



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

L' Eltrompobag dans le traitement du PTI

« de la théorie à la pratique »

Réda Garidi
Service Onco-Hématologie
Centre Hospitalier de Saint Quentin



Constantine 26 Octobre 2017



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

PNDS

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

Purpura thrombopénique immunologique
de l'enfant et de l'adulte

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

PNDS, <http://www.has-sante.fr>

PTI: définition et généralités

- Maladie orpheline
- Thrombopénie isolée « périphérique »
- Complications hémorragiques (inconstantes)
- Evolution chronique chez l'adulte
- **Mortalité < 2 %**
- **Mortalité > 10 % chez les rares malades réfractaires à la splénectomie**

PTI maladie bénigne

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

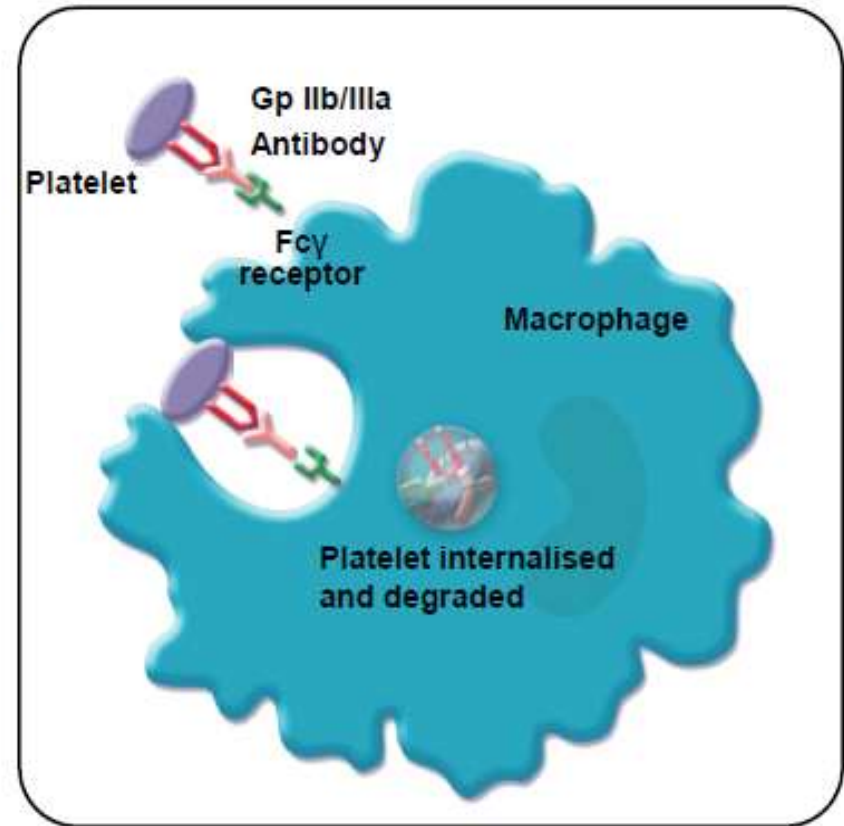
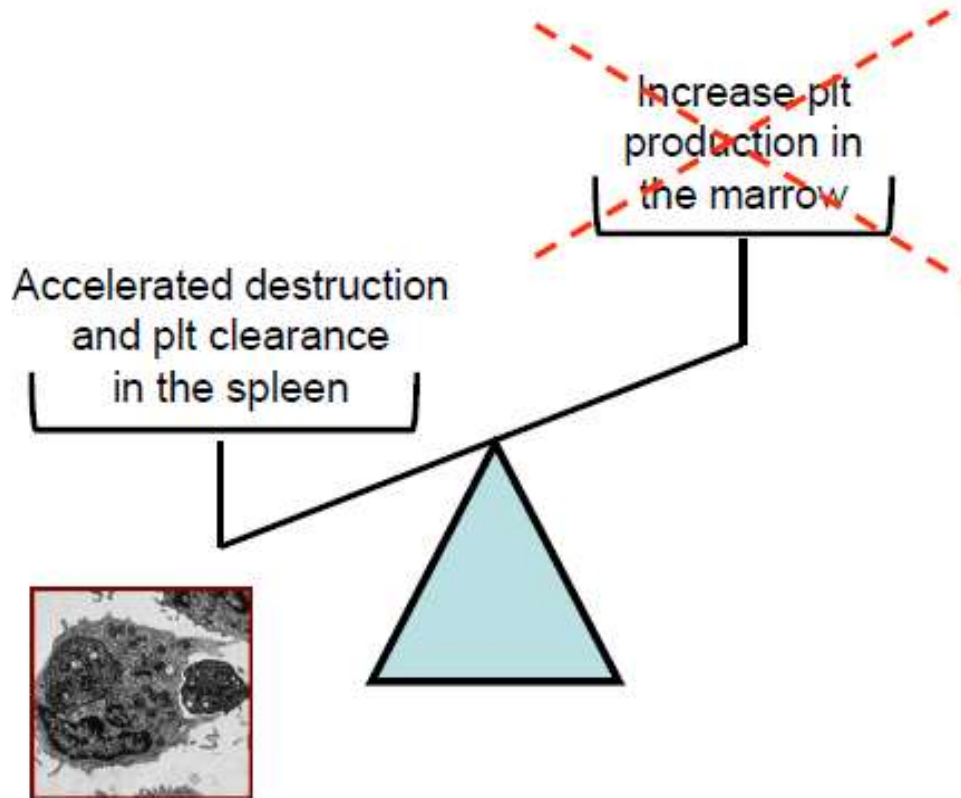
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Le PTI, un problème uniquement de destruction de plaquettes en périphérie ? Un vieux dogme revisité

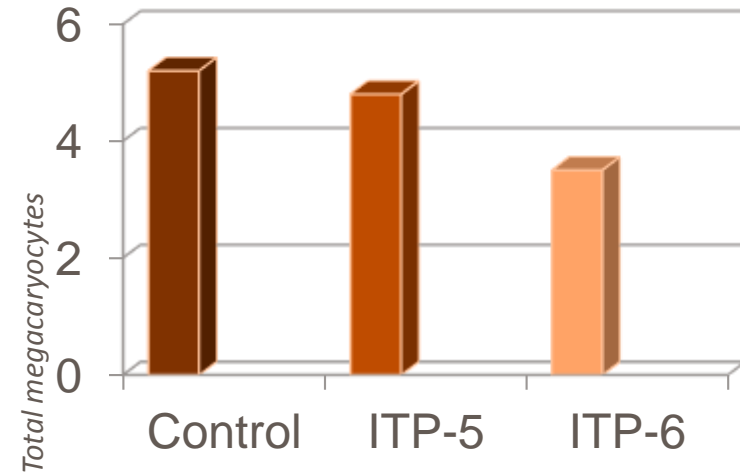


IgG, Immunoglobulin G

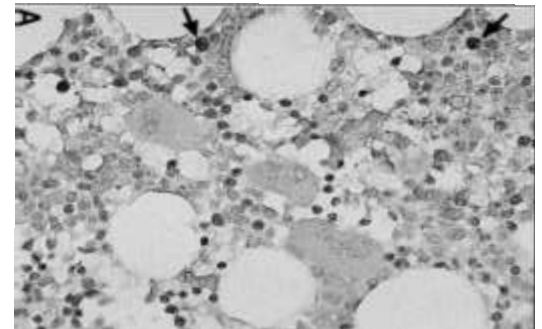
1. Cooper N, et al. *Br J Haematol* 2006; 133: 364–74;
2. Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008;
3. Provan D, et al. *Blood* 2010 115: 168–86; Figure adapted with permission from Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008

PTI: défaut de production ?

- TPO inadaptée
- Inhibition de la pousse mégacaryocytaire par autoAc
- Anomalies morphologiques Médullaires (para-apoptose)



Suppression of megakaryocyte production by IgG from ITP plasma



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique : Clinique.

- Début brutal ou insidieux
- Pas de Manifestation hémorragique si
Plaquettes $> 50 \times 10^9/L$
- Rate de taille normale +++

Purpura / thrombopénie



- Extravasation sous cutanée de sang
- Plan
- Ne s'efface pas à la vitropression
 - Déclive
 - Pétéchial
 - Ecchymotique

PTI et organes

Hématurie
Melaena...

Saignement intracrânien

- Rare
- Presque toujours annoncé
- Par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important



PTI et organes

Hématurie
Melaena...

Saignement intracrânien

- Rare
- Presque toujours annoncé
- Par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important



Qualité de vie et PTI ?

- 5 études “cross-sectional”
- > 3000 patients – essentiellement des membres d’association de patients
- Comparateurs: autres groupes de l’étude ou population issues d’autres études
- Outils de mesure de la qualité de vie
- Short Form-36 (SF-36)
 - Peur de saignement / questions sur les désagréments des tt
 - Score de fatigue (fatigue ~ 10 fois plus importante que dans la pop. général)
 - ITP-Patient Assessment Questionnaire (PAQ)
 - Autres:
- Toutes les études montrent un **qualité de vie réduite** comparée à la population générale / contrôles sains

Zhou et al. *Eur J Haematol* 2007;78:518–23; McMillan et al. *Am J Hematol* 2008;83:150–4;

Snyder et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2767–76; Sarpatwari et al. *Br J Haematol* 2010;151:189–91;

HRQoL, health related quality of life

Newton et al. *Eur J Haematol* 2011;86:420–9; Brown et al. *BMC Blood Dis* 2012;12:2–8

Qualité de vie et PTI ?

- 5 études “cross-sectional”
- > 3000 patients – essentiellement des membres d’association de patients
- Comparateurs: autres groupes de l’étude ou population issues d’autres études
- Outils de mesure de la qualité de vie
- Short Form-36 (SF-36)
 - Peur de saignement / questions sur les désagréments des tt
 - Score de fatigue (fatigue ~ 10 fois plus importante que dans la pop. général)
 - ITP-Patient Assessment Questionnaire (PAQ)
 - Autres:
- Toutes les études montrent un **qualité de vie réduite** comparée à la population générale / contrôles sains

Zhou et al. *Eur J Haematol* 2007;78:518–23; McMillan et al. *Am J Hematol* 2008;83:150–4;

Snyder et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2767–76; Sarpatwari et al. *Br J Haematol* 2010;151:189–91;

Newton et al. *Eur J Haematol* 2011;86:420–9; Brown et al. *BMC Blood Dis* 2012;12:2–8

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique: Diagnostic.

PTI

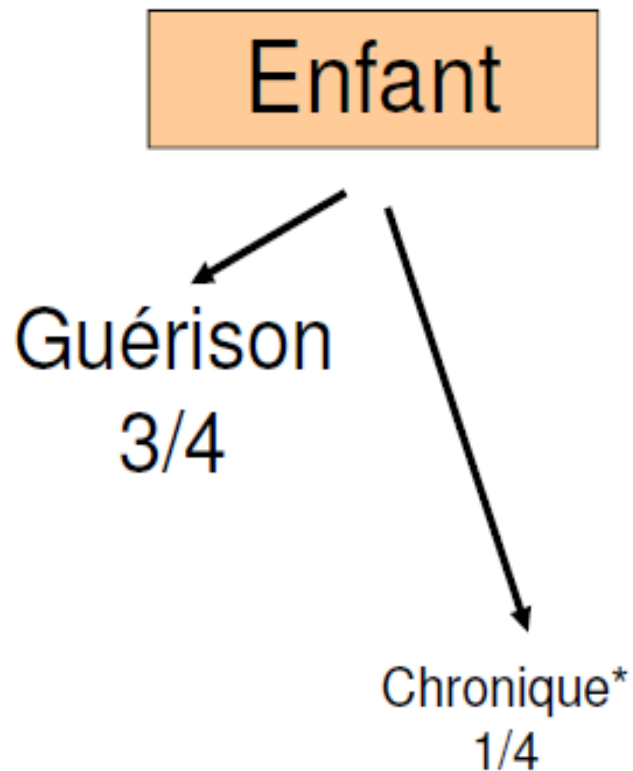
=

Diagnostic d'élimination +++

Myélogramme et PTI

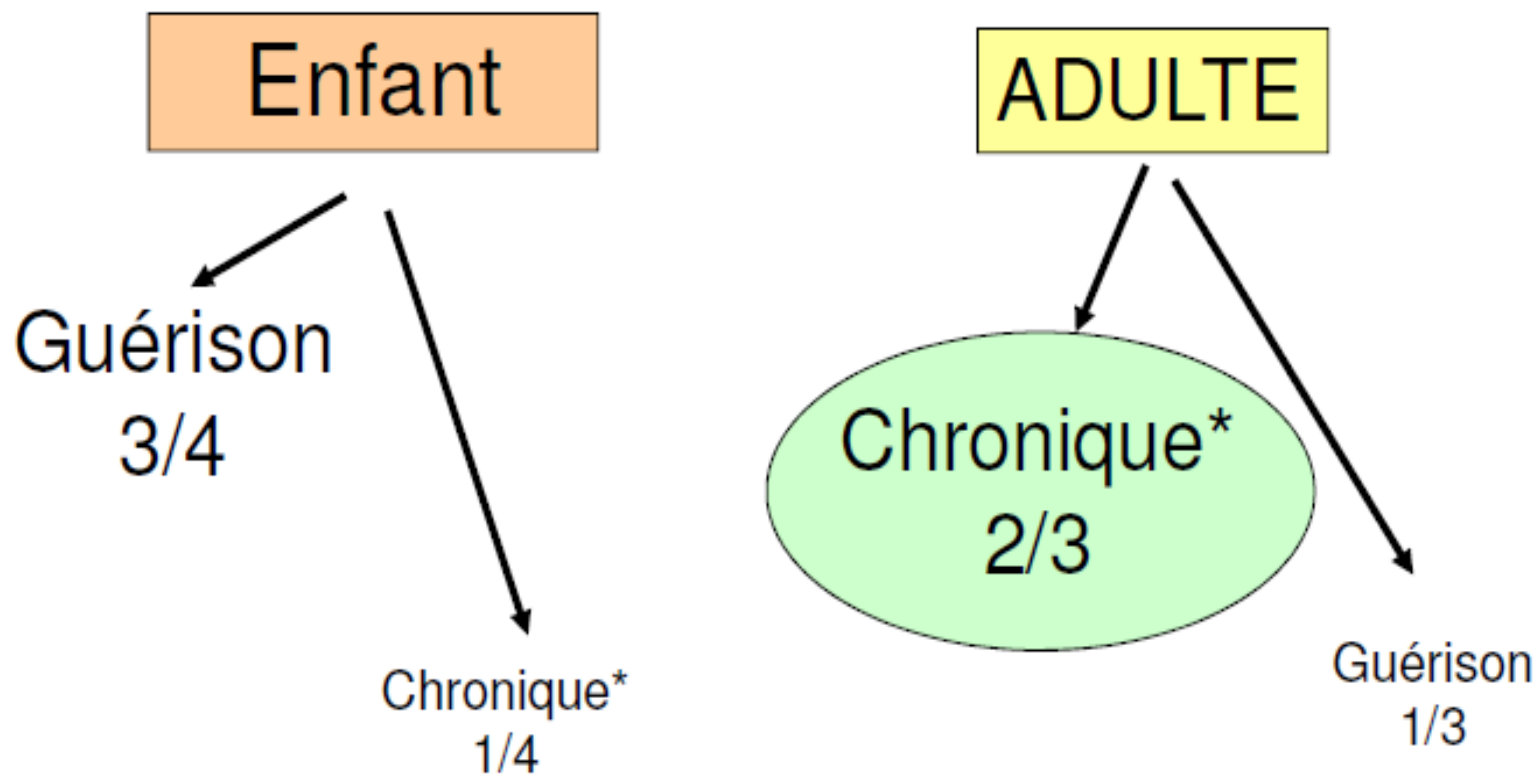
- **non systématique** si le tableau clinique et biologique est typique, mais **indispensable** si :
 - ✓ Age supérieur à 60 ans
 - ✓ Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin
 - ✓ Organomégalie (splénomégalie, ganglions)
 - ✓ Absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV)
 - ✓ *Pour certains, avant splénectomie (pas de consensus)*

Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



**Chronique = 12 mois d'évolution*

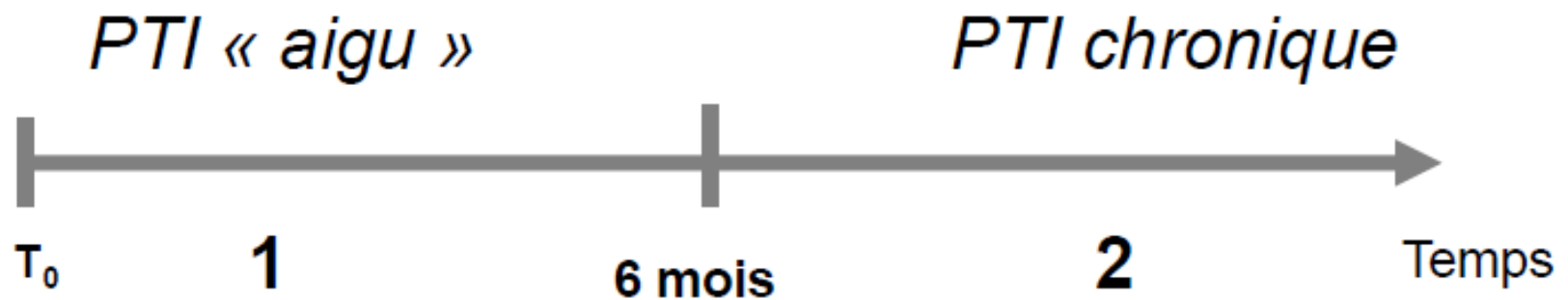
Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



**Chronique = 12 mois d'évolution*

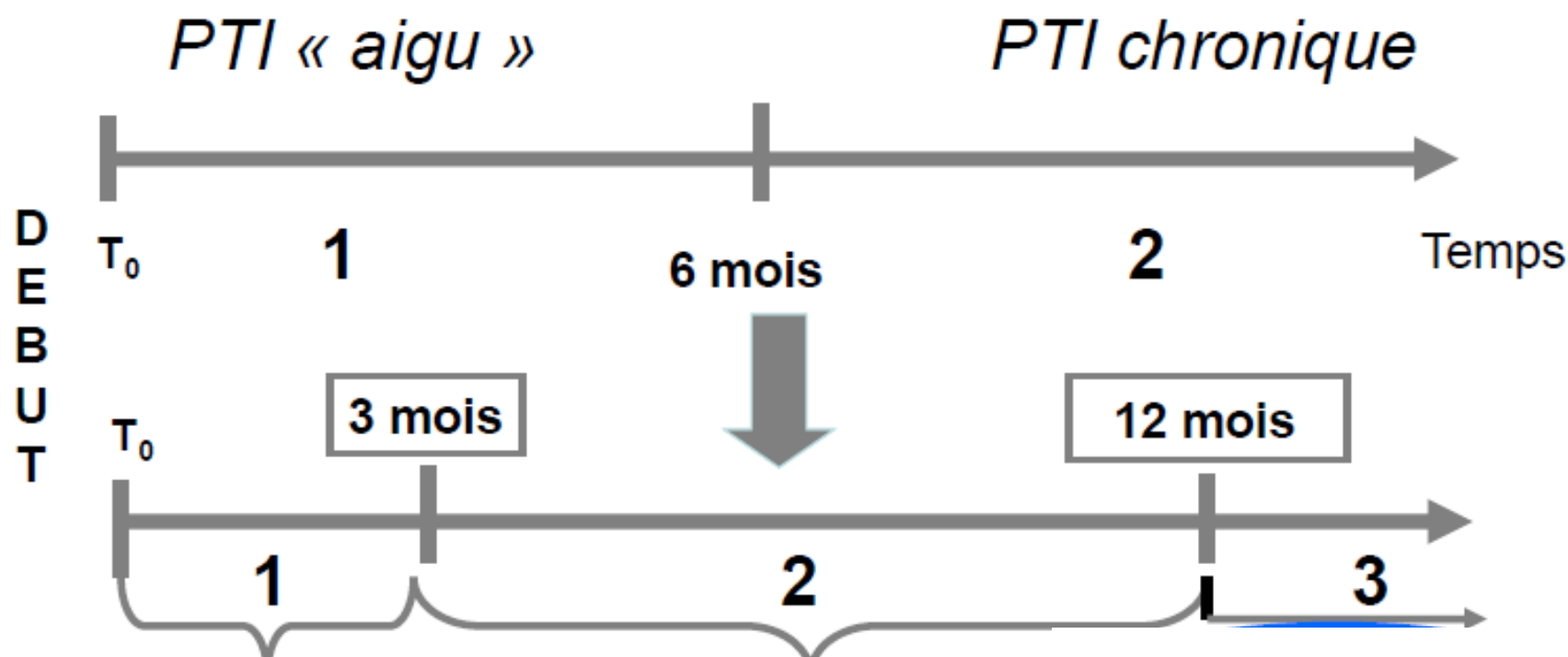
PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



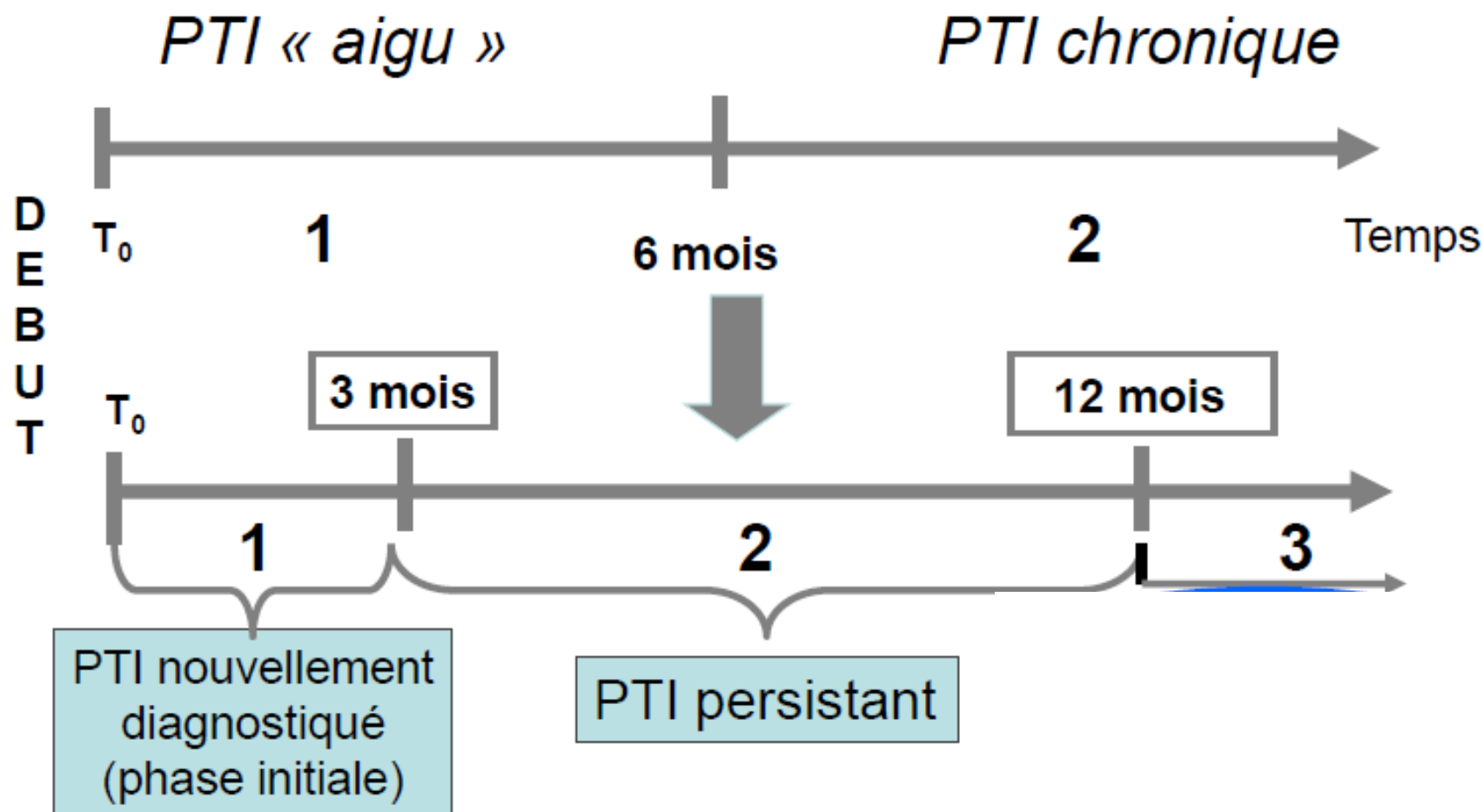
PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



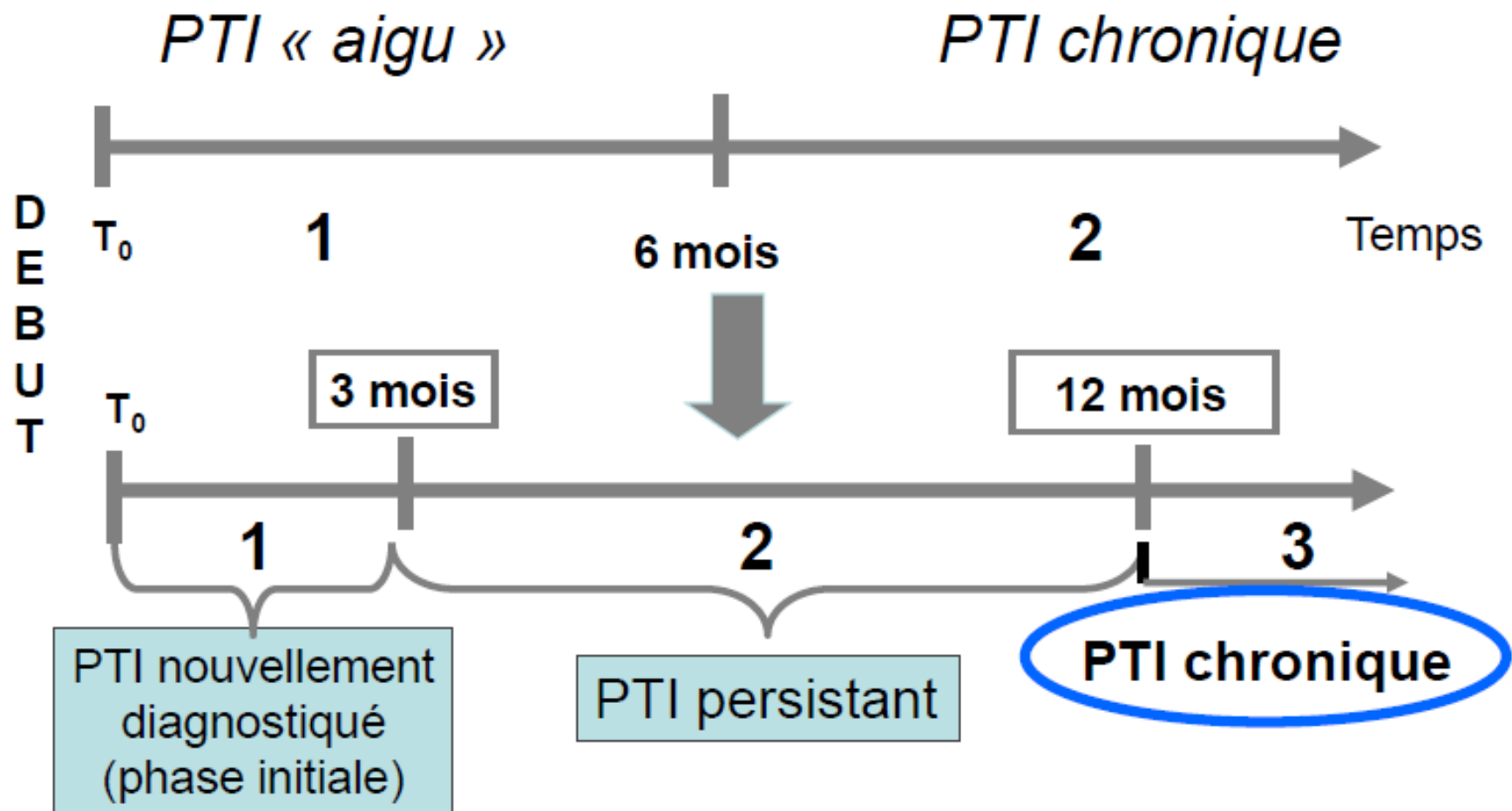
PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



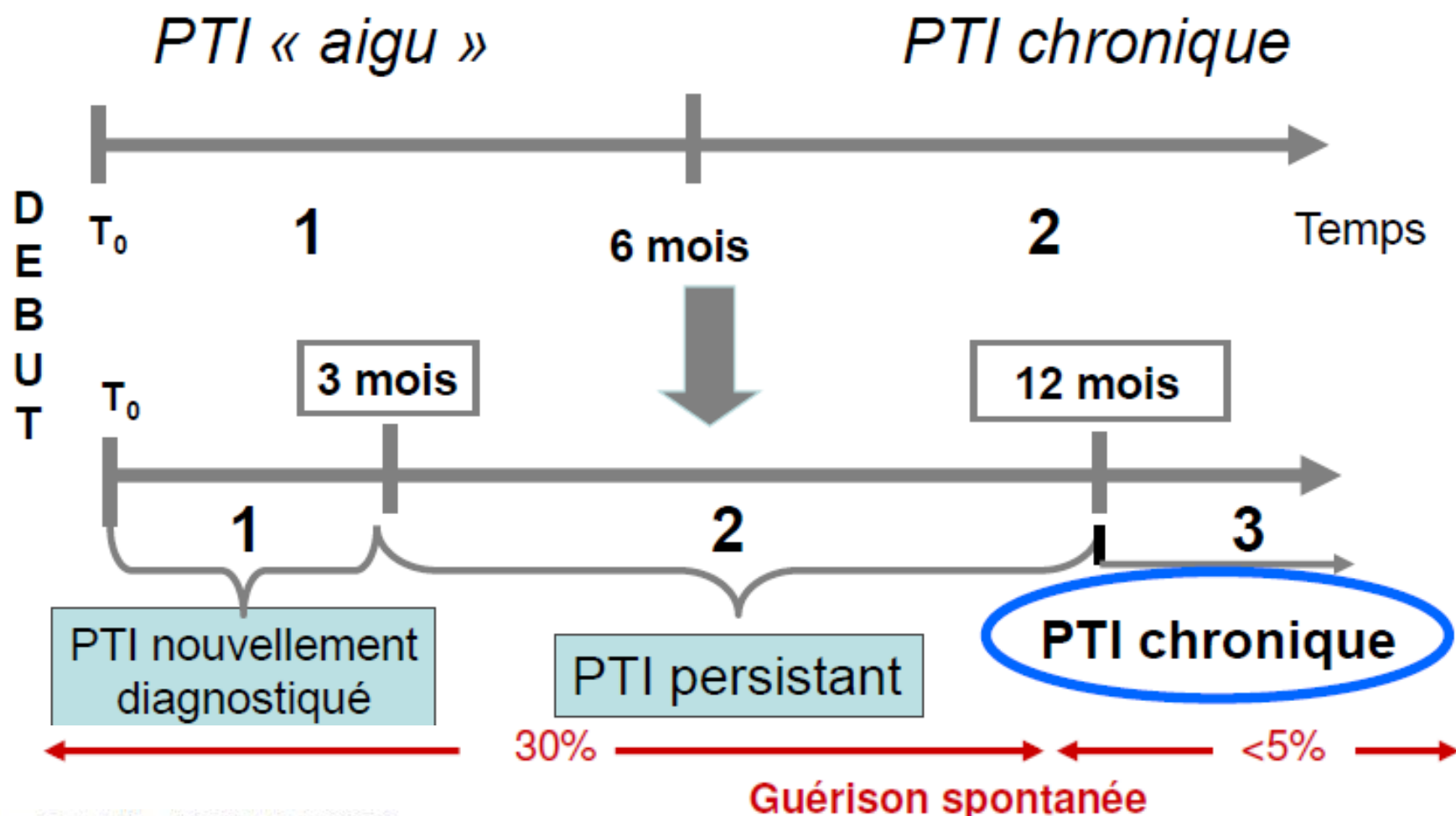
PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



Nouvelle terminologie du PTI

- PTI (ou ITP) = Thrombopénie Immune ou Immune ThrombocytoPenia
Thrombopénie < 100G/L
Thrombopénie Immune **primaire** = isolée
Thrombopénie Immune **secondaire** = ex PTI-LLC
- PTI réfractaire = échec de splénectomie
- Rémission complète : Plaquettes > 100G/L, **partielle** > 30G/L + 2 x base

Rodeghiero F et al, Blood 2009;113:2386-93.

