



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

eltrombopag
REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimé pelliculé
REVOLADE 25 mg, poudre pour solution buvable

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans la thrombopénie immunologique (TI) primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

► Quel progrès ?

Au même titre que NPLATE (romiplostim), REVOLADE (eltrombopag) représente un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge de la TI primaire diagnostiquée depuis plus de 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab ou splénectomie).

REVOLADE (eltrombopag) représente un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge de la TI primaire diagnostiquée depuis 6 à 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie).

Toutefois, la pertinence clinique d'une distinction entre la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois et la TI diagnostiquée depuis 6 à 12 mois est faible.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La TI (thrombopénie immunologique) nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

En l'absence de signes cliniques ou hématologiques de sévérité de la TI et de retentissement sur la qualité de vie, l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/IgIV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés.

Selon avis d'expert, une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO (romiplostim, eltrombopag) peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré.

En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces produits, les agonistes du R-TPO pourront être envisagés dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis au moins 6 mois, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie).

La splénectomie est un traitement de dernier recours chez l'enfant.

Motif de l'examen	Modifications des conditions d'inscription. Ces modifications concernent principalement le libellé de l'indication relative au purpura thrombopénique auto-immun (PTI) : le terme « diagnostiqué depuis au moins 6 mois » se substitue au terme « chronique » qui figurait dans l'ancien libellé d'indication et le terme PTI est remplacé par le terme thrombopénie immunologique (TI) primaire.
Indication(s) concernée(s)	« Revolade est indiqué dans le traitement des patients âgés de 1 an et plus présentant une thrombopénie immunologique (TI) primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). »
SMR	Le service médical rendu par REVOLADE (eltrombopag) reste important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte tenu : - du manque de données d'efficacité et de tolérance à long terme du produit dont l'effet est essentiellement suspensif, - de l'absence de données comparatives versus les autres traitements utilisés en deuxième ligne, - de l'absence de démonstration d'efficacité chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux de première ligne et en échec des traitements de deuxième ligne, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie). REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis 6 à 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie). Toutefois, la pertinence clinique d'une distinction entre la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois et la TI diagnostiquée depuis 6 à 12 mois est faible.
ISP	REVOLADE (eltrombopag) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'adulte. REVOLADE (eltrombopag) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'enfant âgé de un an et plus.
Place dans la stratégie thérapeutique	La TI (thrombopénie immunologique) nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant. La place des agonistes du R-TPO (romiplostim, eltrombopag) dans la prise en charge des TI persistantes (diagnostiquées depuis 3 à 12 mois) et chroniques (diagnostiquées depuis plus de 12 mois) reste à préciser. En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit rester personnalisé et discuté au cas par cas. Compte-tenu du manque de données d'efficacité comparatives par rapport aux traitements de deuxième ligne de la TI de l'adulte et de l'enfant, et des incertitudes sur la tolérance à long terme de ces médicaments, la durée de ces traitements devrait rester limitée. En l'absence de signes cliniques ou hématologiques de sévérité de la TI et de retentissement sur la qualité de vie, l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/IgIV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés. Selon avis d'expert, une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré. En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à

	long terme de ces produits, les agonistes du R-TPO pourront être envisagés dans la prise en charge de la TI primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab ou splénectomie). La splénectomie est un traitement de dernier recours chez l'enfant.
Population cible	Cette modification de libellé d'AMM n'est pas susceptible de modifier de manière tangible la population cible des spécialités REVOLADE (eltrombopag).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une modification du libellé de l'indication relative au purpura thrombopénique immunologique (PTI) des spécialités REVOLADE (eltrobompag), octroyée le 6 février 2019. Dans le nouveau libellé d'indication, le terme « diagnostiqué depuis au moins 6 mois » se substitue au terme « chronique » qui figurait dans l'ancien libellé d'indication et le terme PTI est remplacé par le terme thrombopénie immunologique (TI) primaire.

La terminologie publiée en 2009¹ distingue trois stades de la maladie : PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ; PTI persistant, diagnostiqué depuis 3 à 12 mois ; PTI chronique, diagnostiqué depuis plus de 12 mois.

Les spécialités REVOLADE 25 mg et 50 mg, comprimés pelliculés sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication PTI depuis le 17/12/2010 ; les spécialités REVOLADE 75 mg, comprimé pelliculé et REVOLADE 25 mg, poudre pour suspension buvable sont inscrites sur les deux listes dans cette indication depuis le 09/10/2018.

La spécialité REVOLADE 25 mg, poudre pour suspension buvable, formulation adaptée à l'enfant, (AMM du 04/04/2016, avis d'inscription CT du 14/12/2016) n'est, à ce jour, toujours pas commercialisée.

Les évaluations précédentes de la CT concernant REVOLADE dans les thrombopénies idiopathiques sont rappelées dans le paragraphe 05 de l'avis.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications apportées au RCP des spécialités REVOLADE 25 mg, 50 mg et 75 mg, comprimés pelliculés et REVOLADE 25 mg, poudre pour suspension buvable, en date du 06/02/2019 concernent principalement le libellé de l'indication de la spécialité dans le PTI (cf. tableau en annexe).

03 BESOIN MEDICAL

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) anciennement appelé purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), nommé thrombopénie immunologique dans la nouvelle terminologie est une maladie auto-immune définie par la présence d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) en partie liée à la présence d'auto-anticorps anti-plaquettes qui entraînent une destruction accrue des plaquettes par le système réticulo-endothélial, en particulier splénique, et un défaut de production médullaire d'origine immunologique.

Le PTI est asymptomatique dans un tiers des cas. Il se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux avec purpura qui ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. Dans de rares cas et lorsque le nombre de plaquettes est très bas (<10 G/L), des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébro-méningée) peuvent survenir.

Parmi les données de 7 890 patients extraites du SNIIR-AM (*Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie*) de janvier 2009 à décembre 2011², ayant une affection de longue durée et/ou au moins un séjour à l'hôpital codés ICD-10 code D69.3, 3 771 cas incidents de PTI

¹ Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113:2386-2393.

² Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-15.

ayant nécessité des soins au cours de la période ont été identifiés ; 2 885 patients (76.5%) étaient des adultes. L'incidence a été de 2,92/100 000 personnes-années [IC 95% : 2,83-3,01] avec des variations selon l'âge, la saison et la région. L'incidence a été de 2,83/100 000 personnes-années chez les moins de 18 ans [IC 95% : 2,63-3,00] et de 2,94/100 000 personnes-années chez les adultes [IC 95% : 2,84-3,05] avec un pic observé chez les enfants âgés de 1 à 5 ans et chez les adultes âgés de plus de 60 ans (9/100 000 personnes-années [IC 95% : 8,21-9,95] chez l'homme âgé de plus de > 75 ans). La persistance ou la chronicité sont apparues chez 36% des enfants et 67% des adultes.³ Le PTI était secondaire chez 18% des adultes ; la malignité en était la cause principale (10,9%) dont les syndromes myélodysplasiques (2.3%). L'hémorragie sévère gastro-intestinale ou du système nerveux central lors de la survenue du PTI était rare (<1%).

Le PTI touche toutes les tranches d'âge mais il existe des spécificités chez l'enfant et chez le sujet âgé tant pour l'abord diagnostique que pour la prise en charge thérapeutique.

Chez l'adulte, l'évolution vers un PTI chronique est fréquente et la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible. Chez l'enfant, le PTI est le plus souvent spontanément résolutif dans les 6 mois d'évolution.

En cas de syndrome hémorragique, le traitement du PTI vise à augmenter rapidement le taux de plaquettes et repose sur l'administration de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) dont les indications respectives sont essentiellement conditionnées par le niveau du score hémorragique (Khellaf et al, 2005⁴ chez l'adulte, Buchanan et al, 2003⁵ chez l'enfant) et la numération plaquettaire.

