement 2.425 patients.

Après échec du rituximab, on estime que 85% des patients sont éligibles à la splénectomie, soit 2.060 patients environ. Le taux d'échec à la splénectomie est d'environ 30%<sup>12</sup> : environ 620 patients sont par conséquent éligibles au traitement par REVOLADE.

Les autres patients (15%) en échec au rituximab et ne pouvant bénéficier de la splénectomie représentent donc environ 365 patients.

- **Deuxième groupe** (20% des patients soit environ 1.390 patients) :

Il concerne les patients 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. Ces patients ne sont par conséquent pas éligibles au traitement par REVOLADE.

- **Troisième groupe** (30% des patients soit 2.080 patients) :

Ces patients nécessitent un traitement mais ne sont pas traités par rituximab. Quarante-vingt 85% (1.767 patients) sont éligibles à la splénectomie. Parmi ceux-ci, et comme décrit précédemment, environ 30%, soit environ 530 patients, seront en échec de la chirurgie et bénéficieront en dernier recours d'un traitement par REVOLADE.

Les 15% des patients restant, ne sont pas éligibles à la chirurgie en raison de contre-indications : ces 312 patients pourront par conséquent bénéficier d'un traitement par REVOLADE.

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.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

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

4.5.1 Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

---

11 Godeau B et al. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Current Opinion Hematol 2007;14:535-56

12 Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. Ann Hematol 2002; 81:312-319.