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Objectifs thérapeutiques

Objectifs thérapeutiques

- **Phase initiale (« aigue »):** obtenir de façon rapide un taux de plaquettes $\geq 20-30$ G/L afin de prévenir la survenue d'une complication hémorragique (< 1% Hémorragie intra-crânienne)

Objectifs thérapeutiques

- **Phase initiale (« aigue »):** obtenir de façon rapide un taux de plaquettes $\geq 20-30$ G/L afin de prévenir la survenue d'une complication hémorragique (< 1% Hémorragie intra-crânienne)
- **Phase persistante ou chronique:** maintenir durablement un taux de plaquettes $> 20-30$ G/L (surtout chez les patients symptomatiques ++)

Abstention thérapeutique avec surveillance

Si :

- plaquettes $> 30 \times 10^9/L$
- et PTI asymptomatique

Abstention thérapeutique avec surveillance

Si :

- plaquettes $> 30 \times 10^9/L$
- et PTI asymptomatique

– **Seuil variable en cas de :**

- comorbidité
- Prise (antiagrégant , anticoagulant)
- sujet âgé (sup 75ans)
- nécessité d'acte chirurgical
- fin de grossesse

Abstention thérapeutique avec surveillance

Si :

- plaquettes $> 30 \times 10^9/L$
- et PTI asymptomatique

– **Seuil variable en cas de :**

- comorbidité
- Prise (antiagrégant , anticoagulant)
- sujet âgé (sup 75ans)
- nécessité d'acte chirurgical
- fin de grossesse

Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie ¹

Détartrage dentaire	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Extractions dentaires	$\geq 30 \times 10^9/L$
Anesthésie dentaire régionale	$\geq 30 \times 10^9/L$
Chirurgie mineure	$\geq 50 \times 10^9/L$
Chirurgie majeure	$\geq 80 \times 10^9/L$
Neurochirurgie majeure	$\geq 100 \times 10^9/L$

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Urgence
vitale



- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Urgence
vitale

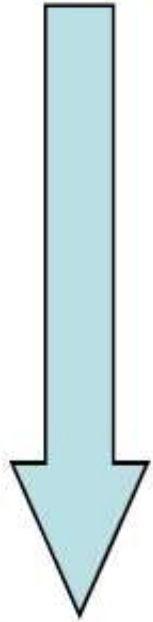


- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

Agoniste
TPO ?

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Urgence
vitale



- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

Agoniste
TPO ?

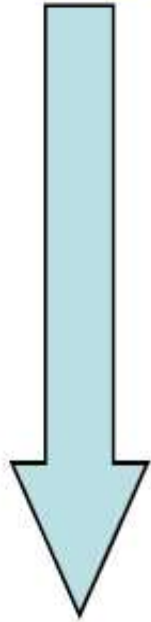
Sd hémorragique
mineur ou absent



- Prednisone 1 mg/kg/jour po x 3 semaines

Traitement de 1ere ligne (plaq< 30 G/L)

Urgence
vitale



- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

Agoniste
TPO ?



- IVIg (1 à 2 g/kg)
- Methylprednisolone (Solumedrol® i.v)
15 mg/kg/jour
- ou Prednisone 1 mg/kg/jour
- Dexamethasone (40 mg/j J1-J4)

} Score
Hémorragique

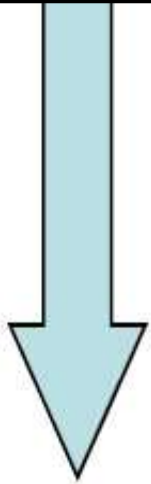
Sd hémorragique
mineur ou absent



- Prednisone 1 mg/kg/jour po x 3 semaines

Traitement de 1ere ligne (plaq< 30 G/L)

Ne pas traiter juste en fonction du taux de plaquettes



- IVIg (1 à 2 g/kg)
- Methylprednisolone (Solumedrol® i.v)
15 mg/kg/jour
- ou Prednisone 1 mg/kg/jour
- Dexamethasone (40 mg/j J1-J4)

Score
Hémorragique

Sd hémorragique
mineur ou absent



- Prednisone 1 mg/kg/jour po x 3 semaines

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Ne pas traiter juste en fonction du taux de plaquettes

On soigne un patient et non pas un chiffre de plaquettes

Sd hémorragique mineur ou absent



- Prednisone 1 mg/kg/jour po x 3 semaines

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Objectif des traitements de seconde ligne

- PTI **persistant** (3 - 12 mois d'évolution) ou **chronique** (> 12 mois d'évolution),
- et numération plaquettaire < $30 \times 10^9/L$
- et saignements ou risque hémorragique,
- et inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des Ig IV

Objectif des traitements de seconde ligne

- PTI **persistant** (3 - 12 mois d'évolution) ou **chronique** (> 12 mois d'évolution),
- et numération plaquettaire < $30 \times 10^9/L$
- et saignements ou risque hémorragique,
- et inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des Ig IV



Traitement de 2^{ème} ligne

**Objectif : plaquettes > $30 \times 10^9/L$ (cas général)
plaquettes > $50 \times 10^9/L$**

- si antiagrégants/anticoagulants concomitants
- chez le sujet âgé, en particulier si comorbidité

Objectif des traitements de seconde ligne

- **PTI persistant (3 - 12 mois d'évolution) ou chronique (> 12 mois d'évolution),**
- **et numération plaquettaire < $30 \times 10^9/L$**
- **et saignements ou risque hémorragique,**
- **et inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des Ig IV**

Messages

Eviter les sur-traitements

Si Corticoïde (brève pour les situations d'urgence mais pas longtemps)

- **chez le sujet âgé, en particulier si comorbidité**

Traitement de fond

Trois niveaux

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

2^{ème} étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

2^{ème} étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

3^{ème} étage : Grand moyen

Splénectomie

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

2^{ème} étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

3^{ème} étage : Grand moyen

Splénectomie



Agoniste
TPO ?

Modalités de traitements disponibles

Modalités de traitements disponibles

— Administrées une fois dans le but d'obtenir une rémission à long terme :

- Splénectomie
- Rituximab

Hors AMM

— En administration continue/chronique :

- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Les mieux évaluées

Modalités de traitements disponibles

Administrées une fois dans le but d'obtenir une rémission à long terme :

- Splénectomie
- Rituximab

Hors AMM

En administration continue/chronique :

- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Les mieux évaluées

Autres :

- Dapsone(Disulone)
- Danazol(Danatrol)
- Azathioprine(Imurel)
- Cyclophosphamide
- Ciclosporine
- Alcaloïdes de la pervenche
(vincristine,vinblastine)

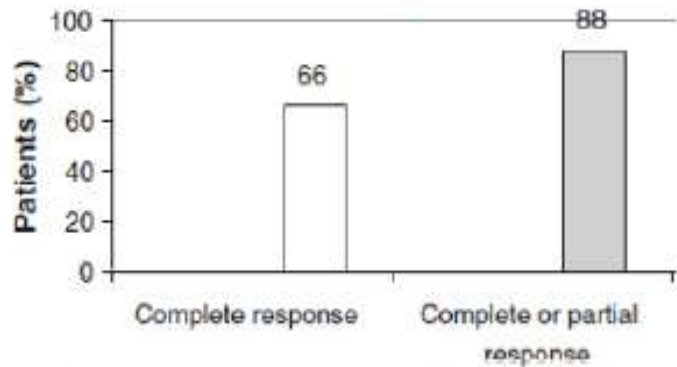
Hors
AMM

- Peu de données
- Réservées aux malades présentant une thrombopénie sévère, compliquée de syndrome hémorragique, en échec des traitements précédents

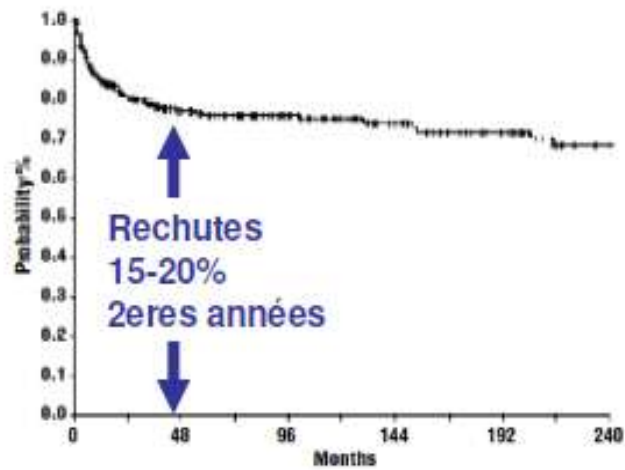
Pas de consensus

Splénectomie

Efficacité



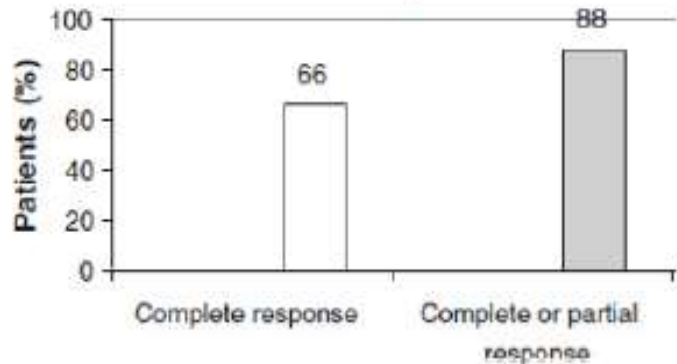
Stasi et al, Ann Hematol 2010; 89(12):1185-95.



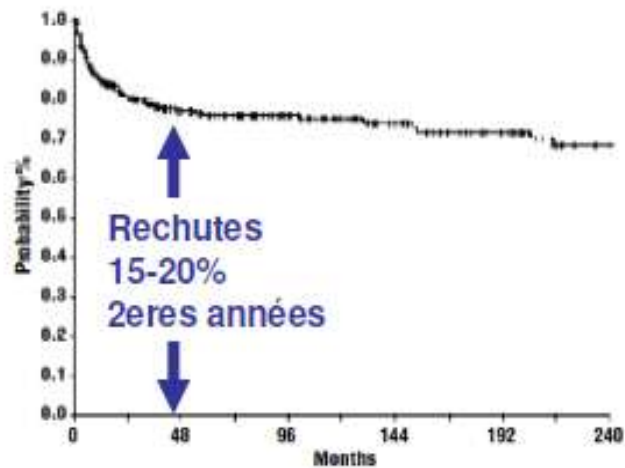
Vianelli et al, Haematologica 2005;90(1):72-7.

Splénectomie

Efficacité



Stasi et al, *Ann Hematol* 2010; 89(12):1185-95.



Vianelli et al, *Haematologica* 2005;90(1):72-7.

Toxicité

- **Infections à pneumocoque** (0.73/1000 patients / an)
 - vaccination avant la splénectomie
 - oracilline pendant 2 ans après
 - éducation des patients +++

- **Thrombose, HTAP,**

- **Morbidité et Mortalité liée à la procédure**

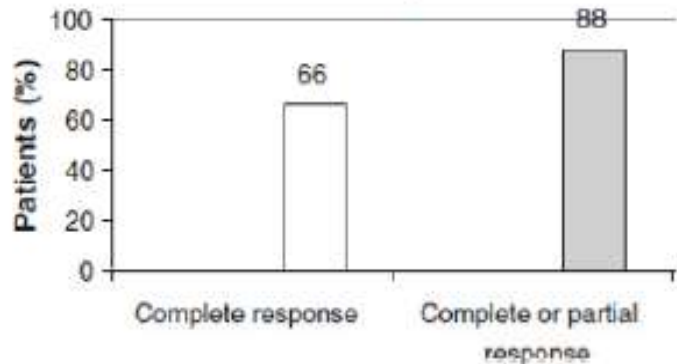
→ Laparotomie vs Laparoscopie

- 12% vs 9.6%
- 1.0% vs 0.2%

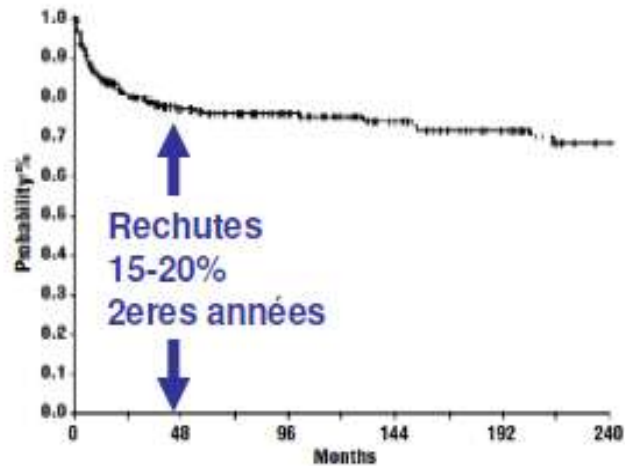
Kojouri et al, Blood 2004;104:2623-34.

Splénectomie

Efficacité



Stasi et al, *Ann Hematol* 2010; 89(12):1185-95.



Vianelli et al, *Haematologica* 2005;90(1):72-7.

Toxicité

- Infections à pneumocoque (0.73/1000 patients / an)
 - vaccination avant la splénectomie
 - oracilline pendant 2 ans après
 - éducation des patients +++

- **Thrombose, HTAP,**

- **Morbidité et Mortalité liée à la procédure**

→ Laparotomie vs Laparoscopie

- 12% vs 9.6%
- 1.0% vs 0.2%

Kojouri et al, Blood 2004;104:2623-34.

La splénectomie

- **Sujet âgé :**
- Contre-indication à la splénectomie
- *severe comorbidities*

TPO-r agonists

La splénectomie

- **Sujet âgé :**
- Contre-indication à la splénectomie
- *severe comorbidities*

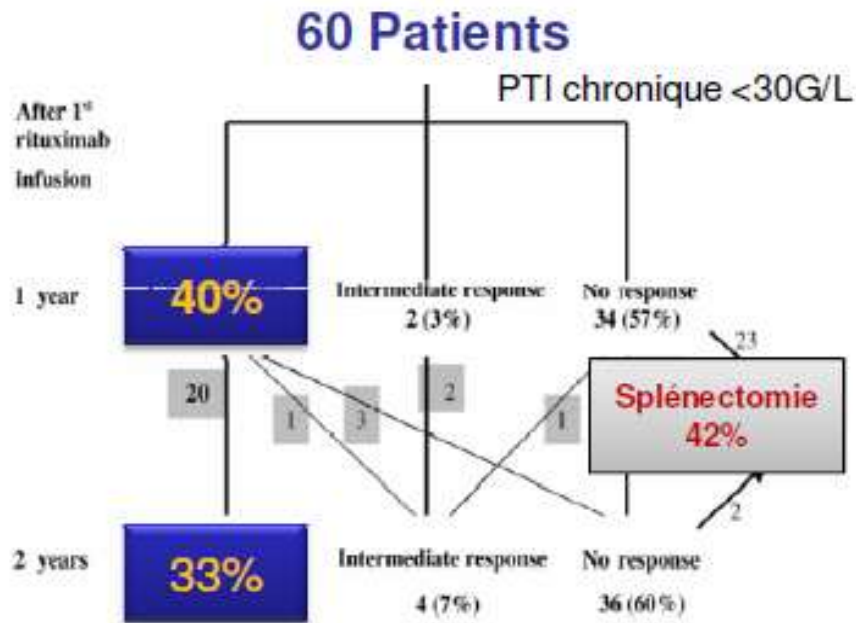
TPO-r agonists

- **Patients jeunes**
- Splenic or hepato/splenic sequestration

Splénectomie

Mabthera^o (rituximab)

375 mg/m² x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois

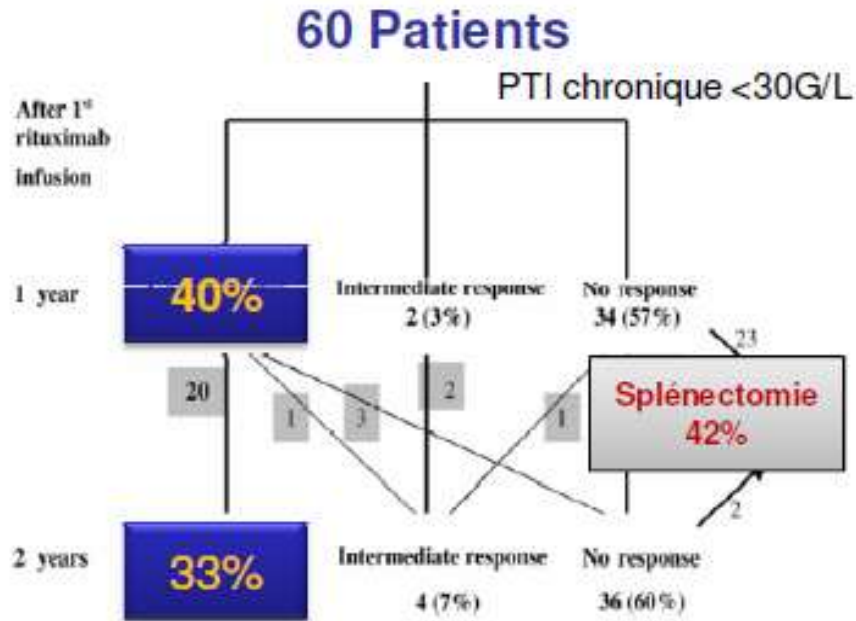
25% à 4 ans

Godeau et al, Blood 2008,112(4):999-1004.

†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.

Mabthera^o (rituximab)

375 mg/m² x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois

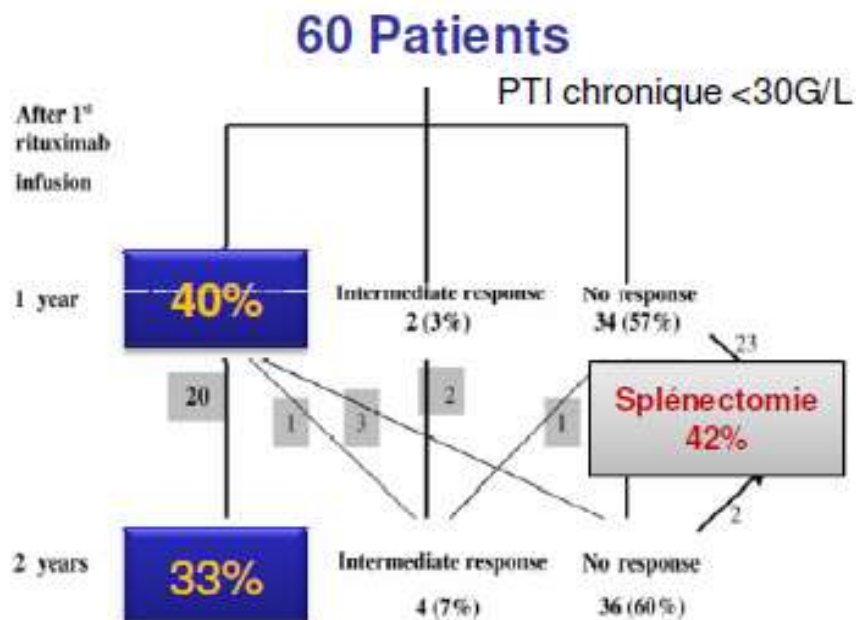
25% à 4 ans

Godeau et al, Blood 2008,112(4):999-1004.

†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.

Mabthera° (rituximab)

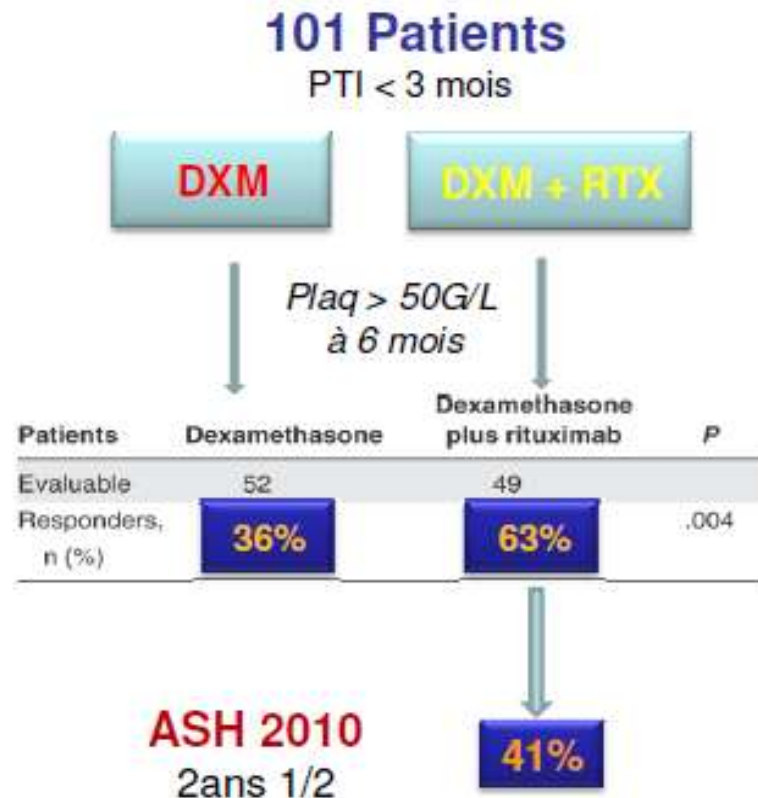
375 mg/m² x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois
25% à 4 ans

Godeau et al, Blood 2008,112(4):999-1004.

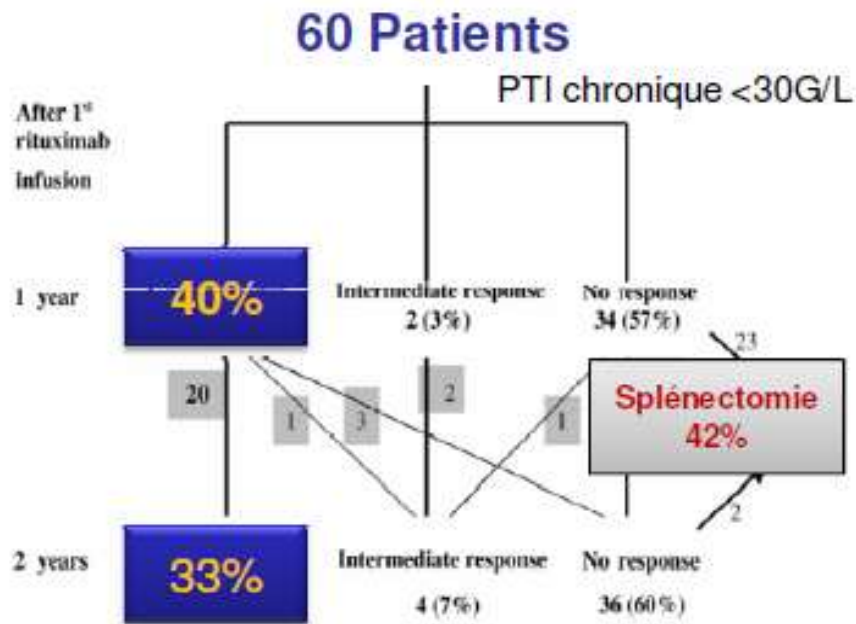
†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.



Zaja et al, Blood 2010;115(14):2755-62.

Mabthera° (rituximab)

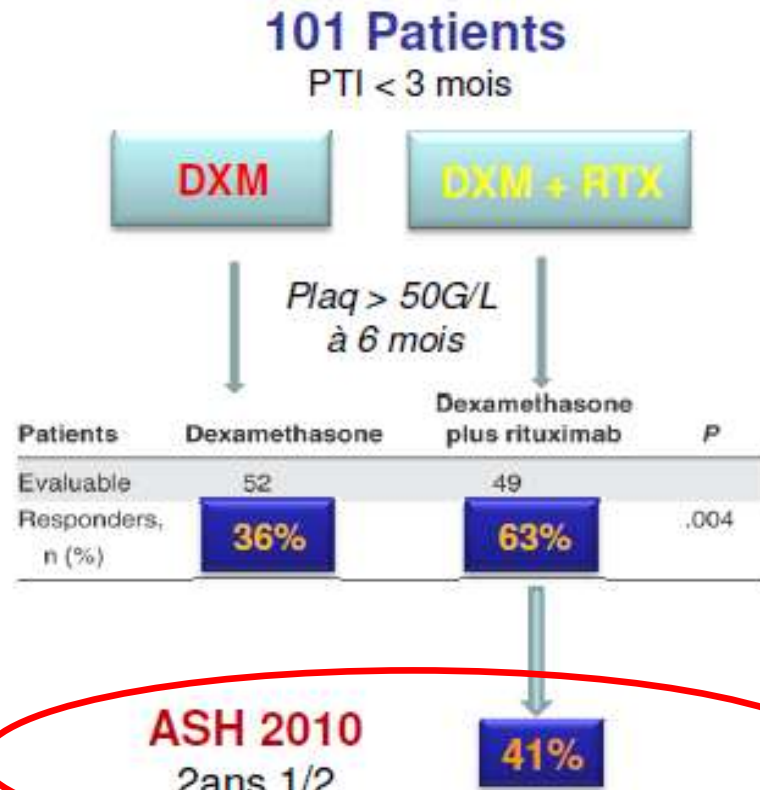
375 mg/m² x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois
25% à 4 ans

Godeau et al, Blood 2008;112(4):999-1004.

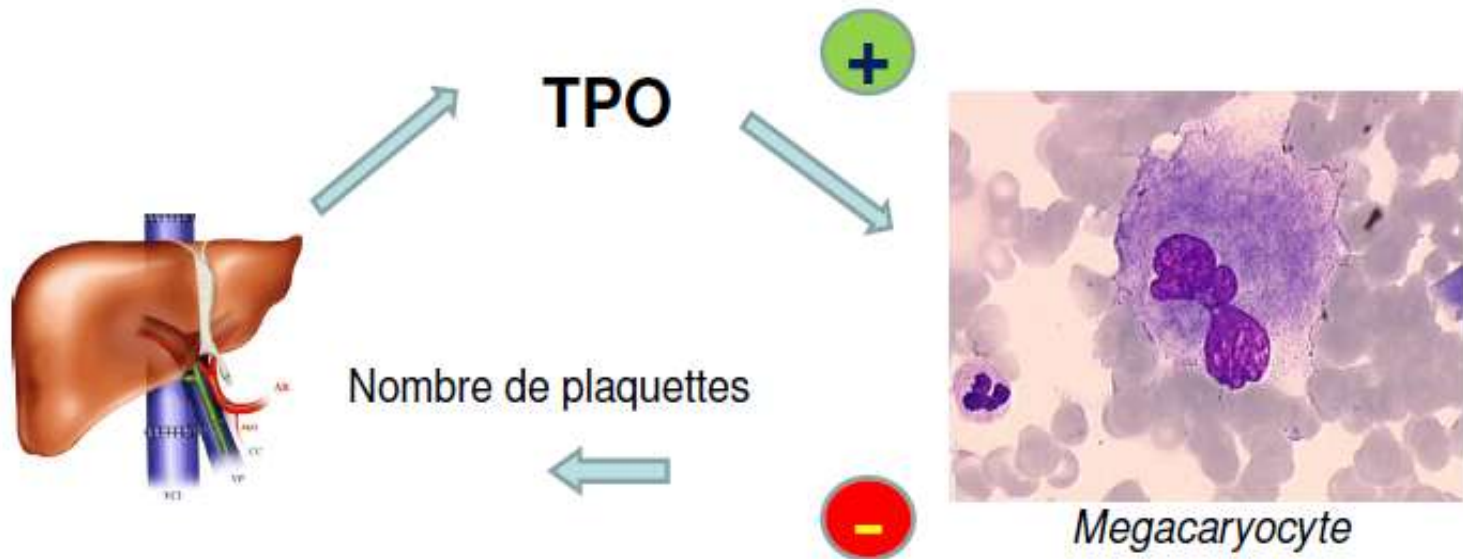
†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.



Zaja et al, Blood 2010;115(14):2755-62.