Dans les situations d'urgence vitale (saignement au niveau du système nerveux central, du tube digestif et/ou des voies génito-urinaires avec retentissement hémodynamique ou déglobulisation significative dans les deux dernières situations, préparation à un geste chirurgical urgent), la prise en charge initiale comprend les transfusions de plaquettes associées aux corticoïdes et aux IgIV. D'autres traitements sont à discuter au cas par cas : alcaloïdes de la pervenche (en particulier la vinblastine), facteur II activé, agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (R-TPO), rituximab, voire splénectomie.

Le nombre de plaquettes inférieur à 20 G/L ou 30 G/L est fréquemment utilisé comme critère décisionnel d'instauration de traitement. Mais plusieurs autres facteurs liés au risque hémorragique doivent être pris en compte pour décider de l'indication d'un traitement : le stade et l'évolution du PTI, les antécédents de saignement, les effets indésirables des traitements, les conséquences du traitement sur la qualité de vie, l'âge et les comorbidités du patient, les prises médicamenteuses concomitantes (en particulier anticoagulants, agents antiplaquettaires), l'existence d'activités à risque traumatique, l'accès aux soins spécialisés. Les préférences du patient doivent également être prises en compte.

Chez les patients asymptomatiques ou n'ayant que des saignements cutanéomuqueux légers, la décision de traiter doit être guidée par le risque de futurs épisodes hémorragiques. En cas de thrombopénie modérée (> 30 G/L) et asymptomatique, les patients n'ont habituellement pas besoin d'être traités. Une stratégie d'abstention/surveillance peut être proposée. Ce seuil peut être abaissé notamment chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques, en particulier si le patient est connu comme étant répondeur aux traitements de première ligne.

Les corticostéroïdes sont généralement efficaces mais, bien que 60 à 80% des patients aient une réponse initiale à ce traitement, seuls 30 à 50% des adultes auraient une réponse maintenue après arrêt du traitement. Or une corticothérapie prolongée est déconseillée car elle n'a pas d'influence sur l'évolution à long terme du PTI et expose à des effets indésirables graves.

³ Sur la base des séries de cas publiés entre 1954 et 1990, le pourcentage de PTI primaires persistants (> 3 mois) ou chroniques (> 12 mois) avait été estimé à 20% chez l'enfant et 70% chez l'adulte (George JN, 1996).

⁴ Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90(6):829-32.

⁵ Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141(5):683-8.

Chez l'enfant, les traitements de première ligne (corticoïdes en cures courtes ou IgIV) peuvent dans certains cas être renouvelés pendant toute la durée d'évolution du PTI ; l'éventualité d'une guérison spontanée est en effet longtemps possible, même après plusieurs années d'évolution.

Les traitements de deuxième ligne s'adressent aux patients qui ne répondent pas ou insuffisamment à l'utilisation séquentielle des corticoïdes (ou IgIV) et/ou qui présentent des baisses récurrentes du taux de plaquettes avec un recours trop fréquent à ces traitements. L'objectif des traitements de deuxième ligne est de maintenir durablement un taux de plaquettes > 30 G/L (voire > 50 G/L en cas de traitement antiagrégant ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités majorant les risques hémorragiques).

En l'absence d'essais randomisés comparant directement les options disponibles (immunomodulateurs, rituximab, agonistes du R-TPO) ou de biomarqueurs pour guider le choix du traitement, la stratégie thérapeutique repose sur les facteurs liés au risque hémorragique cités précédemment ; la qualité de vie du patient et les effets indésirables des différents traitements deviennent prépondérants pour guider le choix du traitement.

La splénectomie reste la stratégie de prise en charge la plus susceptible d'entraîner une rémission définitive de la maladie avec un taux de rémission durable de 60 à 70% chez l'adulte ; elle permet alors d'éviter la prise d'un traitement médicamenteux sur le long terme. Le risque de rechute, parfois transitoire, est évalué à 15%. Les contre-indications médicales à la splénectomie sont principalement liées à l'existence de comorbidités sévères et/ou à un âge avancé. En dehors de très rares situations d'urgence vitale avec résistance aux traitements médicamenteux, la splénectomie ne doit être proposée chez l'enfant comme chez l'adulte qu'après au moins 12 mois de suivi compte-tenu des évolutions spontanément favorables observées dans cet intervalle.

Chez l'enfant, il est recommandé de ne pratiquer l'intervention qu'après l'âge de 5 ans et l'échec de plusieurs traitements de deuxième ligne. Malgré les risques accrus d'infections graves chez l'enfant et de thromboses veineuses et/ou artérielles chez l'adulte, cette intervention chirurgicale est le traitement de référence des formes symptomatiques sévères, en particulier chez l'adulte jeune.

Dans les rares cas de PTI multiréfractaires avec persistance d'une thrombopénie nécessitant un traitement, après splénectomie suivie de l'administration de plusieurs traitements médicamenteux de deuxième ligne, les choix thérapeutiques sont limités ; il persiste un besoin non couvert dans ces situations de PTI chronique.

04 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de REVOLADE (eltrombopag) sont les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement des patients âgés d'un an et plus ayant une thrombopénie immunologique (TI) primaire persistante ou chronique et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

La stratégie thérapeutique de la TI primaire persistante (diagnostiquée depuis 3 à 12 mois) et chronique (diagnostiquée depuis plus de 12 mois) réfractaires aux traitements de première ligne (corticoïdes et IgIV) est non consensuelle eu égard au manque de données comparatives. Les traitements seront choisis au cas par cas, en fonction notamment de l'âge, de la réponse préalable aux traitements de première ligne, des antécédents et comorbidités du patient, et/ou des contre-indications à la splénectomie, traitement de dernier recours chez l'enfant.

04.1 Médicaments

Médicaments disposant d'une AMM et pris en charge dans la TI :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR	ASMR Libellé
NPLATE 125 µg, 250 µg et 500 µg, solutions injectables (romiplostim) <i>Amgen</i>	Chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) idiopathique, chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). 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)	Important 10/06/2009 et Réévaluation 31/03/2010 Important chez l'adulte (22/02/2017) Evaluation en cours chez l'enfant	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. ASMR IV dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.
IMUREL comprimé (et génériques), solution injectable (azathioprine) <i>H.A.C. Pharma</i>	Maladies dysimmunitaires dont le purpura thrombopénique idiopathique	Important RI 01/02/2006	-

Le rituximab 50 mg et 100 mg (MABTHERA et biosimilaires TRUXIMA, RIXATHON), solutions pour perfusion (anticorps monoclonal anti CD20) dispose depuis le 4 mars 2019 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans « le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) »⁶ et fait l'objet d'un avis favorable de prise en charge à titre dérogatoire⁷. Ce médicament disposait d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008.

Réservés chez l'adulte au traitement des rares formes de TI chroniques (diagnostiqués depuis plus de 12 mois) multiréfractaires chez des patients splénectomisés, les immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine A, cyclophosphamide) sont prescrits dans les TI persistantes (diagnostiqués depuis 3 à 12 mois) ou chroniques (diagnostiqués depuis plus de 12 mois) sévères de l'enfant. Cités dans le PNDS 2017, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine A et le cyclophosphamide (en dernier recours) sont prescrits hors AMM.

⁶ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e90365eb516ff3dd2feb52173dd1e2e6.pdf

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/cteval436_reco_rtu_annexe_rituximab_cd_2019_04_10_v0.pdf

L'utilisation du danazol ou de la dapsons n'est envisagée qu'en solution d'attente avant splénectomie.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

La splénectomie peut être proposée dans la TI chronique, après 12 mois d'évolution (cf. rubrique 02 Besoin médical).

