



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

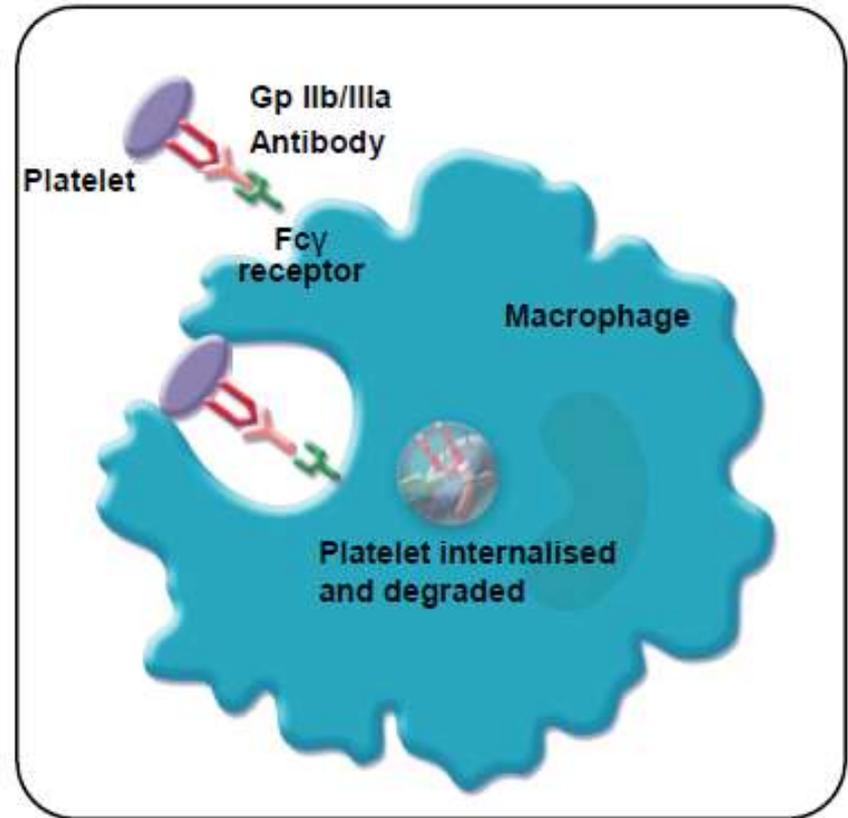
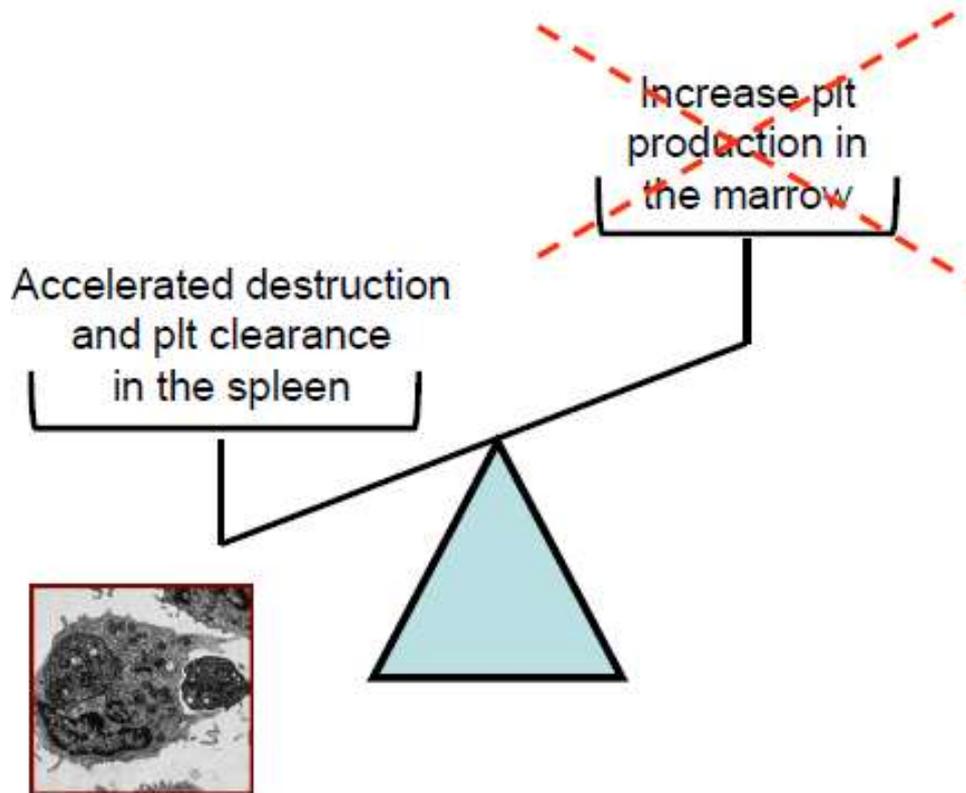
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

