

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 février 2015

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 GLAXOSMITHKLINE.

DCI	Eltrombopag
Code ATC (2014)	B02BX05 (antihémorragiques)
Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Reste important.
ASMR	Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme NPLATE, REVOLADE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme NPLATE, REVOLADE demeure 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/03/2010 Rectificatifs : 02/05/2011, 19/09/2013, 22/05/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes et services hématologie, hépatologie, médecine interne. 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 (mise à disposition de deux documents d'éducation et d'information adressés aux médecins spécialistes en hématologie ou en médecine interne et aux pharmaciens hospitaliers).
Classification ATC	2014 B Sang et agents hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres antihémorragiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX05 Eltrombopag

02 CONTEXTE

Depuis le 11/03/2010, REVOLADE (eltrombopag) dispose d'une AMM dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé et comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Dans son avis du 30 juin 2010, la Commission de la transparence a considéré que :

- le service médical rendu était important et que
- REVOLADE partageait l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) de NPLATE dans le cadre d'un traitement de recours.

Dans ses recommandations, il était mentionné que la Commission de la transparence demandait 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.

NPLATE (romiplostim), un autre agoniste de la thrombopoïétine, administré par voie sous-cutanée une fois par semaine, dispose d'une AMM depuis le 04/02/2009 dans la même indication et a été évalué par la Commission de la transparence en juin 2009. A l'occasion de la réévaluation de NPLATE, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer en parallèle REVOLADE.

Il est à noter qu'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) permet l'encadrement de l'utilisation hors-AMM de REVOLADE et NPLATE dans cette indication en pédiatrie.

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 adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique autoimmun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

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

Indication non concernée par le présent avis :

« 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).»

04 POSOLOGIE

Dans l'indication PTI et depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence du 30/06/2010, la rubrique « 4.2 Posologie et Mode d'administration » du RCP a été modifiée (rectificatif du 02/05/2011) notamment pour élargir les précautions d'utilisation à l'ensemble des patients ayant une insuffisance hépatique (score de Child-pugh ≥ 5 au lieu de ≥ 7 dans l'AMM initiale) sur la base des résultats issus de l'étude ELEVATE.

Le paragraphe Posologie du RCP est désormais libellé comme suit :

« 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.

Chez la plupart des patients, les augmentations des taux de plaquettes sont mesurables dans les 1 à 2 semaines (voir rubrique 5.1 du RCP).

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

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 (voir rubrique 5.2).

Surveillance et adaptation posologique

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

La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.

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

semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

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 chez les patients ayant un PTI

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

Une évaluation clinique des patients doit être faite 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 (voir rubrique 4.4). [...]

Populations particulières

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 (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh \geq 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale (voir rubrique 4.4).

Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire chez les patients présentant un PTI et ayant une insuffisance hépatique, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour. Après initiation d'un traitement par eltrombopag chez les patients insuffisants hépatiques, un délai de 3 semaines doit être respecté avant d'augmenter la dose. [...]

Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques, chez les patients thrombopéniques ayant une maladie hépatique chronique avancée, traités par eltrombopag, soit dans le cadre de la préparation à un

acte chirurgical invasif soit chez les patients infectés par le VHC recevant un traitement antiviral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Sujets plus âgés

Les données sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients ayant un PTI âgés de 65 ans et plus sont limitées et aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant un PTI âgés de plus de 85 ans. 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 peut être exclue chez certains sujets plus âgés (voir rubrique 5.2). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique (PTI) », est une maladie auto-immune conduisant à une destruction périphérique des plaquettes et à un défaut de production médullaire d'origine immunologique. Le PTI est défini par la présence d'une thrombopénie et se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies) qui ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à $30 \times 10^9/L$. 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.

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

- le PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ;
- le PTI persistant qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie ;
- le PTI chronique ayant plus de 12 mois d'évolution où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible. Les formes chroniques concernent majoritairement les adultes chez lesquels l'évolution vers un PTI chronique est observée dans 70% des cas.

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

L'objectif principal du traitement du PTI est d'obtenir un taux de plaquettes qui prévienne les saignements majeurs plutôt que de ramener le taux de plaquettes à la normale (HAS, PNDS 2009).

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, l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à $50 \times 10^9/l$. La splénectomie est le traitement de référence malgré les risques opératoires (environ 60% de réponse à long terme). Les contre-indications à la splénectomie sont rares (environ 20% des cas), pouvant être liées à l'existence de co-morbidités ou 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 ou immunoglobulines anti-D). Le rituximab dispose par ailleurs d'un protocole thérapeutique temporaire avant splénectomie.