► Conclusion

Chez l'enfant, les traitements médicamenteux cités sont les comparateurs cliniquement pertinents de REVOLADE (eltrombopag). La splénectomie est un traitement de dernier recours.

Chez l'adulte, les comparateurs cliniquement pertinents de REVOLADE sont les traitements médicamenteux cités et la splénectomie.

A noter que le romiplostim (NPLATE) a le même mécanisme d'action et est indiqué chez l'enfant et l'adulte dans les mêmes situations cliniques que l'eltrombopag (REVOLADE).

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis Motif de la demande	30 juin 2010 - Inscription
Indication	« REVOLADE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important.
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
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 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.

Date de l'avis Motif de la demande	4 février 2015 - Réévaluation à la demande de la Commission
Indication	« REVOLADE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. »
SMR	SMR reste important
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. 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.

ASMR	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.
------	--

Date de l'avis Motif de la demande	22 février 2017 - Extension d'indication
Indication	« 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). » <i>Ce libellé élargit l'indication à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie et à l'enfant âgé de 1 an et plus.</i>
SMR	Chez l'adulte non splénectomisé Le service médical rendu par REVOLADE : - est important dans l'extension d'indication, c'est-à-dire chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie ; - reste important chez l'adulte splénectomisé ou non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Chez l'enfant de un an et plus Le service médical rendu par REVOLADE est important chez l'enfant âgé de 1 an et plus présentant un PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez l'adulte : Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [tels que dapsons ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation], REVOLADE, au même titre que NPLATE, pourrait être envisagé (sur avis d'experts) chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix. Cependant, des données comparatives étayant cette stratégie (traitement par REVOLADE, puis en cas d'échec splénectomie) ne sont pas disponibles. Contrairement à la chirurgie à visée curative (qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après), REVOLADE augmente la production de plaquettes, sans interférence démontrée sur la physiopathologie sous-jacente de cette maladie auto-immune. L'arrêt du traitement par REVOLADE conduit ainsi à la réapparition de la thrombocytopénie dans la majorité des cas. La durée optimale de traitement et les modalités d'arrêt en cas de réponse ne sont pas connues. Des incertitudes portant sur la tolérance à long terme existent et un suivi particulier est nécessaire. Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté. Enfin, la facilité de prescrire un médicament dans le système de soins français par rapport à la planification d'une intervention chirurgicale peut faire craindre un mésusage. Par ailleurs, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont également préconisés dans le traitement du PTI chronique en échec aux traitements habituels lorsque la maladie est réfractaire, chez les adultes non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie et chez les patients splénectomisés, en tant que traitement de recours. Chez l'enfant de un an et plus : Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et d'un traitement de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab dans le cadre d'une RTU), REVOLADE a une place restreinte compte tenu de la rareté du PTI chronique chez les enfants de un an et plus chez lesquels les rémissions spontanées sont possibles même après plusieurs années d'évolution. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées et absentes à long terme, la durée de traitement de REVOLADE ne devrait

	pas dépasser 6 voire 12 mois en pédiatrie. Comme chez l'adulte, un suivi particulier est nécessaire. De par l'activité suspensive sur la thrombopénie, une utilisation ponctuelle de REVOLADE dans des situations temporaires pourrait s'envisager (sur avis d'experts) : - en cas de PTI avec syndrome hémorragique sévère : en association aux thérapeutiques d'efficacité documentée dans ce cadre (corticoïdes, perfusions d'immunoglobulines voire transfusions plaquettaires) - en cas de PTI chronique avec thrombopénie marquée, à l'occasion d'un challenge hémorragique (intervention chirurgicale programmée) - lorsque les 3 critères suivants sont réunis : thrombopénie marquée (10G/L) réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes et immunoglobulines) et avec retentissement sévère (score hémorragique de Buchanan ≥ 3) et réfractaire/en contre-indication/en attente d'efficacité d'un traitement de deuxième ou même ligne. Une présentation galénique sous forme de poudre pour suspension buvable permettant une administration adaptée, en particulier chez l'enfant de moins de 6 ans est disponible (cf. avis séparé de demande d'inscription de complément de gamme).
ASMR	Compte tenu : - de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs, - de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de REVOLADE, - des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie), - mais considérant le besoin identifié en pratique clinique, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte en présplénectomie sans contre-indication à la chirurgie. En dépit de données d'efficacité disponibles à très court terme mais considérant le besoin médical et les spécificités de la prise en charge pédiatrique du PTI chronique et réfractaire, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'enfant âgé de un an et plus.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'occasion de cette modification de libellé d'indication, le laboratoire a déposé les études cliniques réalisées dans le PTI déjà évaluées par la Commission :

Chez l'adulte (Avis de la Commission des 30/06/2010, 04/02/2015 et 22/02/2017)

- TRA100773A⁸ : Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'eltrombopag aux doses de 30, 50 et 75 mg par jour pendant 6 semaines.
- TRA100773B⁹ : Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'eltrombopag à la dose de 50 mg par jour pendant 6 semaines.

⁸ Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2237-47.

⁹ Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009 Feb 21;373(9664):641-8.

- RAISE (TRA102537)¹⁰: Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'eltrombopag administré à la dose de 50 mg pendant 6 mois.
- REPEAT (TRA108857)¹¹: Etude de phase II, multicentrique, non randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'eltrombopag à la dose de 50 mg par jour pendant 3 cycles de 6 semaines.

Ces études ont débuté avant la mise à jour de la classification des PTI en 2009 et incluaient des patients avec un PTI dit « chronique » (critères ASH/BCSH, diagnostiqué depuis au moins 6 mois, un taux de plaquettes < 30 G/L (compris entre 20 et 50 G/L dans l'étude REPEAT), non répondeurs ou en rechute d'un précédent traitement du PTI.

L'étude EXTEND (TRA105325)¹² est une étude de suivi, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de l'eltrombopag chez les patients ayant complété les études citées.

Chez l'enfant (Avis de la Commission du 22/02/2017)

- PETIT (TRA108062)¹³ : (n=67). Etude de phase II randomisée contrôlée versus placebo (7 semaines) réalisée chez des enfants âgés d'au moins un an ayant un PTI d'une durée de plus de 6 mois, non répondeur ou en rechute d'au moins un traitement antérieur du PTI, avec un taux plaquettaire < 30 G/L.
- PETIT2 (TRA115450)¹⁴ : Etude de phase III randomisée contrôlée versus placebo (13 semaines) réalisée chez des enfants âgés d'au moins un an ayant un PTI d'une durée > 12 mois, non répondeur ou en rechute d'un précédent traitement du PTI.

Le laboratoire a également déposé :

- une analyse des données de 81 patients, ayant reçu au moins une dose du produit au 31 décembre 2018, suivis dans le cadre d'une étude de cohorte ayant inclus 551 patients issus du registre épidémiologique CARMEN¹⁵ ;
- une analyse rétrospective¹⁶ des données d'un registre espagnol incluant 190 patients atteints de PTI persistant (n=30) ou chronique (n=160).

Ces données descriptives, non comparatives, ne seront pas décrites dans l'avis.

¹⁰ Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402.

¹¹ Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY et al. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013 Feb;160(4):538-46.

¹² Wong RSM, Saleh MN, Khelif A et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536.

¹³ Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015 Aug;2(8):e315-25.

¹⁴ Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58.

¹⁵ Registre épidémiologiques CARMEN (Cytopénies Auto-immunes : Registre Midi-PyrénéEN), réalisé sous l'égide de la filière MARIH (maladies rares en immunohématologie). Il recueille prospectivement la prise en charge « en vie réelle » des TI incidentes de l'adulte en Midi-Pyrénées depuis juin 2013 (20 centres investigateurs) - INSERM, hôpital universitaire de Toulouse.