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

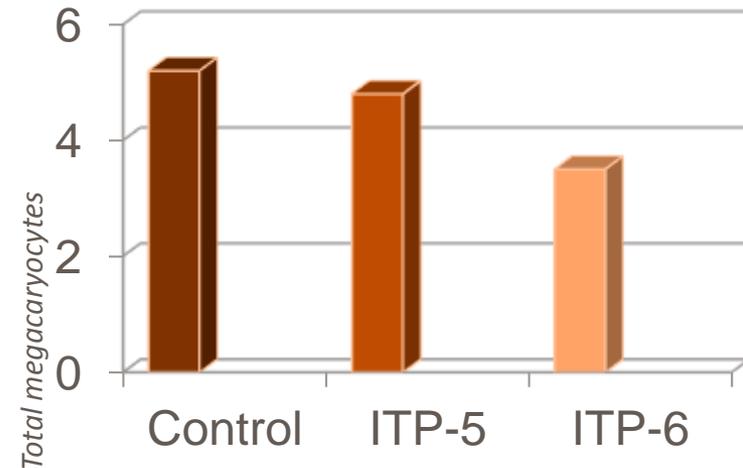


IgG, Immunoglobulin G

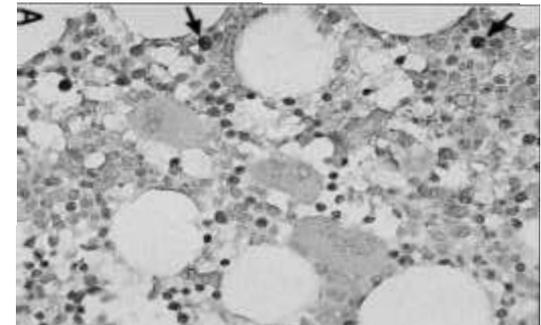
1. Cooper N, et al. *Br J Haematol* 2006; 133: 364–74;
2. Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008;
3. Provan D, et al. *Blood* 2010 115: 168–86; Figure adapted with permission from Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008

# 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

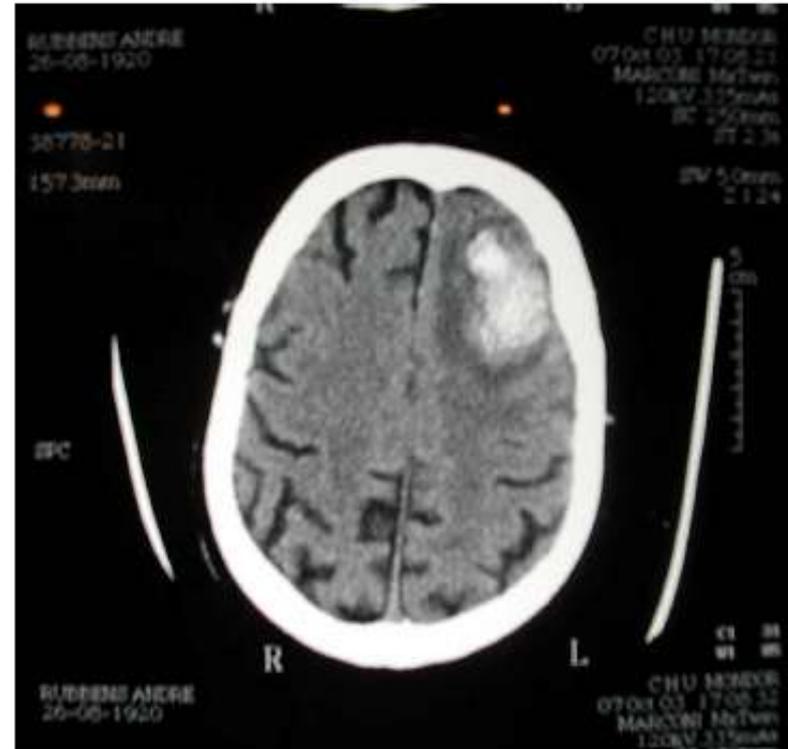


# PTI et organes

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;