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. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituent 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. Enfin, dans les rares cas où les patients ont un taux de plaquettes extrêmement faible et des syndromes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital, une chimiothérapie combinée ou une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NPLATE (romiplostim) AMGEN	oui	Identiques à celles de REVOLADE dans l'indication PTI	10/06/2009	important	« NPLATE 250 µg et 500 µg, poudre pour solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) 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. »	oui

*classe pharmaco thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

NPLATE (romiplostim), administré une fois par semaine en injection sous-cutanée, est un comparateur cliniquement pertinent de REVOLADE (eltrombopag), administré par voie orale en une prise par jour.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux USA, REVOLADE/PROMACTA (eltrombopag) a notamment une AMM dans le traitement de la thrombocytopénie chez des patients présentant un purpura thrombocytopénique immunologique (idiopathique) chronique qui répondent de manière insuffisante aux corticostéroïdes, immunoglobulines ou splénectomie.

Parmi les restrictions d'utilisation : REVOLADE/PROMACTA doit être utilisé seulement chez des patients présentant un PTI dont le degré de thrombocytopénie et l'état de santé augmentent le risque de saignements.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	2010	
Danemark	2010	
Espagne	2010	
Finlande	2010	
Irlande	2010	
Pays-Bas	2010	
Slovaquie	2010	
Slovénie	2010	
Suisse	2010	
Grèce	2011	
Hongrie	2011	
République Tchèque	2011	
Suède	2011	
Bulgarie	2012	
Portugal	2013	
Royaume-Uni	2013	
Belgique	2010	Remboursement hospitalier
Italie	2011	
Brésil	2012	Remboursement individuel au cas par cas
Roumanie	2012	
Canada	2010	Remboursement dans 4 provinces représentant 60% de la population (ON, SK, QC et AB)
Norvège		
Estonie	NS	Remboursement individuel au cas par cas
Lettonie		
Lituanie		
Pologne		Evaluation en cours

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	30 juin 2010 (inscription)
SMR	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité Revolade.</p> <p>L'impact du traitement sur la qualité de vie n'est pas documenté.</p> <p>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).</p> <p>Ainsi, la spécialité Revolade ne devrait être en mesure d'apporter qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Il existe une alternative thérapeutique (NPLATE)</p> <p>Le service médical rendu par cette spécialité est important.</p>
ASMR	« 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. »
Recommandations de la Commission	« 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. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par le laboratoire comporte :

- un rappel des résultats issus des études déjà évaluées par la Commission en 2010
- des résultats intermédiaires de l'étude non comparative, long terme EXTEND (évaluée par la Commission en 2010)
- des résultats issus de l'étude prospective, longitudinale (TRA112940 ou Brynes EHA 2013) évaluant les effets de REVOLADE sur la moelle osseuse à l'initiation du traitement, à 12 et 24 mois. Dans la mesure où seuls des résultats intermédiaires sont disponibles, ils ne seront pas présentés dans ce document (rapport final prévu en septembre 2015).
- des données de dispensation et de vente
- des analyses de comparaison indirecte versus romiplostim (NPLATE) commentée dans la rubrique 9.1.3 « Autres données ».

Les données disponibles concernant les enfants ayant un PTI ne seront pas présentées dans ce document dans la mesure où l'indication actuellement validée par l'AMM est limitée aux adultes.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données d'efficacité (avis d'inscription)

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

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

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

Dans l'étude RAISE (n=197) visant à évaluer le profil de réponse pendant 6 mois de traitement, la dose initiale de 50 mg était adaptée en fonction de la réponse au traitement et le nombre de plaquettes a été mesuré toutes les semaines pendant 6 semaines puis une fois par mois. Le pourcentage de répondeurs, définis par les patients ayant un nombre de plaquettes entre $50 \times 10^9/L$ et $400 \times 10^9/L$, a été compris au cours des 6 mois de traitement entre 37 et 56% avec REVOLADE et entre 7 et 19% avec le placebo. Après 6 mois de traitement, le pourcentage de répondeurs a été de 52% (68/135) dans le groupe REVOLADE et de 17% (10/62) dans le groupe placebo. A l'inclusion, plus de 20% des patients avaient rapporté avoir eu des saignements cliniquement pertinents (grade OMS 2-4). Au cours de l'étude, des saignements de même sévérité (critère secondaire) ont été rapportés chez 33% (44/135) des patients traités par REVOLADE et chez 53% (32/62) des patients du groupe placebo ($p=0,02$).

9.1.2 Actualisation des données d'efficacité

Aucune nouvelle étude comparative évaluant l'efficacité de REVOLADE n'a été fournie par le laboratoire dans le cadre de l'indication PTI chez les adultes.

