

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 septembre 2016***Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 7 septembre 2016.***eltrombopag****REVOLADE 25 mg, comprimé pelliculé**

B/ 14 (CIP : 34009 374 585-8)

B/ 28 (CIP : 34009 374 586-4)

REVOLADE 50 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 (CIP : 34009 374 588-7)

B/ 28 (CIP : 34009 374 589-3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	B02BX05 (antihémorragique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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). »

SMR	<u>Important</u>
ISP	En l'état actuel des données, REVOLADE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication restreinte.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données limitées sur lesquelles se fondent l'évaluation de REVOLADE (eltrombopag) à court terme, dans une étude non comparative réalisée chez 43 patients ayant une aplasie médullaire sévère, réfractaires à un traitement immunosuppresseur ou lourdement prétraités, - des incertitudes sur la tolérance concernant la survenue d'anomalies cytogénétiques clonales dans la moelle osseuse, - mais considérant le besoin identifié en pratique clinique à ce stade évolutif et peu fréquent, <p>la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la prise en charge de l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le cadre de l'aplasie médullaire acquise sévère, REVOLADE (eltrombopag) est un traitement à visée non curative qui a une place limitée aux adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique. Par ailleurs, un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ne doit pas être instauré en présence d'anomalies cytogénétiques du chromosome 7.</p>
Recommandations	<p>Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission souhaite disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de REVOLADE à partir d'un registre (recueil exhaustif) des patients ayant une aplasie médullaire acquise. Ces données devront permettre de décrire : les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, l'évolution des patients traités notamment en termes de répondeurs et de maintien de la réponse, la qualité de vie, le recours à la transfusion, la tolérance et en particulier les évolutions clonales, l'identification des facteurs prédictifs de réponse au traitement.</p> <p>La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (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 et comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée puis extension d'indication dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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- 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 (indication faisant l'objet du présent avis)- 28/01/2016 : du PTI chez les adultes non splénectomisés- 04/04/2016 : du PTI en pédiatrie à partir de un an. <p>Du fait du profil de risque du produit, un Plan de Gestion de Risques (PGR) européen a été mis en place et comprend, en complément de la pharmacovigilance classique, des registres de patients ainsi que d'autres études de sécurité ainsi que des mesures de minimisation du risque qui ont été adaptées 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 et médecine interne.</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

Il s'agit de la demande d'inscription de REVOLADE 25 et 50 mg sur les listes Sécurité sociale et Collectivités dans une extension d'indication obtenue le 25/08/2015 : l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes 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.

L'indication validée par l'AMM a été plus restrictive que celle initialement revendiquée par le laboratoire chez les adultes atteints d'une aplasie médullaire sévère et ayant une réponse insuffisante au traitement immunosuppresseur, c'est-à-dire sans précision sur le caractère acquis ou constitutionnel et sans restriction aux patients inéligibles à une greffe.

Dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements, REVOLADE vient d'obtenir deux nouvelles indications : l'une en pédiatrie,

à partir de un an (AMM du 04/04/2016) et l'autre chez les adultes non splénectomisés (AMM du 28/01/2016). Ces extensions d'indication feront l'objet d'un avis séparé.

Par ailleurs, REVOLADE dispose d'une extension d'indication, depuis le 19/09/2013, dans le traitement de la thrombopénie chez l'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'instauration ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron. Cette extension d'indication n'est pas remboursable ni concernée par le présent avis, une demande de remboursement n'ayant pas été sollicitée par le laboratoire.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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).»

04 POSOLOGIE

« Aplasie médullaire sévère

Posologie initiale

Le traitement par eltrombopag doit être initié à la dose 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 (voir rubrique 5.2). Le traitement ne doit pas être initié lorsque les patients présentent des anomalies cytogénétiques du chromosome 7.

Surveillance et adaptation posologique

La réponse hématologique nécessite une adaptation posologique, généralement jusqu'à 150 mg, et peut nécessiter jusqu'à 16 semaines après le début du traitement par eltrombopag (voir rubrique 5.1). La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 50 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pour les patients prenant une dose de 25 mg une fois par jour, la dose doit être augmentée à 50 mg par jour avant d'adapter la dose par palier de 50 mg. La dose journalière ne doit pas excéder 150 mg. Le bilan hématologique et les tests hépatiques doivent être contrôlés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag doit être modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le Tableau 3 (cf RCP) [...].

Réduction de dose en fonction des réponses des trois lignées cellulaires sanguines (lymphocytes, érythrocytes, et plaquettes)

Pour les patients qui ont obtenu une réponse des trois lignées, et qui n'ont plus besoin de transfusion, pendant une durée d'au moins 8 semaines : la dose d'eltrombopag peut être réduite de 50%.

Si les taux restent stables après 8 semaines à la dose réduite, l'eltrombopag doit alors être interrompu et les numérations sanguines doivent être surveillées. Si le taux de plaquettes chute <

30 000/ μ l, le taux d'hémoglobine est < 9 g/dL ou le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) est < 0,5 x 10⁹/L, eltrombopag peut être réintroduit à la dose précédemment efficace.

Arrêt du traitement

Si aucune réponse hématologique n'a eu lieu après 16 semaines de traitement par eltrombopag, le traitement doit être arrêté. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il faut évaluer si la poursuite du traitement par eltrombopag est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Des réponses excessives du taux de plaquettes (comme indiqué dans le Tableau 3) ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt d'eltrombopag (voir rubrique 4.8). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

L'aplasie médullaire est une hémopathie caractérisée par une pancytopenie à moelle pauvre, c'est-à-dire une raréfaction de la moelle osseuse, dont la traduction est une diminution des trois lignées des cellules sanguines (érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires).

On distingue les aplasies médullaires acquises (idiopathiques dans la majorité des cas) des aplasies médullaires constitutionnelles qui correspondent à une maladie génétique (telle que la maladie de Fanconi).

L'incidence de l'aplasie médullaire est estimée à 2 cas par million de personnes en Europe. Cette incidence suit une courbe bimodale avec un premier pic à l'adolescence et un second, au-delà de 50-60 ans.

Le diagnostic de l'aplasie médullaire acquise est évoqué devant une pancytopenie à moelle pauvre, c'est-à-dire des cytopénies affectant les 3 lignées des cellules sanguines (érythrocytaires, leucocytaires et plaquettaires) et une moelle osseuse hypocellulaire, confirmée par une biopsie ostéo-médullaire.

Selon les critères de Camitta, l'aplasie médullaire sévère est caractérisée par :

- une richesse médullaire à la biopsie ostéomédullaire < 25% (ou comprise entre 25 et 50% avec < 30% de cellules hématopoïétiques résiduelles),
- et 2 ou 3 des critères suivants : neutrophiles < 0,5 G/L, plaquettes < 20 G/L, réticulocytes < 20G/L.