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

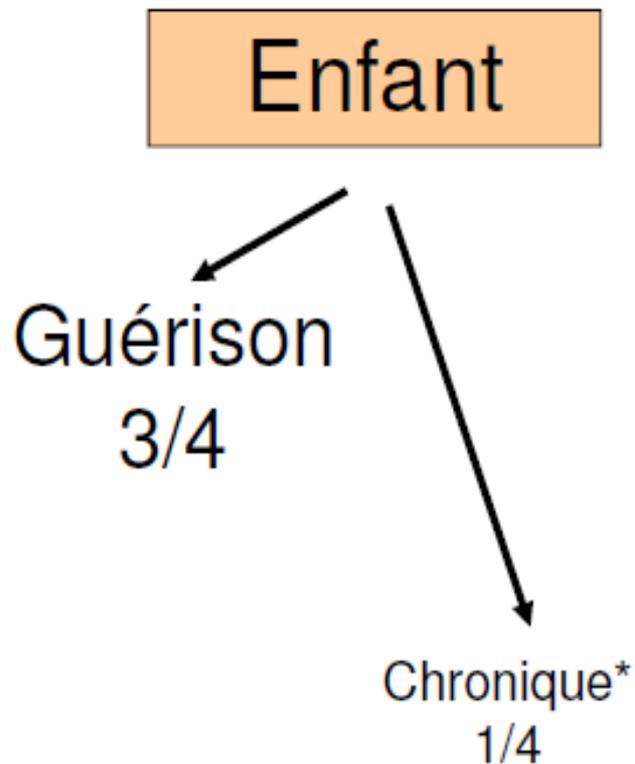
=

Diagnostic d'élimination +++

# Myélogramme et PTI

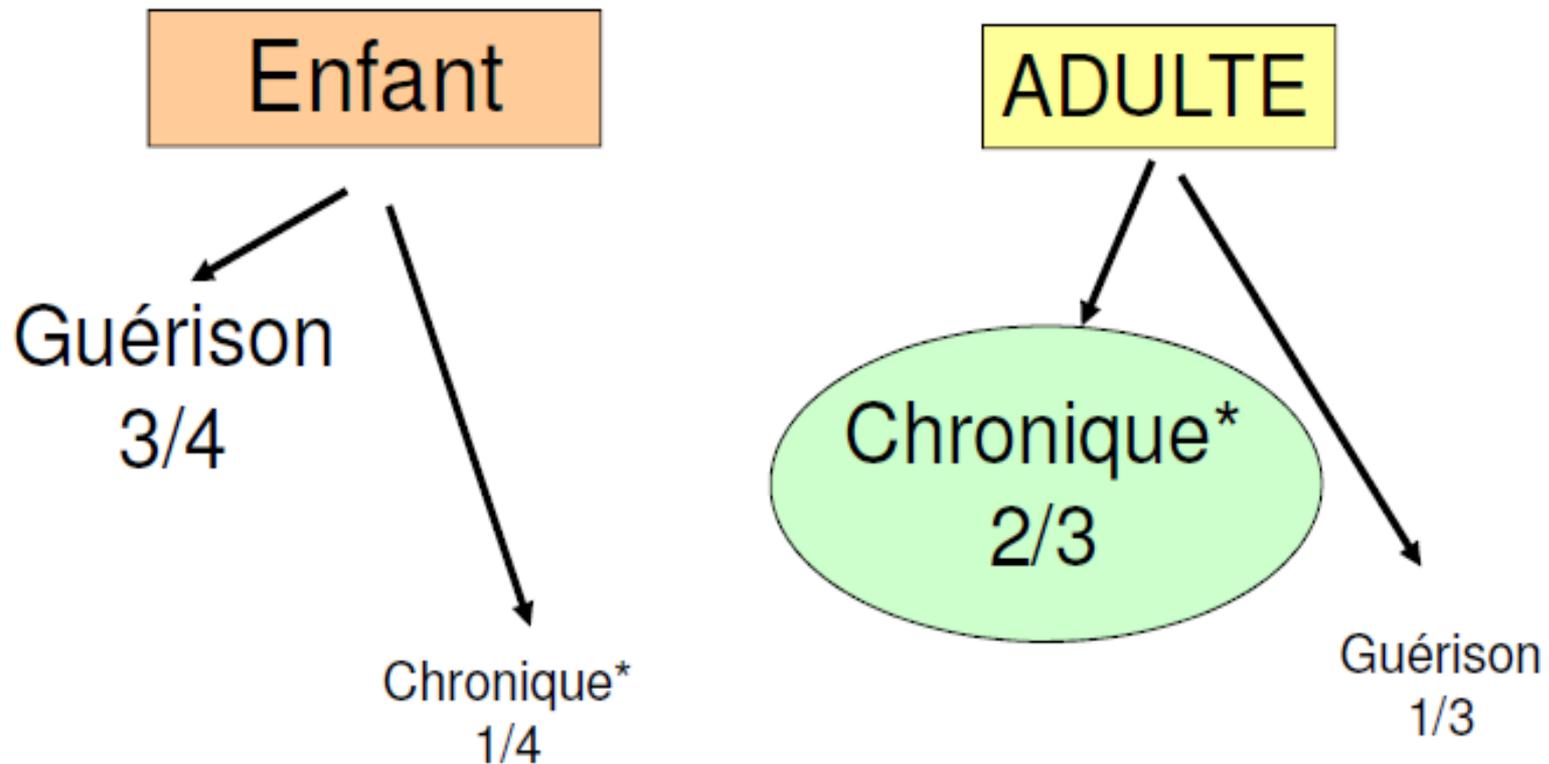
- **non systématique** si le tableau clinique et biologique est typique, mais **indispensable** si :
  - ✓ Age supérieur à 60 ans
  - ✓ Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin
  - ✓ Organomégalie (splénomégalie, ganglions)
  - ✓ Absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux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

# Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



*\*Chronique = 12 mois d'évolution*

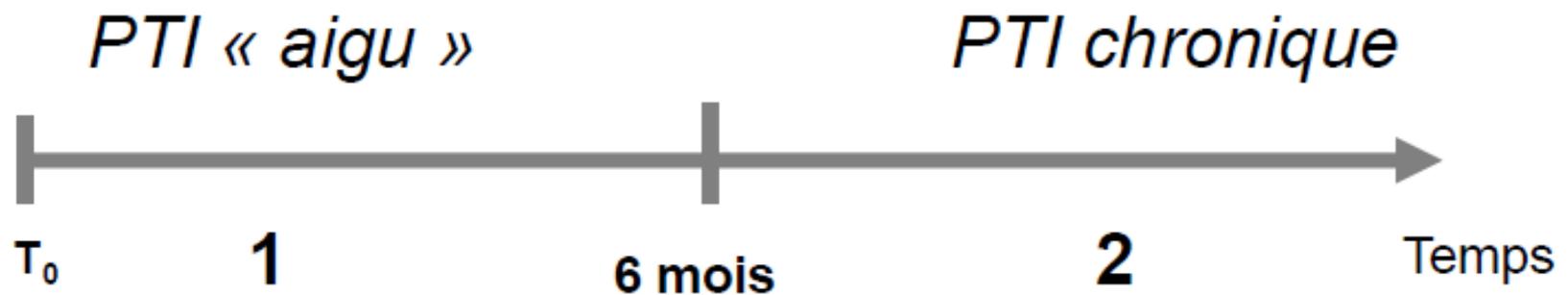
# Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



*\*Chronique = 12 mois d'évolution*

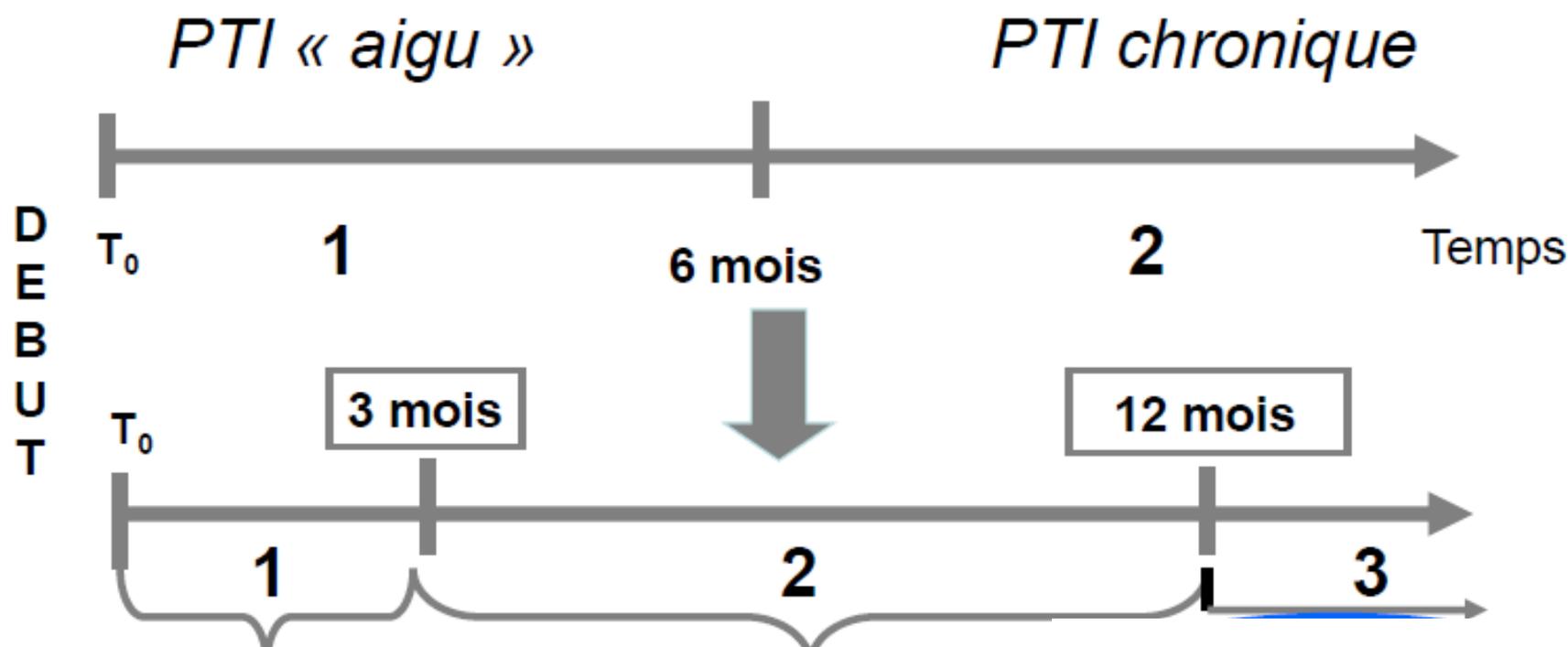
# PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