¹⁶ González-López TJ, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas JA et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol*. 2017 Oct;106(4):508-516.

06.1 Efficacité

Les informations concernant la durée précise d'évolution du PTI n'étaient pas disponibles à l'instauration du traitement dans les études réalisées chez l'adulte (TRA100773A⁸, TRA100773B⁹, RAISE¹⁰ et REPEAT¹¹) et n'ont pu être recueillies que rétrospectivement et uniquement chez les patients inclus dans l'étude EXTEND¹⁷ (n=302/495).

Parmi les données recueillies, un sous-groupe de 30 patients adultes traités par eltrombopag 30 mg (n=2), 50 mg (n=25) et 75 mg (n=3) et un sous-groupe de 11 patients ayant reçu un placebo au cours de ces études avaient été diagnostiqués depuis 6 à 12 mois avant inclusion dans l'étude.

Chez l'enfant, 8 patients traités par eltrombopag et 2 patients ayant reçu un placebo au cours de l'étude PETIT avaient un diagnostic de PTI depuis 6 à 12 mois au moment de leur inclusion dans l'étude.

La description des données d'efficacité et de tolérance du produit chez ces patients, jugée non pertinente, ne sera pas retranscrite dans l'avis.

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude contrôlée dans l'indication, notamment versus comparateur actif.

06.2 Tolérance

6.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Données issues du PGR du 6 avril 2018

Risques importants identifiés	PTI adulte, PTI pédiatrique, thrombocytopénie associée au VHC et anémie aplasique sévère - Hépatotoxicité - Événements thromboemboliques - Réapparition de la thrombopénie en post-traitement Thrombocytopénie associée au VHC - Décompensation hépatique - Événements thromboemboliques - thrombose de la veine porte
Risques importants potentiels	PTI adulte, PTI pédiatrique, thrombocytopénie associée au VHC et anémie aplasique sévère - Micoangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë - Augmentation de la formation de fibres de réticuline de la moelle osseuse - Hémopathies malignes - Toxicité tubulaire rénale - Phototoxicité - Hyperostose endostale Anémie aplasique sévère - Anomalies cytogénétiques
Informations manquantes	PTI adulte, PTI pédiatrique, thrombocytopénie associée au VHC et anémie aplasique sévère - Population asiatique - Population de race noire - Patients très âgés - Insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux Thrombocytopénie associée au VHC - Efficacité et tolérance de l'eltrombopag en association avec télaprévir/bocéprévir)

¹⁷ Du fait de la prise en compte uniquement des patients inclus dans EXTEND, un biais de sélection peut exister. Toutefois, il n'a pas été observé de divergence majeure entre les caractéristiques des patients inclus dans EXTEND et celles des patients à l'initiation des études parentes. La population restait donc homogène.

6.2.2 Données issues des PSUR

Le PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2017 au 30 septembre 2018 ne mentionne aucune nouvelle donnée pédiatrique.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹⁸

La TI (thrombopénie immunologique) primaire nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

Plusieurs médicaments de deuxième ligne peuvent être proposés chez l'enfant et chez l'adulte ; peu de ces traitements ont été évalués dans des études contrôlées randomisées.

En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit rester personnalisé et discuté au cas par cas.^{19,20,21}

Place de REVOLADE (eltrombopag) dans la stratégie thérapeutique

La place des agonistes du R-TPO (romiplostim et eltrombopag) dans la prise en charge des TI persistantes (diagnostiquées depuis 3 à 12 mois) et chroniques (diagnostiquées depuis plus de 12 mois) reste à préciser notamment à l'aide d'études comparatives. L'effet de ces médicaments n'est le plus souvent que suspensif ; leur mécanisme d'action est en effet fondé sur une augmentation de la production des plaquettes et non sur une immunomodulation ou une immunosuppression visant à faire disparaître le phénomène d'auto-immunité. Le taux de plaquettes peut s'avérer instable chez certains patients et nécessiter un traitement de secours.

L'innocuité de ces facteurs de croissance plaquettaire reste à établir en cas d'administration prolongée, d'autant que le R-TPO est largement exprimé par d'autres cellules hématopoïétiques.

Leur utilisation doit être prudente notamment chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque thromboemboliques (facteurs de risque héréditaires ou acquis, âge avancé, immobilisation prolongée, tumeur maligne, prise de contraceptifs et de traitements hormonaux de substitution, chirurgie, traumatisme, obésité, tabagisme).

Compte-tenu du manque de données d'efficacité comparatives par rapport aux traitements de deuxième ligne de la TI de l'adulte et de l'enfant, et des incertitudes sur la tolérance à long terme de ces produits, la durée de ces traitements devrait rester limitée.

En l'absence de signes cliniques ou hématologiques de sévérité de la TI et de retentissement sur la qualité de vie, l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/IgIV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés.

Selon avis d'expert, une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré.

En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces produits, les agonistes du R-TPO

¹⁸ Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Référentiel de bonne pratique, mis en ligne le 9 juin 2017.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir36/pnds_purpura_thrombopenique_immunologique.pdf

¹⁹ Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2019; 381(10):945-955.

²⁰ Neunert CE, Cooper N. Evidence based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2018) 2018(1):568-75.

²¹ Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(Suppl 5):1-30.

pourront être envisagés dans la prise en charge de la TI primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab ou splénectomie). La splénectomie est un traitement de dernier recours chez l'enfant.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

► La thrombopénie immunologique (TI) primaire est caractérisée par une thrombopénie associée généralement à un syndrome hémorragique, limité habituellement à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux. Chez l'enfant, elle est dans la majorité des cas une maladie de cause bénigne, post-infectieuse. Le passage à la chronicité (évolution de plus de 12 mois) est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte et les rémissions spontanées restent possibles après plusieurs années d'évolution. Dans de très rares cas de thrombopénie très sévère, des saignements viscéraux peuvent survenir. Cette maladie peut affecter de façon importante la qualité de vie. Le pronostic est sévère dans les formes chroniques (diagnostiquées depuis plus de 12 mois) et multiréfractaires.

► Du fait de son mode d'action suspensif (agoniste du R-TPO), REVOLADE (eltrombopag) peut être considéré comme un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important à court terme.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Un traitement par REVOLADE (eltrombopag) pourra être envisagé dans la TI diagnostiquée depuis au moins 6 mois, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie). Cependant, une utilisation ponctuelle de REVOLADE peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré (cf. rubrique 07).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la thrombopénie immunologique primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois réfractaire aux traitements de 1^{ère} ligne et en échec d'un des traitements de 2^{ème} ligne,
- de la prévalence de cette maladie chez l'adulte,
- du besoin médical non couvert dans les situations de TI chronique multiréfractaire,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié : efficacité à court terme, incertitudes sur la tolérance à long terme,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE reste important dans l'indication de l'AMM.

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

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

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du manque de données d'efficacité et de tolérance à long terme du produit dont l'effet est essentiellement suspensif,
- de l'absence de données comparatives versus les autres traitements utilisés en deuxième ligne,
- de l'absence de démonstration d'efficacité chez les patients réfractaires aux traitements médicamenteux de première ligne et en échec des traitements de deuxième ligne,

la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie).

REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la TI diagnostiquée depuis 6 à 12 mois chez des patients âgés de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseur ou splénectomie).

Toutefois, la pertinence clinique d'une distinction entre la TI diagnostiquée depuis plus de 12 mois et la TI diagnostiquée depuis 6 à 12 mois est faible.