La prise en charge de l'aplasie médullaire acquise sévère fait appel soit à la greffe de cellules souches hématopoïétiques soit à un traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine ainsi que les soins de supports. Le choix entre la greffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement immunosuppresseur intensif dépend de l'âge, des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques, en présence de donneur HLA géno-identique, chez les patients de moins de 40 ans, permet d'obtenir une guérison dans 70 à 80% des cas d'aplasies médullaires acquises sévères.

En dehors de l'indication de l'allogreffe (en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes), le traitement de référence repose sur l'association de sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine. Ce traitement permet d'améliorer la survie (80% de survie à 5 ans). Cependant, il n'est efficace que chez 50 à 60% des malades, qui sont stabilisés ou variablement améliorés.

Les soins de support (transfusions de globules rouges et de plaquettes, traitements anti-infectieux) doivent par ailleurs y être associés.

¹ Peffault de Latour R, Tichelli A. Traitement de l'aplasie médullaire idiopathique en 2015. Mise au point. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2015)

² Référentiel SFH 2009

En l'absence de réponse après un traitement par sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine et en cas d'aplasie sévère sont discutés :

- un deuxième traitement par sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine ; il existe autant de chances en cas de retraitement (dans 30 à 70% des cas) ; En revanche, chez les patients réfractaires (aplasie médullaire sévère 6 mois après le traitement), le taux de réponse est moindre (de l'ordre de 20%) ;
- une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non apparentée en présence d'un donneur phéno-identique 10/10^{ème}.

D'autres traitements peut être aussi utilisés (hors AMM) tels que l'alemtuzumab notamment en cas de toxicité importante de la ciclosporine et les androgènes (30% de réponse).

Dans le cadre de la prise en charge actuelle, le taux de survie à 5 ans dépasse 85%³. En cas d'inéligibilité à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (peu de donneurs compatibles) et au regard des pourcentages de rechute avec les traitements immunosuppresseurs, le pronostic est plus sombre. Le besoin thérapeutique, chez les patients réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, n'est que partiellement couvert.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de l'aplasie médullaire acquise sévère au même niveau que REVOLADE dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire chez des patients qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. L'alemtuzumab et les androgènes sont cités dans les recommandations (hors AMM).

A ce stade de la maladie, les patients sont traités par des soins de support ou sont inclus dans les essais thérapeutiques.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux USA, l'indication a été validée avec le libellé suivant : « treatment of patients with severe aplastic anaemia who have had an insufficient response to immunosuppressive therapy. »

REVOLADE est pris en charge dans la plupart des pays européens.

³ Dezern AE, Brodsky RA et al. Clinical management of aplastic anemia. Expert Rev Hematol 2011; 4(2):221-30

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni à l'appui de la demande d'inscription dans cette extension d'indication comporte une étude de phase II non comparative (ELT112523).

Les résultats de l'étude de phase II en cours (ELT116826) ne seront pas décrits (cf paragraphe 8.5 Programme d'étude) dans la mesure où la posologie initiale de REVOLADE (eltrombopag) utilisée (150 mg/jour) ne correspond pas à celle actuellement validée par l'AMM (50 mg /jour).

08.1 Efficacité

Etude de phase II non comparative ELT112523.

L'objectif principal de cette étude pilote (composée de 2 cohortes de 25 et 18 patients), réalisée dans un centre aux Etats-Unis (National Institute of Health), était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de REVOLADE (eltrombopag) chez des patients ayant une aplasie médullaire sévère (AMS), avec une thrombocytopénie (≤ 30 G/L), réfractaire aux immunosuppresseurs.

Les objectifs secondaires incluait l'évaluation de l'incidence et la sévérité des épisodes de saignements, ainsi que leur impact sur la qualité de vie.

Référence	A pilot study of a thrombopoietin-receptor agonist (TPO-R agonist), eltrombopag, in aplastic anemia patients with immunosuppressive-therapy refractory thrombocytopenia ^{4,5}
Schéma de l'étude	<pre> graph LR A["- AMS avec plaquettes < 30 Gi/l - Réponse insuffisante aux immunosuppresseurs"] --> B["Eltrombopag 50 mg/j"] B --> C["Escalade de dose toutes les 2 semaines jusqu'à 150 mg/j"] C --> D["Réponse hématologique à 3-4 mois"] D --> E["Non-répondeurs Sortie d'étude"] D --> F["Suivi des répondeurs Tous les 3 mois (extension)"] </pre>
	AMS= aplasie médullaire sévère, G/L= $10^9/L$
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : entre juin 2009 et 2011 pour la première cohorte puis de juillet 2009 à février 2013 pour la deuxième cohorte Date de l'analyse : 09/05/2014
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés de 18 ans et plus (première cohorte) puis élargi aux patients de 12 ans et plus (deuxième cohorte) ayant une aplasie médullaire sévère avec une thrombocytopénie réfractaire <u>à au moins un cycle de traitement</u> par sérum anti-lymphocytaire associé à la ciclosporine, avec un taux de plaquettes ≤ 30 G/L.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients ayant une anémie de Fanconi avec une infection ne répondant pas de façon adéquate à un traitement approprié, présentant un clone HPN (Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne) > 50% des polynucléaires neutrophiles, antécédents de cancer, autre qu'une tumeur localisée diagnostiquée plus d'un an avant l'inclusion et ayant été traitée par chirurgie curative,