Thrombopoïétine

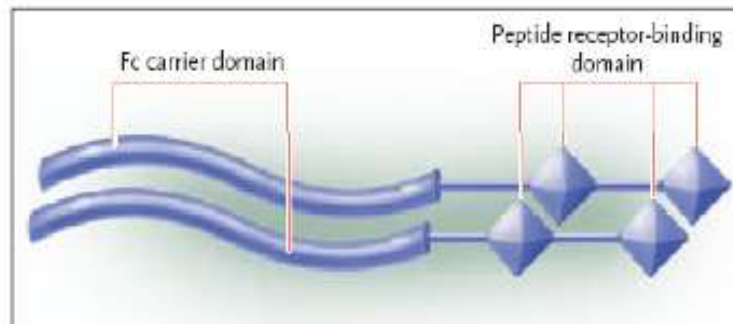
- ✓ Glycopeptide de 332 Acides aminés
- ✓ Synthétisée par le Foie



TPO-r agonistes

Romiplostim

AMG 531

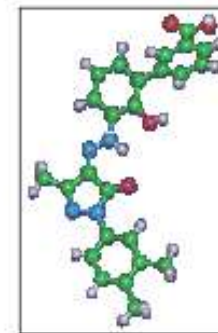


Partie Fc ↑ la demi-vie de la molécule
Voie sous-cutanée 1 fois par semaine
Dosage 1 µg/kg à 10 µg/kg

AKR501

Eltrombopag

 NOVARTIS
ONCOLOGY

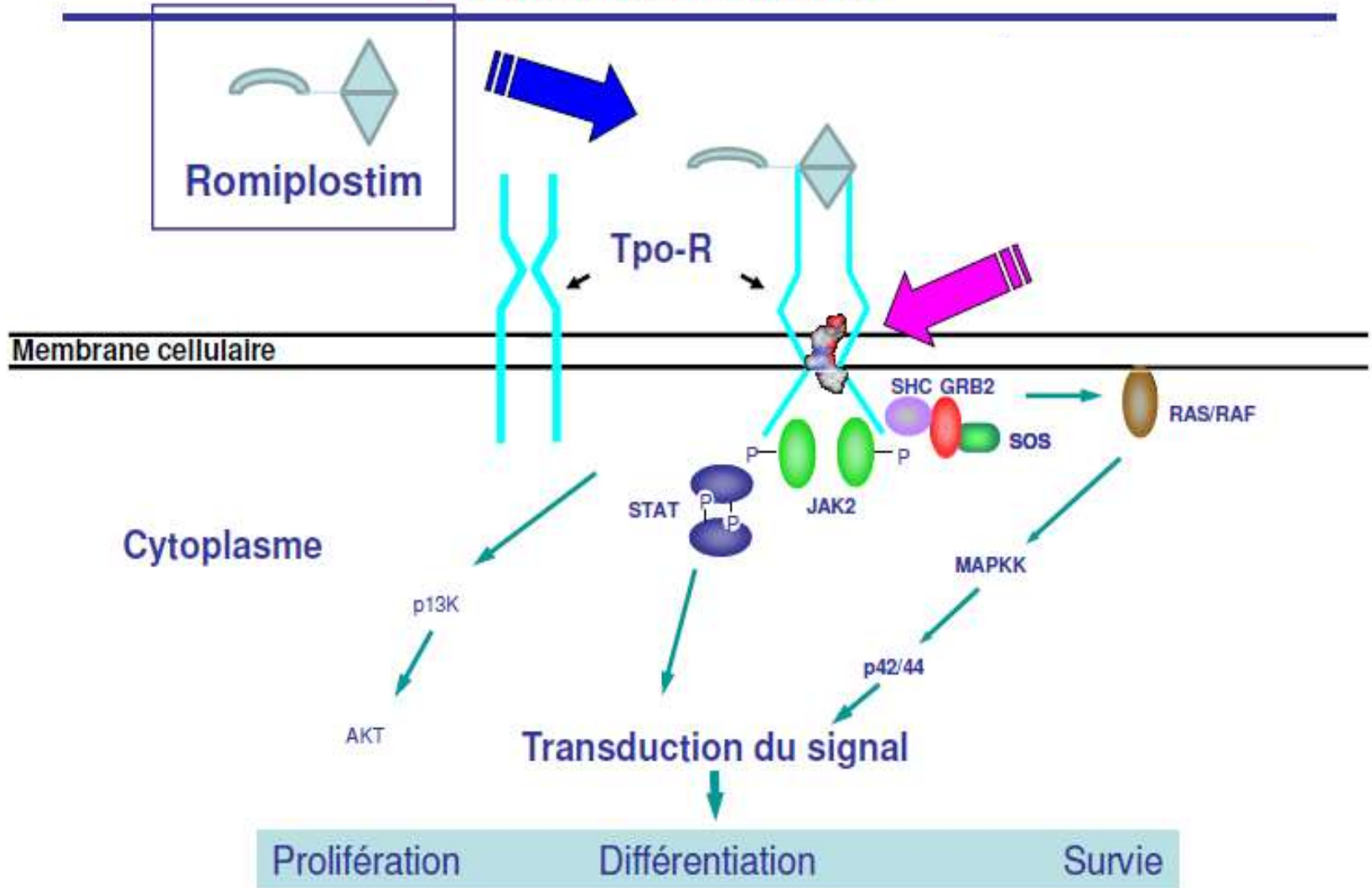


Voie orale quotidienne
Dosage 50 ou 75 mg

***Pas d'homologie
avec TPO endogène***

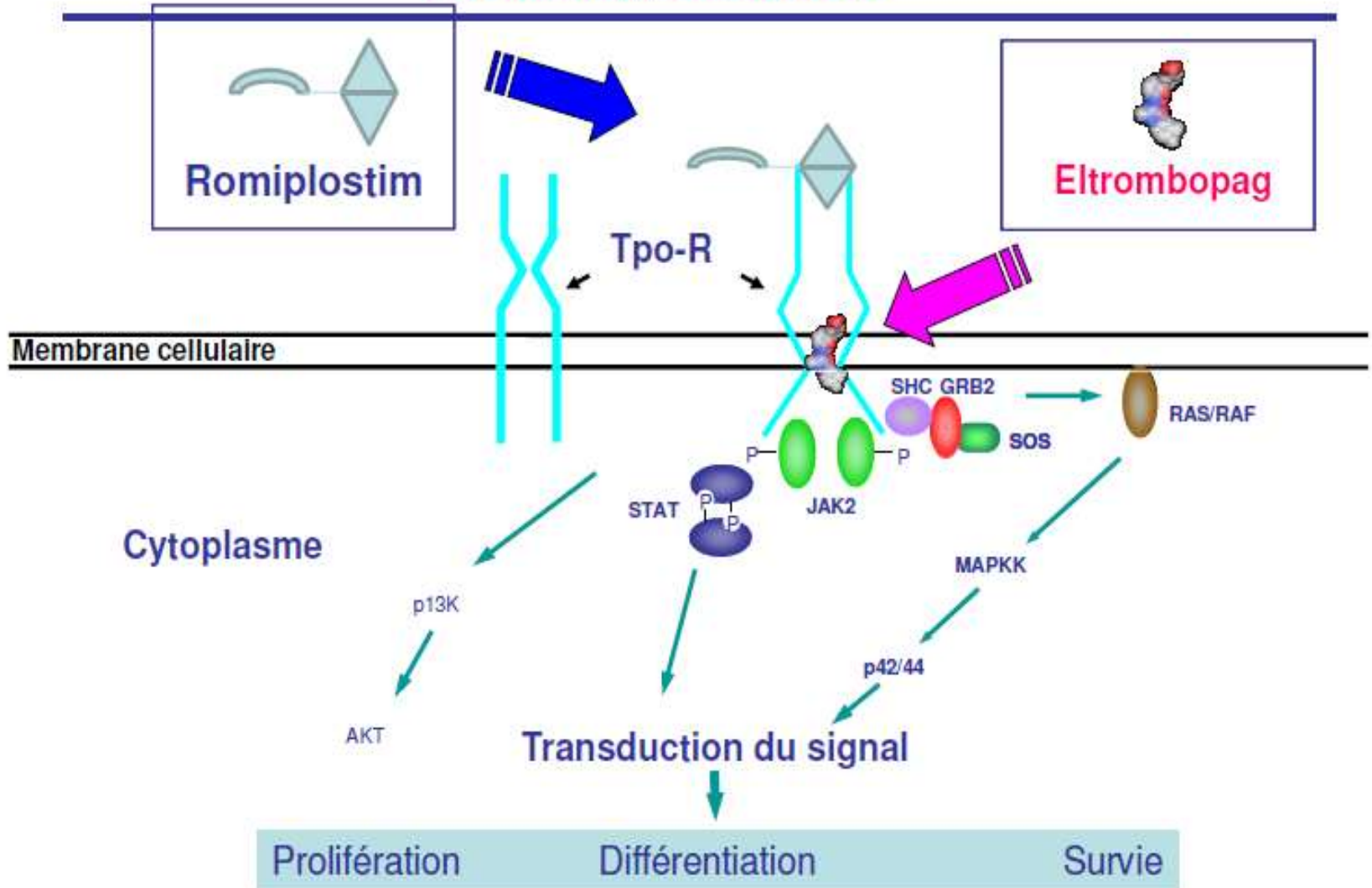
Romiplostim/Eltrombopag

mécanisme d'action

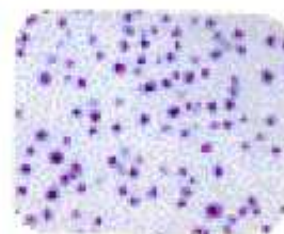


Romiplostim/Eltrombopag

mécanisme d'action



cellules progénitrices



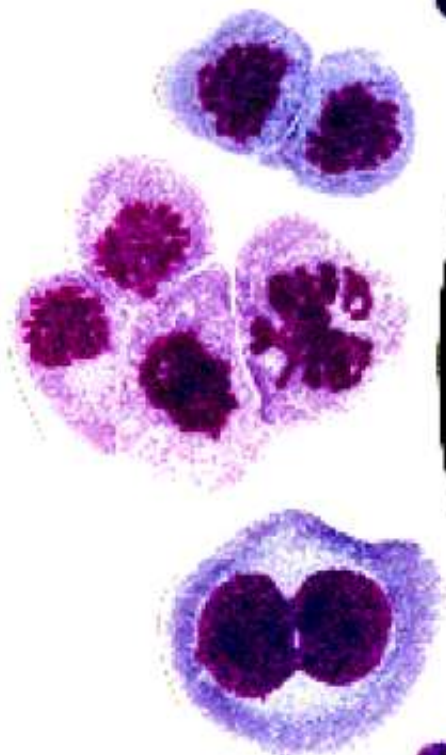
Plaquettes

Pro-plaquettes

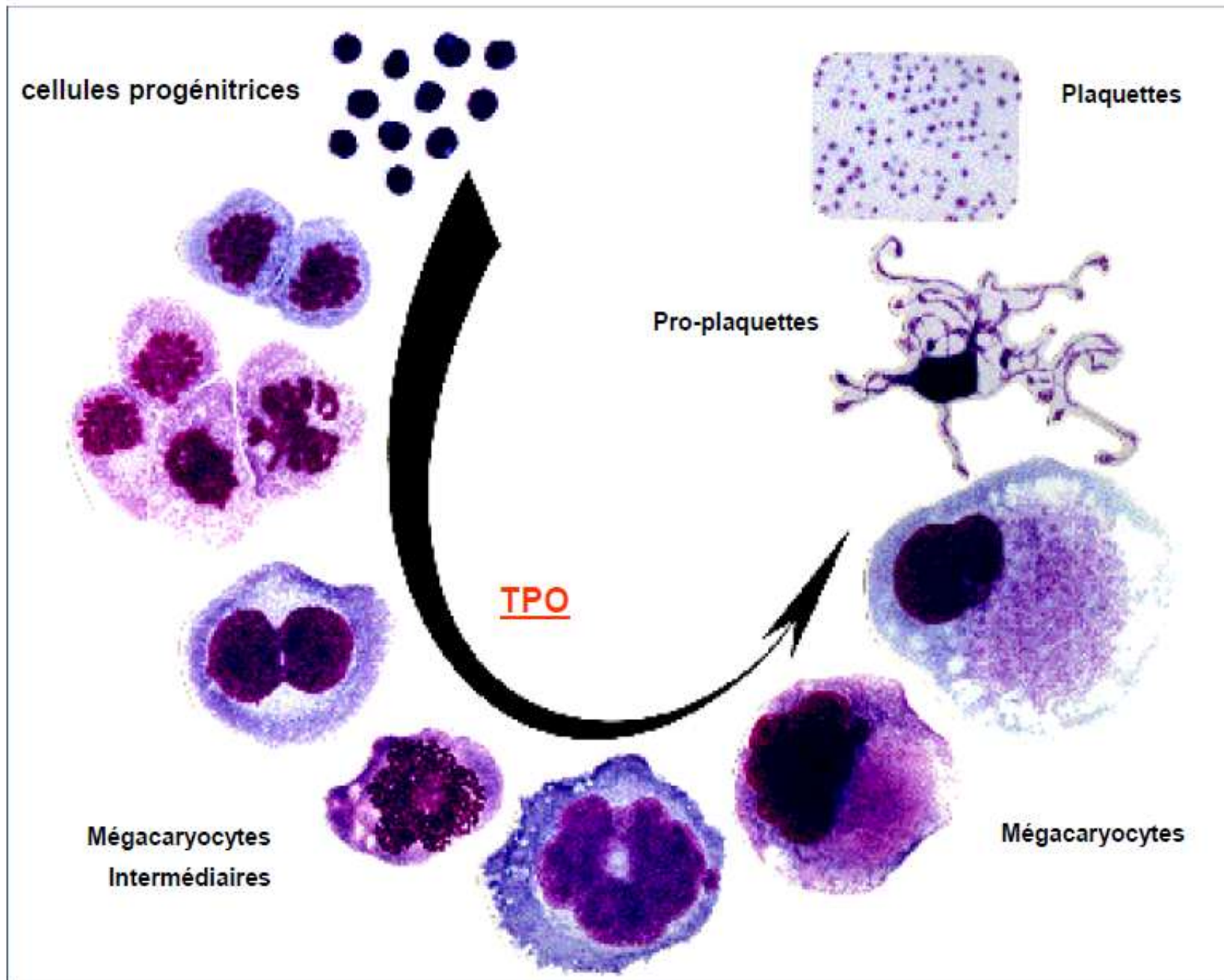
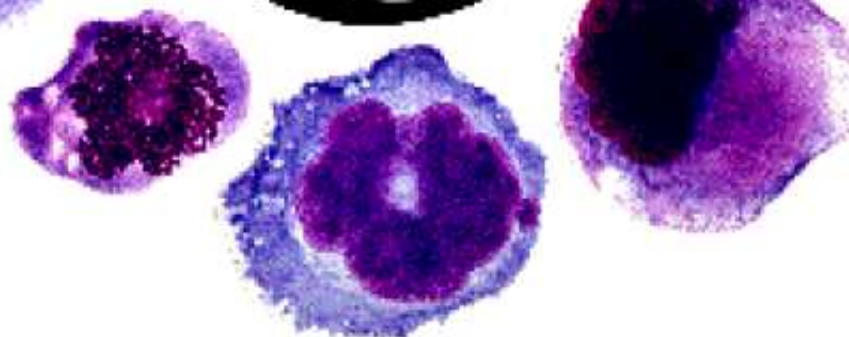


TPO

Mégacaryocytes
Intermédiaires



Mégacaryocytes



Etudes

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

Etude TRA100773A : Phase II - 6 semaines de traitement

Revolade® : Efficacité sur le taux de réponse

Proportion de patients avec un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ *

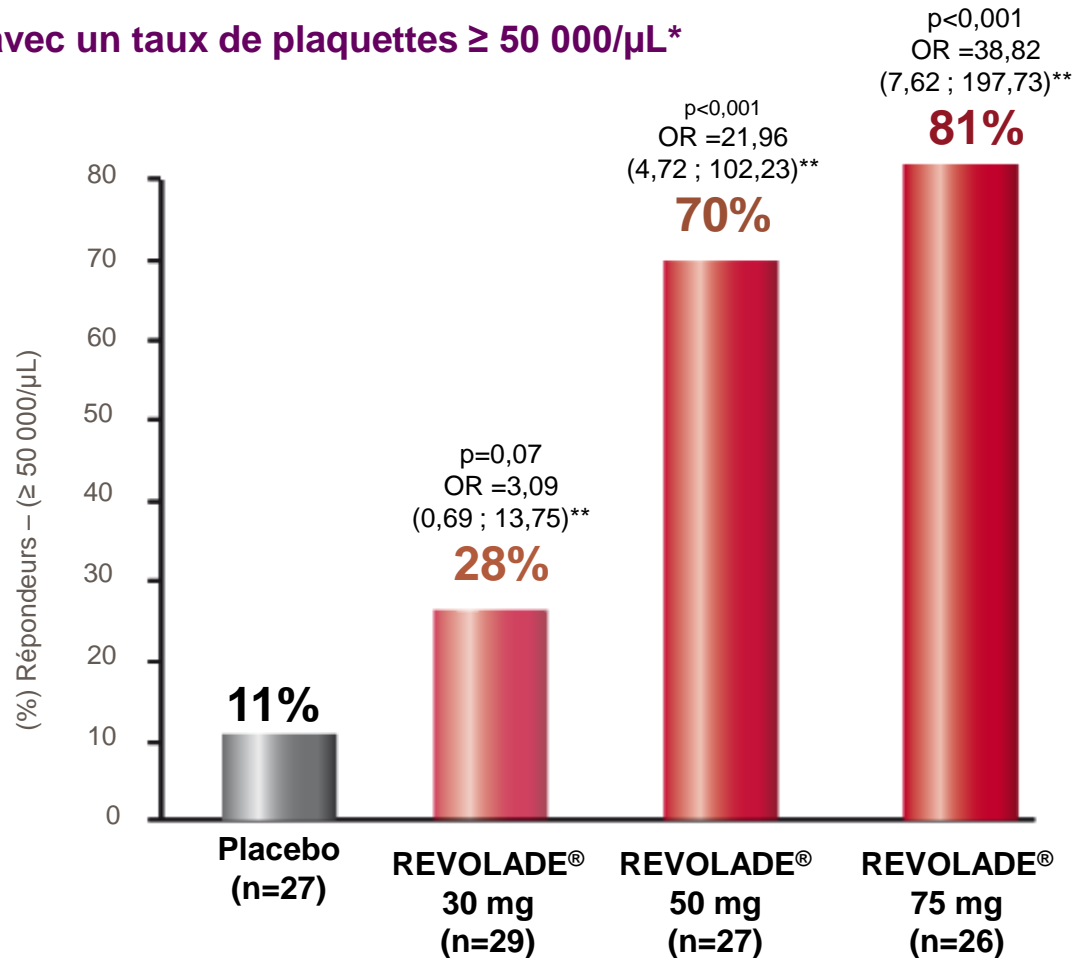
- Phase II dans le PTI chronique (n = 118)
- Principaux critères d'inclusion : PTI > 6 mois, Pttes < 30 000/ μl
- Dose initiale recommandée de 50 mg/j pouvant être augmentée à 75 mg par jour
- Proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ à J43 ou ayant atteint un nombre > 200 000/ μL en cours d'étude.

Etude TRA100773A : Phase II - 6 semaines de traitement

Revolade® : Efficacité sur le taux de réponse

Proportion de patients avec un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ *

- Phase II dans le PTI chronique (n = 118)
- Principaux critères d'inclusion : PTI > 6 mois, Pttes < 30 000/ μL
- Dose initiale recommandée de 50 mg/j pouvant être augmentée à 75 mg par jour

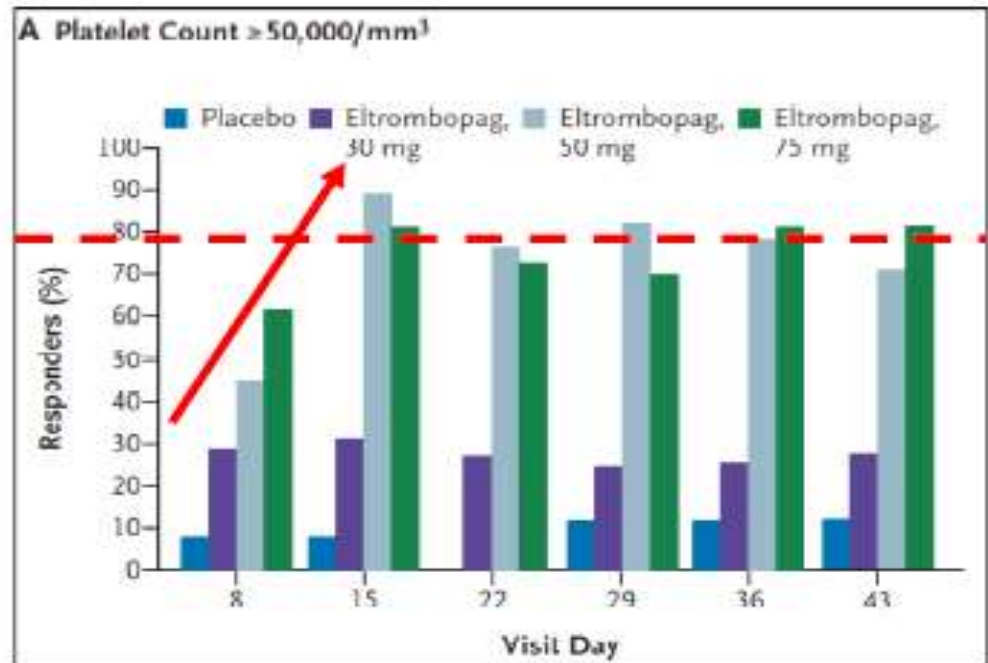


• Proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ à J43 ou ayant atteint un nombre $> 200\ 000/\mu\text{L}$ en cours d'étude.

Conclusion

118 PTI > 6 mois, [plaq] < 20 G/L
Splénectomie 50%
4 bras de traitements
Placebo, 30mg, 50mg, 75mg
6 semaines de traitement oral

- ✓ Efficacité* \cong 80%
- ✓ Effet dose-dépendant
- ✓ Réponse en 15 jours



*Efficacité

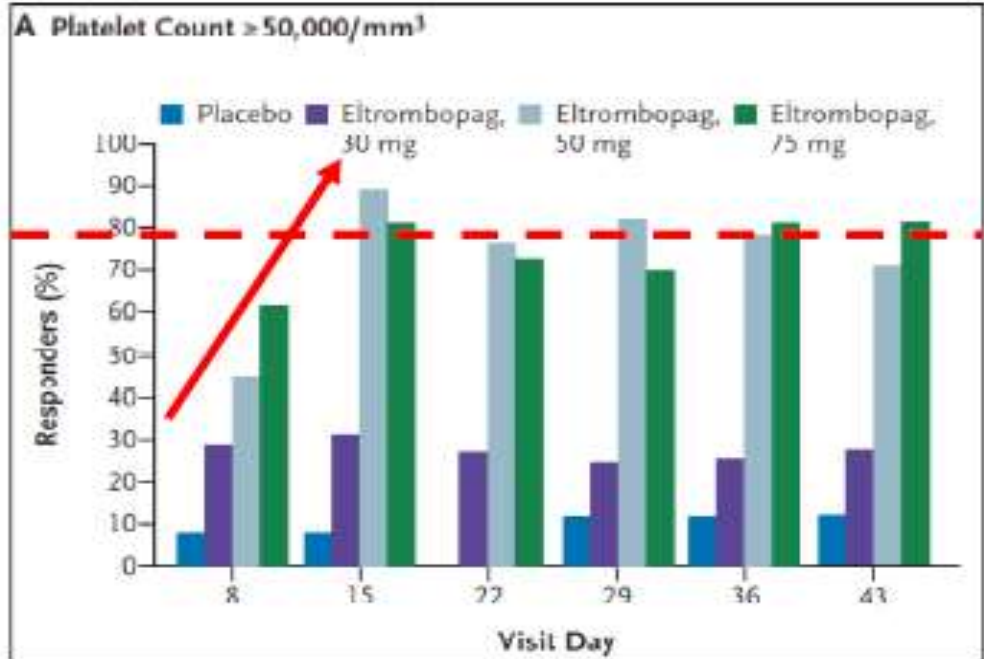
Plaquettes $> 50 \times 10^9/\text{L}$
Et $[\text{plaq}]_{\text{base}} \times 2$

Bussel J, N Engl J Med 2007;357:2237-47

Conclusion

118 PTI > 6 mois, [plaq] < 20 G/L
Splénectomie 50%
4 bras de traitements
Placebo, 30mg, 50mg, 75mg
6 semaines de traitement oral

- ✓ Efficacité* \cong 80%
- ✓ Effet dose-dépendant
- ✓ Réponse en 15 jours



*Efficacité

Plaquettes $> 50 \times 10^9/\text{L}$
Et $[\text{plaq}]_{\text{base}} \times 2$

Bussel J, N Engl J Med 2007;357:2237-47

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

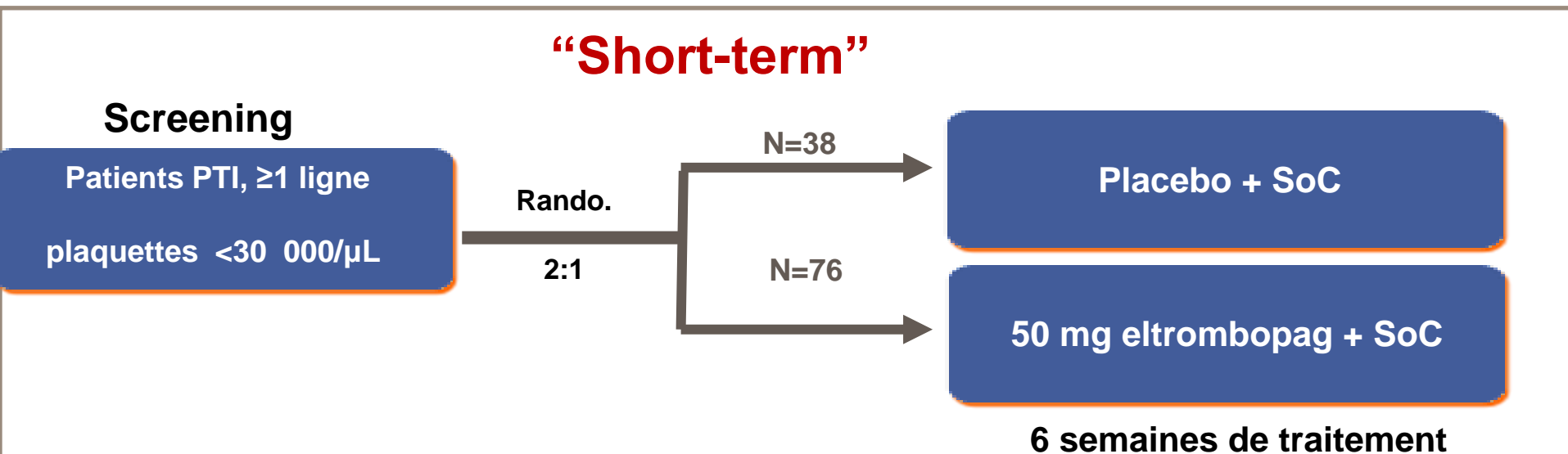
Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

Phase III randomisée versus placebo double aveugle – 6 semaines de traitement (TRA 100773B)



SoC= standard of care

Phase III randomisée versus placebo double aveugle – 6 semaines de traitement (TRA 100773B)

“Short-term”

Screening

Patients PTI, ≥ 1 ligne
plaquettes $< 30\ 000/\mu\text{L}$

Rando.
2:1

N=38

N=76

Placebo + SoC

50 mg eltrombopag + SoC

6 semaines de traitement

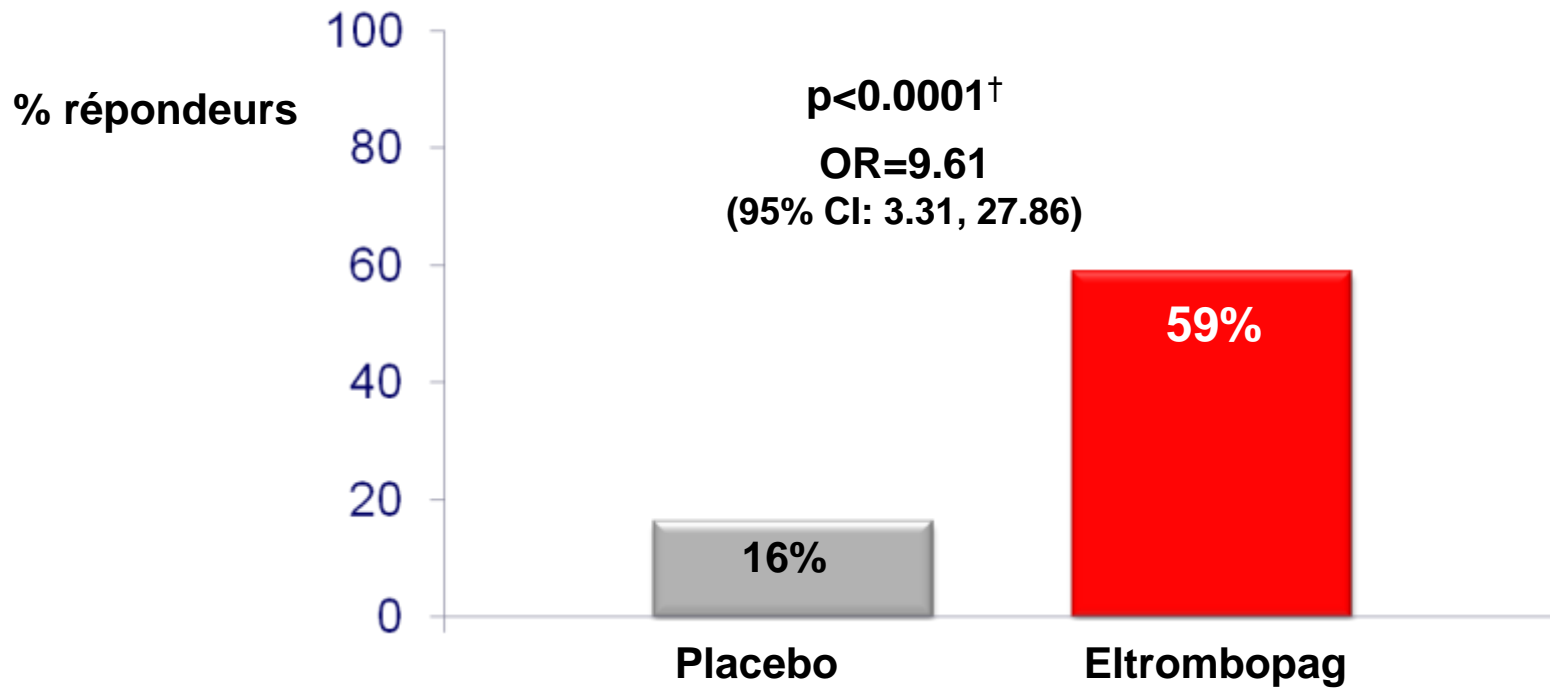
SoC= standard of care

- **Objectif de l'étude:**
 - Evaluer l'efficacité et la tolérance d'eltrombopag
 - Dose de départ de 50 mg
- **Stratification :**
 - Statut splénectomisé ou non
 - Traitement concomitant du PTI à l'inclusion
 - Taux de plaquettes $\leq 15\ 000/\mu\text{L}$ ou $>15\ 000/\mu\text{L}$

Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

Objectif principal :
pourcentage de répondeurs à 6 semaines de traitement (Jour 43)

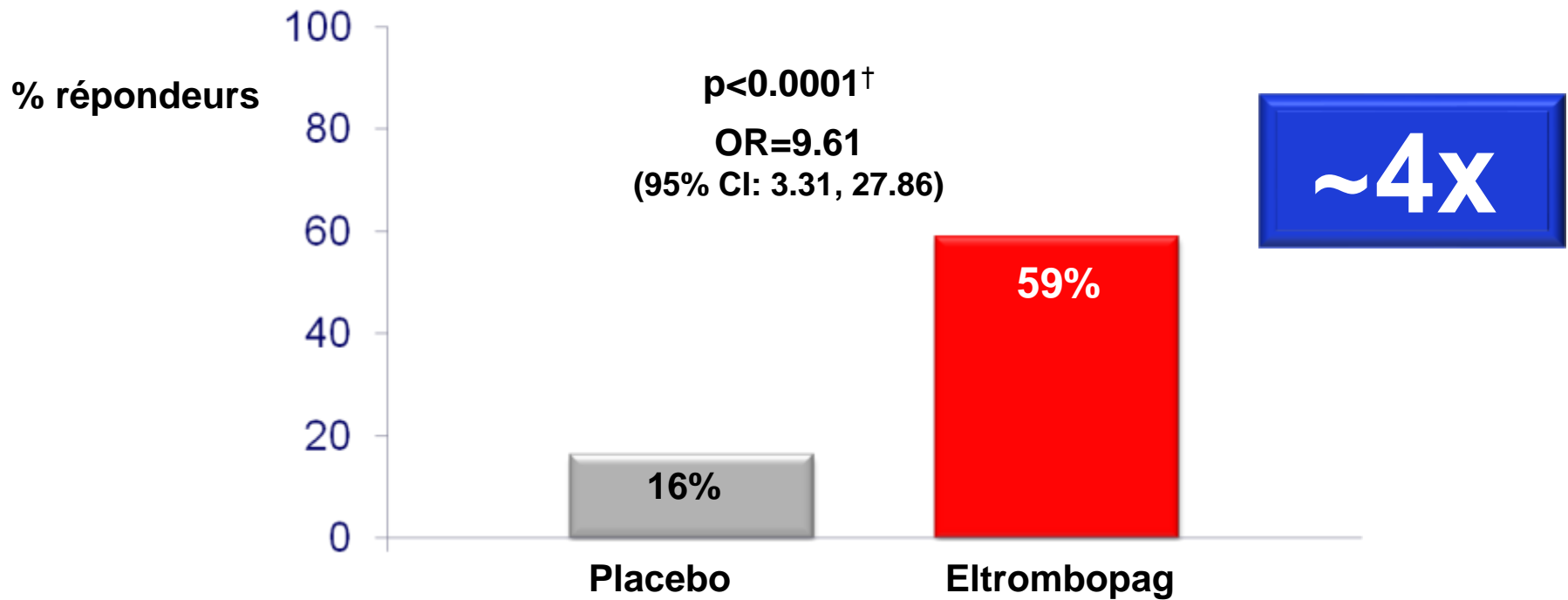
Répondeur = plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à J43



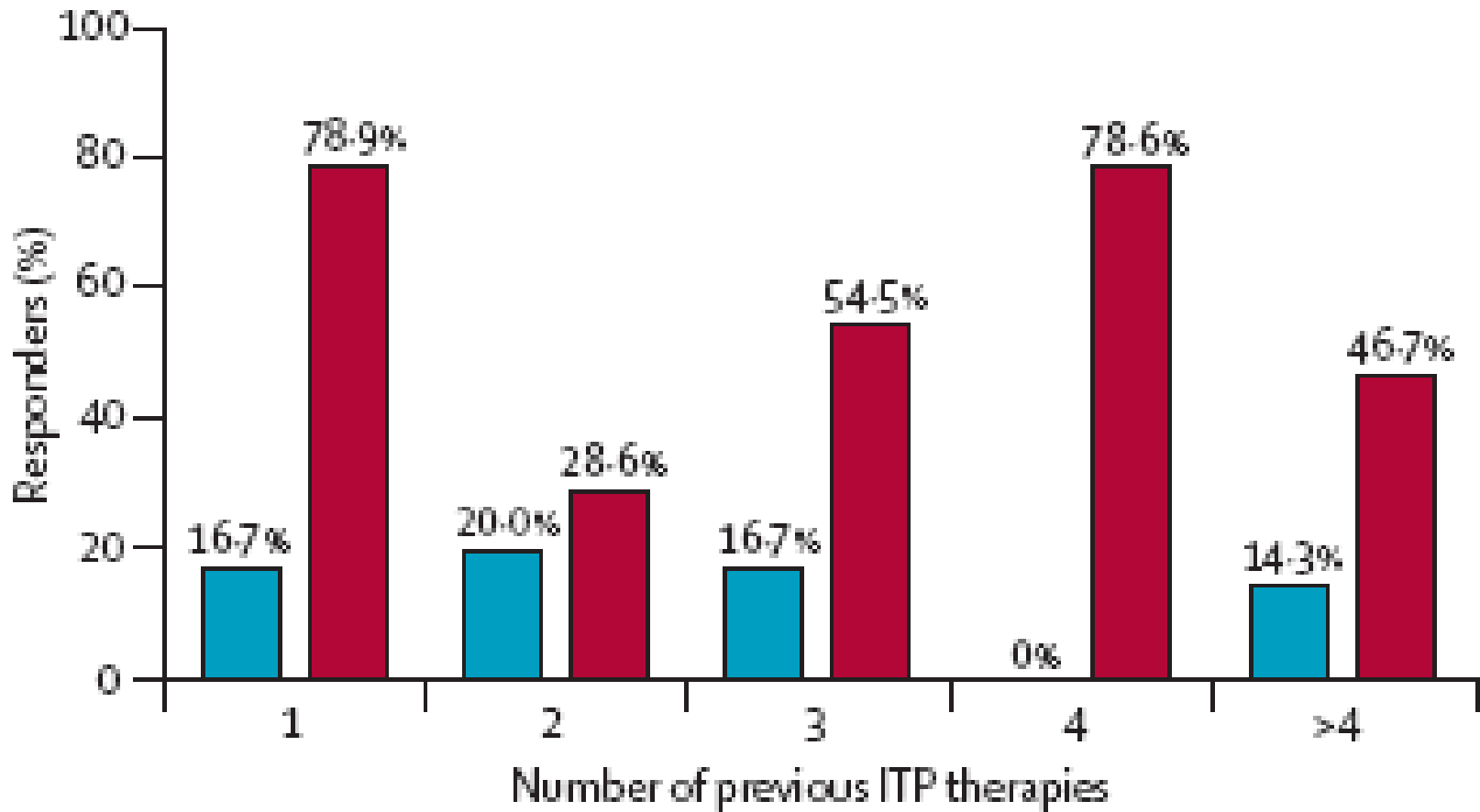
Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

Objectif principal :
pourcentage de répondeurs à 6 semaines de traitement (Jour 43)

Répondeur = plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à J43



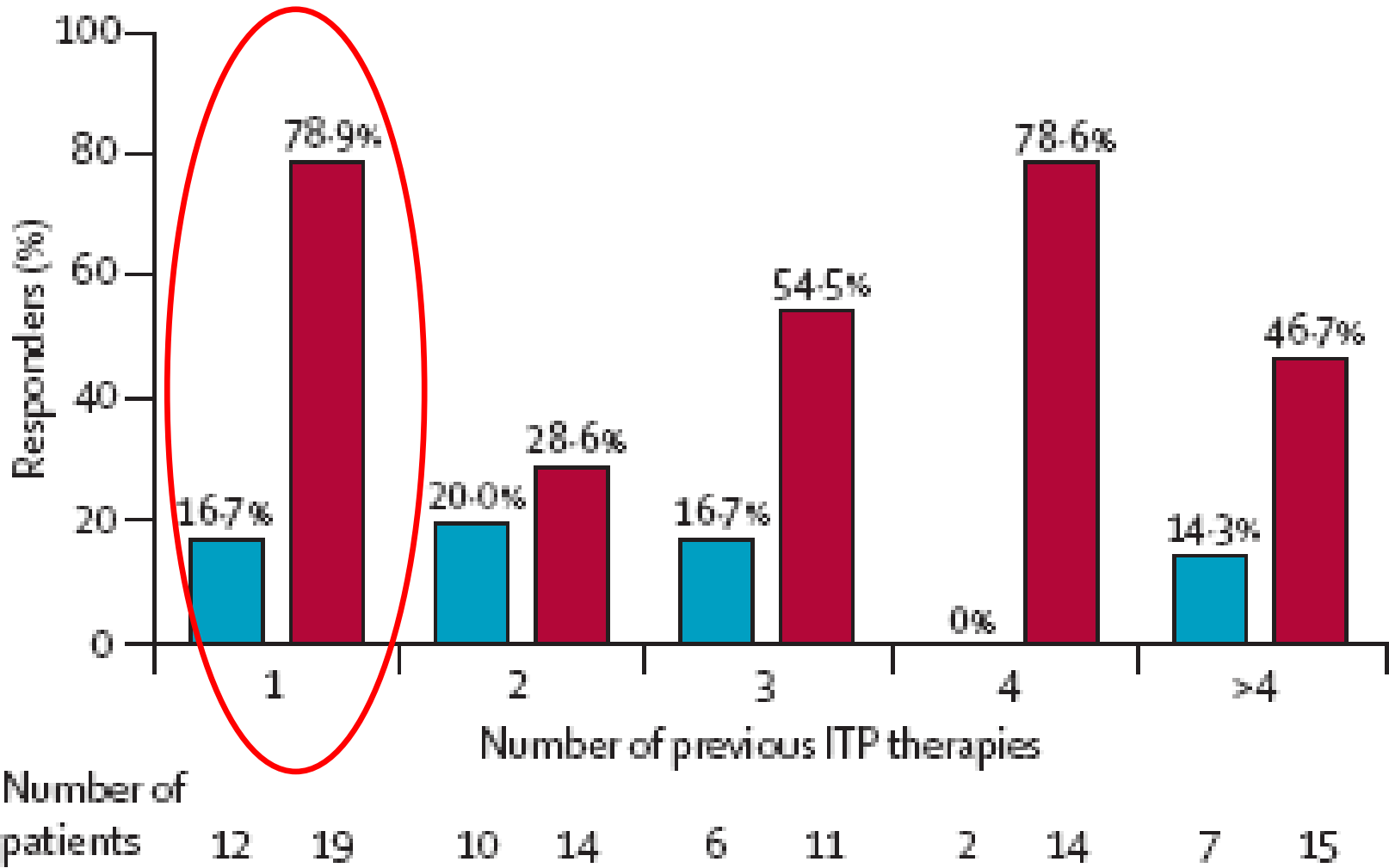
Taux de répondeurs selon le nombre de traitements antérieurs



Number of patients

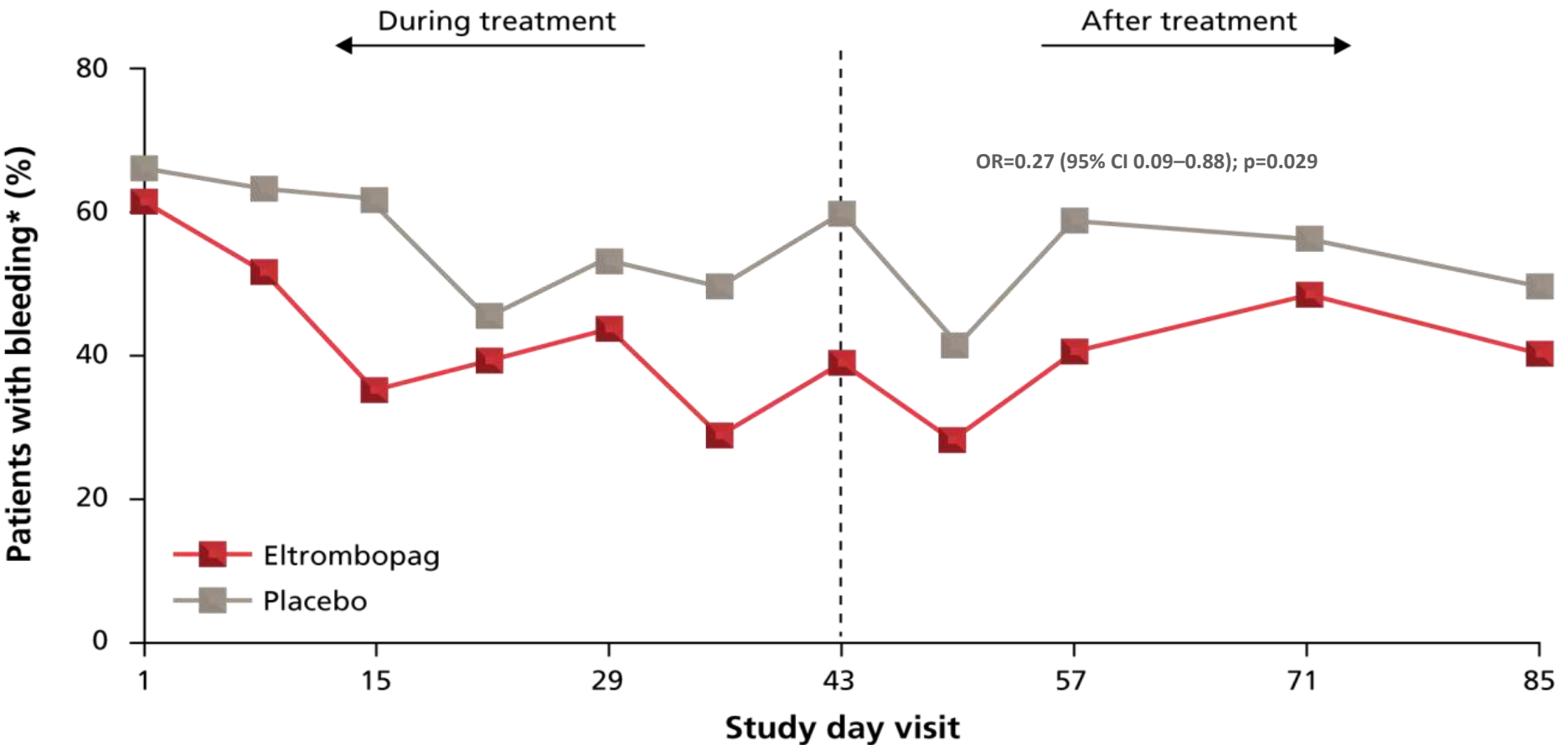
12 19 10 14 6 11 2 14 7 15

Taux de répondeurs selon le nombre de traitements antérieurs



Réduction du risque de saignement versus placebo

Le risque relatif de saignement au **43^{ème} jour** de traitement était diminué de **73%** sous eltrombopag par rapport au placebo



Conclusion de L'étude TRA 100773B

“Short-term”

- Augmentation significative du taux de plaquettes **59%** Vs **16%**
- Taux de répondeurs meilleur si traitements précoces
- Réduction du risque de saignement de **73%** Vs **placebo** à **J43**

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

Etude RAISE

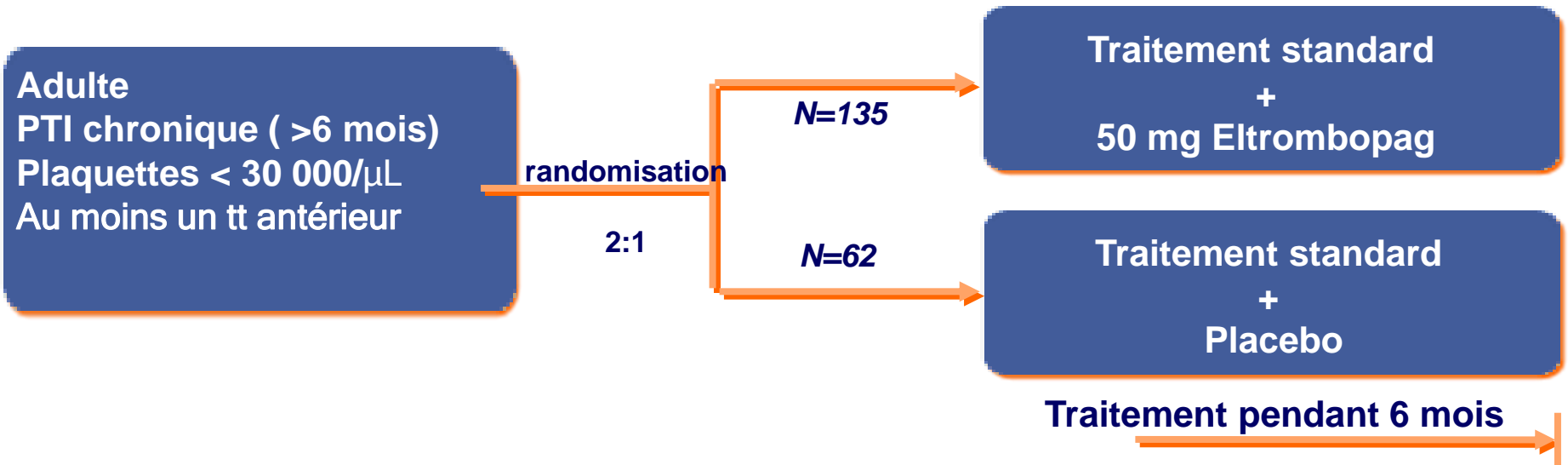
Phase III randomisée versus placebo – 6 mois de traitement

“Long-term “

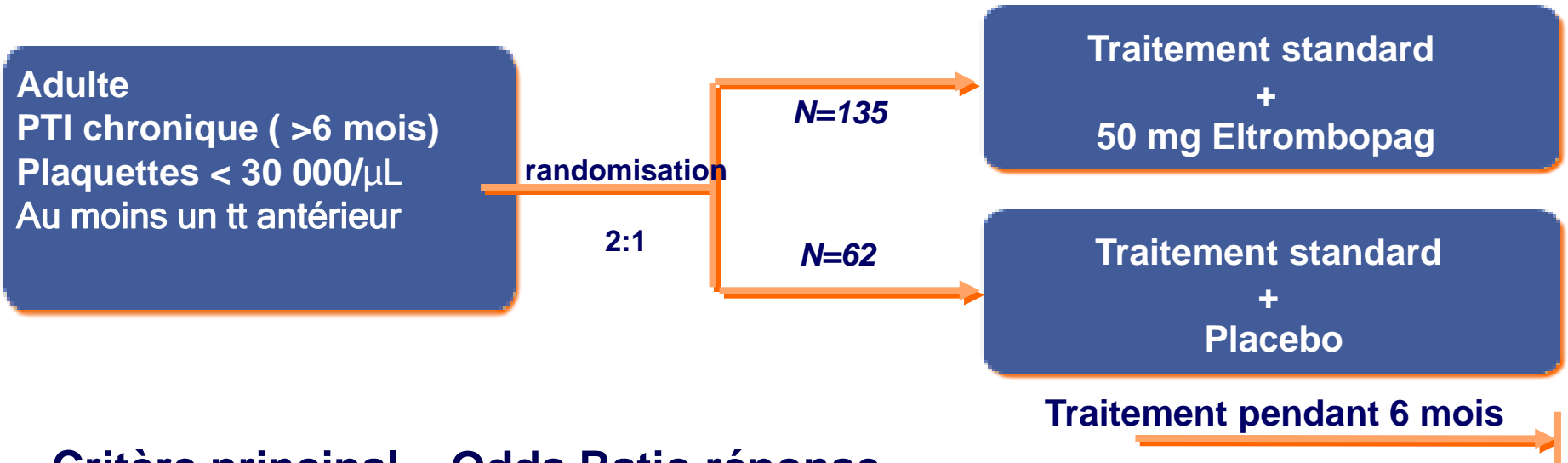
Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study

Gregory Cheng, Mansoor N Saleh, Claus Marcher, Sandra Vasey, Bhabita Mayer, Manuel Aivado, Michael Arning, Nicole L Stone, James B Bussel

Etude RAISE



Etude RAISE



**Critère principal = Odds Ratio réponse
(plaquettes entre 50 000/μl et 400 000/μl)**

- Adaptation des doses d'eltrombopag autorisée
- Réduction des traitements concomitants du PTI autorisée

Stratification :

Statut splénectomisé ou non

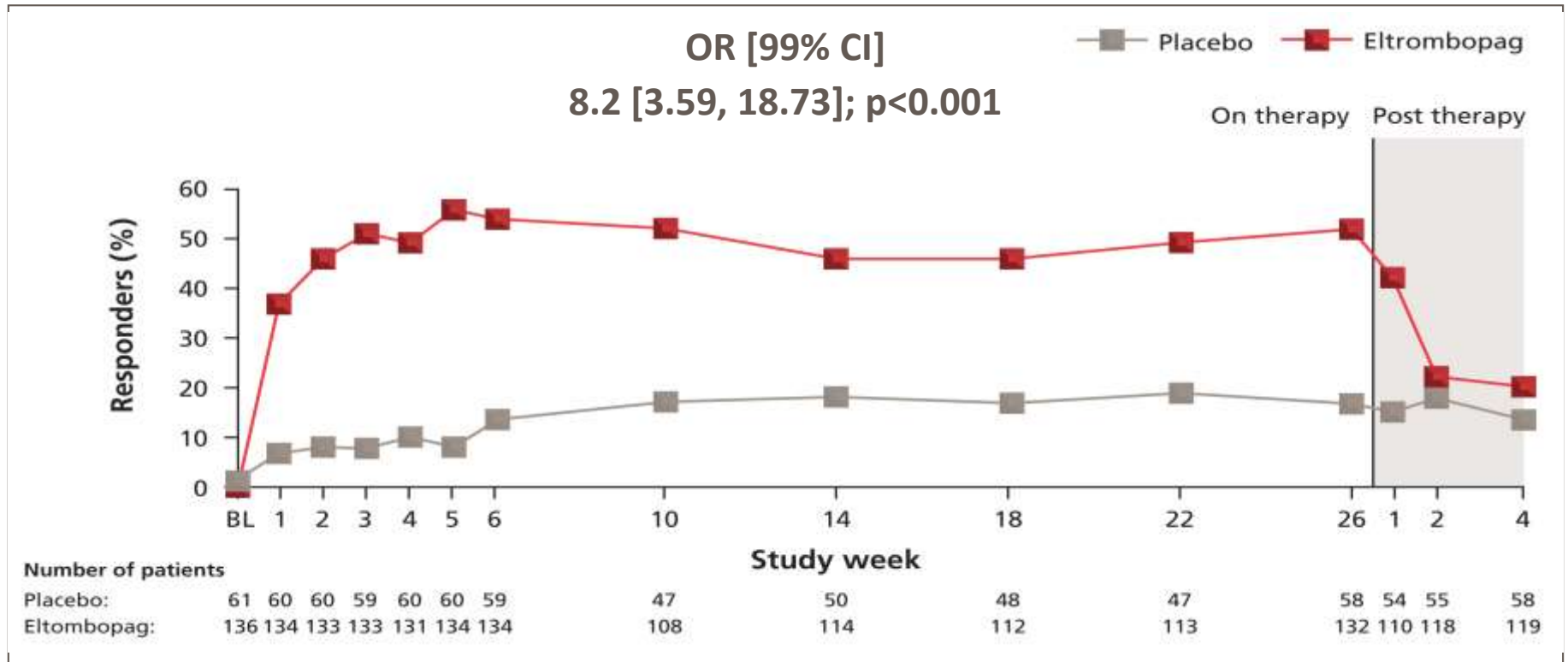
Traitement concomitant du PTI à la baseline

Taux de plaquettes à la baseline $\leq 15\ 000/\mu\text{L}$ ou $> 15\ 000/\mu\text{L}$

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients, n (%)	Caractéristiques	Patients, n (%)
Spénectomie, n (%)	115 (38)	Traitement PTI concomitant à l'inclusion, n (%)	101 (33)
Age, ans		Plaquettes à l'inclusion, n (%)	
Moyenne (DS)	48,9 (15,6)	≤15 G/L	131 (43)
Groupes d'âges, ans , n (%)		15 à 30 G/L	80 (26)
18-49	149 (49)	30 à 50 G/L	52 (17)
50-64	103 (34)	>50 G/L	39 (13)
65-74	32 (11)		
≥75	18 (6)		
Femmes, n (%)	201 (67)	Traitements PTI préalables, n (%)	
Origine, n (%)		1	67 (22)
Blancs	240 (79)	2	75 (25)
Asiatiques	45 (15)	≥3	160 (53)
Autres	17 (6)		

Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo



* Platelet counts 50,000 to 400,000/ μ L; OR=odds Ratio; CI=confidence interval; BL=baseline

Pas de différence dans les strates pré-définies

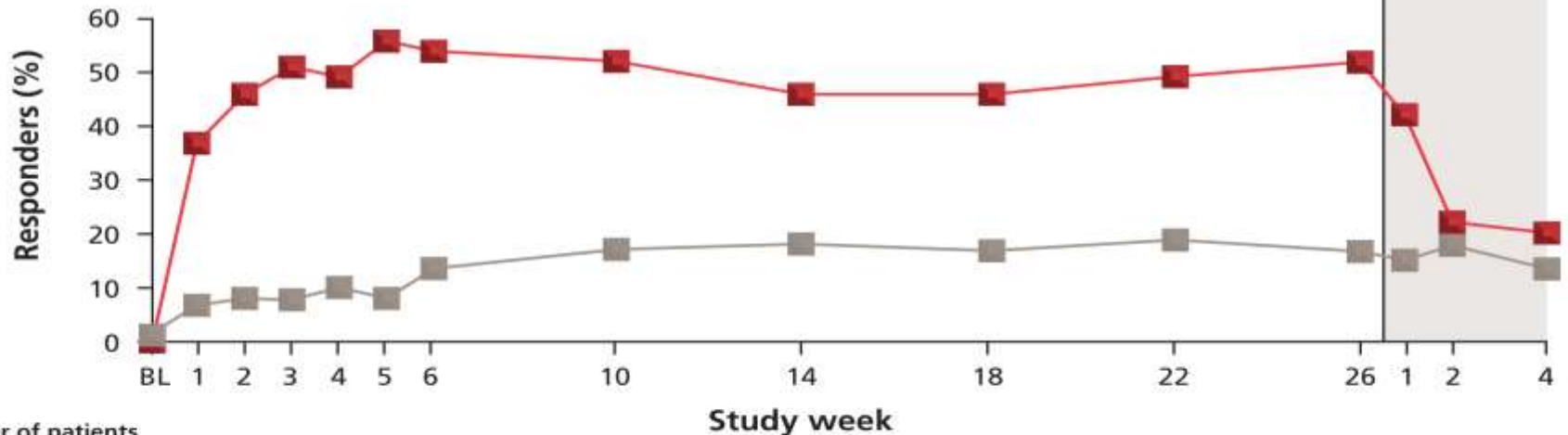
Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

~8x

OR [99% CI]
8.2 [3.59, 18.73]; p<0.001

—■— Placebo —■— Eltrombopag

On therapy Post therapy



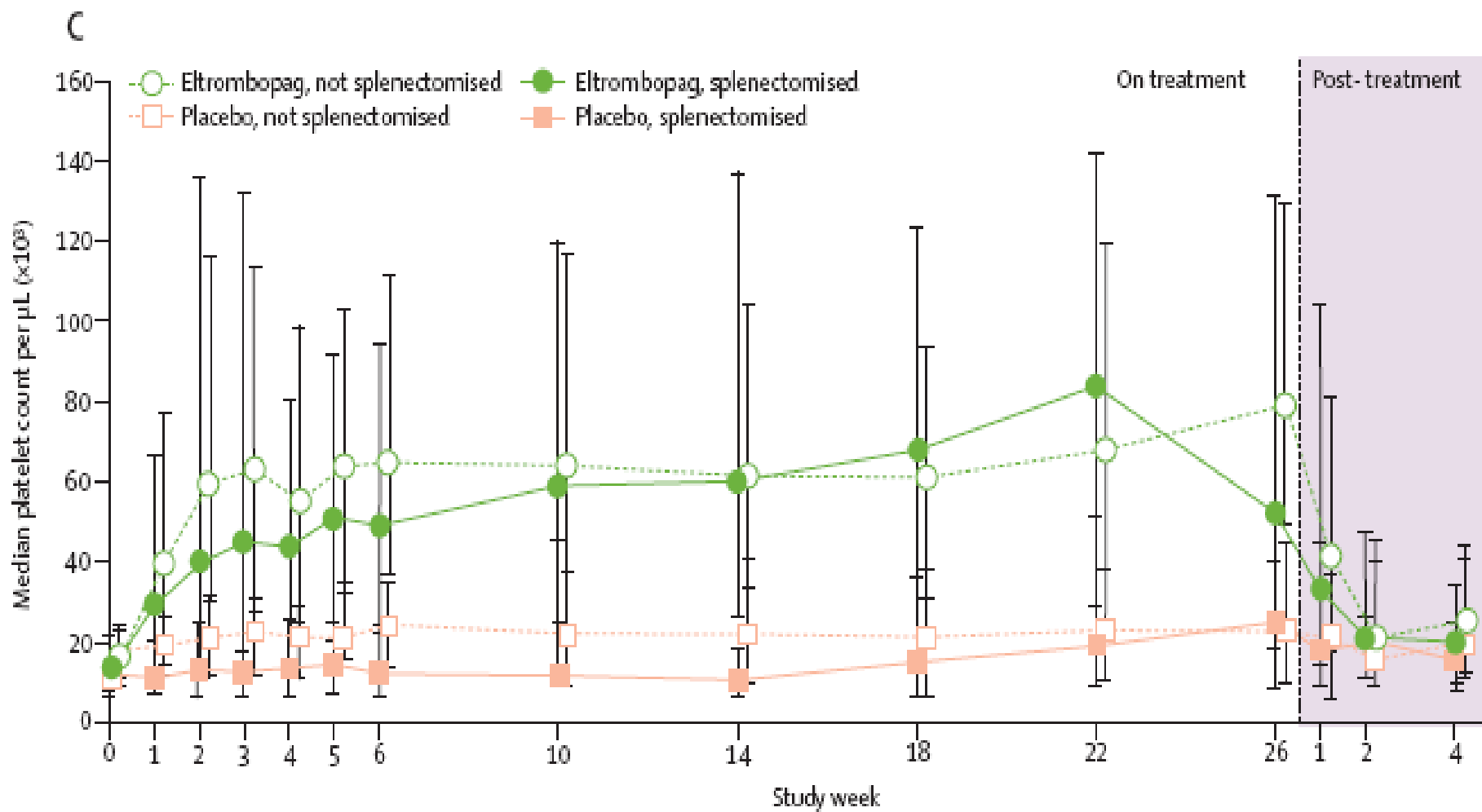
Number of patients

Placebo:	61	60	60	59	60	60	59		47	50	48	47		58	54	55	58
Eltrombopag:	136	134	133	133	131	134	134		108	114	112	113		132	110	118	119