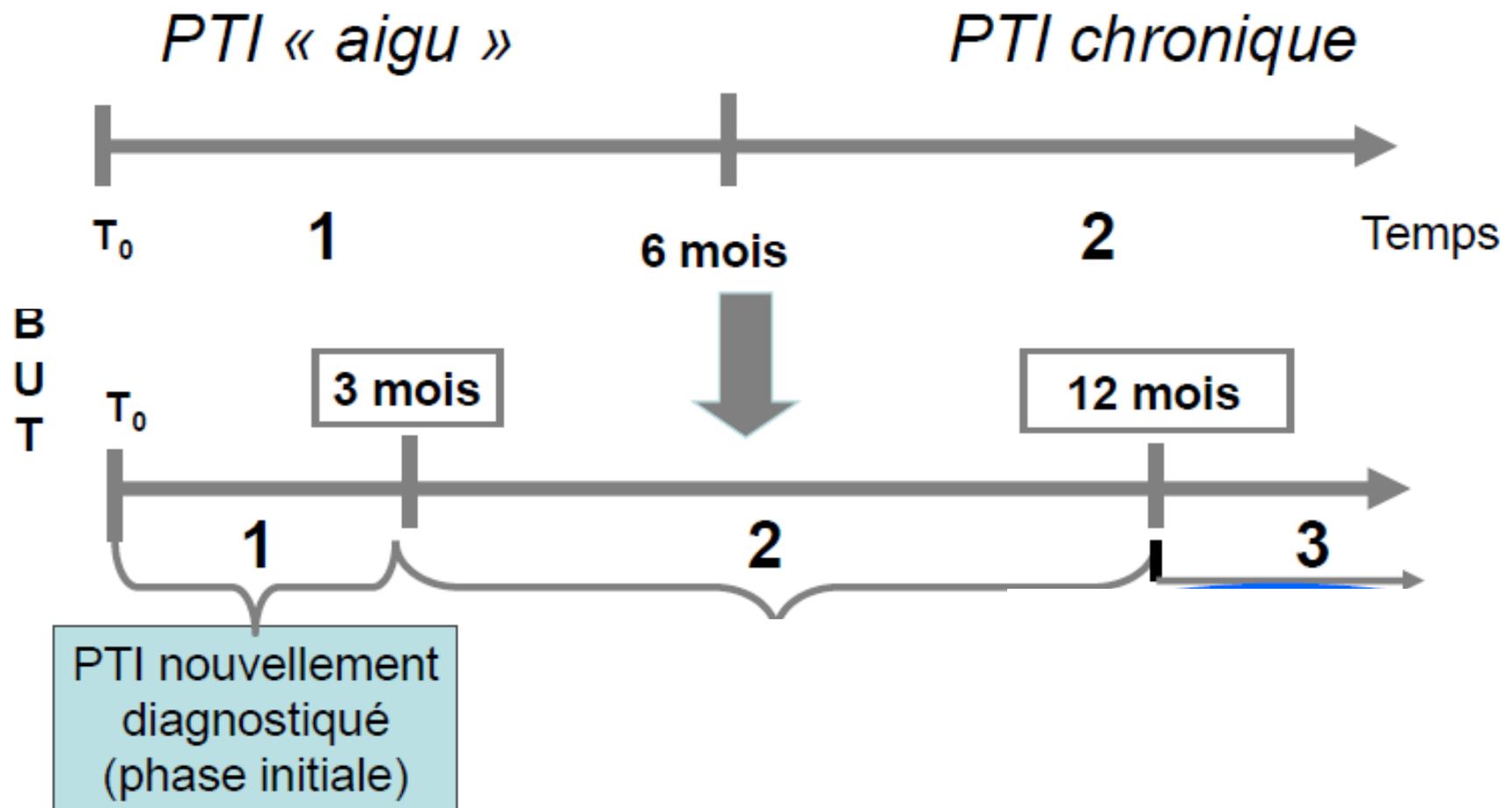
# PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