⁴ Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med 2012 ; 367(1):11-9

⁵ Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 2014 ; 123(12):1818-25

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmie nécessitant un traitement chronique ou de thrombose artérielle ou veineuse, au cours de l'année précédant l'inclusion ; ou antécédent d'infarctus du myocarde dans les 3 mois précédant l'inclusion, ▪ score ECOG \geq 3, ▪ infection par le VIH, ▪ créatinine $>$ 2,5 mg/l, bilirubine $>$ 2 mg/l, ASAT ou ALAT $>$ 5 fois la borne haute de la valeur normale (ULN), ▪ traitement par sérum anti-lymphocytaire ou par alemtuzumab au cours des 6 mois précédant l'inclusion. Un traitement concomitant stable par cisclosporine ou G-CSF était permis.
<p>Traitement étudié</p>	<p>Les patients ont initialement reçu REVOLADE (eltrombopag) à la dose de 50 mg une fois par jour par voie orale, à l'exception des patients originaires de l'Asie de l'Est (Japon, Chine, Taïwan et Corée) qui le recevaient à la dose de 25 mg/j.</p> <p>La dose de REVOLADE (eltrombopag) était ensuite augmentée de 25 mg/j toutes les 2 semaines en fonction de la réponse observée sur le nombre de plaquettes et selon le rationnel suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation du nombre de plaquettes $<$ 20 G/L par rapport à l'inclusion ou fréquence des transfusions plaquettaires non diminuée après 2 semaines de traitement par REVOLADE (eltrombopag) \rightarrow augmentation de la dose de REVOLADE (eltrombopag) toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/j (75 mg/j pour les asiatiques de l'Est), - augmentation du nombre de plaquettes \geq 20 et \leq 100 G/L par rapport à l'inclusion après au moins 2 semaines de traitement par REVOLADE (eltrombopag) \rightarrow maintien de la dose actuelle d'eltrombopag, - augmentation du nombre de plaquettes $>$ 100 G/L par rapport à l'inclusion, sans transfusion et à n'importe quel moment au cours de l'étude \rightarrow diminution de la dose de REVOLADE (eltrombopag) toutes les 2 semaines (\pm 3 jours) jusqu'à la dose minimum qui permet de maintenir l'augmentation de plaquettes \geq20 G/L par rapport à l'inclusion, - augmentation du nombre de plaquettes $>$ 200 G/L par rapport à l'inclusion, sans transfusion et à n'importe quel moment au cours de l'étude \rightarrow interruption temporaire du traitement par REVOLADE (eltrombopag) pendant 1 semaine. Si le nombre de plaquettes est $<$ 50 G/L alors le traitement était recommencé à la dose de 25 mg/j ou la dose la plus faible suivante. <p><u>Arrêt pour inefficacité :</u> Le traitement par REVOLADE (eltrombopag) était arrêté chez tous les patients n'ayant pas répondu au moment de l'évaluation du critère principal (à 12 ou 16 semaines).</p> <p><u>Phase de suivi :</u> Lors de la phase d'extension, la dose de REVOLADE (eltrombopag) était réduite de 50% chez les patients ayant maintenu pendant 8 semaines un nombre de plaquettes $>$ 50 G/L, un taux d'hémoglobine $>$ 10 g/dl (sans transfusion de globules rouges) et un nombre de neutrophiles $>$1 G/L. Après 8 semaines supplémentaires à cette dose, si les valeurs de plaquettes, d'hémoglobine et de neutrophiles étaient maintenues alors le traitement par REVOLADE (eltrombopag) était arrêté.</p> <p>Des traitements de support étaient autorisés au cours de l'étude, à savoir les transfusions (notamment de globules rouges et de plaquettes), les facteurs de croissances hématopoïétiques (notamment G-CSF, GM-CSF ou érythropoïétine), la CsA, les œstrogènes ou pilules contraceptives indiquées pour les saignements utérins.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patients répondeurs à la semaine 12 ou à la semaine 16 (4 semaines supplémentaires étaient autorisées afin de confirmer la réponse chez les patients montrant des signes de réponse à la semaine 12) sur au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>réponse plaquettaire</u> : augmentation du nombre de plaquettes \geq 20 G/L par rapport à l'inclusion OU nombre de plaquettes stable avec une indépendance vis-à-vis des transfusions pendant au moins 8 semaines ; - <u>réponse érythrocytaire</u> : augmentation du taux d'hémoglobine \geq 1,5 g/dl par rapport à l'inclusion chez les patients ayant un taux d'hémoglobine $<$ 9 g/dl avant l'inclusion, OU une réduction \geq 4 unités de transfusions d'érythrocytes pendant 8 semaines consécutives par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion ; - <u>réponse granulocytaire neutrophile</u> : augmentation \geq100% du nombre de neutrophiles chez les patients ayant une valeur $<$ 0,5 G/L à l'inclusion OU augmentation du nombre de neutrophiles $>$ 0,5 G/l par rapport à l'inclusion.
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients présentant un maintien ou une amélioration (i.e. réponse étendue à plusieurs lignées) de la réponse lors de la phase d'extension. - Nombre de patients présentant une rechute au cours du suivi. - Durée de la réponse définie par le nombre de mois entre la date de première réponse et la date de rechute ou de dernière évaluation, au moment du <i>cut-off</i>.

Autres critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Indépendance vis-à-vis des transfusions définie par une absence de nécessité de transfusion de plaquettes pendant 28 jours et/ou de transfusion de globules rouges pendant 56 jours, chez des patients initialement dépendants. - Nombre de patients répondeurs sur les 3 lignées maintenant la réponse après arrêt du traitement par REVOLADE (eltrombopag). - Evaluation de la reconstitution de l'hématopoïèse. - Qualité de vie - Tolérance de l'eltrombopag évaluée par la fréquence des EI, des EIG, des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et des décès.
Taille de l'échantillon	Initialement le protocole prévoyait l'inclusion de 25 patients ⁴ . A la suite d'un amendement en date du 20/04/2012, la taille de l'échantillon a été augmentée à 45 patients puis à 50 (amendement du 02/02/2013) ⁵ .

Résultats

Au total, 44 patients ayant une aplasie médullaire sévère avec une thrombocytopénie réfractaire aux immunosuppresseurs ont été inclus dans l'étude et 43 ont reçu au moins 1 dose de REVOLADE (eltrombopag). Un patient n'a jamais été traité en raison d'un syndrome myélodysplasique hypocellulaire diagnostiqué avant l'instauration du traitement.

Alors qu'il était prévu d'inclure 50 patients, les inclusions ont été arrêtées prématurément lorsqu'une deuxième étude de phase II (ELT116826) a été mise en place également chez des patients réfractaires mais avec un schéma posologique différent (150 mg/jour pendant 6 mois)⁶.

A cet égard, il est à noter que l'augmentation de la dose de REVOLADE par palier de 25 mg/j ne correspond pas à la posologie validée par l'AMM. En effet, il est préconisé dans le RCP d'augmenter la dose par palier de 50 mg/j (au lieu de 25 mg/j dans l'étude) afin de réduire le temps avant l'atteinte de la posologie maximale dans la mesure où il a été observé au cours de l'étude que 93% des patients ont atteint la dose maximale de traitement (150 mg/j).

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (56%), âgés en moyenne de 45,5 ans (cf tableau 1). La maladie avait été diagnostiquée depuis environ 2,6 ans en médiane.

A l'inclusion, 42% des patients avaient une neutropénie sévère (neutrophiles < 0,5 G/L) et/ou une thrombocytopénie sévère (plaquettes < 20 G/L) et 81% une anémie sévère (hémoglobine < 10 g/dl). La quasi-totalité des patients avait reçu des transfusions de plaquettes (91%) et/ou de globules rouges (86%) au cours du mois précédant l'inclusion. La fréquence médiane des transfusions de plaquettes était de 4 par mois et de 4 en 8 semaines pour les globules rouges.