* Platelet counts 50,000 to 400,000/ μ L; OR=odds Ratio; CI=confidence interval; BL=baseline

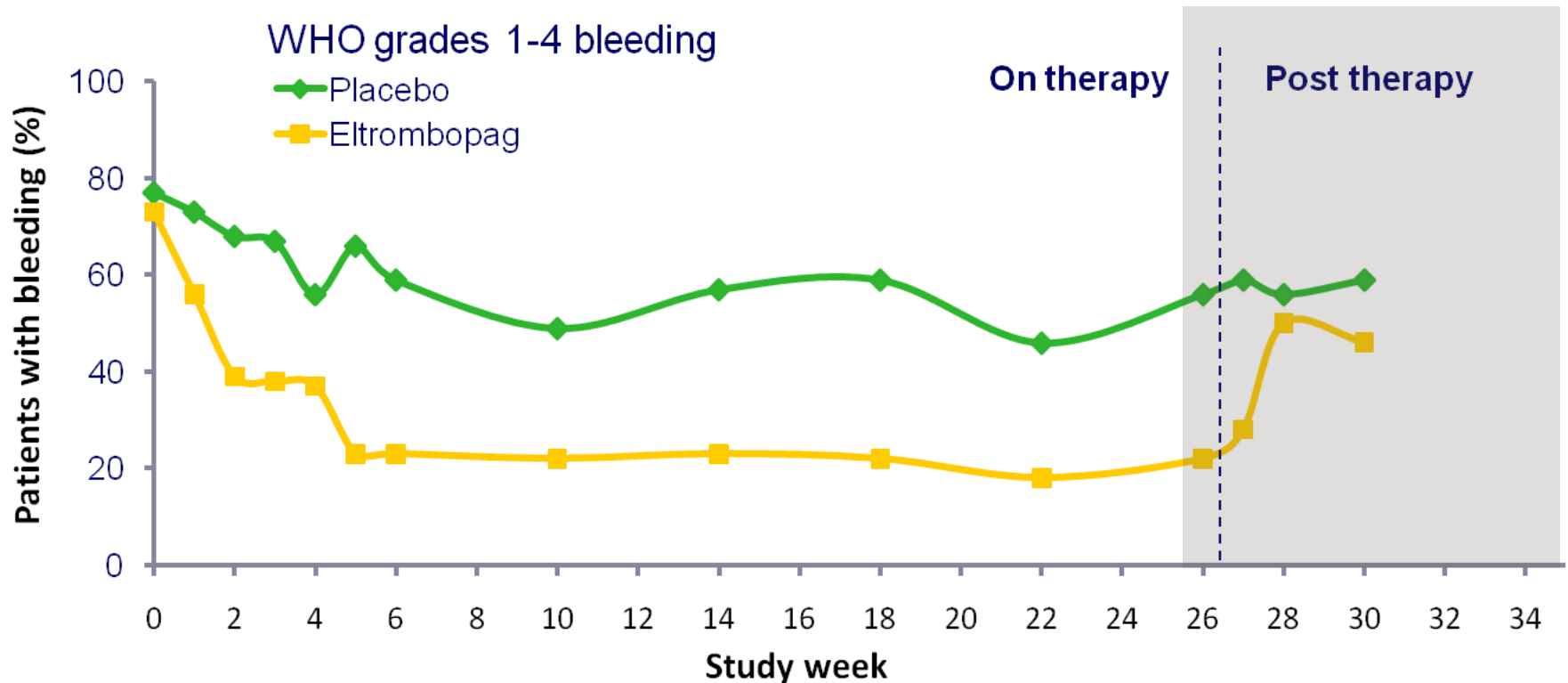
Pas de différence dans les strates pré-définies

Nbre median de plaquettes selon statut splénectomisé ou non



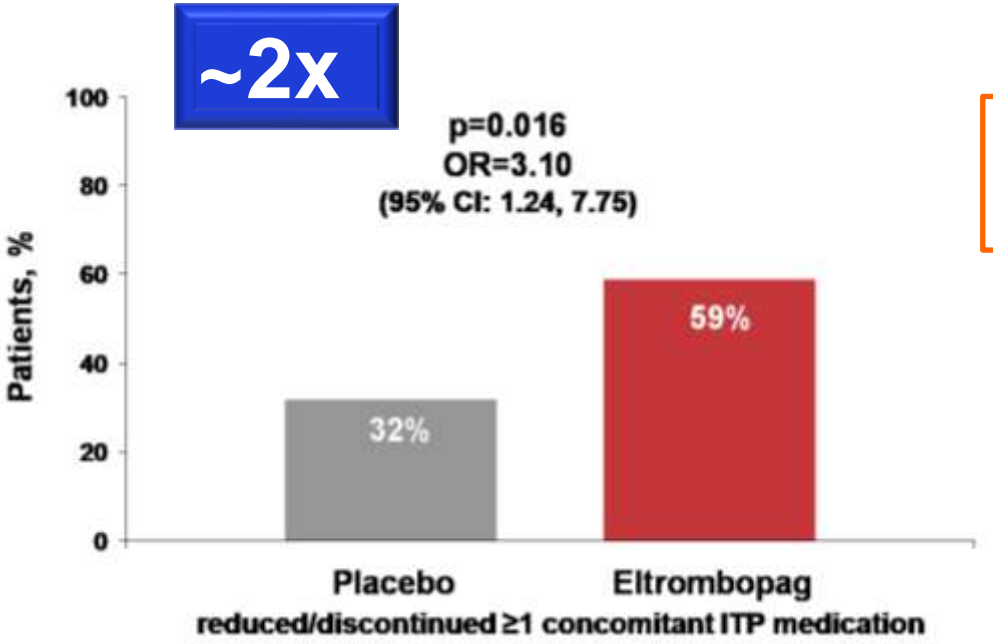
Diminution significative du risque de saignement Vs placebo

Réduction de **76%** du risque relatif de saignement ($P < 0.001$)



Patients avec saignements grade 1-4 selon classification OMS

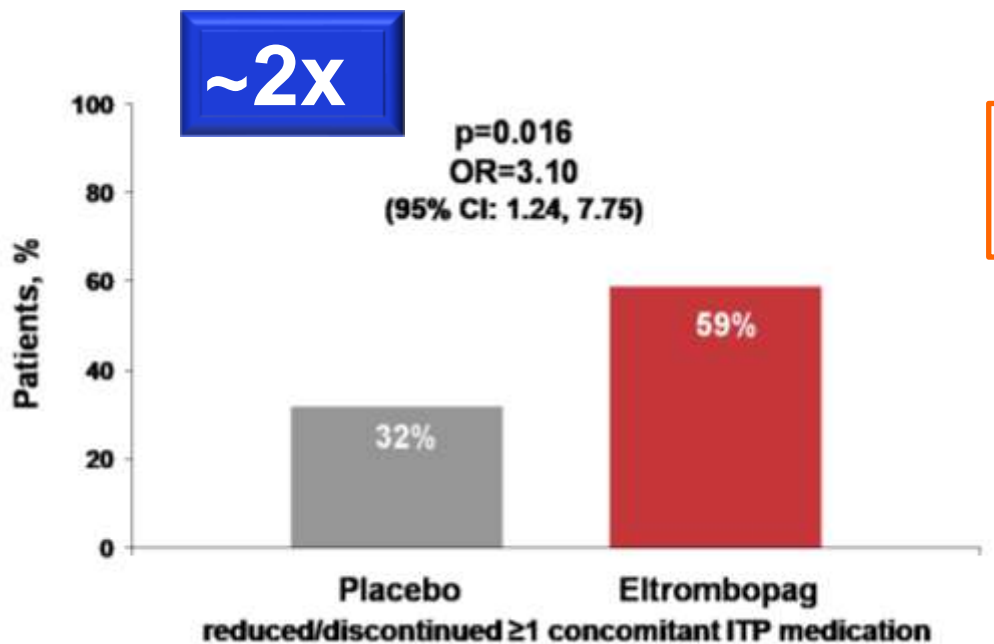
Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours

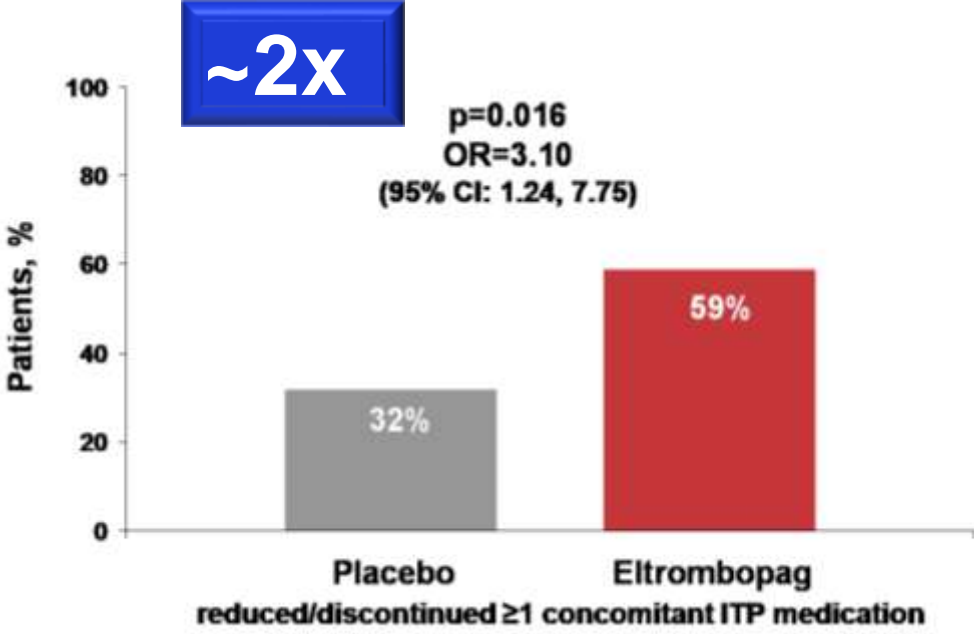


- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

- Le plus souvent : corticoïdes

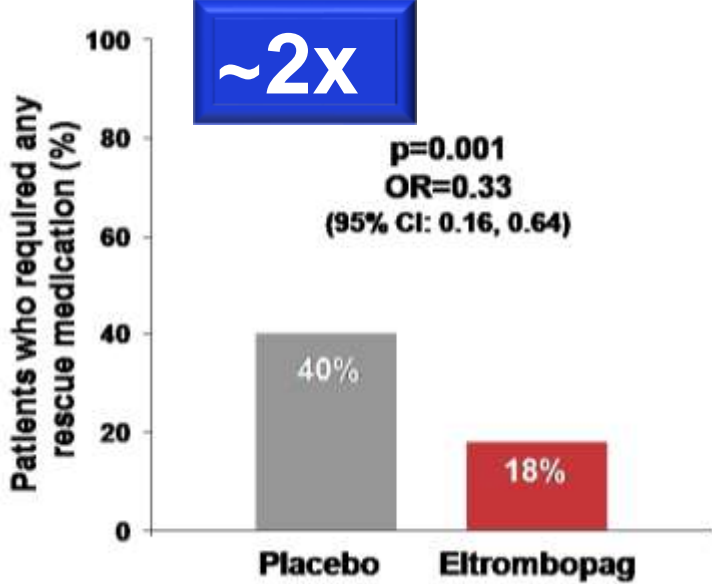
Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

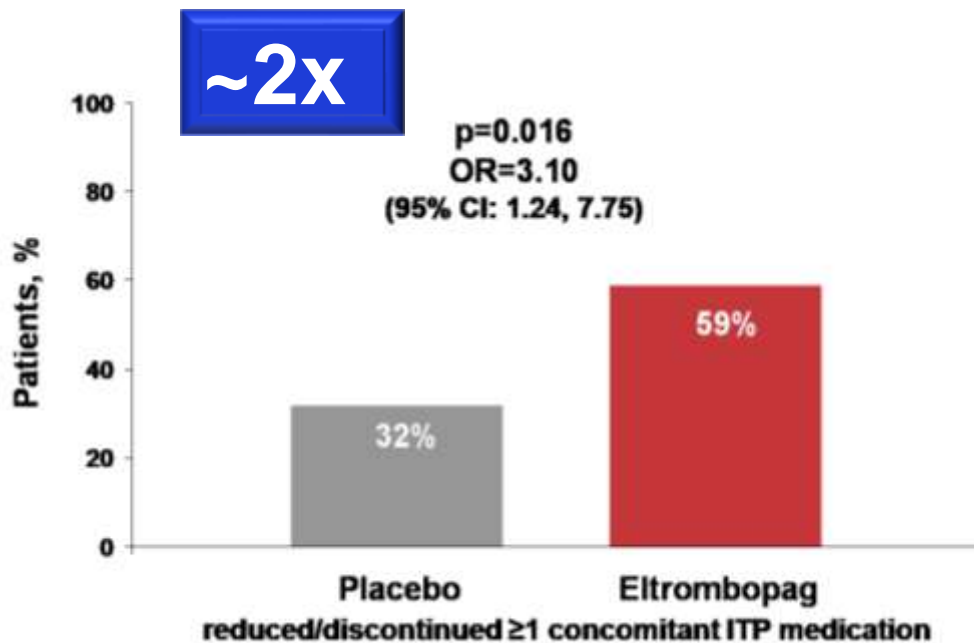
- Le plus souvent : corticoïdes



- Traitements de secours:

- nouveau traitement du PTI
- augmentation de la dose du Trt en cours
- transfusion de plaquettes
- splenectomie

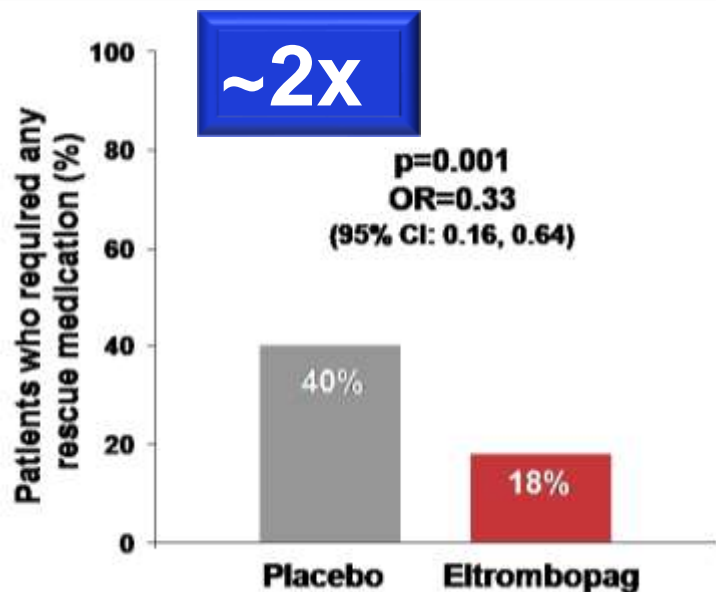
Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

- Le plus souvent : corticoïdes

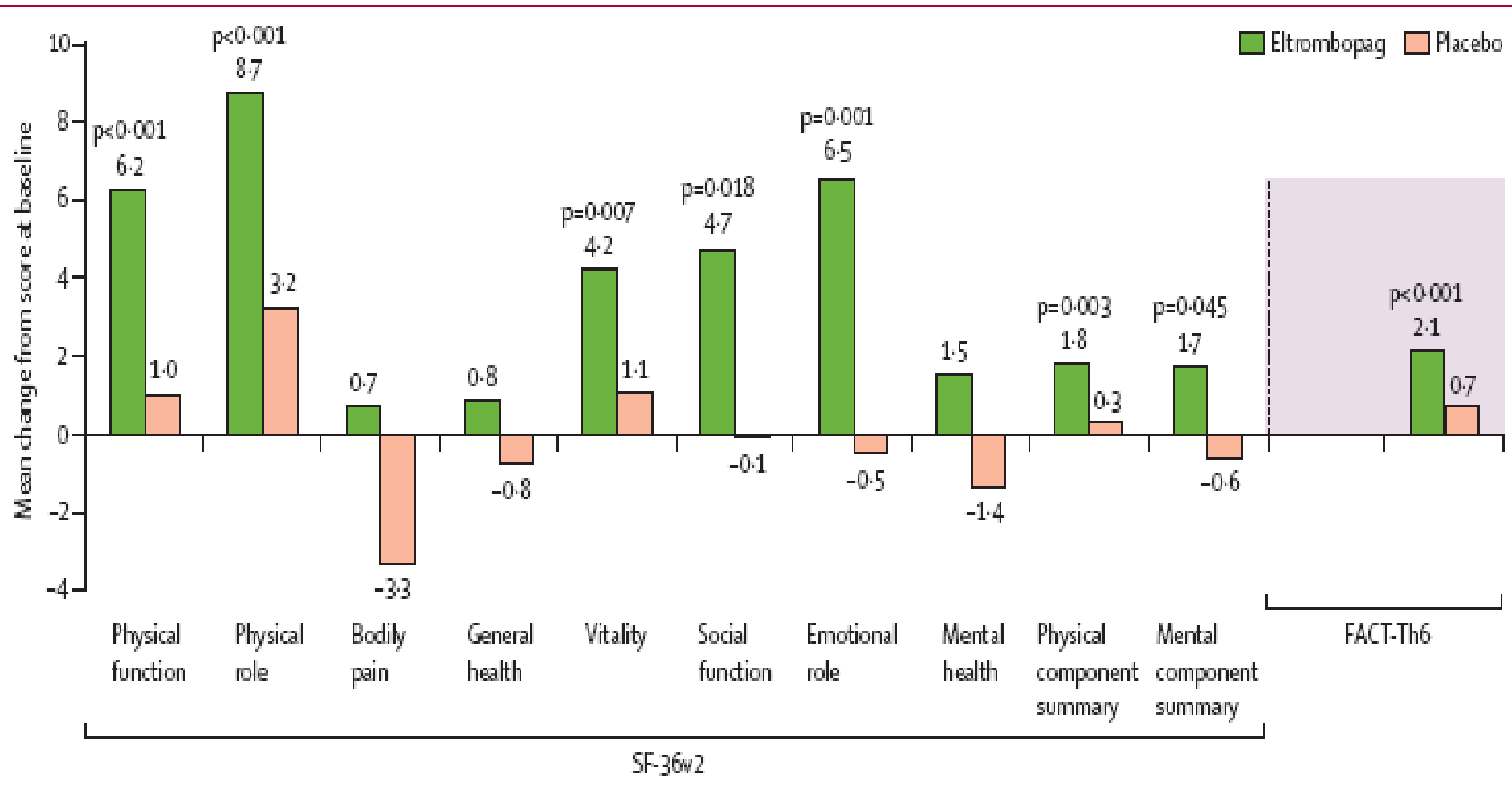


- Traitements de secours:

- nouveau traitement du PTI
- augmentation de la dose du Trt en cours
- transfusion de plaquettes
- splenectomie

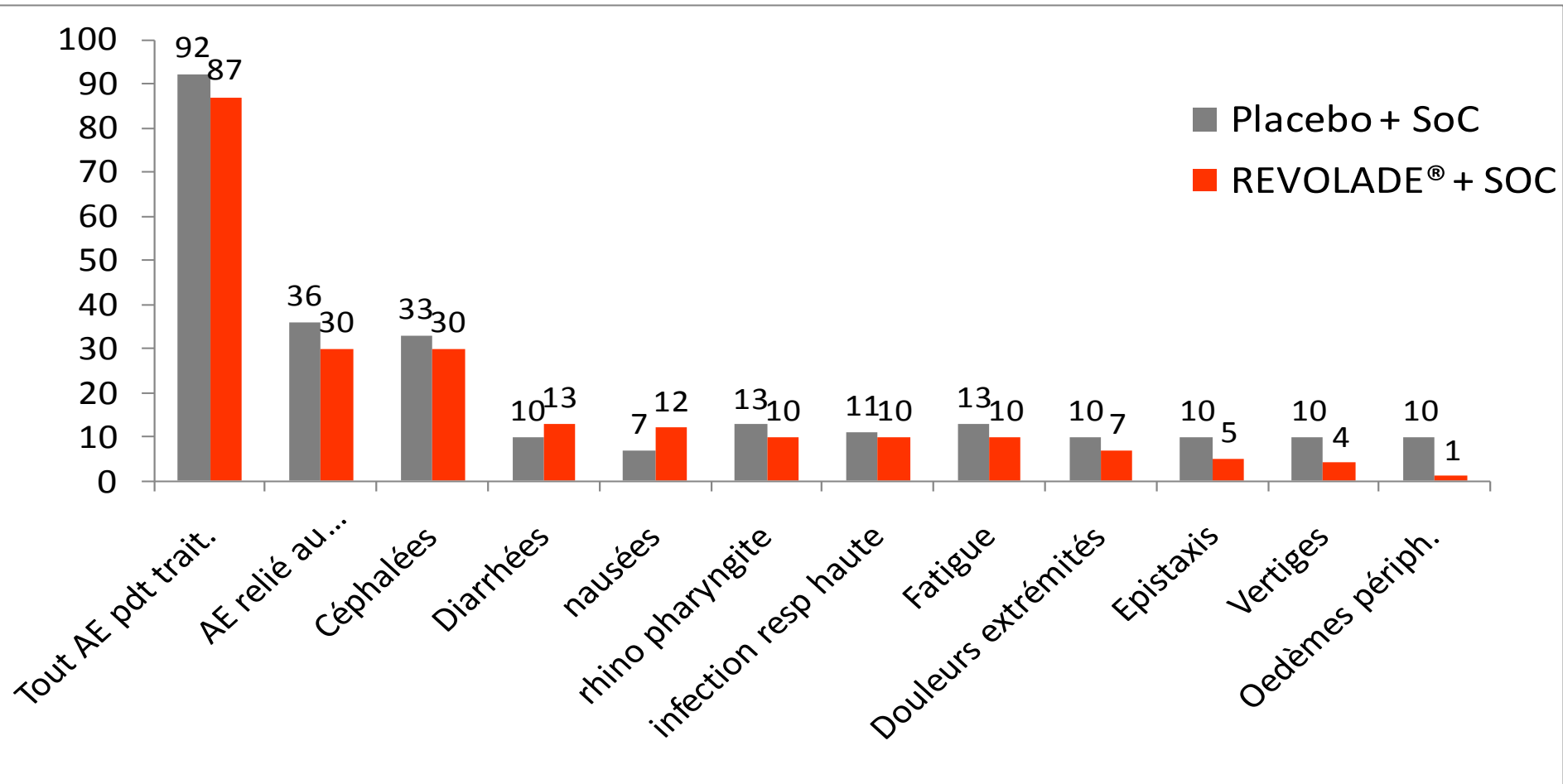
- Le plus souvent : corticoïdes \pm Ig IV

Eltrombopag améliore la qualité de vie liée à l'état de santé



Tolérance

Effets secondaires chez $\geq 10\%$ des patients



Tolérance

Evénements secondaires*, n (%)	Placebo n=61	Eltrombopag n=135
Total Effets Indésirables	56 (92)	118 (87)
Saignements		
Saignement pdt le trait.	19 (31)	26 (19)
Saignement sévère pdt le trait.	4 (7)	1 (<1) [†]
Saignement après le trait. [‡]	6 (10)	6 (4)
Saignement sévère après le trait [‡]	1 (2)	2 (1)
Evts thrombo-emboliques (pdt le tt.)	0	3 (2)
ALAT ≥3X LNS	2 (3)	9 (7)
Bilirubine totale >1.5 LNS	0	5 (4)
Cataracte	6 (10)	11 (8)
Tumeurs malignes	1 (2)	1 (<1)
Formation de réticuline dans la moelle	–	–
Diminution transitoire des tx de plaquettes	4 (7)	9 (7)

Tolérance

Evénements secondaires*, n (%)	Placebo n=61	Eltrombopag n=135
Total Effets Indésirables	56 (92)	118 (87)
Saignements		
Saignement pdt le trait.	19 (31)	26 (19)
Saignement sévère pdt le trait.	4 (7)	1 (<1) [†]
Saignement après le trait. [‡]	6 (10)	6 (4)
Saignement sévère après le trait [‡]	1 (2)	2 (1)
Evts thrombo-emboliques (pdt le tt.)	0	3 (2)
ALAT ≥3X LNS	2 (3)	9 (7)
Bilirubine totale >1.5 LNS	0	5 (4)
Cataracte	6 (10)	11 (8)
Tumeurs malignes	1 (2)	1 (<1)
Formation de réticuline dans la moelle	–	–
Diminution transitoire des tx de plaquettes	4 (7)	9 (7)

Conclusion de L'étude RAISE

“Long-term “

- Augmentation significative du taux de plaquettes 60 % Vs 10%
- Nbre median de plaquettes selon statut splénectomisé ou non (80 000 μ l)
- Réduction de 76% du risque relatif de saignement
- Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours
- Améliore la qualité de vie
- Bonne tolérance

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

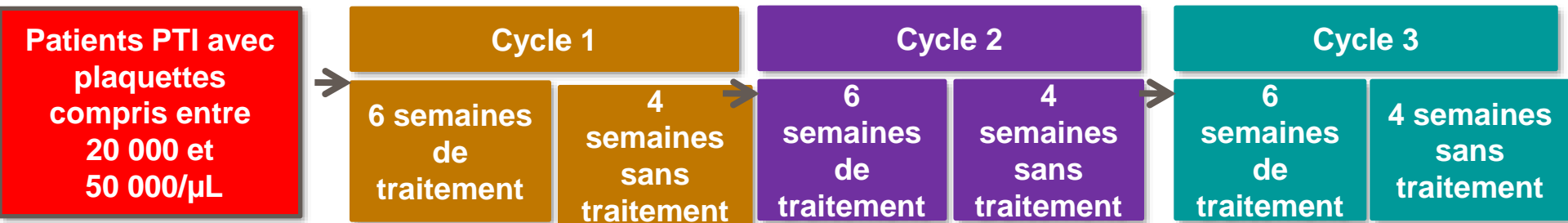
REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

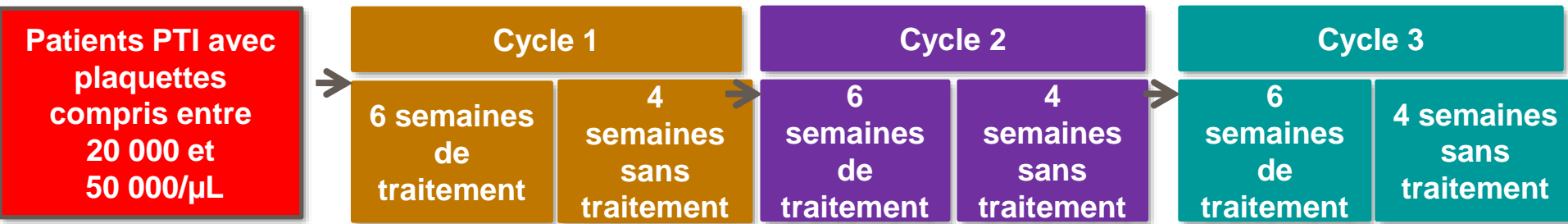
Etude REPEAT: étude en ouvert, monobras - administration intermittente

3 cycles de 6s au Max de traitement, espacés chacun de 4s



Etude REPEAT: étude en ouvert, monobras - administration intermittente

3 cycles de 6s au Max de traitement, espacés chacun de 4s



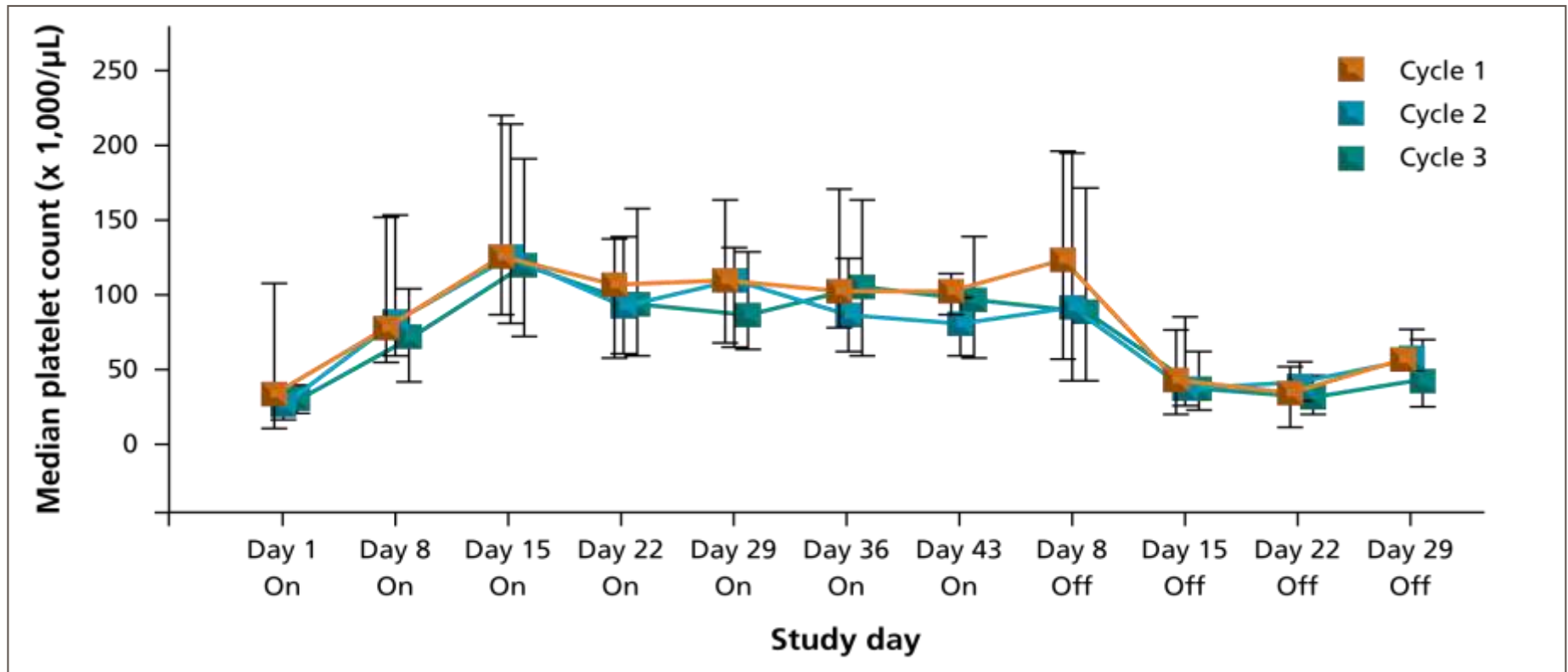
- **Objectifs :**
 - Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration **intermittente et répétée**
- **Critère principal :**
 - Proportion de patients avec une réponse positive (≥ 50 Gi/L + au moins 2x baseline) après le **cycle 2** et le **cycle 3**, après avoir répondu au **cycle 1**

Critère principal

Taux de réponse	N = 66	%
au cycle 1	52/ 65	80%
au cycle 2 et 3	45/52	87%

Efficacité sur le taux de plaquettes

Taux de plaquettes (médiane) - Cycles 1, 2 et 3



On=période de traitement; Off=période sans traitement; Barres: 25 et 75ème percentiles

Bussel JB, et al. Blood 2008; 112: 3431 (Presented at ASH 2008)

Conclusion de l'étude REPEAT

Efficacité en administration **intermittente** et **répétée**

Plus de **50% à 75%** des patients, respectivement, avaient répondu au **8^{ème} jour** et au **15^{ème} jour** de chaque cycle

Le taux de Pttes médianes était **$\geq 80 \times 10^9 / L$** pendant les 3 cycles

A l'arrêt du traitement, le taux de plaquettes revient au niveau de base en **deux semaines**.