9.1.3 Autres données

Des données comparatives versus l'autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, NPLATE (romiplostim), dont l'AMM a été octroyée 1 an avant celle de REVOLADE (eltrombopag) ne sont pas disponibles.

Dans son dossier, le laboratoire a présenté des analyses exploratoires de comparaisons indirectes :

- fournies par GSK au NICE - National Institute for health and Clinical Excellence (méthode de Bucher avec méta-analyse selon la méthode de Mantel Haenszel à effets fixes)¹,
- obtenues par le groupe ERG (evidence review group) mandaté par le NICE (méthode bayésienne),
- publiées par Cooper^{2, 3}.

Trois études randomisées versus placebo, en double-aveugle (après 6 mois de traitement) ont été prises en compte afin de réaliser ces comparaisons indirectes :

- NPLATE : études pivots 105 (63 patients splénectomisés) et 212 (62 non splénectomisés) ;
- REVOLADE : étude pivot de phase III (RAISE) ayant inclus 197 patients dont 36% splénectomisés.

En fonction des 5 méthodes utilisées (comparaison indirecte selon la méthode de Bucher avec soit une agrégation simple des données, soit une méta-analyse selon la méthode de Mantel haenszel à effets fixes, soit une régression logistique à effets fixes ou aléatoires ; méthode bayésienne), des données prises en compte pour REVOLADE (actualisées ou non) et des critères de jugement ayant des définitions et des évaluation variables selon les études, l'odds ratio (OR) de REVOLADE par rapport à NPLATE a été compris entre :

- pour la réponse globale (durable ou transitoire) : OR=0,11 IC_{95%} [0,02 ; 0,66] avec la méthode Bayésienne et OR=0,22 IC_{95%} [0,05 ; 1,02] (une analyse sur 5 NS) ;
- pour la réponse durable : OR=0,13 IC_{95%} [0,01 ; 2,09] IC_{95%} [0,01 ; 1,88] et OR=0,36 IC_{95%} [0,03 ; 3,79] (résultats NS quelle que soit l'analyse) ;
- pour les saignements considérés comme cliniquement significatifs (critère de tolérance dans les études) : OR=0,53 IC_{95%} [0,01 ; 15,3] et OR=0,60 IC_{95%} [0,08 ; 4,29] ; pour les saignements modérés ou cliniquement significatifs OR=1,63 IC_{95%} [0,46 ; 5,80] et OR=1,76 IC_{95%} [0,10 ; 34,0] (résultats NS quelle que soit l'analyse).

Au plan général, la méta-analyse proposée dans ce dossier est recevable. En effet, les méthodes utilisées excluent toute comparaison naïve et sont donc adaptées à la réalisation de comparaisons indirectes.

Le point plus important est la mise en perspective nécessaire de la significativité statistique du résultat global avec sa pertinence clinique. L'amplitude du bénéfice est-elle cliniquement pertinente ?

De plus, un des critères de jugement considérés (réponse plaquettaire globale/durable) est de nature intermédiaire, non clinique. Concernant l'incidence des saignements, critère plus pertinent ou intéressant pour la pratique, les résultats sont discordants (en faveur de REVOLADE ou NPLATE en fonction de la sévérité des saignements retenue pour ce critère).

La lecture de l'article de Cooper² ne permet pas de savoir si les résultats des deux études évaluant NPLATE sont homogènes.

Même si plusieurs techniques statistiques donnent des résultats globalement comparables, le point à discuter serait ici surtout l'inter-changeabilité des études. L'existence d'une disparité entre les études n'a en effet pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit

¹ Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (review of technology appraisal 205), NICE, July 2013

² Cooper K., Fitzgerald P.. Romiplostim and Eltrombopag for Immune Thrombocytopenia: Methods for Indirect Comparison. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2012;28: 249-258

³ Cooper K., Matcham J., Helme K., Akehurst R., Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2014;0: 1-2

totallement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements. Ainsi, il aurait été souhaitable, pour chaque traitement, de rechercher les variables susceptibles d'interagir quantitativement ou qualitativement avec l'effet thérapeutique et ensuite d'effectuer les analyses de sensibilité ou les analyses ajustées correspondantes.

Pour les résultats « non significatifs » (comparaisons indirectes qui ne montrent pas de différence significative), c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées.

Au total, compte tenu des réserves méthodologiques, concernant notamment l'homogénéité et l'inter-changeabilité des études (existence de facteurs d'interaction), de la discordance des résultats sur les saignements, la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE sur la base des analyses issues de ces comparaisons indirectes ne peut être retenue.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données de tolérance (avis d'inscription)

▪ Etudes TRA 100773 A et TRA 100773 B

Les céphalées ont été l'événement indésirable le plus fréquent dans tous les groupes de traitement.