Parmi les 43 patients, 33 (77%) ont été considérés comme ayant une maladie réfractaire primaire définie comme n'ayant pas eu de réponse préalable adéquate à un traitement immunosuppresseur dans aucune lignée. Les 10 autres patients (23%) avaient eu une réponse plaquettaire insuffisante aux traitements antérieurs. Ces 10 patients avaient tous reçu au moins deux traitements immunosuppresseurs préalables et 5 avaient reçu au moins trois traitements immunosuppresseurs préalables. Dans la population totale de l'étude, 84% d'entre eux avaient reçu au moins 2 traitements immunosuppresseurs, 33% en avaient reçu au moins 3 et 7% au moins 4. A noter que 93% des patients avaient également reçu un autre traitement pour leur aplasie médullaire sévère, dont des androgènes (37%) ou d'autres médicaments (79% ; dont ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, rituximab, daciluzumab, glucocorticoïdes et immunoglobulines).

⁶ EMA, EPAR REVOLADE du 23/07/2015, page 15/55

Tableau 1 : principales caractéristiques à l'inclusion

	REVOLADE (eltrombopag) N=43
Age, ans	
Moyenne (ET)	45,5 (19,8)
< 18 ans, n (%)	2 (5)
18 à 64 ans, n (%)	27 (63)
65 à 74 ans, n (%)	12 (28)
≥ 75 ans, n (%)	2 (5)
Sexe, n (% patients)	
Hommes	24 (56)
Femmes	19 (44)
Type, n (% patients)	
Caucasien	20 (47)
Africain	13 (30)
Hispanique	9 (21)
Asiatique	1 (2)
Ancienneté du diagnostic, mois	
Médiane (min-max)	30,9 (10-190)
Transfusions de plaquettes	
Patients avec une transfusion au cours du mois avant l'inclusion, n (%)	39 (91)
Nombre médian de transfusion par mois (min-max)	4,0 (1-9)
Transfusions de globules rouges	
Patients avec une transfusion au cours du mois avant l'inclusion, n (%)	37 (86)
Nombre médian de transfusion toutes les 8 semaines (min-max)	4,0 (1-17)
Transfusions de plaquettes et de globules rouges	
Patients avec une transfusion de plaquettes et de globules rouges au cours du mois avant l'inclusion, n (%)	35 (81)
Caryotype, n (% patients)	
Normal	38 (88)
Anormal	3 (7)
Métaphases insuffisantes	1 (2)
Paramètres sanguins à l'inclusion	
Nombre de plaquettes, G/L (min-max)	20 (6-90)
Nombre de neutrophiles, G/L (min-max)	0,58 (0,07-2,81)
Taux d'hémoglobine, g/dl (min-max)	8,4 (6,6-13,8)
Nombre de réticulocytes, G/l (min-max)	24,3 (1,7-96,9)
Proportion de patients avec une cytopénie sévère, n (% patients)	
Neutropénie < 0,5 G/L	18 (42)
Thrombocytopénie < 20 G/L	18 (42)
Anémie < 10,0 g/dl	35 (81)
Antécédents de traitement, n (% patients)	
Traitements immunosuppresseurs	43 (100,0)
<i>sérum anti-lymphocytaire de cheval</i>	41 (95)
<i>sérum anti-lymphocytaire de lapin</i>	25 (58)
<i>alemtuzumab</i>	15 (35)
<i>cyclophosphamide</i>	6 (14)
<i>autres</i>	1 (2)
Autre traitement pour l'AMS	40 (93)
<i>androgènes (dont danazol)</i>	16 (37)
<i>autres (corticoïdes, dactiluzumab, mycophenolate, tacrolimus, rituximab, sirolimus et immunoglobulines, soins de support (GM-CSF, filgrastim, romiplostim, EPO) et methotrexate</i>	34 (79)

Tableau 2 : répartition des patients et principales raisons de sortie de l'étude et d'arrêt de traitement

	Eltrombopag n=43 (%)
Statut des patients au moment de l'analyse	
En cours d'étude	10 (23)
Etude complétée	7 (16)
Décès	6 (14)
Sortie d'étude ; cause :	20 (47)
- <i>Sortie d'étude définie au protocole (initiation d'un autre traitement ou GCSH, détection d'une anomalie cytogénétique ou dysplasie)</i>	14 (33)
- <i>Evénement indésirable</i>	2 (5)
- <i>Retrait de consentement</i>	2 (5)
- <i>Perdu de vue</i>	1 (2)
- <i>Efficacité insuffisante</i>	1(2)
Arrêt du traitement ; cause :	39 (91)
- <i>Patient non répondeur ayant complété la période initiale de traitement</i>	22 (51)
- <i>Evénement indésirable</i>	5 (12)
- <i>Maintien de l'efficacité</i>	5 (12)
- <i>Efficacité insuffisante</i>	2 (5)
- <i>Détection d'une anomalie cytogénétique</i>	2 (5)
- <i>Perdu de vue</i>	1 (2)
- <i>Retrait de consentement</i>	1 (2)
- <i>Choix de l'investigateur</i>	1 (2)

Résultats du critère principal

Résultats à la date d'analyse du 09/05/2014, à 12 ou 16 semaines

Parmi les 43 patients inclus et traités par REVOLADE, une réponse hématologique à 12 ou 16 semaines sur au moins l'une des 3 lignées cellulaires hématopoïétiques (critère principal) a été obtenue chez 17 des 43 patients (40% IC_{95%} [25-56]), avec une durée médiane de suivi de 8,9 mois.

Parmi les autres patients, 22 (51%) ont arrêté le traitement pour inefficacité après 12 ou 16 semaines de traitement (cf tableau 2).

Parmi les 43 patients évalués à 12 ou 16 semaines, une réponse sur les 3 lignées a été observée chez un patient (2,3%), une réponse sur 2 lignées chez 3 patients (7%) et une réponse sur 1 lignée chez 13 patients (30%).

Parmi les 17 patients répondeurs, la réponse a été plus fréquemment obtenue sur :

- la lignée plaquettaire (11/17) : parmi les 11 patients ayant obtenu une réponse plaquettaire telle que définie au protocole : 3 patients sur 11 ont eu augmentation du nombre de plaquettes ≥ 20 G/L par rapport à l'inclusion et 8 patients sur 11 un nombre de plaquettes stable avec une indépendance vis-à-vis des transfusions pendant au moins 8 semaines ;
- suivie par la lignée granulocytaire neutrophile (8/17) ;
- et enfin la lignée érythrocytaire (3/17) : une augmentation du taux d'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dl par rapport à l'inclusion a été obtenue chez un patient ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl avant l'inclusion et une réduction absolue du nombre de transfusions nécessaires de - 4 sur 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion a été observée chez les 2 autres patients.

Le nombre d'hémorragies et d'épisodes infectieux a été évalué comme critères de tolérance (cf paragraphe 8.2 Tolérance).

Phase de suivi

Parmi les 17 répondeurs, 3 n'ont pu participer à la phase de suivi du fait de l'arrêt du traitement par REVOLADE en raison d'événements indésirables (sepsis, cataracte non confirmée) et d'une

augmentation du clone HPN (hémoglobinurie paroxystique nocturne) par rapport à l'inclusion (de 40% à 57%).