Les céphalés étaient les effets indésirables les plus fréquents

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

REVOLADE® (eltrombopag) :

Un développement clinique large dans le PTI

Design	Etude	Description	Objectif principal	Patients traités par eltrombopag
Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo	773A N=117	Etude de recherche de dose 30, 50 et 75 mg pour 6 semaines ^{†‡}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	88 (terminée)
	773B* N=114	Phase III Traitement “Short-term” <u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Augmentation des taux de plaquettes ≥50 000/mL	76 (terminée)
	RAISE* N=197	Phase III Traitement “Long-term” “ <u>6 mois</u> avec dose initiale de 50 mg ^{†§}	Taux de plaquettes entre 50 et 400 000/mL (Odd ratio)	135 (terminée)
Etude ouverte	REPEAT N=66	Administration intermittente répétée 3 cycles de 6 semaines avec dose initiale de 50 mg [§]	Pourcentage de patients avec taux de plaquettes ≥50 000/mL et 2x la baseline aux cycles 2 et 3	66 (terminée)
	EXTEND N=299	Tolérance à long terme Durée de traitement > 6 mois avec dose initiale de 50 mg [§]	Tolérance et efficacité à long terme	207 (en cours)
Etude observationnelle	LENS	Tolérance oculaire à long terme Patients traités dans les études eltrombopag	Tolérance oculaire	100 (terminée)

Etude EXTEND

Données à long terme jusqu'à 6,4 ANS

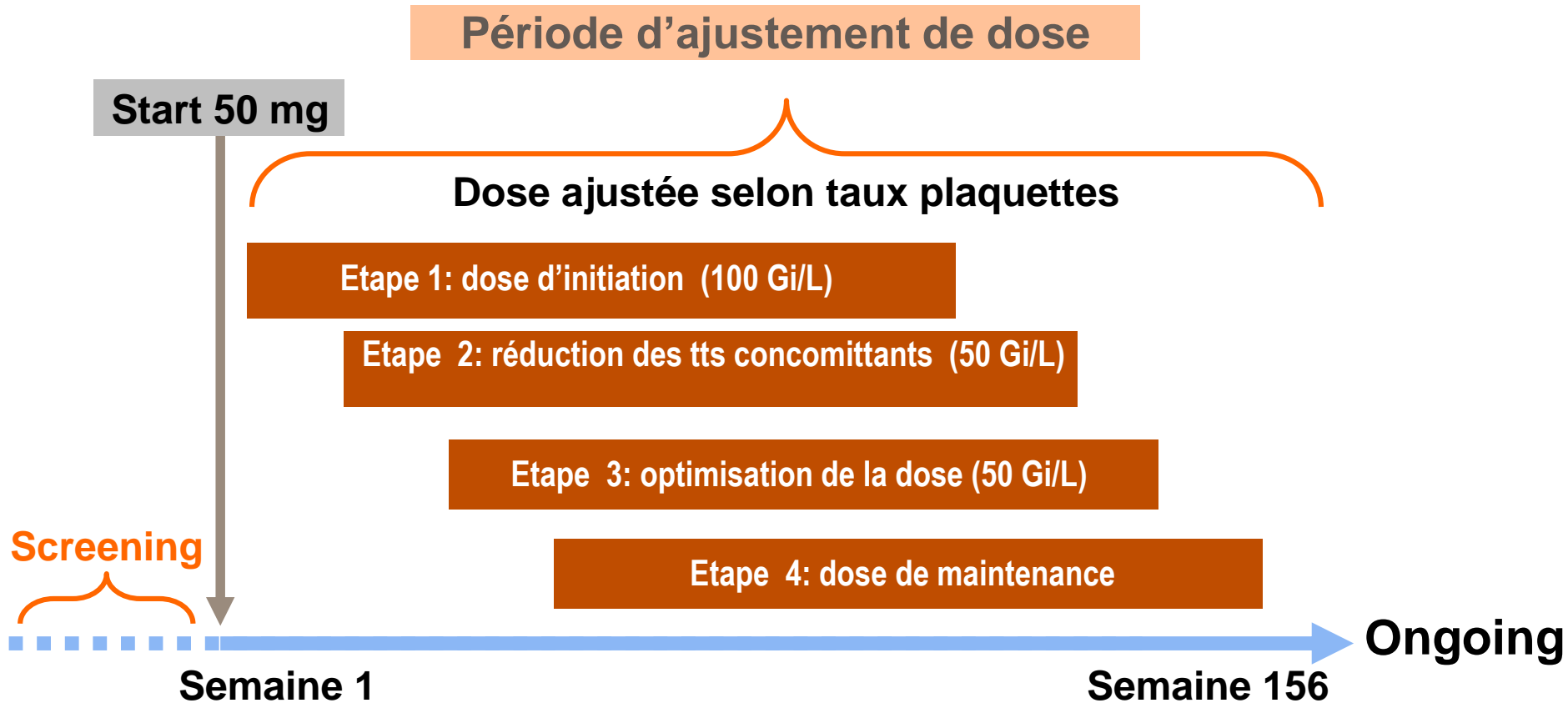


EHA / ASH 2016



- **Etude ouverte, d'extension et d'ajustement de dose :**
299 patients inclus avaient reçu au préalable eltrombopag ou le placebo dans l'une des études suivantes :
 - **TRA sur 6 semaines de phase II ou III**
 - **RAISE (6 mois)**
 - **REPEAT (utilisation intermittente)**
- **Objectif principal : tolérance et efficacité à long terme**

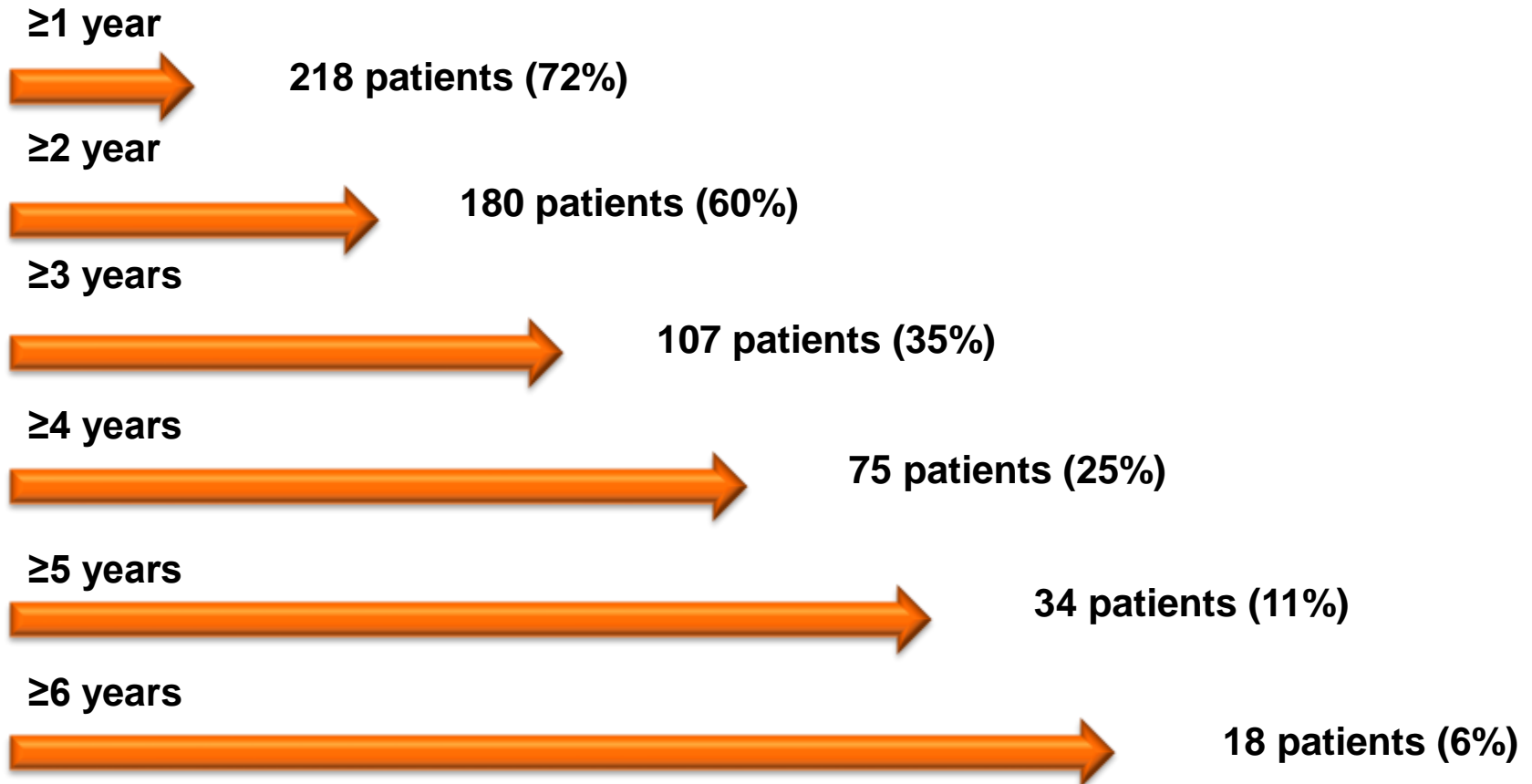
Etude EXTEND : schéma



Etude Extend : exposition à eltrombopag

Dose quotidienne moyenne reçue = **51,5 mg** (1–110 mg)

Durée moyenne de traitement = **100 semaines** (2 jours –181 semaines)



Etude **EXTEND**

Données à long terme

Taux de réponse

- 87% des patients ont atteint un taux de plaquettes de 50G/L sous Revolade®
- Splénectomisés (84%) vs non Splénectomisés (89%)

Etude **EXTEND**

Données à long terme

Taux de réponse

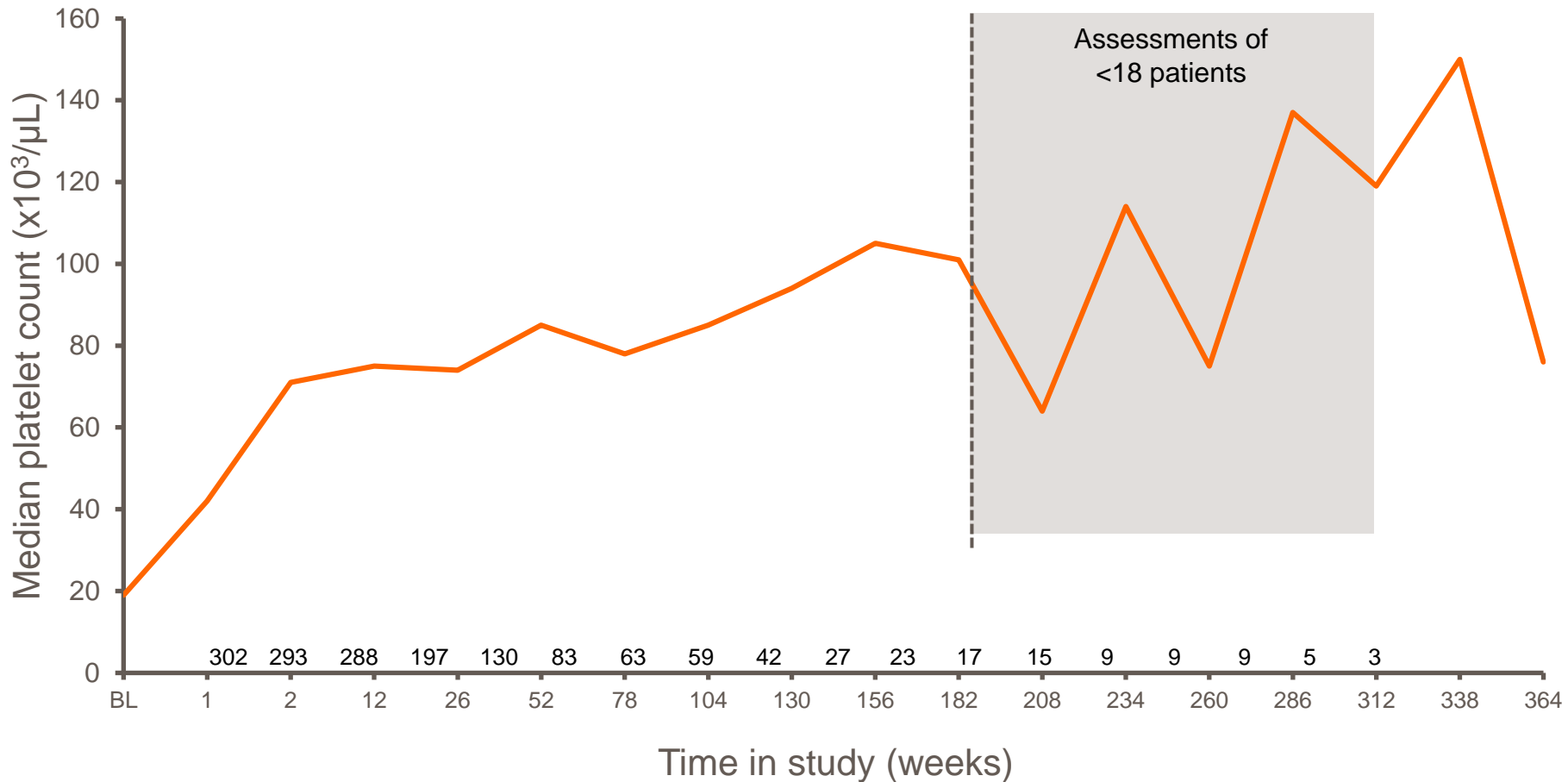
- 87% des patients ont atteint un taux de plaquettes de 50G/L sous Revolade®
- Splénectomisés (84%) vs non Splénectomisés (89%)

Saignements

- Réduction de l'incidence des saignements grades 1–4 :
 - Inclusion = 56% (167/299)
 - S 52 = 16% (12/77)
 - S 104 = 20% (8/41)

Les réponses plaquettaires ont été maintenues jusqu'à 7 ans

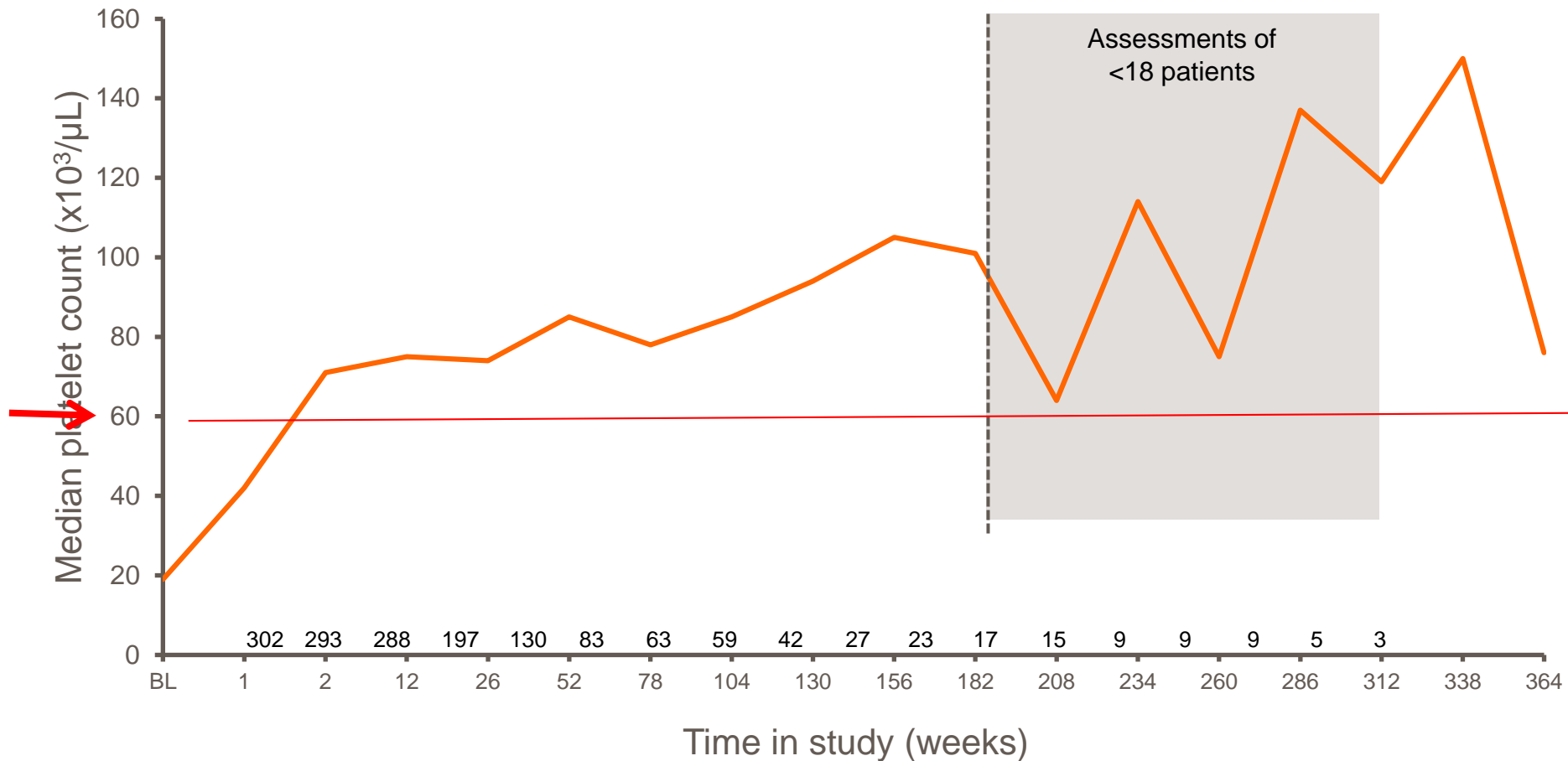
Taux de plaquettes a augmenté $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ à la 2 semaine et est restée constant $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ pendant le traitement *



BL, baseline. *Platelet count assessments were performed weekly, then monthly or every 2 months for patients with a stable dose of *Revolade*; †EXTEND included both splenectomised and non-splenectomised patients.

Les réponses plaquettaires ont été maintenues jusqu'à 7 ans

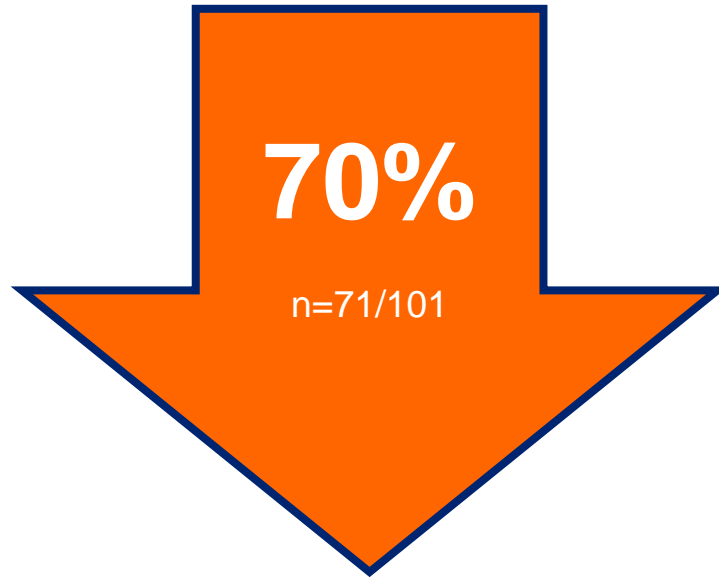
Taux de plaquettes a augmenté $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ à la 2 semaine et est restée constant $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ pendant le traitement *



BL, baseline. *Platelet count assessments were performed weekly, then monthly or every 2 months for patients with a stable dose of *Revolade*; †EXTEND included both splenectomised and non-splenectomised patients.

Le traitement par Révolade a permis des réductions et l'arrêt définitif des médicaments concomitants du PTI

- Au départ, 101 patients (33%) utilisaient des médicaments concomitants

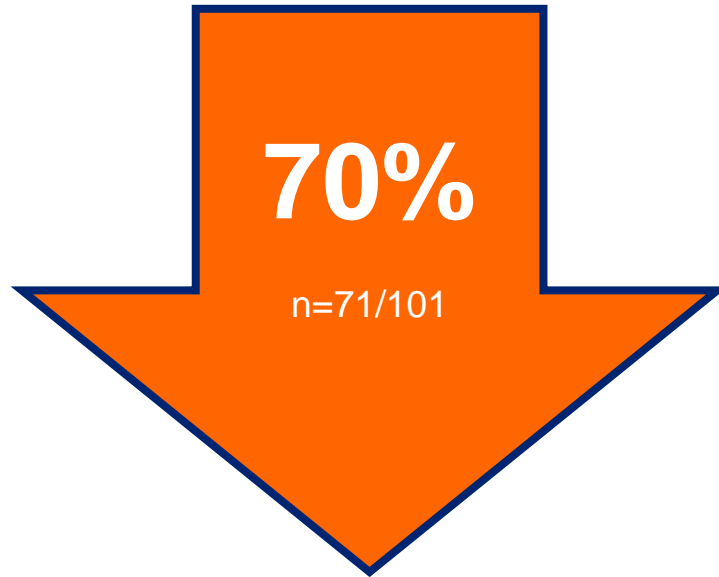


**Réduction soutenue ou définitive
de prendre au moins un de ces médicaments**

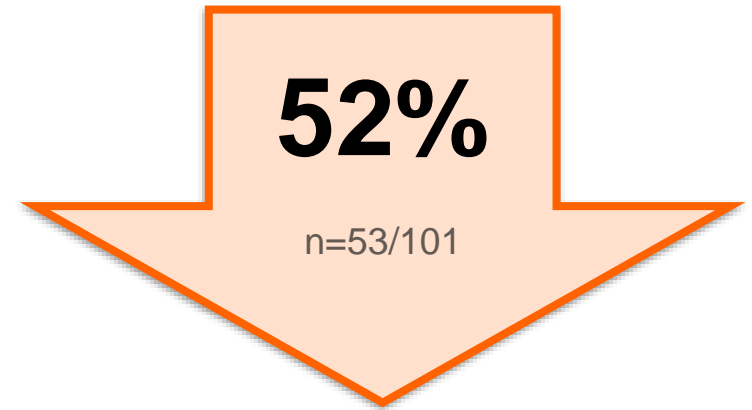
Les corticostéroïdes étaient les médicaments les plus fréquemment abandonnés / réduits

Le traitement par Révolade a permis des réductions et l'arrêt définitif des médicaments concomitants du PTI

- Au départ, 101 patients (33%) utilisaient des médicaments concomitants



Réduction soutenue ou définitive
de prendre au moins un de ces médicaments



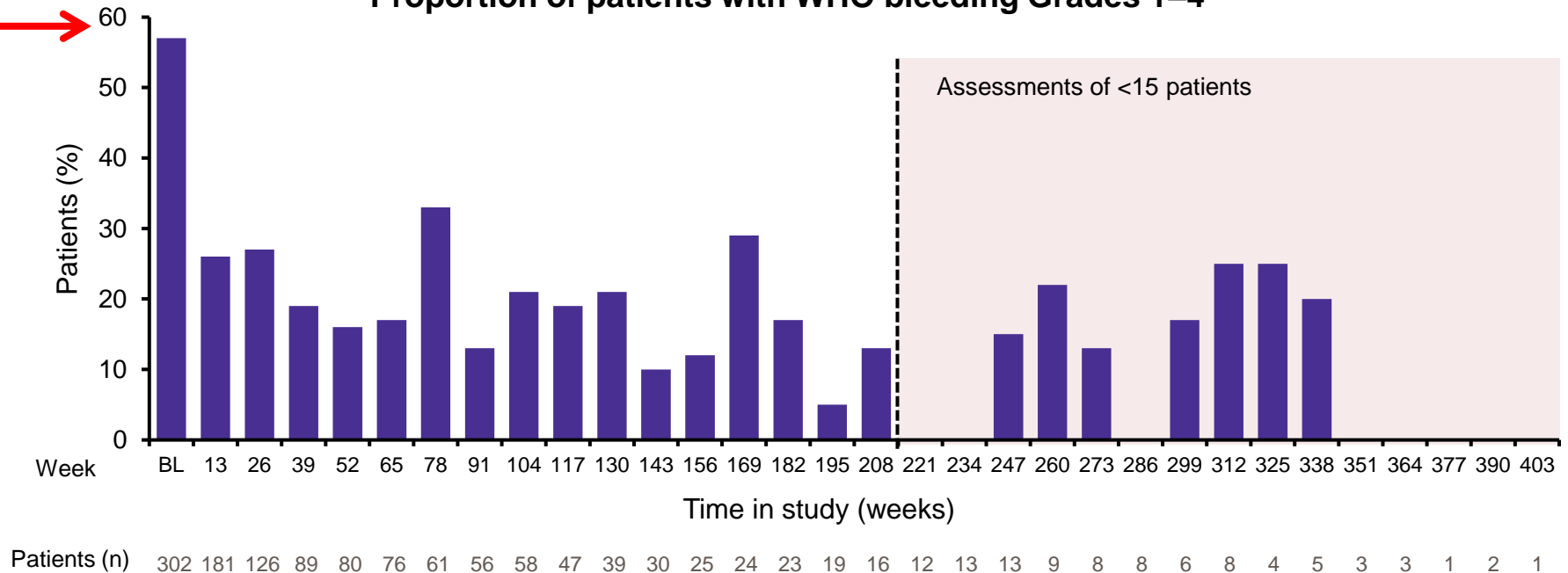
Arrêt définitif de prendre au moins
un de ces médicaments

Les **corticostéroïdes** étaient les médicaments les plus fréquemment abandonnés/réduits

Le traitement par Revolade a permis de réduire les saignements jusqu'à 7 ans

Au départ, (**57%**) patients ont signalé des saignements (grades 1-4) et (**17%**) des saignements cliniquement significatifs (grades 2 à 4)

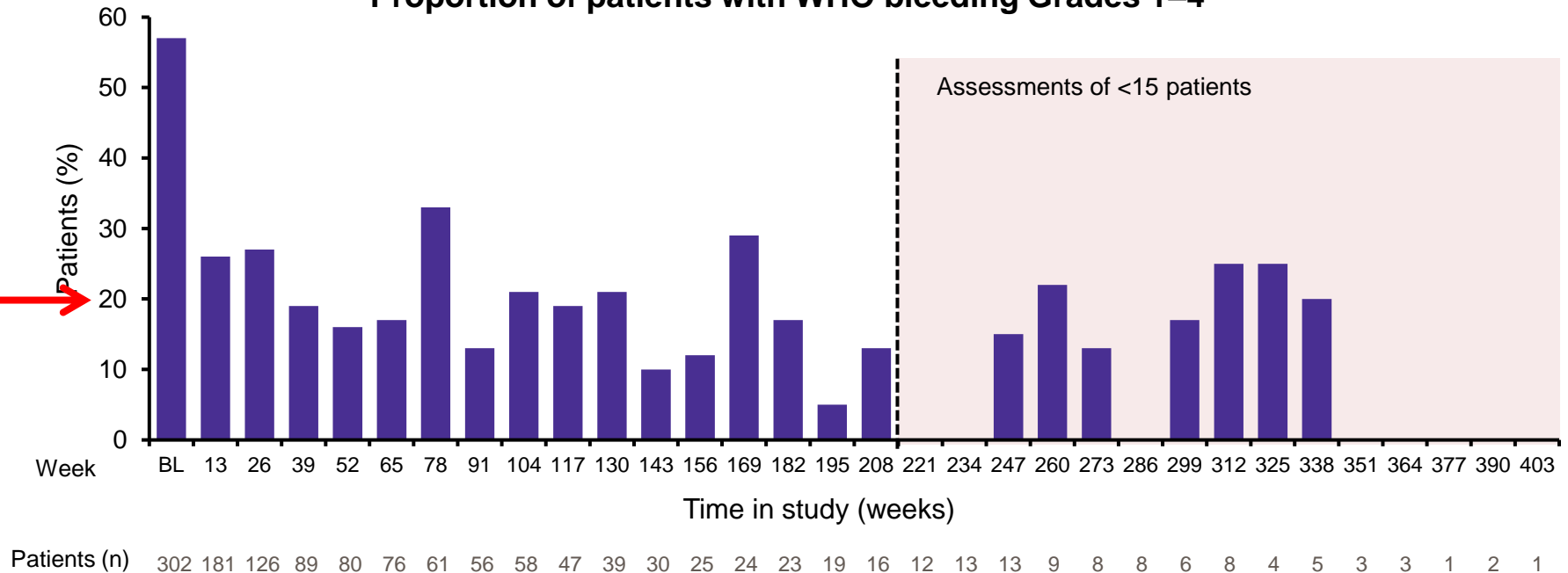
Proportion of patients with WHO bleeding Grades 1–4



Le traitement par Revolade a permis de réduire les saignements jusqu'à 7 ans

Au départ, (**57%**) patients ont signalé des saignements (grades 1-4) et (**17%**) des saignements cliniquement significatifs (grades 2 à 4)

Proportion of patients with WHO bleeding Grades 1–4



Données à long terme

- **Des céphalées (26 %), rhinopharyngites (23%), et infection des voies respiratoires hautes (21 %)**
- **Élévation des enzymes hépatiques**
 - **29 / 299** patients, toutes **réversibles**, la majorité pendant le traitement
 - **6 / 29** ont **arrêté** le traitement en raison d'anomalies hépatiques
- **Hémopathies malignes:**
 - Un patient** dans le groupe REVOLADE et **Un patient** dans le groupe placebo
- **Cataractes:**
 - Des cataractes ont été observées dans des études de toxicologie **chez le rongeur**
 - La pertinence clinique de ces observations **n'est pas connue**

Agonistes du récepteur de la TPO

Sécurité d'emploi

(Données à long terme)

- Thrombose ?**
- Fibrose médullaire réticulinique ?**
- Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?**

Agonistes du récepteur de la TPO

Sécurité d'emploi

(Données à long terme)

- Thrombose ?**
- Fibrose médullaire réticulinique ?
- Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?