08.3 Population cible

Cette modification de libellé d'AMM n'est pas susceptible de modifier de manière tangible la population cible des spécialités REVOLADE.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les présentations, en boîtes de 14 et 28 comprimés ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

La spécialité REVOLADE 25 mg, solution buvable, adaptée à la prescription pédiatrique, inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication PTI depuis le 9 octobre 2018 n'est, à ce jour, toujours pas commercialisée.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 20 novembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019 Autre passage : 8 janvier 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 5 février 2020
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>REVOLADE 25 mg, comprimé pelliculé</u> B/ 14 (CIP : 34009 374 585 8 0) B/ 28 (CIP : 34009 374 586 4 1) <u>REVOLADE 50 mg, comprimé pelliculé</u> B/ 14 (CIP : 34009 374 588 7 0) B/ 28 (CIP : 34009 374 589 3 1) <u>REVOLADE 75 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 276 429 1 3) <u>REVOLADE 25 mg, poudre pour suspension buvable</u> B/30 sachets (CIP : 34009 300 610 6 0)
Demandeur	Laboratoire NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/03/2010 Date des rectificatifs et teneur : - 19/09/2013 : Thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le 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 (extension d'indication faisant l'objet du présent avis) - 25/08/2015 : 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 - 28/01/2016 : PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez les adultes non splénectomisés - 04/04/2016 : PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) à partir de l'âge d'un an. PGR : pharmacovigilance, registres de patients, études de sécurité ainsi que des mesures de minimisation du risque qui ont été déclinées au plan national.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	B Sang et agents hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres antihémorragiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX05 Eltrombopag

010.1 Autres indications de l'AMM

« 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). »

« 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). »

RCP de REVOLADE datant du 04/04/2016	RCP de REVOLADE datant du 06/02/2019
4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques 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). 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). 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). 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques potentiellement d'issue fatale, chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC avec une maladie hépatique chronique avancée, définie par un taux bas d'albumine ≤ 35 g/l ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal (« MELD ») « Model for End Stage Liver Disease » ≥ 10, lorsqu'ils sont traités par eltrombopag en association avec un traitement à base d'interféron. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Le traitement par eltrombopag chez ces patients doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée et uniquement lorsque les risques de thrombopénie ou de suspension du traitement antiviral justifient une	4. DONNÉES <u>INFORMATIONS</u> CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Revolade est indiqué chez dans le patient âgé traitement des patients âgés de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, une thrombopénie immunologique (TI) primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1). 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). 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). 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques potentiellement d'issue fatale, chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC avec une maladie hépatique chronique avancée, définie par un taux bas d'albumine ≤ 35 g/l ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal « MELD » (« Model for End Stage Liver Disease ») ≥ 10, lorsqu'ils sont traités par eltrombopag en association avec un traitement à base d'interféron. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Le traitement par eltrombopag chez ces patients doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée et uniquement lorsque les risques de thrombopénie ou de suspension du traitement antiviral justifient une

intervention. Si le traitement est considéré comme étant cliniquement justifié, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire.	intervention. Si le traitement est considéré comme étant cliniquement justifié, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire.
<u>Association avec des agents antiviraux à action directe</u> La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C. <u>Risque d'hépatotoxicité</u> L'administration d'eltrombopag peut entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatique. Dans les études cliniques contrôlées dans le PTI chronique avec eltrombopag, des augmentations des taux d'alanine aminotransférases (ALAT), d'aspartate aminotransférases (ASAT) et de bilirubine sériques ont été observées (voir rubrique 4.8). Ces augmentations étaient pour la plupart de caractère modéré (Grade 1-2), réversible, et n'étaient accompagnées d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée. Au cours des 3 études contrôlées, <i>versus</i> placebo dans le PTI chronique de l'adulte, 1 patient dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe eltrombopag ont présenté une anomalie de Grade 4 des tests hépatiques. Dans deux études contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant un PTI chronique, un taux d'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (x LSN) a été rapporté chez 4,7% et 0% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés chez 34% et 38% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant eltrombopag en association avec peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN a été rapporté chez 76% et 50% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. [...] <u>Décompensation hépatique (utilisation avec interféron)</u> [...] <u>Complications thrombotiques/thrombo-emboliques</u> [...]	<u>Association avec des agents antiviraux à action directe</u> La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C. <u>Risque d'hépatotoxicité</u> L'administration d'eltrombopag peut entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatique. Dans les études cliniques contrôlées dans le PTI chronique avec eltrombopag, des augmentations des taux d'alanine aminotransférases (ALAT), d'aspartate aminotransférases (ASAT) et de bilirubine sériques ont été observées et une hépatotoxicité sévère, pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Ces augmentations étaient pour la plupart de caractère modéré (Grade 1-2), réversible, et n'étaient accompagnées d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée. Au cours des 3 études contrôlées, <i>versus</i> placebo dans le PTI chronique de l'adulte, 1 patient dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe eltrombopag ont présenté une anomalie de Grade 4 des tests hépatiques. Dans deux études contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant un PTI chronique, un taux d'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (x LSN) a été rapporté chez 4,7% et 0% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés chez 34% et 38% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant eltrombopag en association avec peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN a été rapporté chez 76% et 50% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. [...] <u>Décompensation hépatique (utilisation avec interféron)</u> [...] <u>Complications thrombotiques/thrombo-emboliques</u> [...] Aucun cas d'ETE n'a été identifié dans les études cliniques dans l'AMS réfractaire. Cependant, le risque relatif à ces événements ne peut être exclus dans cette population de patients du fait du nombre limité de patients exposés. La dose autorisée la plus élevée étant indiquée chez les patients ayant une AMS

<u>Risque de saignement après arrêt d'eltrombopag</u> [...] <u>Formation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse</u> [...] <u>Progression des syndromes myélodysplasiques (SMD) préexistants</u> Les agonistes du TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes tels que les syndromes myélodysplasiques (SMD). [...] 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. <u>Anomalies cytogénétiques et progression en SMD/LAM chez les patients atteints d'AMS</u> Des anomalies cytogénétiques peuvent survenir chez les patients atteints d'AMS. Chez ces patients, l'augmentation du risque d'anomalies cytogénétiques lors d'un traitement avec eltrombopag n'a pas été démontrée. Dans l'étude clinique de phase II chez les patients atteints d'AMS traités avec eltrombopag, l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 19% des patients [8/43 (parmi lesquels 5 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois. [...]	(150 mg/jour) et étant donnée la nature de la réaction, les ETE peuvent survenir dans cette population de patients. [...] <u>Risque de saignement après arrêt d'eltrombopag</u> [...] <u>Formation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse</u> [...] <u>Progression des syndromes myélodysplasiques (SMD) préexistants</u> En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque théorique pouvant favoriser la progression d'hémopathies malignes existantes tels que les SMD. Les agonistes du TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes tels que les syndromes myélodysplasiques (SMD). [...] L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag de Revolade n'ont pas été établies dans le cadre d'une utilisation dans d'autres situations de d'un traitement d'une thrombopénie, incluant les thrombopénies induites par la chimiothérapie et les due à un SMD. Eltrombopag Revolade 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. . <u>Anomalies cytogénétiques et progression en SMD/LAM chez les patients atteints d'AMS</u> Des anomalies cytogénétiques peuvent survenir chez les patients atteints d'AMS. Chez ces patients, l'augmentation du risque d'anomalies cytogénétiques lors d'un traitement avec eltrombopag n'a pas été démontrée. Dans l'étude clinique de phase II chez les patients atteints d'AMS réfractaire traités avec eltrombopag avec une dose de départ de 50 mg/jour (augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 19 17,1% des patients adultes [8/43 adultes [7/41 (parmi lesquels 5 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois. Dans l'étude clinique de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag à une dose de 150 mg/jour (avec des modifications relatives à l'âge ou l'origine ethnique tel qu'indiqué) (ELT116826), l'incidence des anomalies cytogénétiques a été
--	---