Parmi les 14 patients ayant poursuivi le traitement par REVOLADE (eltrombopag) pendant une durée médiane de 12 mois :

- 5 ont obtenu une réponse sur les 3 lignées et ont donc arrêté le traitement par REVOLADE après une durée médiane de 28,5 mois ;
- 5 ont arrêté ou interrompu le traitement par REVOLADE (un pour événement indésirable, 2 en raison de la détection d'une anomalie cytogénétique et 2 pour manque d'efficacité (rechute) ;
- 4 sont en cours de traitement.

Au cours de la phase de suivi, 3 patients, qui avaient obtenu une réponse sur une lignée lors de l'analyse principale, ont présenté une rechute après 6 mois de traitement.

Résultats sur les critères secondaires

Durée de la réponse

La durée médiane de la réponse a été de 12 mois (min-max : 3-54,8) chez 15 patients répondeurs parmi les 17 (2 patients n'ont pas participé à la phase de suivi et ne disposaient donc pas de 2 évaluations de la réponse).

Besoin en transfusions

Les définitions retenues pour que le patient soit considéré comme indépendant de transfusion (pendant au moins 28 jours pour les plaquettes ou 56 jours pour les globules rouges) ont été moins conservatrices que celles utilisées pour l'évaluation du critère principal (absence de transfusion de plaquettes pendant au moins 8 semaines ou réduction absolue du nombre de transfusions nécessaires de - 4 sur 8 semaines par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion). A l'inclusion, parmi les 43 patients traités, 39 (91%) étaient dépendants de transfusions de plaquettes et 37 (86%) de transfusions de globules rouges. Au cours du suivi, une indépendance transfusionnelle a été obtenue :

- pour les plaquettes (définie par une absence de transfusion pendant au moins 28 jours) chez 59% des patients (23/39).
- pour les globules rouges (définie par une absence de transfusion pendant au moins 56 jours) chez 27% des patients (10/37).

Pour les 43 patients traités par REVOLADE, la plus longue période médiane sans transfusion a été de 33 jours pour les plaquettes (27 jours pour les non répondeurs et 287 jours pour les répondeurs) et de 32 jours pour les globules rouges (29 jours pour les non répondeurs et 266 chez les répondeurs).

Tableau 3 : Statut vis-à-vis des transfusions

	Plaquettes		Globules rouges		Total
	Dépendance	Indépendance (pendant au moins 28 jours)	Dépendance	Indépendance (pendant au moins 56 jours)	
A l'inclusion n (%)	39 (91%)	4 (9%)	37 (86%)	6 (14%)	43
Durant l'étude n (%)	16 (37%)	23 + 4 (63%)	27 (63%)	10 + 6 (37%)	43

Maintien de la réponse après arrêt du traitement par REVOLADE

Parmi 17 patients répondeurs, 7 patients ont arrêté le traitement par REVOLADE :

- 5 patients conformément au protocole qui prévoyait l'arrêt du traitement chez les patients obtenant une réponse sur les 3 lignées (c'est-à-dire plaquettes > 50 G/L, hémoglobine > 10 g/dl [sans transfusion de globules rouges] et neutrophiles > 1 G/L pendant au moins 8 semaines). Après l'arrêt du traitement, les valeurs des 3 lignées cellulaires sont restées stables avec un suivi médian de 13 mois après l'arrêt de traitement ;
- 2 patients (l'un en raison d'un événement indésirable, l'autre pour détection d'une anomalie cytogénétique).

- Reconstitution de l'hématopoïèse

Parmi les 17 patients répondeurs, 15 présentaient une moelle hypocellulaire à l'inclusion et 2 avaient une cellularité variable ou moyenne. Pendant la phase d'extension, 6 patients ont retrouvé une moelle normocellulaire après une médiane de 548,5 jours de suivi, et 6 autres ont obtenu une amélioration de la cellularité par rapport à l'inclusion. Il n'y a pas eu de changement pour les 5 autres patients.

Concernant l'hématopoïèse à l'inclusion, parmi les 17 patients répondeurs :

- 9 patients présentaient une hypoplasie des 3 lignées ou une hématopoïèse quasi-absente,
- 1 patient avec une hypoplasie myéloïde et mégacaryocytaire,
- 2 patients avaient une hyperplasie érythrocytaire et une réduction marquée de la lignée mégacaryocytaire,
- 1 patient avait une hématopoïèse sur les 3 lignées,
- les données n'étaient pas disponibles pour 4 patients.

Au total 7 des 17 patients répondeurs ont retrouvé une hématopoïèse des 3 lignées après une médiane de durée de traitement par REVOLADE de 635 jours.

- Qualité de vie

Parmi les 43 patients traités dans cette étude non comparative, seuls deux tiers des patients (27/43) ont complété le questionnaire générique SF-36. Lors de l'évaluation du critère principal à 12 ou 16 semaines, il n'a pas été montré de modification entre avant et après le traitement par REVOLADE avec ces données parcellaires.

08.2 Tolérance

Les données sont issues de l'étude de phase II non comparative ELT112523 et sont limitées à 43 patients avec un recul restreint. Parmi les 43 patients inclus, 12 patients ont été traités pendant plus de 6 mois et 9 patients pendant plus de un an.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 5 des 43 patients (12%) traités par REVOLADE (eltrombopag).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) ont été : nausées (33%), fatigue (30%), toux (23%), diarrhées (21%) et céphalées (21%).

Un tiers des patients (14/43) a présenté au moins un événement indésirable grave, principalement : neutropénies fébriles (14% ; 6/43), sepsis (5% ; 2/43) et infections virales (5% ; 2/43). Parmi les événements indésirables graves, un seul événement d'inconfort abdominal a été jugé relié au traitement.

Six patients (14%) sont décédés :

- 4 patients de cause infectieuse (sepsis/infection),
- un patient suite à une évolution de l'aplasie médullaire sévère en syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aigüe
- et un patient de cause inconnue.

Aucun de ces décès n'a été jugé relié au traitement. De plus, aucun des décès n'a eu lieu pendant le traitement par eltrombopag : 2 ont eu lieu dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement et 4 plus de 110 jours après l'arrêt du traitement.

REVOLADE fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) et les événements suivants d'intérêt particulier ont été identifiés et analysés en détail :

Evénements hépatobiliaires

Deux patients ont présenté une augmentation à la fois du taux d'ASAT ou d'ALAT > 3 fois l'ULN et de bilirubine >1,5 fois l'ULN, considérée comme potentiellement reliés au traitement. Quatre patients ont présenté une augmentation du taux d'ALAT seul ou d'ALAT et d'ASAT > 5 fois l'ULN et 6 patients une augmentation du taux de bilirubine > 1,5 fois l'ULN.

Des événements indésirables hépatobiliaires ont été rapportés chez 16 patients (37%). L'événement indésirable hépatobiliaire était de grade 3 pour 5 patients, tous des cas d'augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT dont 4 cas potentiellement reliés au traitement.