Données évènements thrombo-emboliques(ETE)

- **20 (4.5%)** des **446** patients traités avec eltrombopag ont présenté **27 ETEs** (5 patients >1 ETE)

Event	n
Deep vein thrombosis	12
Pulmonary embolism	6
Myocardial infarction	4
Ischemic stroke	3
Transient ischemic attack	1
Prolonged reversible ischemic neurologic deficit	1

- **25** résolus
- **2** décès (**non reliés à l'ETE**)

Données évènements thrombo-emboliques(ETE)

- Tous avaient au moins **1 FDR**
- **Risque n'augmente pas avec le temps d'exposition**
- Délai d'apparition (médiane) = **229 jours** (7 mois)
- Le risque d ETE s'est avéré augmenté chez les patients ayant une **maladie hépatique chronique** et **traités par 75 mg d'eltrombopag pendant 2 semaines** dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux
- **Absence de corrélation ETE-Taux de plaquettes**
60% avaient des plaquettes < 150.000

TPO-Agoniste et thrombose

Situations à risque?

- **Lupus, SAPL : absence de données**
- **Splénectomie**
- **IGV**
- **Sujets âgés + 65 ans**
- **ATCD de thrombose**

En cas de thrombose, que faire ?

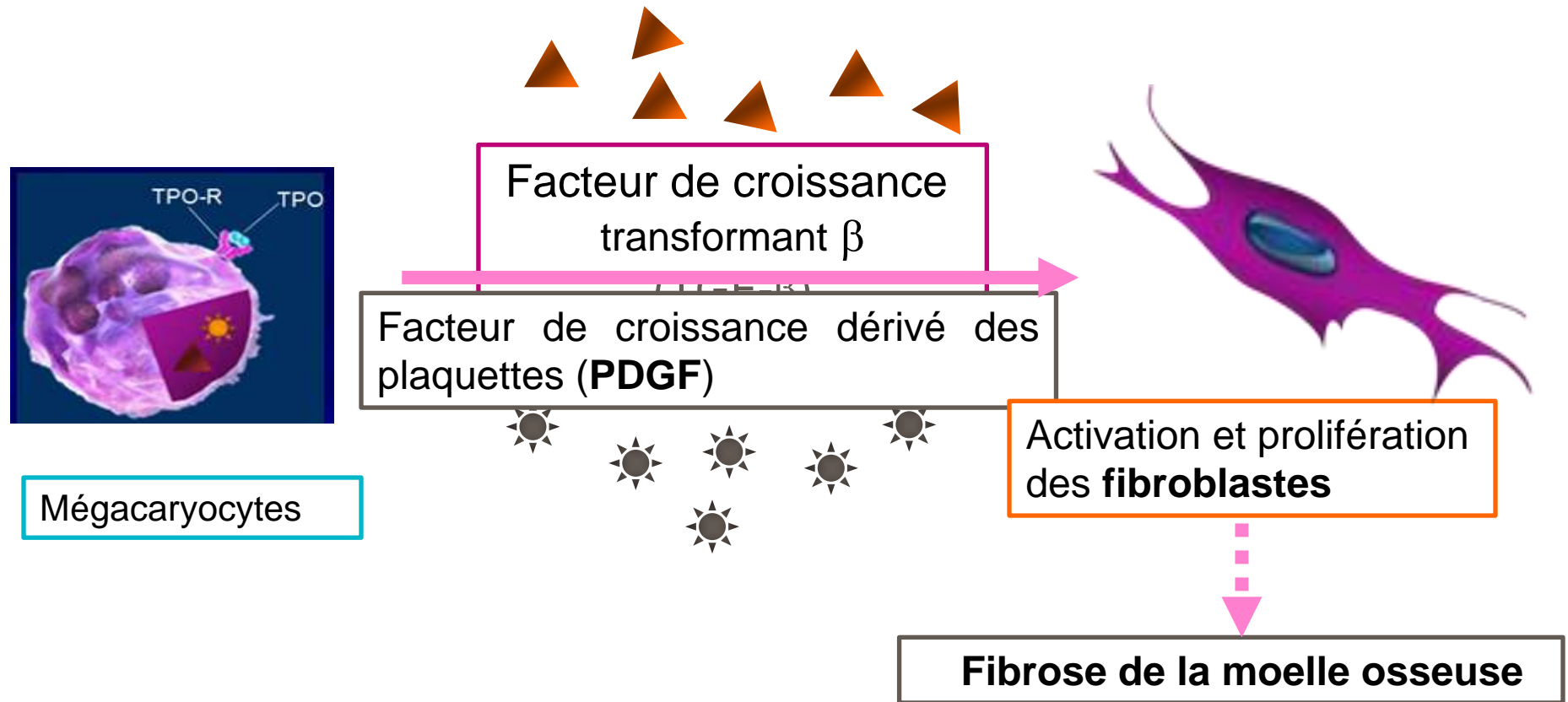
- L'interruption brutale du tt peut entraîner un risque hémorragique ce d'autant que le patient est sous AC +
- Un tt de rescue par IgIV peut avoir un effet pro-thrombotique
- Si PTI réfractaire, dans un premier temps, mieux vaut ne pas arrêter de façon intempestive l'agoniste et mettre en route le tt anti-coagulant.
- A discuter au cas par cas à l'échelon individuel
(rapport bénéfice / risques)

Agonistes du récepteur de la TPO

Sécurité d'emploi

- Thrombose ?
- **Fibrose médullaire réticulinique ?**
- Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?

Formation de réticuline



TPO = thrombopoïétine; TPO-R = récepteur de la thrombopoïétine

1. Stepan D, et al. *Blood*. 2005;106:361a. Abstract 1240. 4. Schmitt A, et al. *Blood*. 2000;96:1342-1347.

Dépôts réticuliniques ?

142 PTI > 6 mois
Romiplostim 18 mois (max 3 ans)

9 patients volontaires pour Biopsie
ostéomédullaire M0, M3, M9



6 BOM évaluables
5/6 normales
1/6 normale → fibrose modérée M3

8/142 ~ 5% de Dépôts réticuliniques

FdR : splénectomie, traitements multiples du PTI
Fortes doses de TPO, mauvaise réponse plaquettaire

Bussel J. Blood 2009;113:2161-71

Dépôts réticuliniques ?

142 PTI > 6 mois
Romiplostim 18 mois (max 3 ans)

9 patients volontaires pour Biopsie
ostéomédullaire M0, M3, M9



6 BOM évaluables
5/6 normales
1/6 normale → fibrose modérée M3

8/142 ~ 5% de Dépôts réticuliniques

FdR : splénectomie, traitements multiples du PTI
Fortes doses de TPO, mauvaise réponse plaquettaire

Bussel J. Blood 2009;113:2161-71

67 EXTEND Study Update: Safety and Efficacy
of Eltrombopag In Adults with
Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)
From June 2006 to February 2010.



150 BOM évaluées
À 1 an → pas de dépôts
réticuliques

ASH 2010

Saleh M et al, Atlanta, USA.



Protocole multicentrique en cours
(150 patients) BOM à 1 et 2 ans

Etude BONE MARROW

Augmentation de la réticuline osseuse

Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur les frottis sanguins :



- Administration de Revolade[®] doit **être interrompue**
- Un examen clinique doit être effectué
- **Une biopsie de la moelle osseuse** doit être envisagée

Agonistes du récepteur de la TPO

Sécurité d'emploi

- Thrombose ?
- Fibrose médullaire réticulinique ?
- **Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?**

AMM de REVOLADE® (eltrombopag) en Algerie

— **AMM obtenue Avril 2017**

AMM de REVOLADE® (eltrombopag) en Algérie

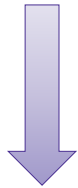
- AMM obtenue Avril 2017
- Revolade® est indiqué chez des patients adultes présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, **réfractaire aux autres traitements** (Cc, IgIV ou splénectomie) **avec risque hémorragique accru** en raison d'une thrombopénie importante

AMM de REVOLADE® (eltrombopag) en Algérie

- AMM obtenue Avril 2017
- Revolade® est indiqué chez des patients adultes présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, **réfractaire aux autres traitements** (Cc, IgIV ou splénectomie) **avec risque hémorragique accru** en raison d'une thrombopénie importante
- Revolade® est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant **une infection chronique par le VHC** lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron .

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)



***Si initiation
du traitement
50 mg 1 fois/jour***

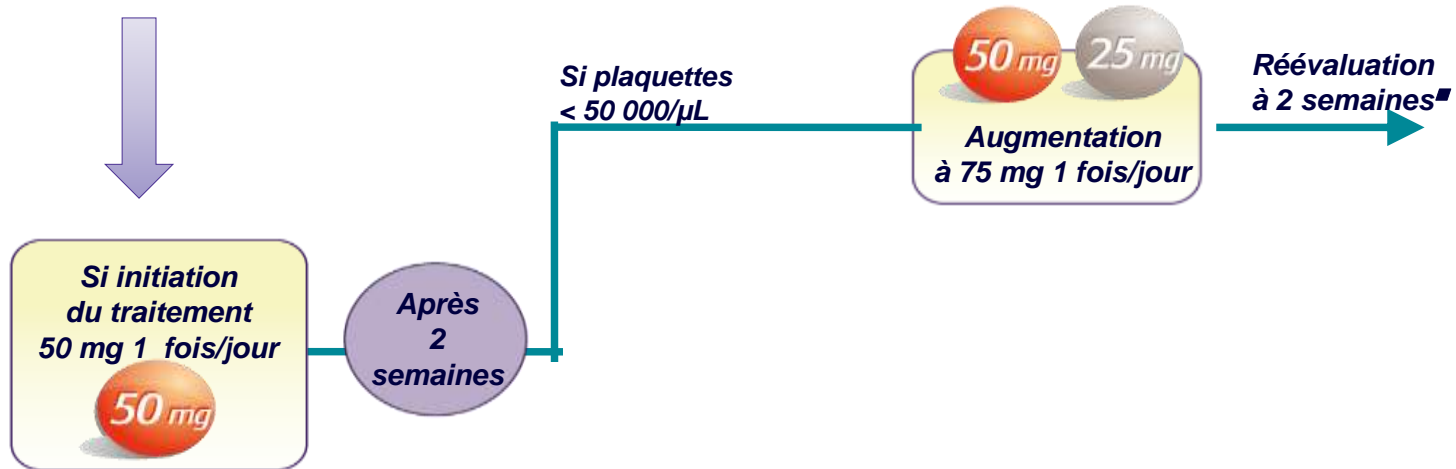


***Cas particuliers :**

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)

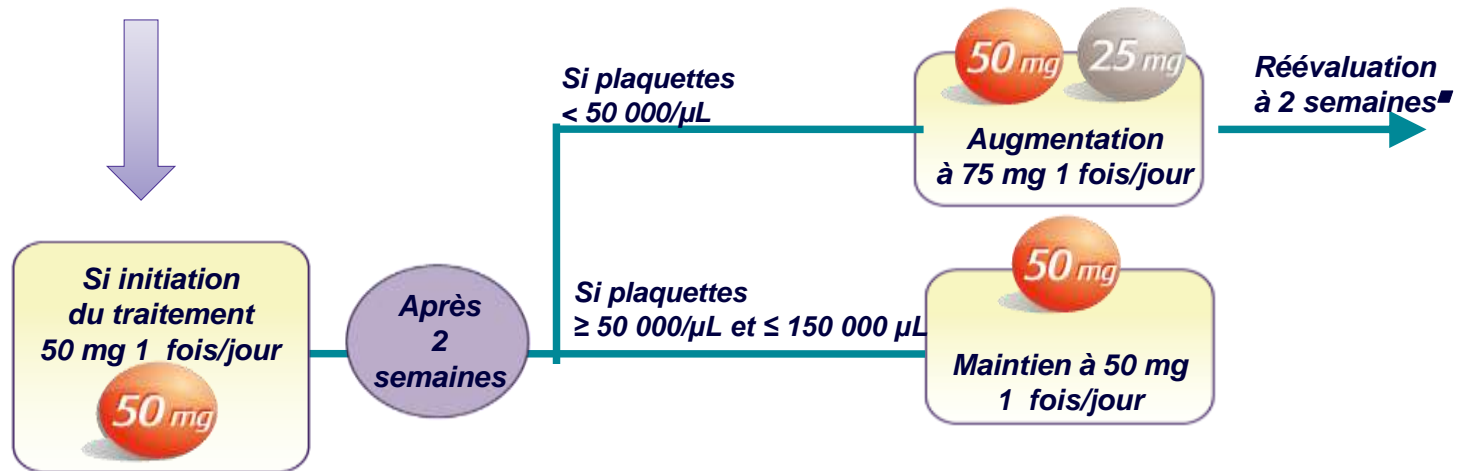


*Cas particuliers :

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)

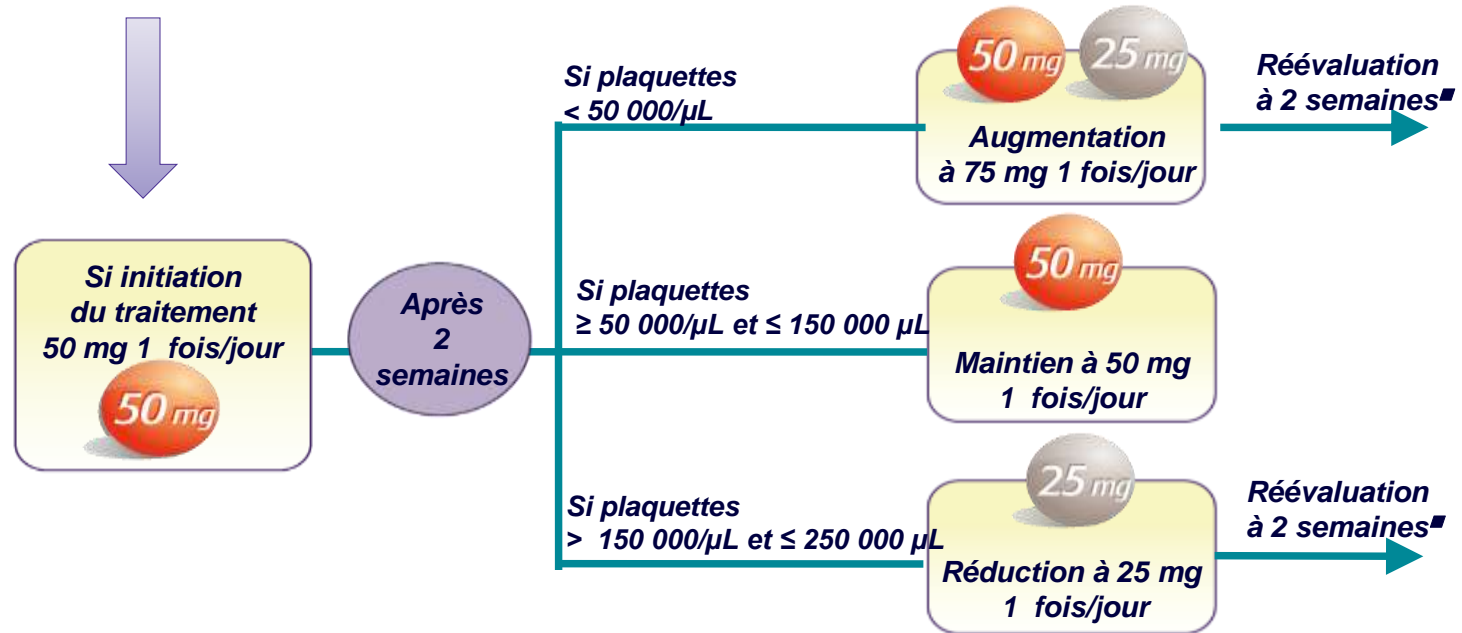


*Cas particuliers :

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)

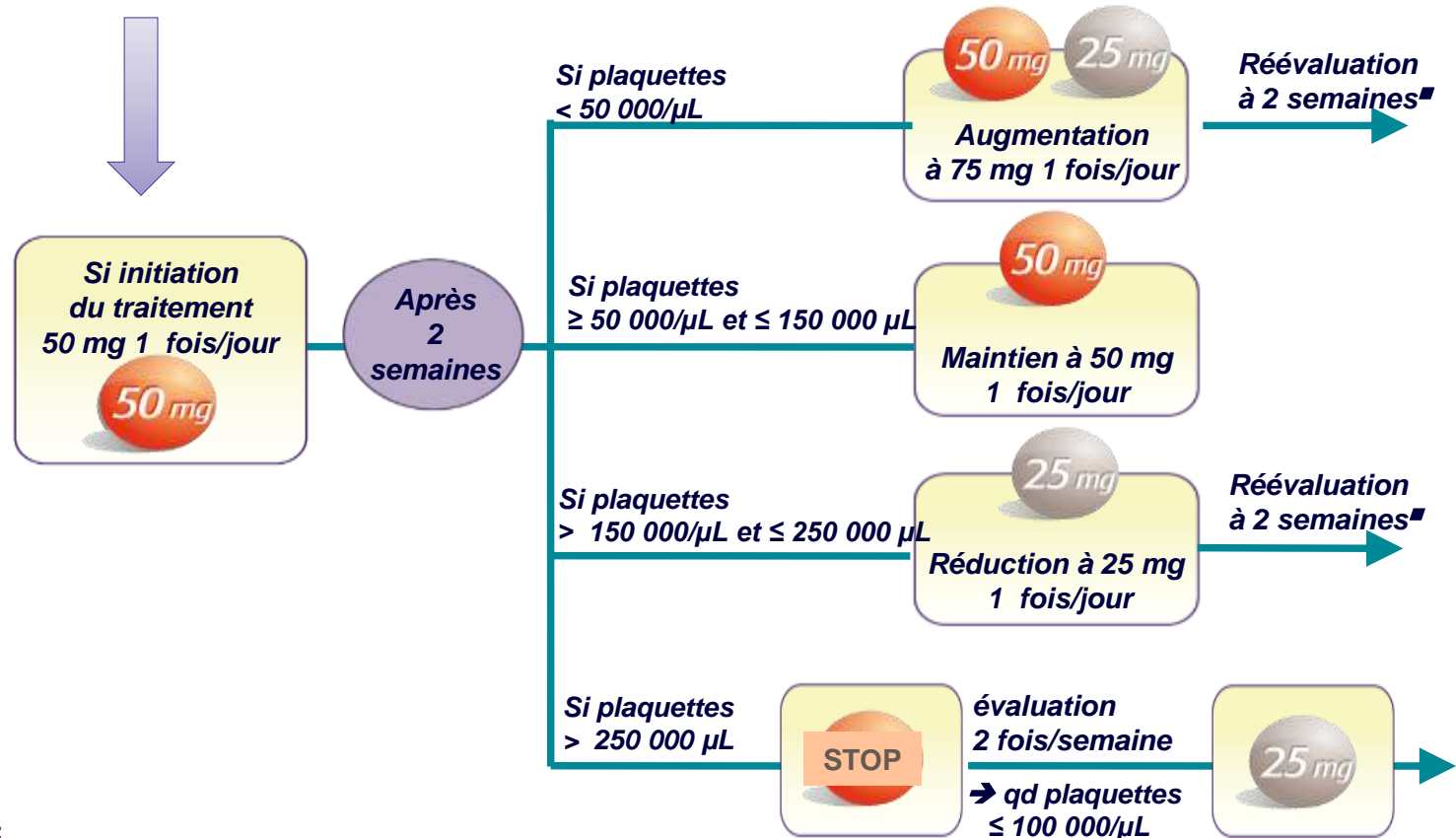


*Cas particuliers :

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)

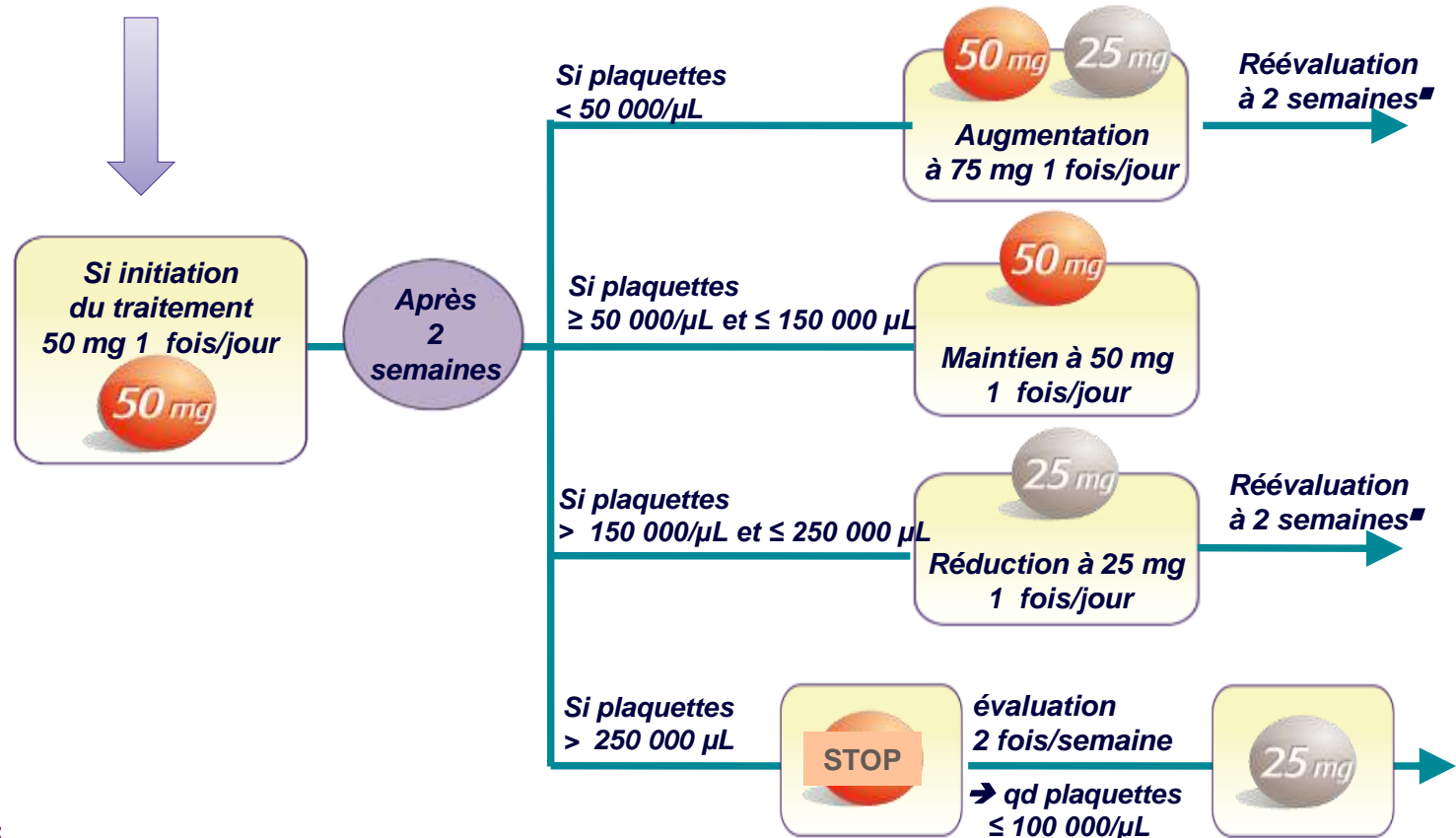


*Cas particuliers :

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade® en pratique

Dose de départ recommandée : 50 mg une fois par jour*
(pas d'ajustement de la dose en fonction du poids)



*Cas particuliers :

- 25 mg une fois/jour chez les patients originaires de l'Asie de l'Est
- 25 mg une fois/jour chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), et uniquement pour lesquels les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale.
- Pour l'adaptation posologique, se référer au RCP.

Revolade : Propriétés pharmacocinétiques

- Dose de 25 à 75 mg/jr, par voie orale
- Dose de départ : 50 mg/jr
- Administration
 - 1h avant ou 2h après le repas
 - Pas de cation polyvalent dans les 4h autour de la prise
- Monitoring de la fonction hépatique



Revolade: schéma posologique

Certains produits alimentaires peuvent affecter l'absorption de Revolade



Produits laitiers ou aliments riches en calcium



Antiacides



Certains suppléments de minéraux et de vitamines, y compris le fer, le calcium, le magnésium, aluminium, sélénium et zinc

Horaires de prise possibles



Revolade® en pratique

Avant la phase de traitement	Initiation de REVOLADE®	Phase d'adaptation posologique	Phase de stabilisation de la dose
		Hémogramme (une fois par semaine)	Hémogramme (une fois par mois)
Surveillance hépatique*		Surveillance hépatique (toutes les 2 semaines)	Surveillance hépatique (une fois par mois)
Frottis de Sang Périphérique		Frottis de Sang Périphérique (une fois par semaine)	Frottis de Sang Périphérique (une fois par mois)
Surveillance ophtalmologique (cataractes)		Surveillance ophtalmologique (cataractes)#	

*Surveillance Hépatique : ALAT, ASAT et bilirubine sérique.

#Cataractes observées dans les études chez les rongeurs. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue

Quand ?

Quand ?

Bonnes indications

- Patient réfractaire (après splénectomie)
- Patients âgés et fragiles avec comorbidités : diabète, AVK, insuffisance rénale...
- Traitement court avant splénectomie, extraction dentaire, chirurgie programmée
- Traitement court d'attente du PTI *de novo*

Quand ?

Bonnes indications

- Patient réfractaire (après splénectomie)
- Patients âgés et fragiles avec comorbidités : diabète, AVK, insuffisance rénale...
- Traitement court avant splénectomie, extraction dentaire, chirurgie programmée
- Traitement court d'attente du PTI *de novo*

Mauvaise indication

- Traitement au long cours d'un patient jeune sans être passé par toutes les étapes habituelles du Traitement du PTI

Autres messages

- Switch possible en l'absence de réponse avec l'un des 2 agonistes disponibles
- Causes des échecs ?
- Réponse à long terme possible?