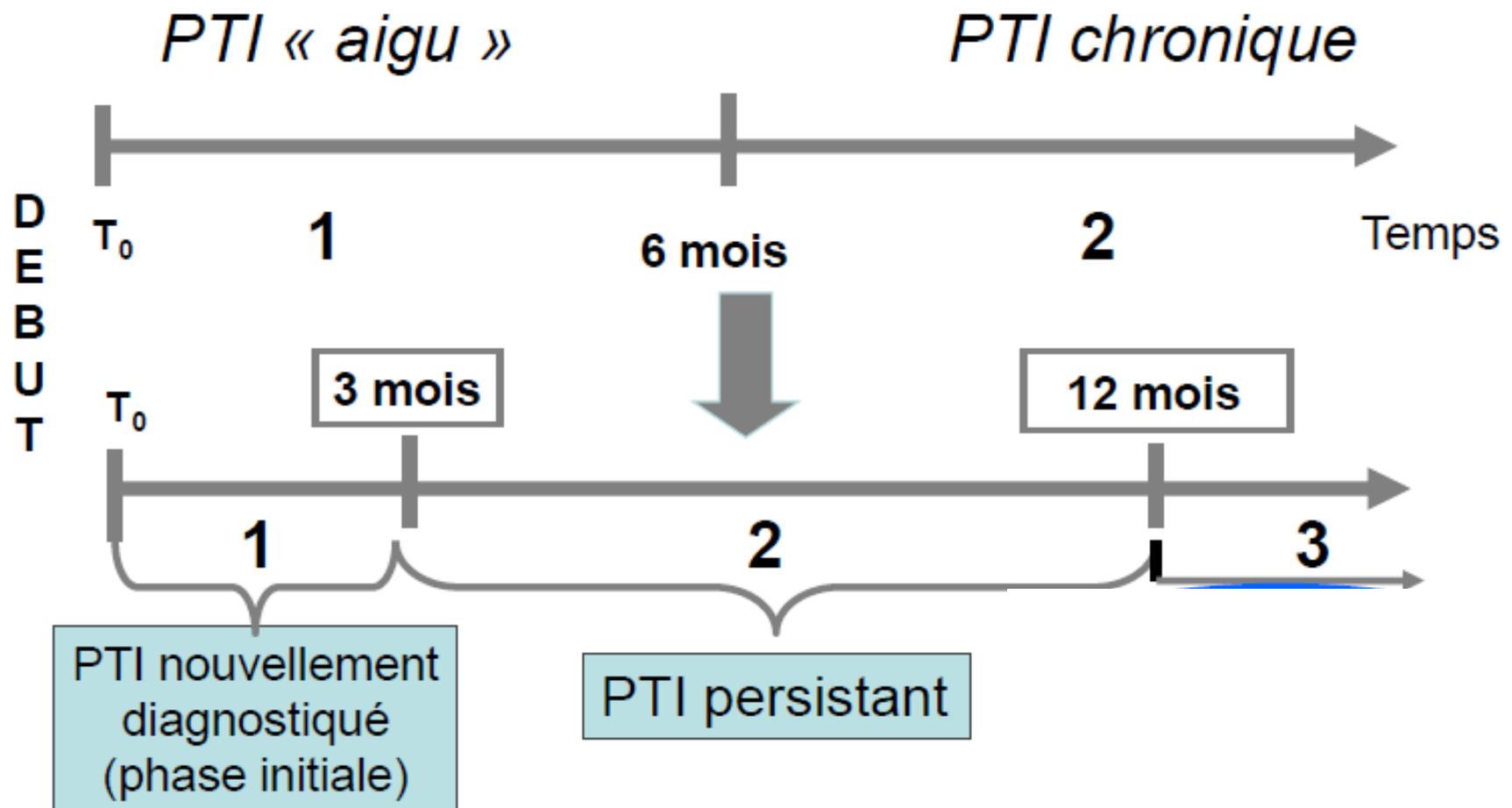
# PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