Les événements indésirables hépatobiliaires ont conduit à une interruption temporaire de traitement chez 2 patients (2 cas d'anomalie du test de la fonction hépatique) et à un arrêt du traitement chez 1 patient en raison d'une hépatite B aiguë.

Evénements thromboemboliques

Aucun patient n'a présenté un événement thromboembolique pendant le traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Quatorze mois après l'arrêt du traitement, un patient a présenté un événement indésirable grave de thrombose veineuse profonde qui n'a pas été jugé relié au traitement.

Saignements

Au total, 17 patients ont présenté au moins un saignement au cours du traitement, aucun n'était grave et aucun n'a été jugé relié au traitement. Ces événements indésirables ont le plus souvent été rapportés (15/17 patients) chez des patients ne répondant pas à eltrombopag, ou avant l'obtention d'une réponse sur la lignée plaquettaire.

Infections

Au total, 19 patients ont présenté au moins une infection (dont 11 n'ayant pas répondu à REVOLADE). Aucun patient répondeur n'a présenté plus d'un événement indésirable grave infectieux (15% chez les non-répondeurs). A noter que 6% des patients répondeurs ont présenté plus de 3 épisodes infectieux (12% chez les non répondeurs).

Evénements rénaux

Un patient a présenté une augmentation de la créatininémie qui n'a pas été jugée reliée au traitement.

Anomalies cytogénétiques

A l'inclusion, 3 patients présentaient des anomalies cytogénétiques ; le caryotype s'étant normalisé pour un patient au cours du traitement par REVOLADE (eltrombopag).

Des anomalies cytogénétiques ont été détectées chez 8 (20%) des 40 patients ayant initialement un caryotype normal ou non évalué (parmi lesquels 5 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7) avec un délai médian d'apparition de l'anomalie cytogénétique de 3,1 mois.

La survenue d'anomalies cytogénétiques dans la moelle osseuse a été ajoutée dans le PGR de REVOLADE comme étant un risque potentiel important.

Hémopathies malignes

A la suite du traitement par REVOLADE, un syndrome myélodysplasique été diagnostiqué chez 3 patients (7%).

08.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni des données rétrospectives issues de l'Observatoire national Français sur l'utilisation d'agonistes du R-TPO (récepteur de la thrombopoïétine) au cours du traitement des aplasies médullaires réfractaires. Un Observatoire de l'utilisation d'agonistes du R-TPO dans le traitement d'aplasies médullaire a été mis en place par le Centre National de Référence Aplasie Médullaire (Hôpitaux Saint-Louis / Robert Debré PARIS) en 2015.

Cette enquête a recensé de manière rétrospective les cas d'aplasie médullaire pour lesquels un traitement par agoniste du R-TPO a été administré au moins 2 mois à un patient sur la période de 2012 à 2015.

Un seul investigateur a contacté par email 115 médecins travaillant dans des centres spécialisés dans le traitement des aplasies médullaires et 45 dossiers, de patients ayant été traités par un agoniste du R-TPO parmi les 14 centres français ayant participé, ont été collectés.

Pour être inclus dans cette enquête, une aplasie médullaire devait avoir été diagnostiquée par une biopsie ostéo-médullaire quelle qu'en soit l'étiologie (idiopathique, HPN, post hépatite, constitutionnelle) et quel que soit l'âge (pédiatrie et adulte), être sévère ou très sévère (non

modérée) selon Camitta et le patient devait avoir reçu dans l'histoire de la maladie au moins une dose d'un agoniste du R-TPO pour le traitement d'une aplasie médullaire :

- en rechute ou réfractaire (délai après le premier traitement de l'aplasie > 6 mois) ;
- en première ligne, en cas d'inéligibilité à un traitement immunosuppresseur ;
- seul ou en association.

Les données recueillies de façon rétrospective n'ont pas été exhaustives et parmi ces 45 patients, les données cliniques et biologiques n'ont été disponibles que chez 31 patients.

Parmi ces 31 patients, 22 étaient réfractaires au traitement antérieur et 9 avaient une contre-indication au sérum anti-lymphocytaire. Parmi les R-TPO utilisés, seul l'eltrombopag a été administré. Aucun patient n'a été traité par le romiplostim.

Au moment du diagnostic, la moyenne d'âge des patients était de 58,6 ans et 58% étaient des hommes. Selon les critères de Camitta, l'aplasie médullaire était majoritairement sévère (25/31) très sévère (4/31) et modérée chez 2 patients. L'aplasie était d'origine idiopathique dans 18 cas (58%), due à une hémoglobinurie paroxystique nocturne dans 11 cas (36%) et à une dyskératose congénitale dans 2 cas (7%).

La durée médiane de traitement par agoniste de la thrombopoïétine a été 186 jours. Les caractéristiques des patients au début du traitement sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : caractéristiques des patients avant le traitement par agoniste du R-TPO

	N=31	
	Patients réfractaires	Patients ayant une contre-indication au sérum antilymphocytaire
Effectifs	N=22	N=9
Genre		
Homme	14	4
Femme	8	5
Age au diagnostic	53,5	73,3
Hémoglobine (g/dl)	8	8
Plaquettes (G/L)	13	12
Neutrophiles (/mm ³)	820	700

Les résultats d'efficacité sont présentés à titre descriptif dans le tableau 5 ci-dessous :

	Au diagnostic	Avant l'instauration du traitement par agoniste du R-TPO	A M1	A M3	A M6	A la fin du traitement	Au dernier suivi
Nombre médian de plaquettes (G/L)	10	12,5	20	20	35	21,5	19
Taux médian d'Hb (g/dl)	7	8	8,8	8,95	10,2	9,3	9,2
Taux médian de PNN (/mm ³)	800	700	700	1100	1200	1600	1200
Nombre de concentrés de plaquettes par patient et par mois							
Médian		3	2	1	0	0	0
Moyen		3	2,7	2	1,4	1,6	1,7
Nombre de concentrés de globules rouges par patient et par mois							
Médian		4	4	2	0	0	0
Moyen		4,1	2,7	2,4	1,6	2,1	2,1

Une indépendance transfusionnelle en concentrés de plaquettes a été obtenue après 3 mois de traitement chez 39% de patients et au cours de l'ensemble du suivi chez 61%. Une indépendance transfusionnelle en culots de globules rouges a été obtenue après 3 mois de

traitement chez 35% de patients et au cours de l'ensemble du suivi chez 52%. Globalement, 52% des patients étaient indépendants des transfusions de plaquettes et 32% de globules rouges après 3 mois et au cours de l'ensemble du suivi.

Parmi les 22 patients réfractaires, le traitement a été arrêté chez 6 patients pour inefficacité et chez 3 patients pour efficacité.

Un arrêt de traitement pour événement indésirable a été répertorié dans le sous-groupe des 22 patients réfractaires.