▪ Etude RAISE (TRA 102537)

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 ≥ 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.

▪ 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.

▪ Etude EXTEND (TRA 105325)

Il s'agit d'une étude d'extension en ouvert ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de REVOLADE.

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

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

- stade 1 : instauration du traitement, destiné à déterminer la dose permettant d'obtenir un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. En cas de traitements concomitants, le nombre cible était $\geq 100 \times 10^9/L$, considéré comme suffisant pour autoriser une diminution des traitements concomitants.

- stade 2 : destiné à diminuer ou supprimer les traitements concomitants tout en maintenant le nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$.
- stade 3 : ajustement de la dose de REVOLADE afin de déterminer la dose minimale permettant de maintenir le nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, associée ou non à des traitements concomitants du PTI à dose minimale.
- stade 4 : étude de la tolérance et de l'efficacité de REVOLADE à long terme et à la dose minimale permettant, en association si nécessaire avec des traitements concomitants, de maintenir le nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$.

Traitement étudié :

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

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

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

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 de REVOLADE 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 de REVOLADE. Leurs caractéristiques à l'inclusion figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	REVOLADE 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).

Les événements indésirables survenus pendant l'étude sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : 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.

▪ **Décès au cours du développement de REVOLADE**

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

▪ **Principaux risques d'effets indésirables** (cf RCP et EPAR⁴)

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 plaquettaires reviennent aux valeurs initiales dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement
- Formation de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse : des données limitées suggèrent que l'administration d'eltrombopag peut être associée avec la formation de réticuline dans la moelle osseuse. Cependant l'existence de conséquences cliniques à long terme n'en est pas établie.
- Risque de maladies hématologiques malignes :
il existe un risque théorique de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes avec les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine
- Cataracte : la pertinence clinique de ce risque, identifié chez l'animal, n'est pas connue.

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.

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

9.2.2.1 Issues d'une étude non comparative long terme EXTEND

Le laboratoire a présenté des données actualisées de cette étude dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de REVOLADE (données de suivi jusqu'à 6,4 ans avec une durée médiane de traitement 122 semaines).

La méthodologie de cette étude est décrite dans le paragraphe 9.2.1.

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

⁴ <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revolade/H-1110-en6.pdf>

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

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

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

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

La fréquence des événements indésirables a été de 92% et 31% des patients ont eu des événements indésirables graves. Des événements indésirables ayant conduit à une sortie de l'étude ont été rapportés chez 44 (15%) des patients, les plus fréquents ont été : augmentation des ALAT (7), augmentation de la bilirubine (5), cataracte (4) et thrombose veineuse profonde (4).

Des événements indésirables liés à des anomalies de la moelle osseuse ont été rapportés chez 5 patients. Un total de 374 biopsies de moelle de patients ayant reçu REVOLADE dans EXTEND revues centralement et/ou localement, étaient disponibles pour 177 patients. Les biopsies considérées sous traitement sont celles qui ont été réalisées jusqu'à 7 jours après la dernière dose de REVOLADE dans EXTEND. Parmi elles, 339 provenant de 166 patients ont été évaluées selon l'échelle "EU consensus scale". Les données de l'étude EXTEND qui a porté sur 166 patients a montré une évolution des scores de fibrose avec notamment un score MF1 à 12 mois de traitement chez 29% des patients et un score MF2 chez 7%, 1 cas en MF3 à 24 mois et qui a évolué vers stade MF2 à 36 mois, sans toutefois de signes cliniques caractéristiques de myélofibrose. Avec un recul plus important à 5 ans, l'effectif évalué est restreint à 13 patients et ne permet pas de tirer de conclusion sur cet événement.

Les effets potentiels sur la moelle osseuse d'un traitement de longue durée par REVOLADE continuent d'être surveillés dans l'étude prospective longitudinale TRA112940 dont les résultats finaux sont attendus en 2015.

Vingt-six événements thromboemboliques (ETE) ont été rapportés chez 19 patients (6%), ce qui correspond à une incidence de 2,53/100 patient années, IC_{95%} [1,52-3,95]. Les ETE observés ont été : thromboses veineuses profondes (11), accidents vasculaires cérébraux ischémiques (7), infarctus du myocarde (5) et embolies pulmonaires (3). Aucun lien n'a été établi entre la survenue de l'ETE et une élévation du taux de plaquettes étant donné que seulement 3 patients sur 19 ont présenté leur ETE en même temps ou juste après avoir atteint leur taux de plaquettes maximal.

Résultats des critères secondaires (efficacité) :

Avec une durée médiane de traitement de 122 semaines, 61% des patients ont obtenu un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours pour $\geq 50\%$ des évaluations durant le traitement.