	observée chez 22,6% des patients adultes [7/31 (parmi lesquels 3 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Les 7 patients avaient une cytogénétique normale à l'inclusion. Six patients ont eu des anomalies cytogénétiques au 3^{ème} mois du traitement par eltrombopag et un patient a eu des anomalies cytogénétiques au 6^{ème} mois. [...] <u>Interférence avec les examens de laboratoire</u> Eltrombopag est très coloré et est donc susceptible d'interférer avec certains examens de laboratoire. Une décoloration du sérum et des interférences avec le test de la bilirubine totale et de la créatinine ont été rapportées chez les patients prenant du Revolade. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques ne sont pas cohérents, un nouvel examen utilisant une autre méthode pourra aider à déterminer la validité du résultat.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction <u>Effets d'eltrombopag sur les autres médicaments</u> <u>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</u> Des études <i>in vitro</i> ont démontré qu'eltrombopag n'est pas un substrat du transporteur polypeptide des anions organiques, OATP1B1, mais un inhibiteur de ce transporteur. Des études <i>in vitro</i> ont également démontré qu'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP à 39 sujets sains adultes a entraîné une augmentation de la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103% (intervalle de confiance [IC] 90 % : 82% - 126%), ainsi qu'une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 55% (IC 90% : 42% - 69%). Des interactions sont également attendues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, incluant l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine. En cas de co-administration avec eltrombopag, une dose réduite de statines doit être envisagée et une surveillance attentive doit être effectuée afin de détecter d'éventuels effets indésirables des statines (voir rubrique 5.2). [...] <u>Effets d'autres médicaments sur eltrombopag</u> <u>Ciclosporine</u> Des études <i>in vitro</i> ont montré que l'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée lors de la co-administration avec 200 mg et 600 mg	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction <u>Effets d'eltrombopag sur les autres médicaments</u> <u>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</u> Des études <i>in vitro</i> ont démontré qu'eltrombopag n'est pas un substrat du transporteur polypeptide des anions organiques, OATP1B1, mais un inhibiteur de ce transporteur. Des études <i>in vitro</i> ont également démontré qu'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP à 39 sujets sains adultes a entraîné une augmentation de la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103% (intervalle de confiance [IC] 90 % : 82% - 126%), ainsi qu'une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 55% (IC 90% : 42% - 69%). Des interactions sont également attendues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, incluant l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine. En cas de co-administration avec eltrombopag, une dose réduite de statines doit être envisagée et une surveillance attentive doit être effectuée afin de détecter d'éventuels effets indésirables des statines (voir rubrique 5.2). [...] <u>Effets d'autres médicaments sur eltrombopag</u> <u>Ciclosporine</u> Des études <i>in vitro</i> ont montré que l'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée lors de la co-administration avec 200 mg et 600 mg

de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) (voir rubrique 5.2). L'ajustement de la dose d'eltrombopag est permis au cours du traitement en fonction du taux plaquettaire du patient (voir rubrique 4.2). Le taux plaquettaire doit être surveillé au moins de manière hebdomadaire pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est co-administré avec la ciclosporine. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'eltrombopag en fonction du taux plaquettaire.

[...]

Interaction avec la nourriture

L'administration d'eltrombopag sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) a réduit de manière significative l'ASC_{0-∞} et la C_{max} plasmatiques d'eltrombopag. En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas riche en calcium ou pauvre en calcium [< 50 mg de calcium] n'a pas altéré, de manière cliniquement significative, l'exposition plasmatique en eltrombopag (voir rubriques 4.2 et 5.2).

[...]

de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) ~~(voir rubrique 5.2)~~. La co-administration avec 200 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} d'eltrombopag de 25% et 18%. La co-administration avec 600 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} d'eltrombopag de 39% et 24%. L'ajustement de la dose d'eltrombopag est permis au cours du traitement en fonction du taux plaquettaire du patient (voir rubrique 4.2). Le taux plaquettaire doit être surveillé au moins de manière hebdomadaire pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est co-administré avec la ciclosporine. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'eltrombopag en fonction du taux plaquettaire.

[...]

~~Interaction avec la nourriture~~

~~L'administration d'eltrombopag sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) a réduit de manière significative l'ASC_{0-∞} et la C_{max} plasmatiques d'eltrombopag. En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas riche en calcium ou pauvre en calcium [< 50 mg de calcium] n'a pas altéré, de manière cliniquement significative, l'exposition plasmatique en eltrombopag (voir rubriques 4.2 et 5.2).~~

[...]

Interaction avec la nourriture

L'administration d'eltrombopag sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) a réduit de manière significative l'ASC_{0-∞} et la C_{max} plasmatiques d'eltrombopag. En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas riche en calcium ou pauvre en calcium [< 50 mg de calcium] n'a pas altéré, de manière cliniquement significative, l'exposition plasmatique en eltrombopag (voir rubriques 4.2).

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé au cours d'un petit-déjeuner standard riche en calories et en graisses, comprenant des produits laitiers, a entraîné une diminution de l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de 59% et de la C_{max} moyenne plasmatique d'eltrombopag de 65%.

L'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium, modéré en graisses et modéré en calories a réduit de 75 % l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de l'eltrombopag et la C_{max} plasmatique moyenne de 79 %. Cette diminution de l'exposition a été atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous

	forme de poudre pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (l'ASC_{0-∞} moyenne était diminuée de 20 % et la C_{max} moyenne de 14 %). Une alimentation pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) notamment constituée de fruits, de jambon maigre, de bœuf et de jus de fruits non enrichis (pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés), de lait de soja non enrichi et de céréales non enrichies n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de la teneur en calories et en graisses (voir rubriques 4.2 et 4.5).
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Dans 4 études cliniques contrôlées et 2 études cliniques non contrôlées, 530 patients adultes ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition à eltrombopag était de 260 jours. Les effets indésirables graves les plus importants étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème périphérique. Dans 2 études cliniques contrôlées, 171 patients pédiatriques ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 171 jours. Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes avec quelques effets indésirables supplémentaires marqués ♦ dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquents dans la population pédiatrique ayant un PTI âgée de 1 an et plus (supérieur ou égal à 3% et supérieur au placebo) étaient : infection des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, toux, diarrhée, pyrexie, rhinite, douleur abdominale, douleur oropharyngée, douleur dentaire, éruption cutanée, élévation des ASAT et rhinorrhée.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Dans 4 études cliniques contrôlées et 2 études cliniques non contrôlées, 530 patients adultes ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition à eltrombopag était de 260 jours. <u>Thrombopénie immunologique chez les patients adultes et pédiatriques</u> La sécurité de Revolade a été étudiée dans des études poolées, contrôlées <i>versus</i> placebo, en double-aveugle, TRA100773A et B, TRA102537 (RAISE) et TRA113765, dans lesquelles 403 patients ont été exposés à Revolade et 179 patients au placebo, ainsi que les données des études en ouvert terminées TRA108057, TRA105325 (EXTEND) et TRA112940. Les patients ont reçu le médicament jusqu'à 8 ans (dans EXTEND). Les effets indésirables graves les plus importants étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème périphérique nausées, diarrhée et augmentation des alanine aminotransférases. Dans 2 études cliniques contrôlées, 171 patients pédiatriques ayant un PTI chronique ont été traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 171 jours. La sécurité de Revolade dans la population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans) précédemment traitée pour une TI a été démontrée dans deux études. PETIT2 (TRA115450) était une étude en 2 phases, une en double-aveugle et une en ouvert, randomisée et contrôlée <i>versus</i> placebo. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2/1 et ont reçu Revolade (n=63) ou du placebo (n=29) jusqu'à 13 semaines pendant la période randomisée de l'étude. PETIT (TRA108062) était une étude en 3 phases, échelonnées en cohortes, en ouvert, en double-aveugle, randomisée et contrôlée <i>versus</i> placebo. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 :1 et ont reçu Revolade (n=44) ou du placebo (n=21) jusqu'à 7 semaines. Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes avec

Dans 2 études cliniques contrôlées, 955 patients thrombopéniques ayant une infection par VHC étaient traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 183 jours. Les effets indésirables graves les plus importants identifiés étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, insomnie, toux, nausées, diarrhée, alopécie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème périphérique.