Un caryotype médullaire a été effectué chez 8 patients au cours du suivi après traitement par agoniste du R-TPO et a été considéré comme normal chez 7 patients.

En conclusion, la portée des données issues de cet observatoire est limitée dans la mesure où, notamment :

- la représentativité des médecins ayant accepté de participer n'a pas été discutée,
- la représentativité des patients inclus rétrospectivement n'est pas assurée (déclaration spontanée des médecins sans connaissance des effectifs de leur file-active),
- le recueil rétrospectif des données n'était pas exhaustif (31 patients parmi 45),
- l'inclusion des patients n'a concerné que les cas d'aplasie médullaire pour lesquelles un traitement par agoniste du R-TPO a été administré au moins 2 mois à un patient ce qui est susceptible d'exclure les patients non répondeurs et/ou intolérants et ce qui ne permet pas de quantifier l'apport de REVOLADE ;
- la population recensée a été plus large (incluant une origine constitutionnelle, HPN, traitement de première ligne, en cas d'inéligibilité à un traitement immunosuppresseur, en rechute) que celle validée par l'AMM qui est limitée aux patients ayant une aplasie médullaire acquise soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur (22 des 31 patients) soit lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ;
- il n'est pas précisé si la posologie utilisée chez ces patients a été conforme à celle validée par l'AMM.

08.4 Résumé & discussion

Les données de REVOLADE (eltrombopag) à l'appui de cette extension d'indication sont issues d'une étude de phase II non comparative (ELT112523) réalisée chez 43 patients âgés en moyenne de 45,5 ans et ayant une aplasie médullaire sévère :

- soit considérée comme réfractaire (c'est-à-dire sans réponse préalable adéquate à un traitement immunosuppresseur) dans trois quarts des cas (33/43) ;
- soit avec une réponse plaquettaire insuffisante aux traitements antérieurs (10/43).

A l'inclusion, le nombre moyen de plaquettes était de 20 G/L, celui de neutrophiles de 0,58 G/L et le taux d'hémoglobine de 8,4 g/dl. La quasi-totalité des patients avait reçu des transfusions de plaquettes (91%) et/ou de globules rouges (86%) au cours du mois précédant l'inclusion.

Les données préliminaires ont montré que parmi les 43 patients traités par REVOLADE, une réponse hématologique sur au moins l'une des 3 lignées cellulaires hématopoïétiques et/ou une réduction des besoins transfusionnels (critère de jugement principal) a été obtenue, à 3 ou 4 mois, chez 17 patients (40%) avec une durée médiane de suivi de 8,9 mois. Cette réduction des besoins transfusionnels est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

Environ la moitié des patients (22/43) ont arrêté le traitement pour inefficacité après 3 ou 4 mois de traitement.

A titre descriptif, parmi les 43 patients évalués à 3 ou 4 mois, une réponse sur les 3 lignées a été observée chez un patient (2,3%), sur 2 lignées chez 3 patients (7%) et sur 1 lignée chez 13 patients (30%). La durée médiane de réponse a été de 12 mois chez 15 patients répondeurs parmi 17.

Parmi les 17 patients répondeurs, il a été obtenu :

- une stabilisation du nombre de plaquettes sans transfusion de plaquettes pendant au moins 8 semaines chez 8 patients,

- une réponse sur la lignée granulocytaire neutrophile (définie par une augmentation $\geq 100\%$ du nombre de neutrophiles chez les patients ayant une valeur $< 0,5$ G/L à l'inclusion ou une augmentation du nombre de neutrophiles $> 0,5$ G/l par rapport à l'inclusion) chez 8 patients,
- une augmentation du nombre de plaquettes ≥ 20 G/L par rapport à l'inclusion chez 3 patients,
- une réduction ≥ 4 unités de transfusions d'érythrocytes pendant 8 semaines consécutives par rapport aux 8 semaines précédant l'inclusion chez 2 patients,
- une augmentation de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dl chez un patient ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl avant l'inclusion.

Les données de qualité de vie disponibles sont partielles (1/3 des patients ont remplis le questionnaire) et non spécifiques (SF-36).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 5 des 43 patients (12%) traités par REVOLADE (eltrombopag).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($> 20\%$) ont été : nausées (33%), fatigue (30%), toux (23%), diarrhées (21%) et céphalées (21%).

Un tiers des patients (14/43) a présenté au moins un événement indésirable grave, principalement : neutropénies fébriles (14% ; 6/43), sepsis (5% ; 2/43) et infections virales (5% ; 2/43). Parmi les événements indésirables graves, un seul événement d'inconfort abdominal a été jugé relié au traitement.

Les événements d'intérêt particulier identifiés et analysés en détail portent sur les événements hépatobiliaires et thromboemboliques, les saignements, les infections, les événements rénaux, les anomalies cytogénétiques et les hémopathies malignes. Des anomalies cytogénétiques ont été détectées chez 8 (19%) des 43 patients (dont 5 modifications du chromosome 7), avec un délai médian d'apparition de 3,1 mois. Les données de suivi à plus long terme sont manquantes.

Il convient de souligner que l'indication n'a été validée que chez les adultes en raison de données insuffisantes chez les enfants (2 patients de 17 ans ont été inclus, le protocole permettant l'inclusion d'adolescents âgés de 12 ans et plus) et que le schéma posologique validé par l'AMM n'est pas complètement superposable à celui évalué dans cette étude. Un schéma alternatif à 150 mg/j d'emblée est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude de phase II ELT116826 (Q4 2018) avec comme critère d'évaluation la réponse hématologique à 6 mois.

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de REVOLADE (eltrombopag) sont limitées pour évaluer le bénéfice clinique apporté aux patients dans cette extension d'indication. Ces données descriptives à court terme rendent difficilement appréciable l'apport thérapeutique de ce médicament sur les critères cliniquement pertinents tels que la qualité de vie, les besoins transfusionnels, les hémorragies ou les épisodes infectieux. Les données à long terme, notamment de survie et de tolérance, sont encore plus limitées (9 patients traités pendant plus d'un an).

Du fait du faible recul et de par l'évolution naturelle de la maladie, des incertitudes existent concernant une potentielle association entre l'utilisation de REVOLADE et le risque de survenue d'anomalies cytogénétiques clonales ou d'évolution vers une leucémie ou un syndrome myélodysplasique à plus ou moins long terme.

Néanmoins, on peut constater que dans l'indication restreinte au peu de patients adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement prétraités et sans possibilité de transplantation allogénique, l'arsenal thérapeutique est réduit.