Lors de l'inclusion, 101 patients parmi les 302 inclus recevaient un traitement du PTI (33%) et 40 parmi les 101 (40%) ont diminué ou arrêté ce traitement sans recevoir de traitement de secours.

Concernant le maintien de la réponse plaquettaire, on notera qu'à 40 semaines, l'effectif est restreint à moins du tiers des patients inclus. Et qu'à 2 ans, date retenue pour qualifier les patients ayant terminé le traitement, ce pourcentage est de 17% (52 patients des 302).

A 2 ans, l'évaluation de l'incidence du saignement a concerné moins de 20% de l'effectif de l'étude (58 des 302 soit 19,2%).

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

9.2.2.2 Issues du RCP, des PSUR et du PGR

La rubrique 4.4 du RCP « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » a été modifiée notamment afin de :

- renforcer la mise en garde relative au risque de progression du syndrome myélodysplasique (SMD) suite à un traitement avec un agoniste du TPO-R suite à la demande du CHMP (variation du 27/06/2012). Il est ainsi mentionné que :

« Dans les études cliniques réalisées avec un agoniste du TPO-R chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés.

Le diagnostic du PTI chez les patients adultes et les patients âgés doit être confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies d'une thrombopénie ; en particulier, tout diagnostic de SMD doit être exclu.

La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes systémiques, ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag n'ont pas été établies dans le cadre d'une utilisation dans d'autres situations de thrombopénie, incluant les thrombopénies induites par la chimiothérapie et les SMD. Eltrombopag ne doit pas être utilisé en dehors des études cliniques dans le traitement des thrombopénies dues aux SMD ou à toute autre cause de thrombopénie autres que les indications autorisées.»

- ajouter la fréquence de survenue de cataractes :

L'étude observationnelle LENS avait pour objectif d'évaluer la tolérance de REVOLADE à long terme (jusqu'à environ 2,5 ans) en termes de modifications du cristallin. En décembre 2010, le recrutement dans cette étude a été arrêté au vu de sa faible contribution dans la compréhension de l'association potentielle entre REVOLADE et la formation de cataracte. De plus, les autres études alors en cours dans les différentes indications de REVOLADE fourniraient des données plus robustes. Sur la base des données des essais cliniques ENABLE dans le traitement des thrombopénies associées à une hépatite virale C, le risque de cataractes a été qualifié comme un risque identifié important (au lieu de potentiel important lors de l'obtention de l'AMM). Ceci a fait l'objet d'une modification du paragraphe 4.4 du RCP avec l'ajout des taux de survenue de cataractes dans les études ENABLE : « Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement par interféron (n = 1439), la progression de cataracte(s) pré-existante(s) au moment de l'initiation ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8% des patients du groupe eltrombopag et 5% des patients du groupe placebo. Des hémorragies rétinienne, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et eltrombopag (2% dans le groupe eltrombopag et 2% dans le groupe placebo). Les hémorragies sont survenues sur la surface de la rétine (pré-rétiniennes), sous la rétine (sous rétinienne) ou dans le tissu rétinien. Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière ophtalmique des patients. »

Dans le cadre du PGR, un suivi rapproché des risques importants est maintenu. Dans l'indication PTI, les risques identifiés importants sont les suivants :

- hépatotoxicité
- événements thromboemboliques
- réapparition de la thrombopénie après l'arrêt du traitement
- cataractes.

Parmi les risques importants potentiels : myélofibrose (augmentation de la formation de fibres de réticuline dans la moelle osseuse), hémopathies malignes.

9.2.2.3 Autres données issues de registres

United Kingdom Adult idiopathic Thrombocytopenic Purpura Registry (UK ITP)

Ce registre vise à décrire l'histoire naturelle du PTI à travers la description des caractéristiques démographiques, des taux de plaquette à l'inclusion et pendant le suivi, ainsi que l'incidence et la

prévalence des hémopathies malignes, cataractes et événements thromboemboliques indépendamment de l'exposition au REVOLADE (2002 - 2013).

Dans ce registre, 822 patients adultes ayant un PTI primaire ont été inclus. Après le diagnostic de PTI :

- le taux d'ETE a été d'environ 1 pour 100 personnes-année le taux de cataracte a été de 0,7 pour 100 personnes-année
- le taux de survenue d'hémopathies malignes (pour 10 000 personnes-année) a été plus élevé chez les patients de plus de 45 ans : 23,6 IC_{95%} [7,6 - 73,3] que chez les patients de moins de 45 ans : 9,7 [IC_{95%} 2,4 - 38,9].

En général, les patients ayant des comorbidités significatives (ETE, diabète, hypertension, insuffisance rénale) ont eu un taux plus élevé d'ETEs, de cataractes et d'hémopathies malignes pendant la période de suivi.