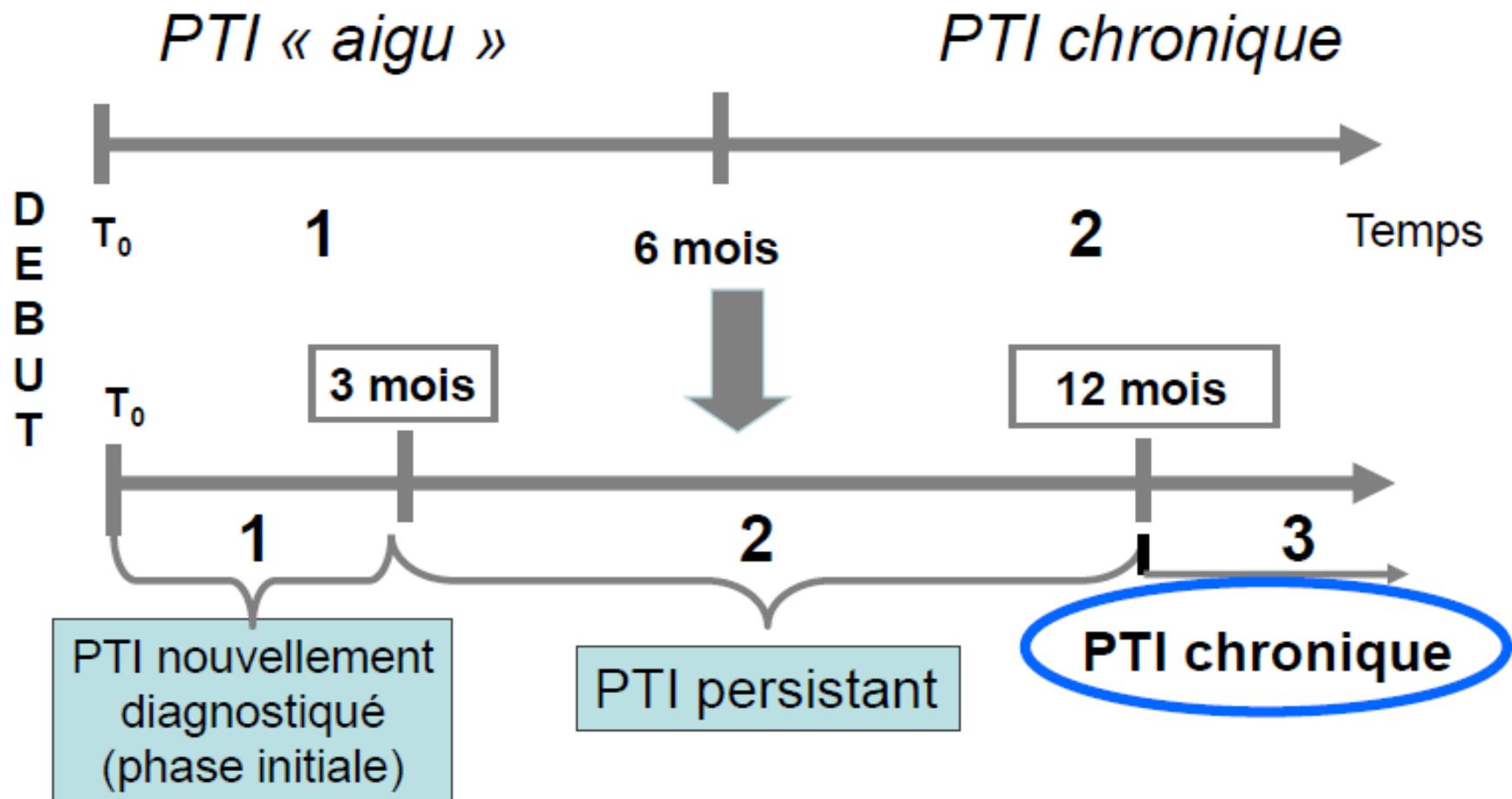
# PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



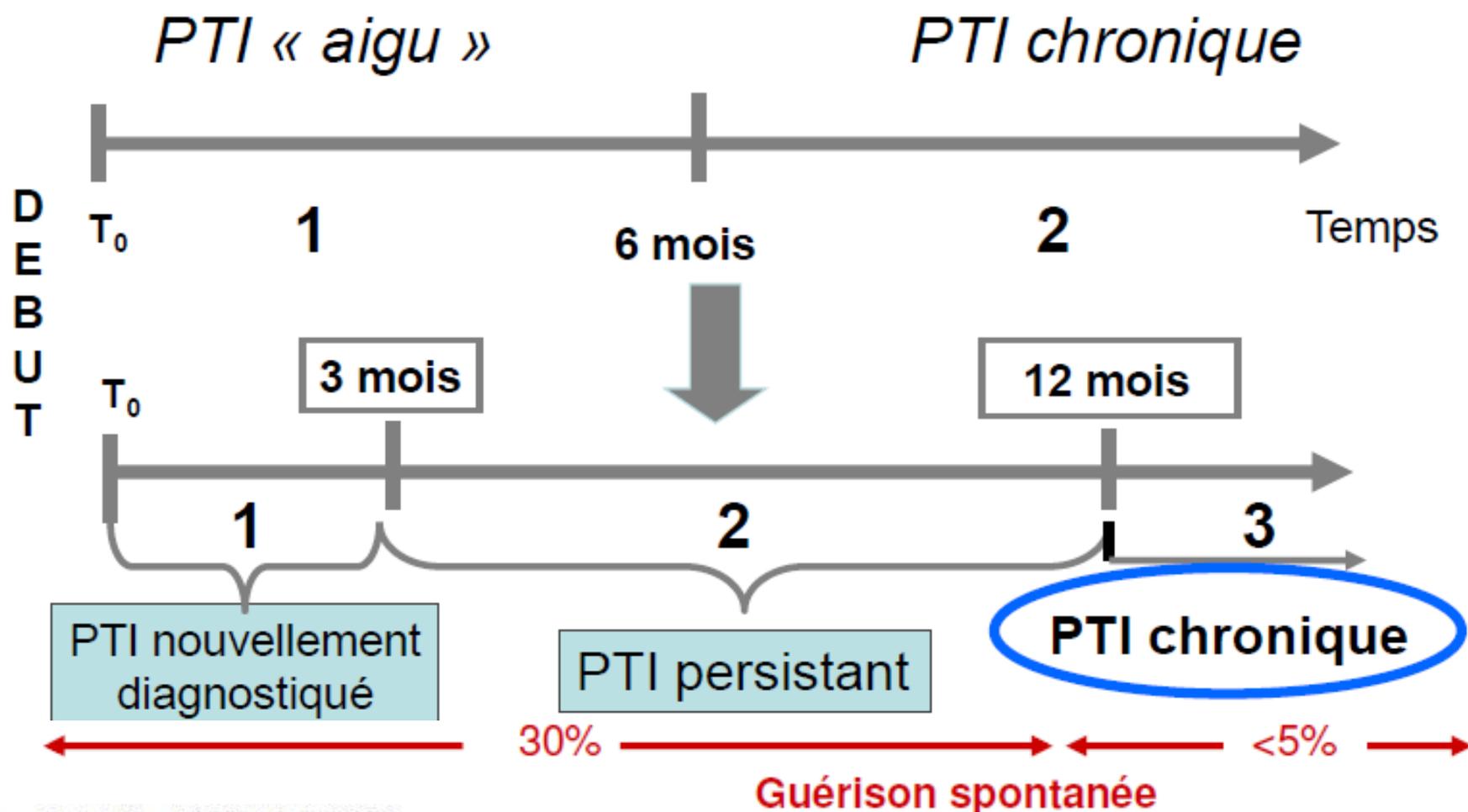
# PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