08.5 Programme d'études

Dans le traitement de l'aplasie médullaire sévère, trois autres études évaluant REVOLADE à une posologie initiale plus élevée (150 mg/j) que celle actuellement validée (50 mg/j) sont actuellement en cours :

- chez des patients prétraités : étude ELT116826 de phase II, non comparative
- chez des patients non prétraités (en première ligne de traitement) : REVOLADE 150 mg/j associé au sérum anti-lymphocytaire et à la ciclosporine
 - o étude ELT116643 de phase II
 - o étude RACE de phase III

	Aplasia médullaire sévère prétraitée ELT116826 (Supportive)	Aplasia médullaire sévère non prétraitée ELT116643 (Supportive)	RACE ⁷
Type d'étude	Phase II non randomisée et monocentrique	Phase I/II non randomisée et monocentrique	Phase III randomisée en ouvert
Population	patients âgés de <u>2 ans et plus</u> avec diagnostic d'AMS et avec réponse insuffisante aux immunosuppresseurs	patients âgés de <u>2 ans et plus, n'ayant pas été préalablement traités</u> pour leur maladie	patients âgés de <u>15 ans et plus, n'ayant pas été préalablement traités</u> pour leur maladie
Traitement	REVOLADE : <u>150 mg/jour</u>	REVOLADE <u>150 mg/jour</u> + sérum anti-lymphocytaire associé à la ciclosporine	sérum anti-lymphocytaire associé à la ciclosporine ± REVOLADE <u>150 mg/jour</u>
Critère d'évaluation principal	Nombre de patients répondeurs <u>à 6 mois</u> définis par : - le nombre de plaquettes et/ou la transfusion de plaquettes - le taux d'hémoglobine, le nombre de transfusions de globules rouges - le nombre de neutrophiles	Réponse hématologique complète <u>à 6 mois</u>	Réponse hématologique complète <u>à 3 mois et à 6 mois</u>
Effectif	60 prévus dont 15 patients déjà inclus		

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre de l'aplasie médullaire acquise sévère, REVOLADE (eltrombopag) est un traitement à visée non curative qui a une place limitée aux adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique.

En l'absence de donnée sur la survie, ce médicament ne peut conduire à la guérison puisqu'il ne participe pas à la logique d'une transplantation allogénique, ni à l'induction d'une immunosuppression pouvant réduire le *primum movens* auto-immun de cette maladie.

Par ailleurs, un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ne doit pas être instauré en présence d'anomalies cytogénétiques du chromosome 7.

⁷ Clinicaltrials.gov

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'aplasie médullaire sévère est caractérisée par une pancytopenie, qui peut mettre en jeu le pronostic vital par le risque infectieux et hémorragique.
- ▀ REVOLADE (eltrombopag), n'est pas un traitement spécifique de la maladie, et de ce fait, peut être considéré comme un traitement symptomatique.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison de la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (étude de phase II, faible effectif, données de qualité de vie parcellaires) et du peu de recul en termes de tolérance.

▀ Intérêt de santé publique attendu :

L'aplasie médullaire sévère acquise est une maladie grave mais dont le poids sur la santé publique est faible du fait de sa rareté. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de REVOLADE (aplasie médullaire acquise sévère chez l'adulte soit réfractaire à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traité et non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques) ne peut donc qu'être faible.

L'amélioration de la prise en charge de l'aplasie médullaire sévère acquise 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).

Du fait des données préliminaires portant principalement sur une amélioration ou une stabilisation d'au moins une lignée cellulaire par rapport à la valeur initiale chez 17 des 43 patients, à court terme (12 ou 16 semaines), sans évaluation de l'amélioration ou non de la survie et des incertitudes en termes de tolérance notamment à long terme, un impact en termes de morbi-mortalité ne peut être quantifié pour la spécialité REVOLADE.

Les données disponibles sont insuffisantes pour documenter l'impact du traitement sur la qualité de vie.

La transposabilité des résultats de l'étude pilote à la pratique n'est pas assurée s'agissant d'une étude non comparative portant sur un nombre restreint de patients, de l'adaptation posologique validée par l'AMM différente de celle évaluée, du faible recul.

Ainsi, au vu de ces données limitées, la spécialité REVOLADE n'est susceptible d'apporter une réponse que partielle au besoin de santé publique identifié à ce stade avancé de la maladie.

Un impact sur l'organisation des soins est attendu s'il se confirme que ce traitement réduit le besoin transfusionnel. Cependant, en l'absence de donnée clinique ayant un niveau de preuve suffisant pour l'évaluer, cet impact n'est pas quantifiable.

En conséquence, en l'état actuel des données, REVOLADE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication restreinte.

- ▀ REVOLADE (eltrombopag) est un traitement à visée non curative de l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- ▀ Dans ces situations cliniques, il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée par l'AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE (eltrombopag) est important dans l'extension d'indication de l'AMM « 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 ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données limitées sur lesquelles se fondent l'évaluation de REVOLADE (eltrombopag) à court terme, dans une étude non comparative réalisée chez 43 patients ayant une aplasie médullaire sévère, réfractaires à un traitement immunosuppresseur ou lourdement prétraités,
- des incertitudes sur la tolérance concernant la survenue d'anomalies cytogénétiques clonales dans la moelle osseuse,
- mais considérant le besoin identifié en pratique clinique à ce stade évolutif et peu fréquent,

la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (**ASMR IV**) dans la prise en charge de l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

010.3 Population cible

La population cible de REVOLADE est représentée par les adultes ayant une aplasie médullaire acquise sévère réfractaire aux traitements immunosuppresseurs ou lourdement prétraités et sont inéligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Son calcul est fondé sur les estimations suivantes :

- l'incidence de l'aplasie médullaire acquise en France serait de 2 cas par million d'habitant⁸. Extrapolée à la population française âgée de 18 ans et plus au 1^{er} janvier 2015 (51,5 millions de personnes selon les données de l'INSEE)⁹, ceci correspond à environ 104 adultes ;
- selon les experts, environ 20% des patients seront greffés car ils ont moins de 40 ans et disposent d'un donneur géno-identique (n=21) et parmi les adultes ne recevant pas de greffe (n=83), 30% des patients ayant une aplasie médullaire sévère sont réfractaires aux traitements immunosuppresseurs⁴, soit 25 adultes, dont 20% (n=5) recevront une greffe d'un donneur HLA-identique 10/10.

Ainsi, environ 20 patients seraient éligibles au traitement par REVOLADE.

Estimation

La population cible incidente de REVOLADE dans l'extension d'indication du traitement de l'aplasie médullaire acquise sévère chez des adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques est environ 20 nouveaux cas par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

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

⁸ EPAR relatif à REVOLADE en date du 23/07/2015, EMA

⁹ INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2015. Disponible en ligne : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=ccc

► **Recommandations**

Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission souhaite disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de REVOLADE à partir d'un registre (recueil exhaustif) des patients ayant une aplasie médullaire acquise. Ces données devront permettre de décrire : les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, l'évolution des patients traités notamment en termes de répondeurs et de maintien de la réponse, la qualité de vie, le recours à la transfusion, la tolérance et en particulier les évolutions clonales, l'identification des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 5 ans.

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