La portée de ces données est limitée dans la mesure où elles ont été recueillies chez des patients majoritairement non traités par REVOLADE.

PARC-ITP

Ce registre international, multicentrique a pour objectif de recueillir des données prospectives sur les enfants et adultes présentant un ITP et d'établir une base de données démographiques afin d'analyser l'histoire naturelle du PTI. Un protocole a été mis en place avec la collaboration de GSK afin de mieux appréhender les risques d'ETE relié au PTI, chez les adultes, indépendamment de la prise de REVOLADE.

Dans ce registre, 72% des données relatives aux événements thromboemboliques étaient manquantes. Face à ce constat, le laboratoire a choisi de réaliser une analyse bibliographique des études ayant évalué le risque de survenue d'un ETE dans la population de patients adulte PTI, quelle que soit la phase de la maladie (PTI aigu ou chronique).

Programme de minimisation des risques aux USA (Programme Risk Evaluation Mitigation Strategy - REMS)

Au total, 1 855 patients PTI ont été inclus dans le programme REMS aux Etats-Unis entre décembre 2008 et janvier 2012 (date d'arrêt de ce programme). L'exposition cumulative de ces patients au REVOLADE a été de 1 626 patient-années. Cinquante-six des 1 855 patients inclus ont présenté un événement thromboembolique. L'incidence des événements thromboemboliques dans cette population a ainsi été estimée à 3,44 pour 100 patient-années.

L'interprétation de ces données est délicate en l'absence d'information sur les facteurs de confusion potentiels.

09.3 Données de prescription et d'utilisation en vie réelle

9.3.1 Données de prescription

Compte-tenu du caractère orphelin de la pathologie, les conditions d'utilisation de REVOLADE ne peuvent pas être documentées à partir des panels de prescription.

Dans le cadre du PGR, une étude européenne, rétrospective, observationnelle (DUS, Drug Utilisation Study) est prévue dans l'objectif de déterminer les conditions d'utilisations de REVOLADE afin d'évaluer ses pratiques d'utilisation dans le cadre de son AMM et en dehors de l'AMM (rapport final prévu en décembre 2016).

9.3.2 Données de dispensation en ville

L'analyse de la dispensation de REVOLADE à partir du panel Xpr-SO a été réalisée sur un échantillon de 132 pharmacies parmi 307 sollicitées (entre janvier 2013 et juin 2014). Selon les données transmises par le laboratoire portant sur 101 patients, 81% de ces patients traités par REVOLADE l'ont été dans le cadre de la prise en charge de leur PTI et 14% dans le cadre du traitement de l'hépatite C. Les indications hors AMM ont été : cancer (2%), syndrome myélodysplasique (2%) et VIH (1%).

L'analyse des prescripteurs a montré 82% de conformité aux conditions de prescriptions validées par l'AMM : hématologues (53%), internistes (15%), hépatologues et hépatogastroentérologues (14%). Les posologies prescrites aux patients ayant un PTI et traités par REVOLADE (n=82) ont été majoritairement comprises dans les fourchettes prévues par l'AMM (dose initiale 50 mg/j et maximale 75 mg/j) : 25 mg/j (28%), 50 mg/j (53%), 75 mg/j (17%), 100 mg/j (1%).

9.3.3 Données de vente

A titre d'information, les données de vente GERS au cours des dernières années disponibles sont présentées dans le tableau ci-après (en UCD) :

	Présentations	2011	2012	2013
Officine	REVOLADE 25MG CPR BT 14	1 442	2 926	3 976
	REVOLADE 25MG CPR BT 28	38 444	88 592	122 584
	REVOLADE 50MG CPR BT 14	2 170	2 128	2 814
	REVOLADE 50MG CPR BT 28	43 512	87 808	131 964
	Total Officine	85 568	181 454	261 338
Hôpital	REVOLADE 25MG CPR	2 030	4 746	6 986
	REVOLADE 50MG CPR	2 366	4 718	5 670
	Total Hôpital	4 396	9 464	12 656
	Total	89 964	190 918	273 994

09.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité issues de 3 études randomisées, en double aveugle réalisées chez des patients ayant un PTI chronique, non répondeurs ou en rechute après au moins un traitement médical du PTI, splénectomisés ou non, ont démontré l'efficacité de REVOLADE (administré per os) versus placebo en termes de réponse plaquettaire. En particulier, dans l'étude RAISE (n=197), à la dose initiale de 50 mg adaptée en fonction de la réponse au traitement, le pourcentage de répondeurs, définis par les patients ayant un nombre de plaquettes entre $50 \times 10^9/L$ et $400 \times 10^9/L$, a été compris, au cours des 6 mois de traitement, entre 37 et 56% avec REVOLADE et entre 7 et 19% avec le placebo. L'interruption du traitement conduit probablement à la réapparition d'une thrombopénie.