Rémission après arrêt des R-TPO agonistes

Etude française – Dr Matthieu Mahevas (Créteil)
British Journal of Haematology, 2014, 165, 865–869



bjh research paper

The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study

Etude espagnole - Dr Gonzalez-Lopez (Burgos)
Am. J. Hematol. 90:E40–E43, 2015



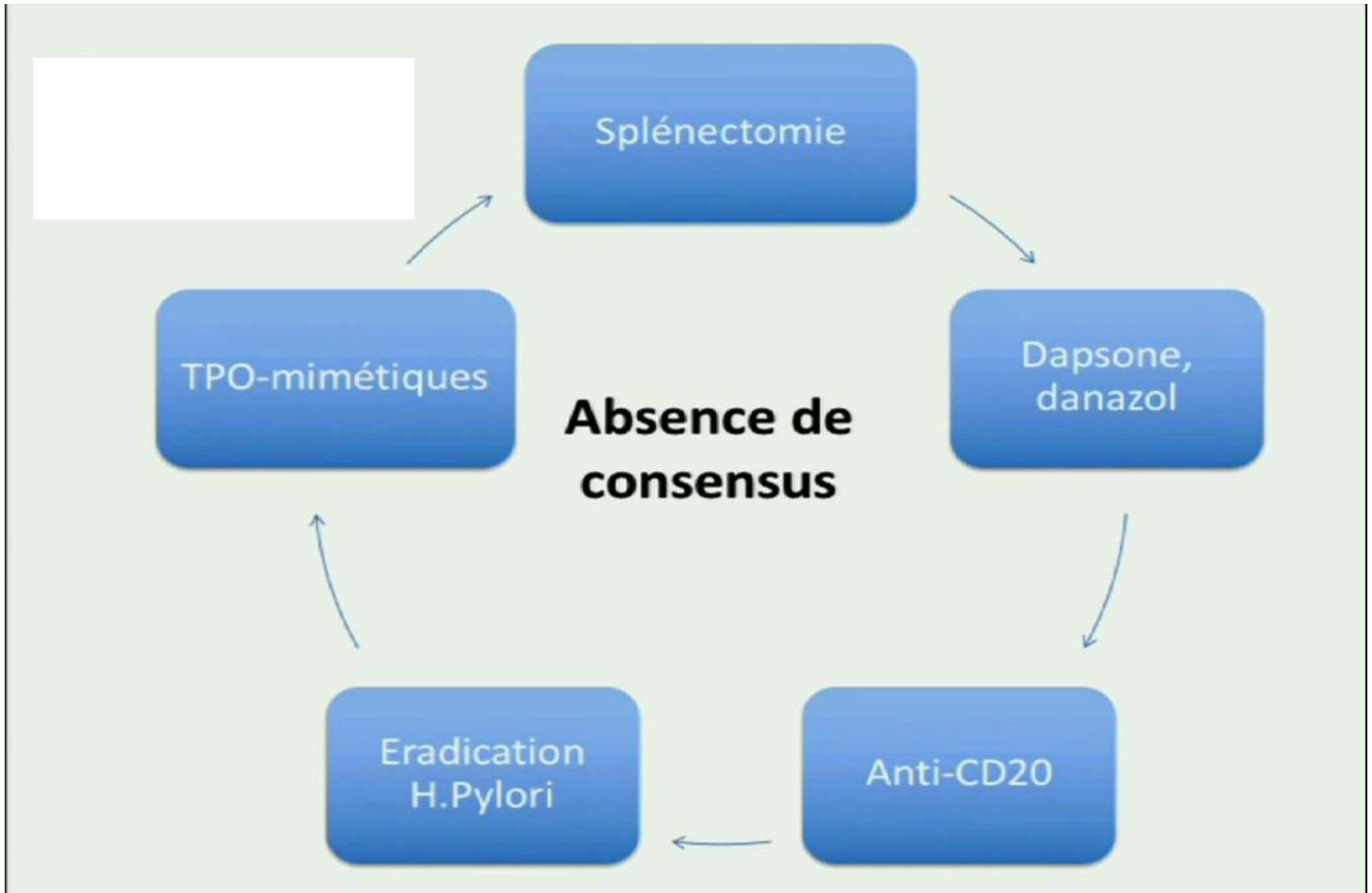
RESEARCH ARTICLE



Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia



Quel Traitement de 2ème ligne?



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

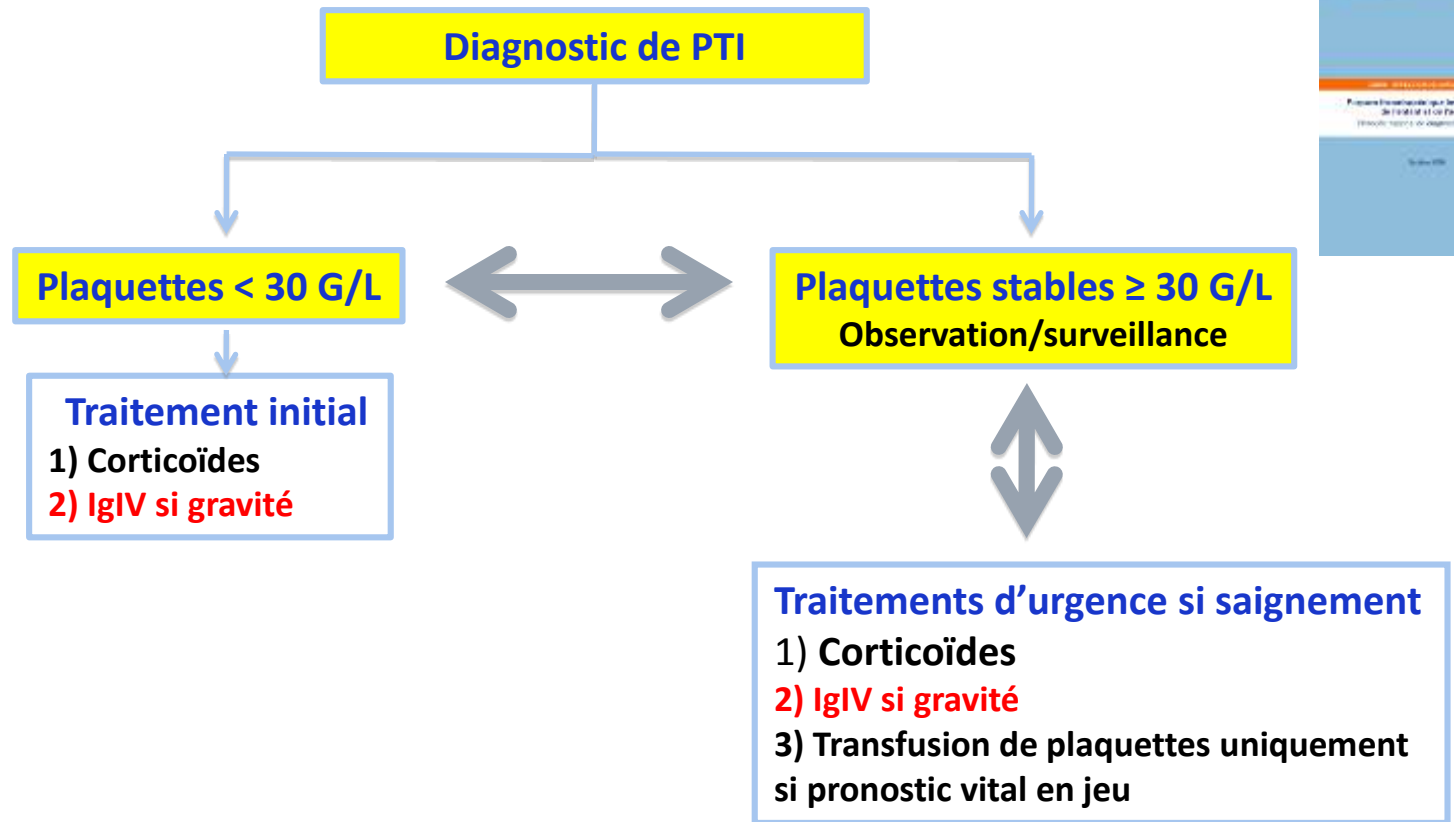
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

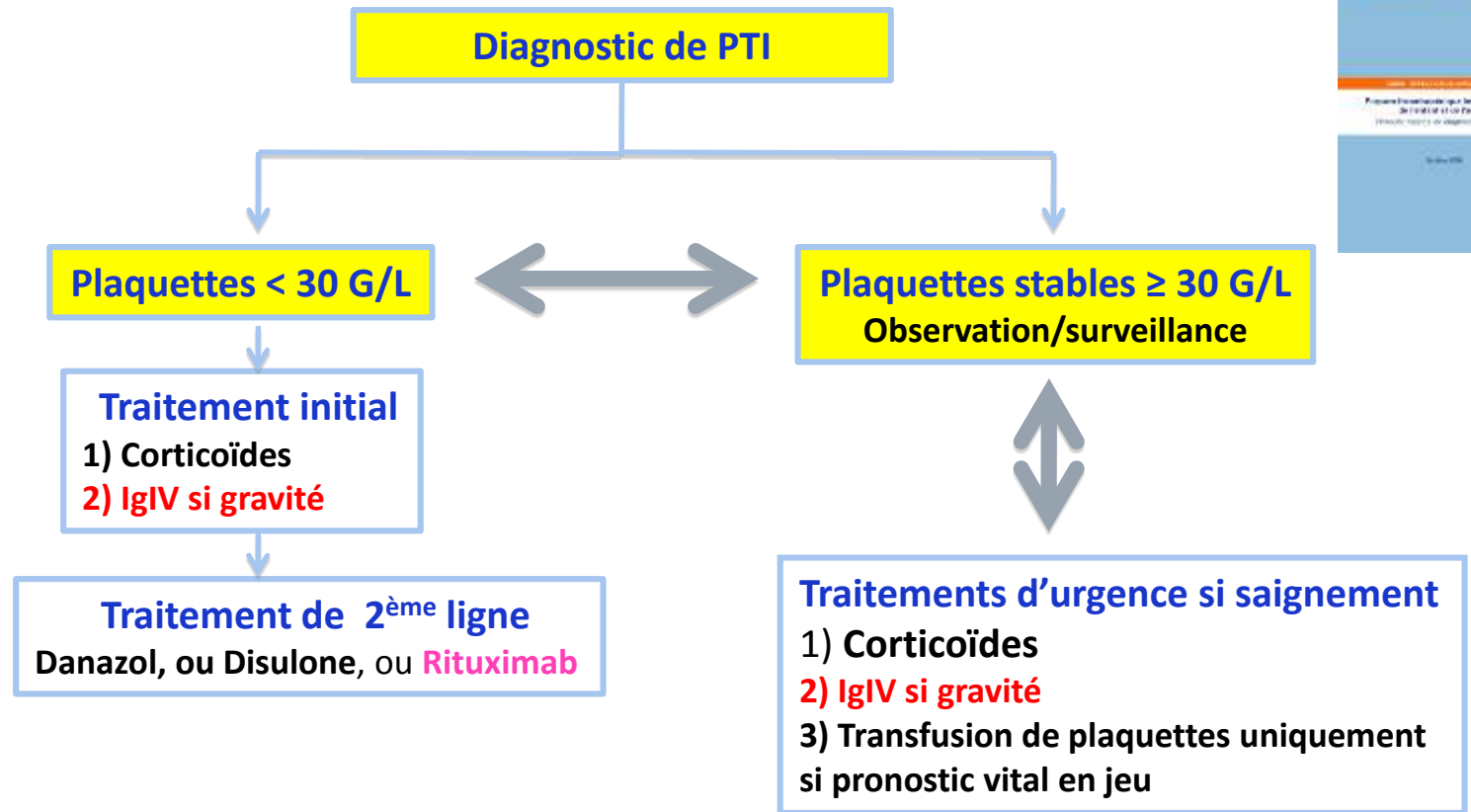
Recommandations

Conclusions

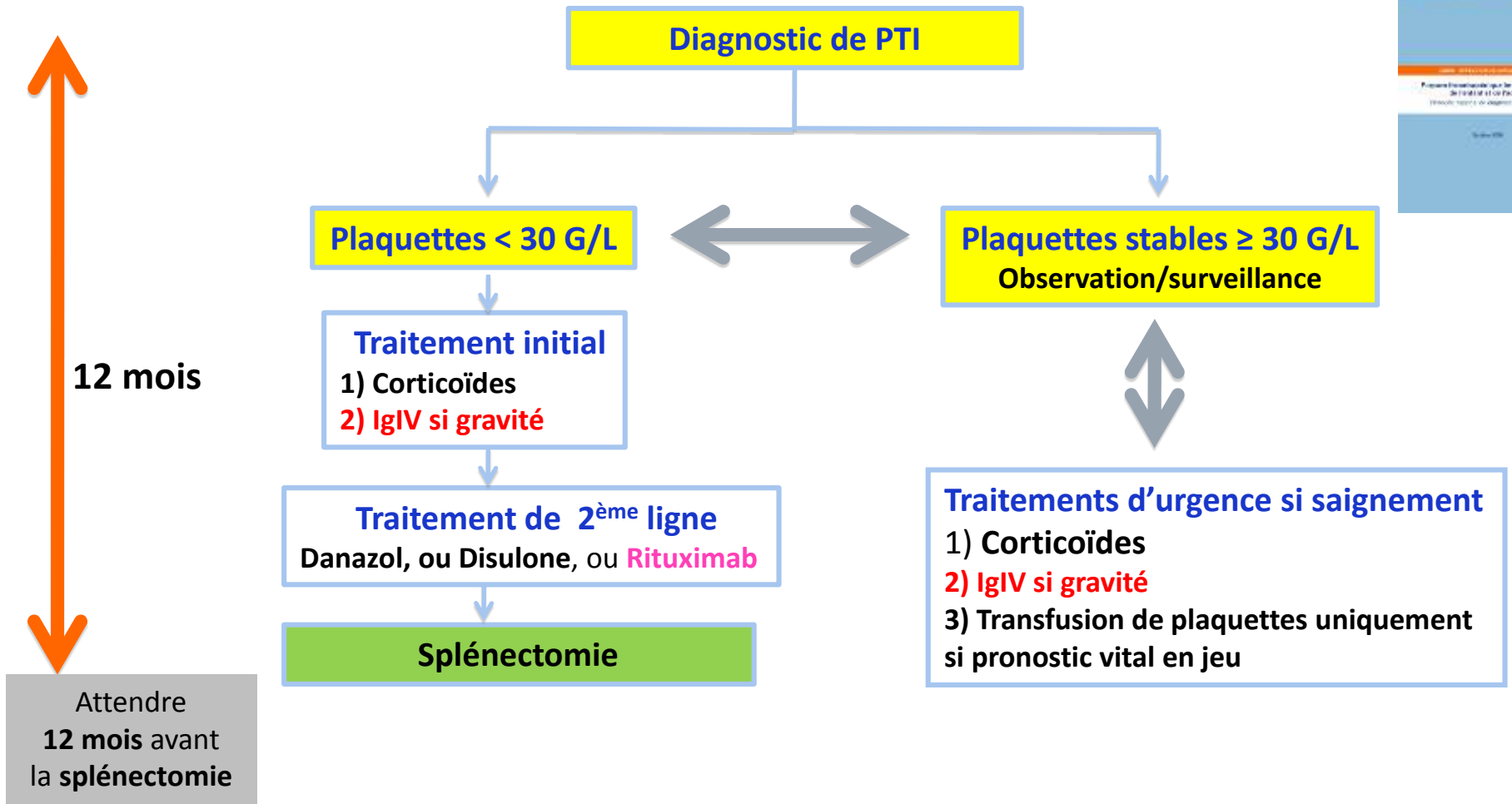
Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



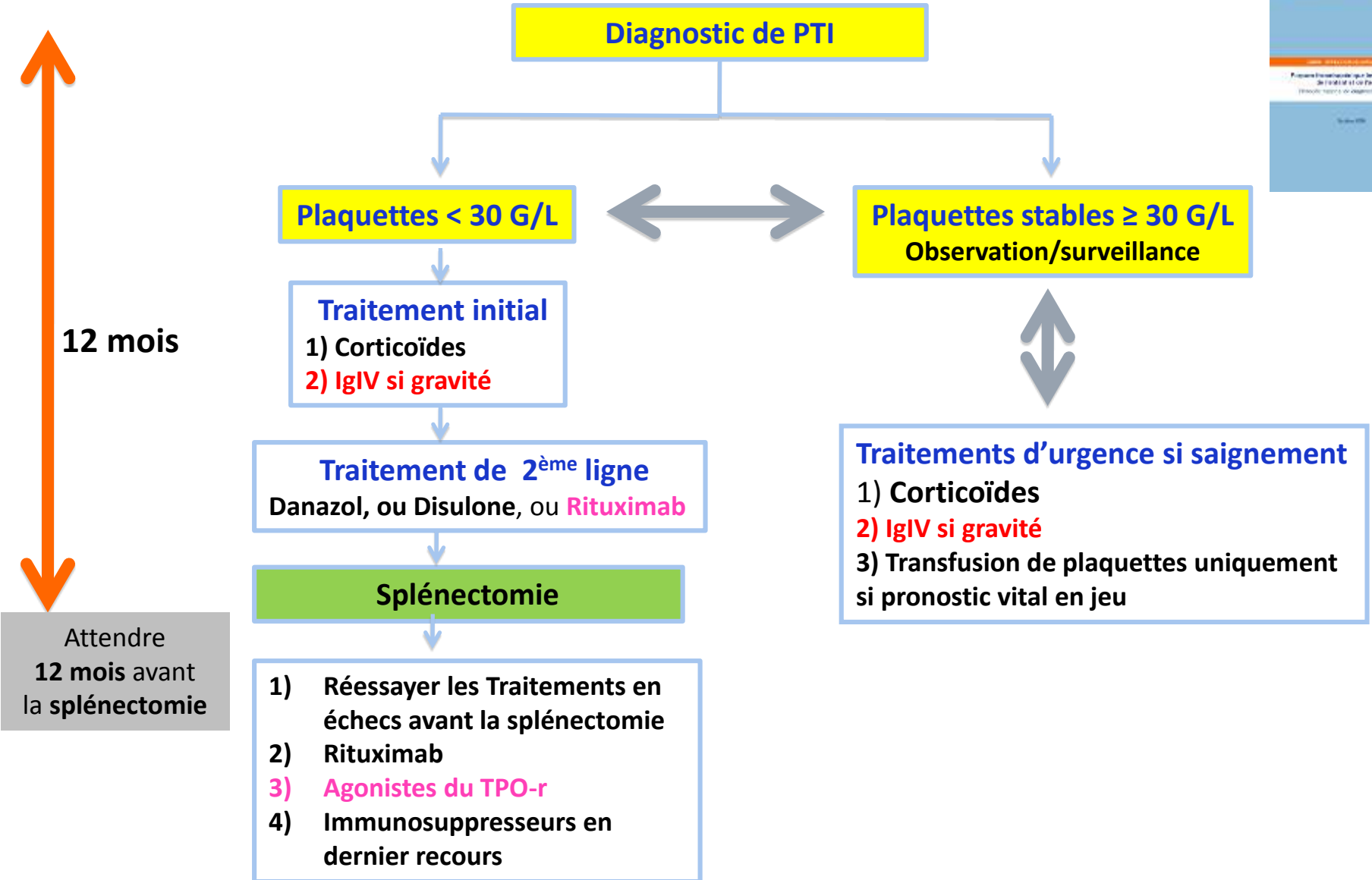
Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte

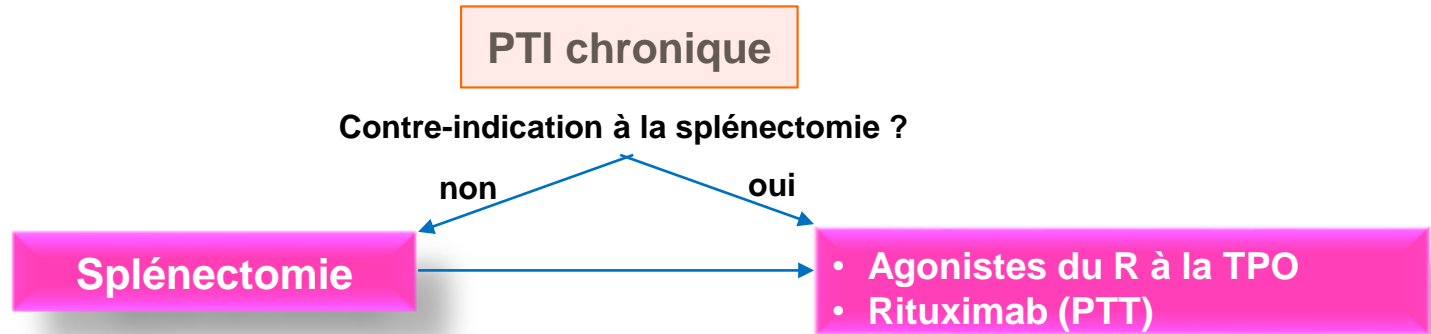


Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



Stratégie de 2^{ème} ligne

– HAS 2009



– ASH 2010 : après échec des corticoïdes

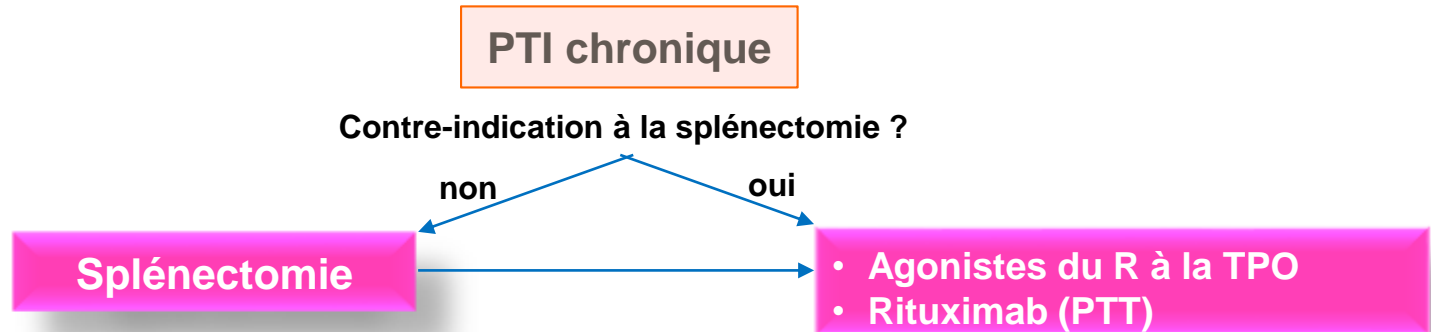
- recommandation = splénectomie
- Options : rituximab ou agonistes du récepteur de la TPO

– Consensus international 2011 :

- Pas plus de poids à la splénectomie qu'aux autres traitements

Stratégie de 2^{ème} ligne

– HAS 2009



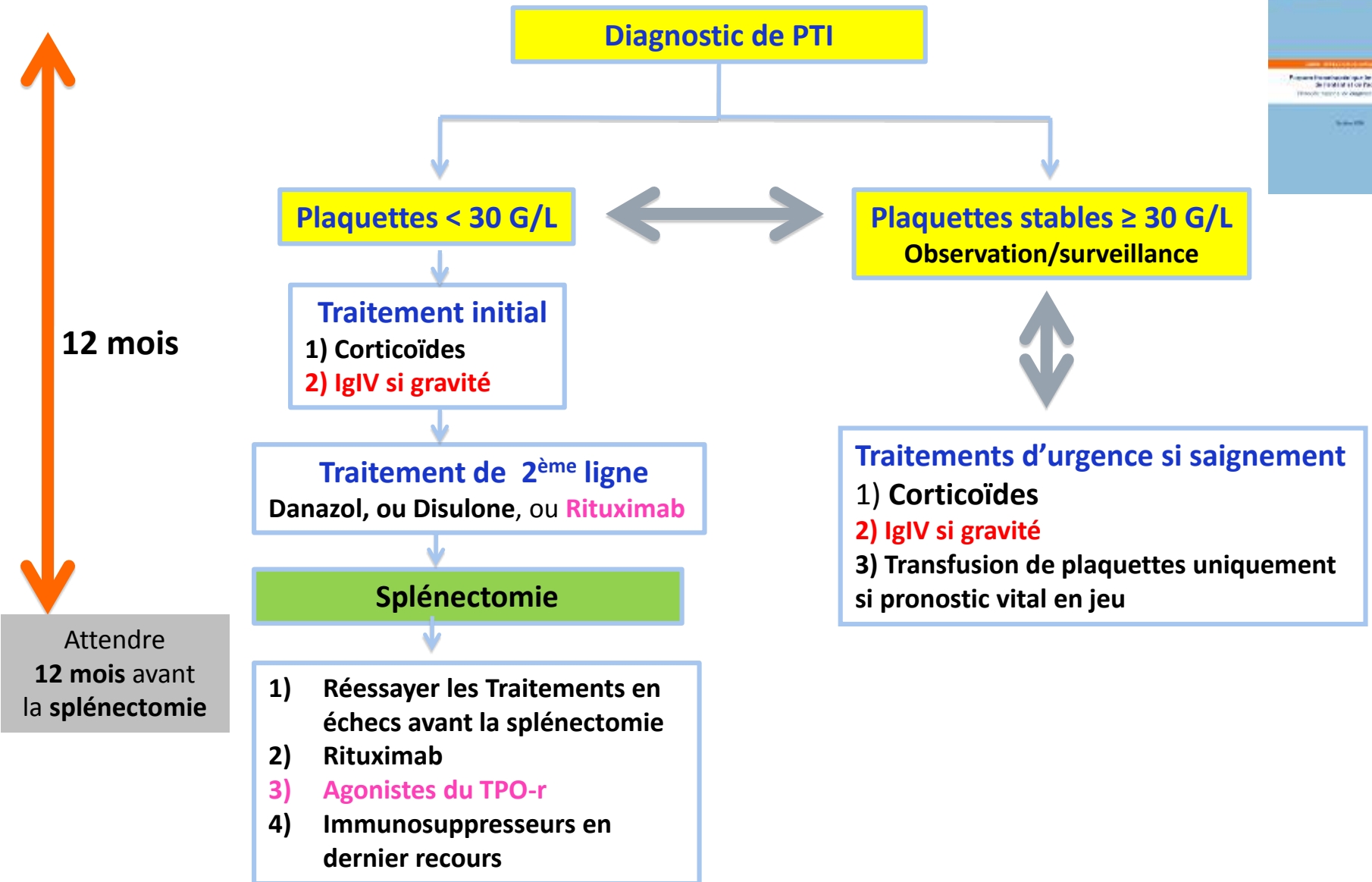
– ASH 2010 : après échec des corticoïdes

- recommandation = splénectomie
- Options : rituximab ou agonistes du récepteur de la TPO

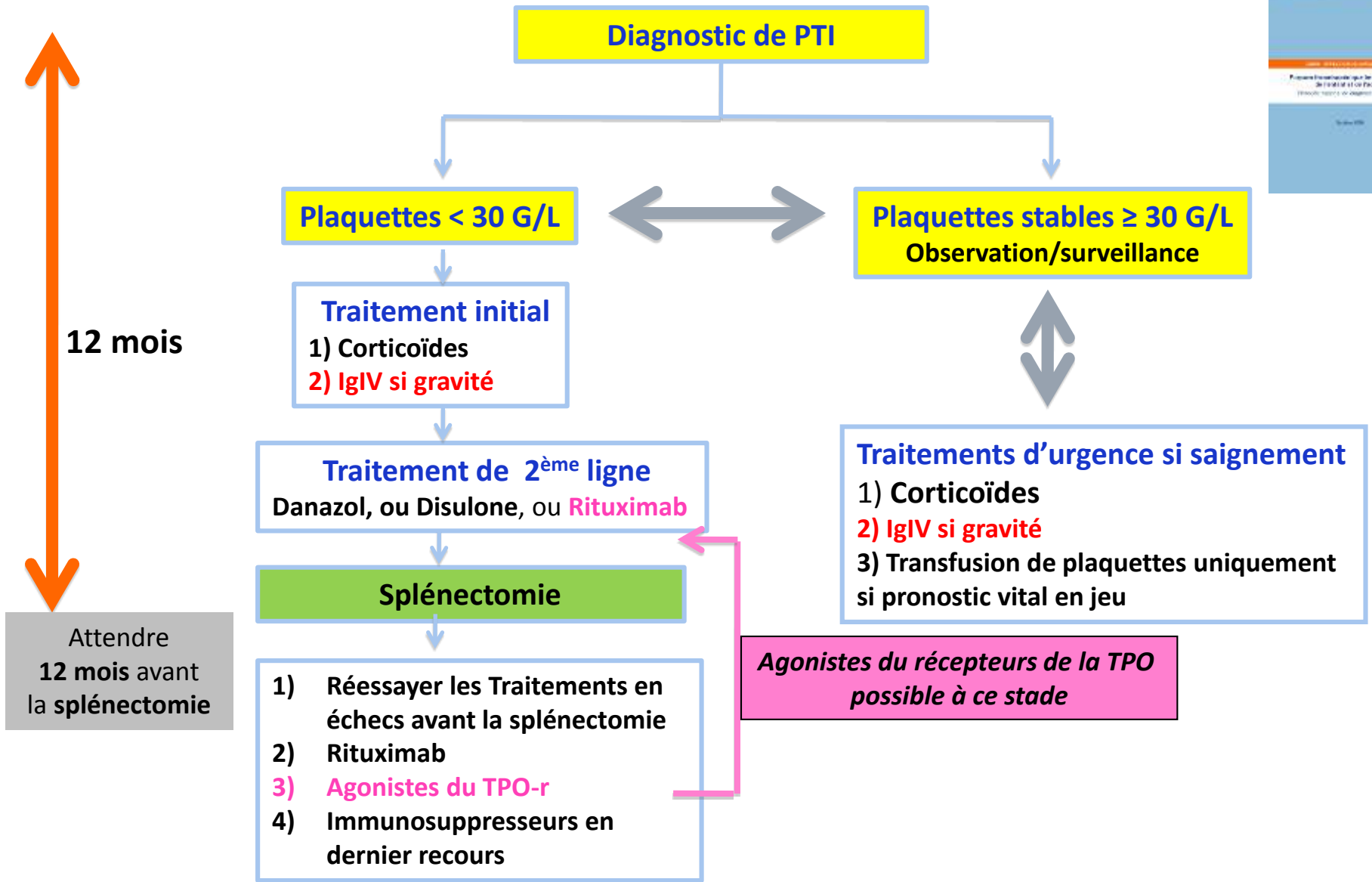
– Consensus international 2011 :

- Pas plus de poids à la splénectomie qu'aux autres traitements

Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



Questions ?

- Identifier les patients susceptibles de répondre durablement après un tt transitoire par Tpo-RA
- **Intérêt association Tpo-RA + DXM / ritux ou + immunosuppresseur ?**
- Intérêt d'associer les 2 Tpo-RA dans les PTI graves multi-réfractaires ?

Autres indications potentielles des agonistes du récepteur de la TPO ?

- **PTI secondaire (LLC, Lupus, VHC....)**
- **Thrombopénie des hépatopathies**
- **Thrombopénie des syndromes myélodysplasiques**
- **Thrombopénie de sortie de greffe de moelle**
- **Thrombopénie des chimiothérapies**

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Conclusions

Traitement du PTI

- ❖ Plus de possibilités , plus de complexité !

Facteurs influençant notre choix ?

- ❖ Pas seulement le chiffre de plaquettes:

- Phase du PTI
- Sévérité des signes hémorragiques
- Co-morbidité, âge
- Qualité de vie, fatigue
- Préférences du patient et du médecin

Traitement personnalisé

- ❖ Coût

- ❖ Restrictions des autorités de santé

شكرا