Dans l'aplasie médullaire sévère, la sécurité d'eltrombopag a été évaluée dans une étude, en ouvert, comportant un seul bras (N=43) dans laquelle 12 patients (28%) ont été traités pendant > 6 mois et 9 patients (21%) ont été traités pendant > 1 an. Les effets indésirables graves les plus importants étaient neutropénie fébrile et sepsis/infection. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients ont inclus : céphalées, sensations vertigineuses, insomnie, toux, dyspnée, douleur oropharyngée, rhinorrhée, nausées, diarrhée, douleur abdominale, augmentation des transaminases, ecchymose, arthralgie, spasme musculaire, douleur dans les extrémités, fatigue, neutropénie fébrile et pyrexie.

quelques effets indésirables supplémentaires marqués ♦ dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquents dans la population pédiatrique ayant ~~un~~ **PTT** une **TI** âgée de 1 an et plus (supérieur ou égal à 3% et supérieur au placebo) étaient : infection des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, toux, ~~diarrhée~~, pyrexie, ~~rhinite~~, douleur abdominale, douleur oropharyngée, douleur dentaire, ~~éruption cutanée, élévation des ASAT~~ et rhinorrhée.

Thrombopénie associée à l'hépatite C (VHC) chez les patients adultes

~~Dans 2 études cliniques contrôlées, 955 patients thrombopéniques ayant une infection par VHC étaient traités par eltrombopag. La durée moyenne d'exposition était de 183 jours.~~ ENABLE 1 (TPL103922 n=716) et ENABLE 2 (TPL108390 n=805) étaient des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, multicentriques, étudiant l'efficacité et la sécurité de Revolade chez les patients atteints d'une thrombopénie associée à une infection au VHC et qui étaient éligibles à l'initiation d'une thérapie antivirale. Dans ces études VHC, la population prise en compte pour l'évaluation de la sécurité comprenait tous les patients randomisés qui recevaient le médicament de l'étude en double-aveugle lors de la partie 2 de ENABLE 1 (traitement par Revolade n=450, traitement par placebo n=232) et ENABLE 2 (traitement par Revolade n=506, traitement par placebo n=253). Les patients étaient analysés selon le traitement reçu (population totale de sécurité dans les études en double aveugle, Revolade n=955 et placebo n=484). Les effets indésirables graves les plus importants identifiés étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, ~~insomnia~~, toux, nausées, diarrhée, **hyperbilirubinémie**, alopécie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème **périphérique**.

Aplasie médullaire sévère chez les patients adultes

Dans l'aplasie médullaire sévère, la sécurité d'eltrombopag a été évaluée dans une étude, en ouvert, comportant un seul bras (N=43) dans laquelle ~~12~~ **11** patients (~~28~~ **26**%) ont été traités pendant >6 mois et ~~9~~ **7** patients (21%) ont été traités pendant >1 an. Les effets indésirables graves les plus importants étaient neutropénie fébrile et sepsis/infection. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients ont inclus céphalées, sensations vertigineuses, ~~insomnie~~, toux, ~~dyspnée~~, douleur oropharyngée, ~~rhinorrhée~~, nausées, diarrhée, douleur abdominale, augmentation des transaminases, ~~ecchymose~~, arthralgie, ~~spasme musculaire~~, douleur dans les extrémités, ~~fatigue, neutropénie fébrile~~ et pyrexie.

<u>Description de certains effets indésirables</u> <u>Événements thrombotiques/thrombo-emboliques (ETE)</u> [...] <u>Décompensation hépatique (utilisation avec l'interféron)</u> [...] <u>Thrombopénie après arrêt du traitement</u> Dans les 3 études cliniques contrôlées dans le PTI, des diminutions transitoires des taux de plaquettes à des valeurs inférieures à celles à l'inclusion ont été observées respectivement dans 8% et 8% des groupes eltrombopag et placebo après arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). <u>Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse</u>	<u>Description de certains effets indésirables</u> <u>Événements thrombotiques/thrombo-emboliques (ETE)</u> [...] <u>Décompensation hépatique (utilisation avec l'interféron)</u> [...] <u>Hépatotoxicité</u> Dans les études cliniques contrôlées dans la TI avec eltrombopag, des augmentations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine sérique ont été observées (voir rubrique 4.4). Ces augmentations étaient pour la plupart légères à modérées (Grade 1-2), réversible, et n'étaient accompagnées d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée. Au cours des 3 études contrôlées, <i>versus</i> placebo dans la TI de l'adulte, 1 patient dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe eltrombopag ont présenté une anomalie de Grade 4 des tests hépatiques. Dans deux études contrôlées <i>versus</i> placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant une TI, un taux d'ALAT $\geq 3 \times$ LSN a été rapporté chez 4,7% et 0% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN ont été rapportés chez 34% et 38% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant eltrombopag en association avec peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN a été rapporté chez 76% et 50% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. Dans une étude de phase II, comportant un seul bras, en monothérapie, dans l'AMS réfractaire, des ALAT ou ASAT $> 3 \times$ LSN simultanément avec une bilirubine totale (indirecte) $> 1,5 \times$ LSN ont été rapportées chez 5% des patients. Une bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN a eu lieu chez 14% des patients. <u>Thrombopénie après arrêt du traitement</u> Dans les 3 études cliniques contrôlées dans le PTI la TI, des diminutions transitoires des taux de plaquettes à des valeurs inférieures à celles à l'inclusion ont été observées respectivement dans 8% et 8% des groupes eltrombopag et placebo après arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). <u>Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse</u>
--	--

Au cours du programme clinique, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Pour un patient ayant un PTI, le traitement par eltrombopag a été arrêté en raison de la réticuline dans la moelle osseuse (voir rubrique 4.4). <u>Anomalies cytogénétiques</u> Dans l'étude, en ouvert, comportant un seul bras dans l'AMS, les anomalies cytogénétiques ont été évaluées sur les aspirations de moelle osseuse réalisées chez les patients. Huit patients (19%) ont présenté des nouvelles anomalies cytogénétiques, parmi lesquels 5 patients présentaient des modifications du chromosome 7. Dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), des anomalies cytogénétiques ont été détectées respectivement chez 4/28 sujets (14 %) et chez 4/62 sujets (6%). [...]	Au cours du programme clinique, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Pour Chez un patient nombre de patients ayant un PTI une TI, le traitement par eltrombopag a été arrêté en raison de la réticuline dans la moelle osseuse (voir rubrique 4.4). <u>Anomalies cytogénétiques</u> Dans l'étude, en ouvert, comportant un seul bras de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag avec une dose de départ de 50 mg/jour (augmentation toutes les anomalies cytogénétiques ont été évaluées sur les aspirations de moelle osseuse réalisées chez les patients). Huit patients (19%) ont présenté des 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 17,1% des patients adultes [7/41 (parmi lesquels 5 patients 4 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois. Dans les deux études en cours l'étude clinique de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag à une dose de 150 mg/jour (avec des modifications relatives à l'âge ou l'origine ethnique tel qu'indiqué) (ELT116826 ET ELT116643), l'incidence des anomalies cytogénétiques nouvelles a été observée chez 22,6% des patients adultes [7/31 (parmi lesquels 3 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Les 7 patients avaient une cytogénétique normale à l'inclusion. Six patients ont eu des anomalies cytogénétiques ont été détectées respectivement chez 4/28 sujets (14 %) et chez 4/62 sujets (6%) au 3^{ème} mois du traitement par eltrombopag et un patient a eu des anomalies cytogénétiques au 6^{ème} mois. [...]
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Efficacité et sécurité cliniques</u> <u>Etudes dans la thrombopénie auto-immune (idiopathique) (PTI) chronique</u> Eltrombopag a été administré à 299 patients présentant un PTI dans une étude d'extension en ouvert, 126 patients ont terminé une année, 48 ont terminé 18 mois et 17 ont terminé 2 années. Le taux initial médian de plaquettes a été de 19 500/μl avant l'administration d'eltrombopag. Les taux médians de plaquettes à 12, 18 et 24 mois de l'étude ont été respectivement 68 000/μl, 75 000/μl et 119 000/μl.	5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Efficacité et sécurité cliniques</u> <u>Etudes dans la thrombopénie auto-immune (idiopathique) (PTI) chronique immunologique (TI) (primaire)</u> Eltrombopag a été administré à 299 302 patients présentant un PTI une TI dans une étude l'étude d'extension en ouvert, 126 EXTEND (TRA105325), 218 patients ont terminé une année, 48 ont terminés 18 mois et 17 de traitement, 180 ont terminé 2 années, 107 ont terminé 3 années, 75 ont terminé 4 années, 34 ont terminé 5 années et 18 ont terminé 6 années. Le taux initial médian de plaquettes a été de 19 500 19 000/μl avant l'administration d'eltrombopag. Les taux médians de