Les nouvelles données présentées sont fondées principalement sur des données observationnelles. On ne dispose donc pas de nouvelles données robustes permettant de conclure sur l'effet de REVOLADE, notamment en termes de réduction des saignements ou des besoins en immunoglobulines, au-delà de 6 mois de traitement.

Les données actualisées de tolérance apportent des informations à plus long terme mais elles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive, en particulier concernant le risque de progression vers la fibrose de la moelle osseuse. Les résultats finaux issus de l'étude prospective, longitudinale (TRA112940 ou Brynes EHA 2013) pour évaluer les effets de REVOLADE sur la moelle osseuse à l'instauration du traitement, à 12 et 24 mois sont attendus. Dans le cadre du PGR, les risques identifiés et potentiels continuent à être évalués. L'usage hors-AMM demeure une préoccupation et une étude, pour évaluer les pratiques d'utilisation de REVOLADE dans le cadre de l'AMM et hors AMM, a été demandée dans le PGR (rapport prévu en décembre 2016).

Enfin, des analyses de comparaisons indirectes à partir des données d'efficacité en termes de réponse plaquettaire ont été présentées par le laboratoire. Compte tenu des limites (cf paragraphe 9.1.3 Autres données), les résultats issus de ces comparaisons indirectes ne permettent pas d'affirmer la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE.

09.5 Programme d'études

Etudes en cours et à venir dans le PTI adulte chronique

Etude	Objectifs	Critère(s) d'évaluation principal	Date de fin d'étude
TRA105325 étude EXTEND Phase III Etude d'extension en ouvert, multicentrique, monobras	Evaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de l'eltrombopag chez des patients adultes présentant un PTI chronique (et ayant préalablement été inclus dans un essai clinique)	Analyse descriptive de la tolérance et de la sécurité d'emploi incluant les paramètres biologiques, examens oculaires et la fréquence des événements indésirables	Septembre 2015 (primary analysis)
TRA112940 étude BONE MARROW* Phase IV Etude longitudinale sur 2 ans des effets de l'eltrombopag sur les fibres de la moelle osseuse chez des patients adultes atteints d'un PTI chronique précédemment traités	Evaluer les taux de fibres de la moelle osseuse (réticuline et / ou collagène) au screening et les variations après 1 an et 2 ans de traitement avec eltrombopag chez des patients adultes atteints d'un PTI chronique	Pourcentage de patient avec ou sans fibres de la moelle osseuse à la baseline et variation par rapport à l'inclusion après 1 et 2 ans de traitement avec eltrombopag.	Avril 2015
Etude 200170 Phase IV Etude d'extension, en ouvert, multicentrique, monobras	Permettre la continuité du traitement avec eltrombopag pour les patients ayant participé à une étude menée par GSK avec eltrombopag et recueillir des données de tolérance à long terme	Collecte de données de tolérance à long terme.	2020
SATURNE Etude observationnelle transversale et prospective (de type observatoire - cohorte) menée en France	Décrire le profil des patients adultes atteints de PTI chronique traités par agonistes TPO-R ainsi que l'évolution clinique de leur maladie durant 2 ans	Le profil des patients sera décrit à partir des variables recueillies à l'inclusion (données socio-démographique, histoire de la maladie ...). L'évolution de la maladie sera évaluée et décrite à partir de différents paramètres comme la numération plaquettaire, la réponse au traitement. La réponse au traitement sera définie comme la qualité de la réponse ainsi que le délai et la durée de la réponse.	Résultats sur les données d'inclusion : Avril 2015 Résultats finaux (suivi à 2 ans) : Q1 – Q2 2016
DUS* Drug Utilization Study	Déterminer les conditions d'utilisation	Les conditions d'utilisation d'eltrombopag seront décrites à partir des variables recueillies dans le dossier source des	Décembre 2016

Etude européenne, rétrospective, observationnelle	d'eltrombopag afin d'évaluer ses pratiques d'utilisation dans le cadre de son AMM et hors AMM	patients eltrombopag et notamment : caractéristiques socio-démographiques des patients, histoire de la maladie, comorbidités, utilisation d'eltrombopag (PTI, HVC, autres, dosage, fréquence ...), taux de plaquette.	
---	---	---	--

* : études demandées dans le cadre du PGR

Etudes en cours et à venir dans diverses indications

Etude	Type d'étude	Population et Objectifs	Dates de fin d'étude
TRC114968 étude ASPIRE A Study of EltromboPag In Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia	Etude de phase II, multicentrique, un bras en ouvert et deux bras randomisés, versus placebo, en double aveugle	Etude en 3 parties de l'eltrombopag chez des patients présentant une thrombocytopénie et atteint d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aigüe myéloïde.	décembre 2016
TRC112121 étude SUPPORT A Study of eltromboPag in myelodysplastic Syndromes Receiving azacitidine	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle	Evaluer l'effet de l'eltrombopag versus placebo associé à l'azacitidine dans le traitement des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou haut risque selon la classification IPSS.	Décembre 2017 (FSFV : mai 2014)
PASS (Post Authorization Safety Study) Etude européenne observationnelle prospective	Evaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité en vie réelle d'eltrombopag chez les	Etude de sécurité d'emploi chez des patients adulte ayant une infection chronique par le VHC dont 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.	juin 2019
Etude ELT112523	Etude de phase II, en ouvert, non-randomisée, monobras et monocentrique. Menée par le NIH*	Etude de l'effet de l'eltrombopag dans le traitement des patients atteints d'aplasie médullaire sévère (SAA) préalablement traités par ATG/CsA	Data cut-off : Juin 2013
Etude ELT116643	Etude de phase I/II, en ouvert, non randomisée, monobras et monocentrique. Menée par le NIH*	Etude de l'effet de l'eltrombopag dans le traitement des patients atteints d'aplasie médullaire sévère (SAA) (patients âgés de 2 ans et plus, n'ayant pas été préalablement traités pour leur maladie).	Data cut-off : Nov 2013

*NIH : National Institute of Health

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Depuis le dernier avis de la Commission de la transparence en date du 30 juin 2010, la définition du PTI chronique a été modifiée. L'évolution chronique du PTI est maintenant définie par une durée d'évolution supérieure à 12 mois et non plus 6 mois, selon les recommandations actuelles. Un traitement est rarement indiqué chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ en absence de saignement, traumatismes, chirurgie ou de facteurs de risque (ex : anticoagulants).

Les recommandations disponibles⁵ ne privilégient pas l'un des 2 agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine par rapport à l'autre.

Place du médicament dans la stratégie

Les nouvelles données disponibles (principalement fondées sur des données observationnelles) depuis le précédent avis de la Commission ne sont pas susceptibles de remettre en cause la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Comme NPLATE, REVOLADE demeure 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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est caractérisé par une thrombopénie, associée généralement à un syndrome hémorragique, limité habituellement à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux (épistaxis, bulles hémorragiques dans la bouche, méno-métrorragies). Dans de rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas ($10 \times 10^9/l$), des saignements viscéraux peuvent survenir. Le PTI affecte de façon importante la qualité de vie des patients, pour lesquels un risque de saignement est toujours présent, ce qui les contraint à limiter leurs activités.

► REVOLADE, qui augmente le nombre de plaquettes mais avec une réapparition possible de la thrombopénie à l'arrêt du traitement, entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité / effets indésirables reste important.

► Intérêt de santé publique :

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection grave qui affecte notablement la qualité de vie des patients atteints mais qui constitue un poids de santé publique faible du fait de sa rareté. Le poids de la pathologie correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de REVOLADE (adulte splénectomisé ayant un PTI chronique réfractaire ou adulte non splénectomisé en présence d'une contre-indication chirurgicale) ne peut donc qu'être faible.

L'amélioration de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique 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).

Compte tenu :

- du peu de nouvelles données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de REVOLADE, notamment sur l'incidence des hémorragies et à plus long terme,

⁵ Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86

- de l'absence de données de comparaison directe et des données de comparaisons indirectes versus REVOLADE qui ne peuvent être considérés comme suffisantes, les nouvelles données observationnelles ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer l'impact faible en termes de morbidité et de qualité de vie qui était attendu pour la spécialité REVOLADE.

Les nouvelles données relatives à la tolérance confirment le profil de sécurité établi de REVOLADE mais ne permettent toutefois pas de conclure de façon définitive sur le risque de fibrose. L'usage hors-AMM demeure une préoccupation qui continue à être surveillée.

La réduction des besoins en immunoglobulines dans les situations d'urgence dans la population traitée par REVOLADE, bien qu'attendue, reste toujours difficilement quantifiable en l'absence de données établies.

En conséquence, malgré le peu de nouvelles données disponibles, il peut être considéré que l'impact faible sur la santé publique pour REVOLADE dans l'indication PTI est confirmé.

- ▶ Cette spécialité demeure 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.
- ▶ Dans ces situations cliniques, il existe une alternative thérapeutique validée, NPLATE (romiplostim).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE reste important dans les indications de l'AMM concernant le PTI.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme NPLATE, REVOLADE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) 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.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM concernant le PTI.

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

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