	plaquettes à 12, 18 et 24 mois 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 années de l'étude ont été respectivement 68 000/μl, 75 000/μl et 119 000/μl 85 000/μl, 85 000/μl, 105 000/μl, 64 000/μl, 75 000/μl, 119 000/μl et 76 000/μl.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Interactions pharmacocinétiques</u> Sur la base d'une étude réalisée chez l'homme avec de l'eltrombopag radiomarké, la glucuroconjugaison joue un rôle mineur dans le métabolisme d'eltrombopag. Les études sur le microsome de foie humain ont identifié UGT1A1 et UGT1A3 comme étant les enzymes responsables de la glucuroconjugaison d'eltrombopag. Eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre d'enzymes UGT <i>in vitro</i>. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuroconjugaison ne sont pas attendues en raison de la contribution limitée des enzymes individuelles UGT dans la glucuroconjugaison d'eltrombopag. Environ 21% d'une dose d'eltrombopag pourrait faire l'objet d'un métabolisme oxydatif. Des études sur le microsome de foie humain ont identifié CYP1A2 et CYP2C8 comme étant les enzymes responsables de l'oxydation d'eltrombopag. Sur la base des données <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP (voir rubrique 4.5). Des études <i>in vitro</i> ont démontré qu'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP, et une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré qu'eltrombopag augmente l'imprégnation en rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP (voir rubrique 4.5). Dans des études cliniques réalisées avec eltrombopag, une diminution de la dose de statines de 50% était recommandée. La co-administration avec 200 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 25% et 18%. La co-administration avec 600 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 39% et 24%. Eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc (voir rubriques 4.2 et 4.5).	5.2 Propriétés pharmacocinétiques [...] <u>Interactions pharmacocinétiques</u> Sur la base d'une étude réalisée chez l'homme avec de l'eltrombopag radiomarké, la glucuroconjugaison joue un rôle mineur dans le métabolisme d'eltrombopag. Les études sur le microsome de foie humain ont identifié UGT1A1 et UGT1A3 comme étant les enzymes responsables de la glucuroconjugaison d'eltrombopag. Eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre d'enzymes UGT <i>in vitro</i>. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuroconjugaison ne sont pas attendues en raison de la contribution limitée des enzymes individuelles UGT dans la glucuroconjugaison d'eltrombopag. Environ 21% d'une dose d'eltrombopag pourrait faire l'objet d'un métabolisme oxydatif. Des études sur le microsome de foie humain ont identifié CYP1A2 et CYP2C8 comme étant les enzymes responsables de l'oxydation d'eltrombopag. Sur la base des données <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP (voir rubrique 4.5). Des études <i>in vitro</i> ont démontré qu'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP, et une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré qu'eltrombopag augmente l'imprégnation en rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP (voir rubrique 4.5). Dans des études cliniques réalisées avec eltrombopag, une diminution de la dose de statines de 50% était recommandée. La co-administration avec 200 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP) a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 25% et 18%. La co-administration avec 600 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l'ASC_{inf} de l'eltrombopag de 39% et 24%. Eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc (voir rubriques 4.2 et 4.5). Des études <i>in vitro</i> ont démontré qu'eltrombopag n'est pas un substrat du transporteur polypeptide des anions organiques, OATP1B1, mais un inhibiteur de ce transporteur (IC₅₀ value of 2,7 μM (1,2 μg/ml). Des études <i>in vitro</i> ont également démontré qu'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (IC₅₀ value of 2,7 μM (1,2 μg/ml).

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé au cours d'un petit-déjeuner standard riche en calories et en graisses, comprenant des produits laitiers, a entraîné une diminution de l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de 59% et de la C_{max} moyenne plasmatique d'eltrombopag de 65%. L'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium, modéré en graisses et modéré en calories a réduit de 75 % l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de l'eltrombopag et la C_{max} plasmatique moyenne de 79 %. Cette diminution de l'exposition a été atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (l'ASC_{0-∞} moyenne était diminuée de 20 % et la C_{max} moyenne de 14 %). Une alimentation pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) notamment constituée de fruits, de jambon maigre, de bœuf et de jus de fruits non enrichis (pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés), de lait de soja non enrichi et de céréales non enrichies n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de la teneur en calories et en graisses (voir rubriques 4.2 et 4.5). [...]	L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé au cours d'un petit-déjeuner standard riche en calories et en graisses, comprenant des produits laitiers, a entraîné une diminution de l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de 59% et de la C_{max} moyenne plasmatique d'eltrombopag de 65%. L'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium, modéré en graisses et modéré en calories a réduit de 75 % l'ASC_{0-∞} plasmatique moyenne de l'eltrombopag et la C_{max} plasmatique moyenne de 79 %. Cette diminution de l'exposition a été atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (l'ASC_{0-∞} moyenne était diminuée de 20 % et la C_{max} moyenne de 14 %). Une alimentation pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) notamment constituée de fruits, de jambon maigre, de bœuf et de jus de fruits non enrichis (pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés), de lait de soja non enrichi et de céréales non enrichies n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de la teneur en calories et en graisses (voir rubriques 4.2 et 4.5). [...]
5.3 Données de sécurité préclinique On ne dispose pas de résultats chez des rats juvéniles pouvant suggérer un risque supérieur de toxicité du traitement par l'eltrombopag chez les patients pédiatriques ayant un PTI par rapport aux patients adultes ayant un PTI.	5.3 Données de sécurité préclinique <u>Pharmacologie de sécurité et toxicité en doses répétées</u> [...] <u>Etudes chez l'animal juvénile</u> Des opacités oculaires à des doses non tolérées chez les rats en pré-sevrage ont été observées. Aucune opacité oculaire n'a été observée à des doses tolérées (voir la sous-rubrique ci-dessus « Pharmacologie de sécurité et toxicité en doses répétées »). En conclusion et en tenant compte de la marge d'exposition basée sur l'ASC, un risque de cataracte liée à l'eltrombopag ne peut être exclu chez les patients pédiatriques. On ne dispose pas de résultats chez des rats juvéniles pouvant suggérer un risque supérieur de toxicité du traitement par l'eltrombopag chez les patients pédiatriques ayant un PTI une TI par rapport aux patients adultes ayant un PTI une TI.