# 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 <sup>1</sup>

|                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| 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

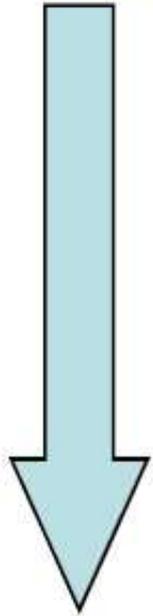


- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

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 ?

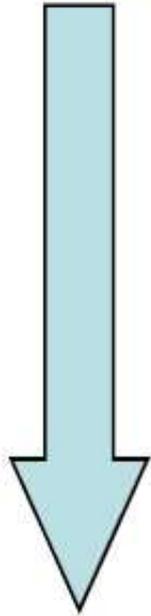
Sd hémorragique  
mineur ou absent



- 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

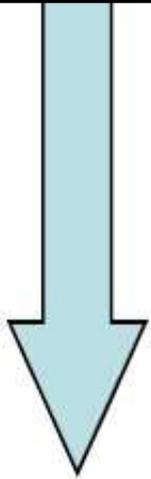
Sd hémorragique  
mineur ou absent



- 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<sup>ème</sup> 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 < 30x10<sup>9</sup>/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<sup>er</sup> Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

# Traitement de fond

## Trois niveaux

### **1<sup>er</sup> Etage : Petits moyens**

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

### **2<sup>ème</sup> étage : Moyens intermédiaires**

Mabthéra

# Traitement de fond

## Trois niveaux

### **1<sup>er</sup> Etage : Petits moyens**

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

### **2<sup>ème</sup> étage : Moyens intermédiaires**

Mabthéra

### **3<sup>ème</sup> étage : Grand moyen**

Splénectomie

# Traitement de fond

## Trois niveaux

### 1<sup>er</sup> Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

### 2<sup>ème</sup> étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

### 3<sup>ème</sup> 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)

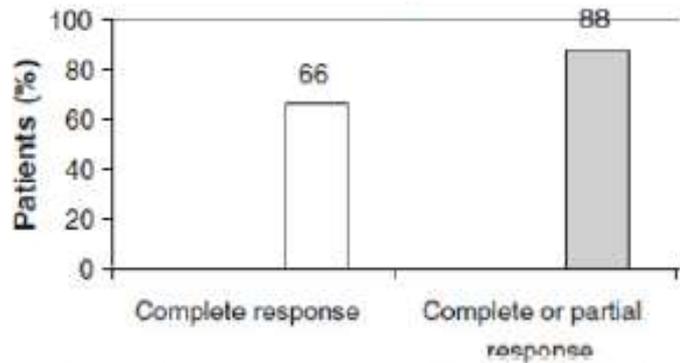
Hors  
AMM

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

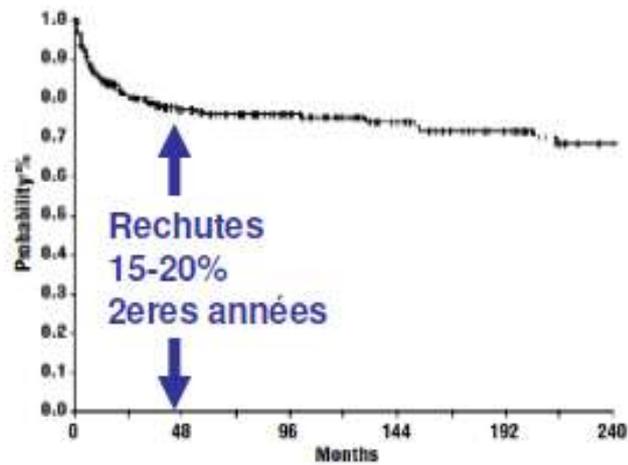
**Pas de consensus**

# Splénectomie

## Efficacité



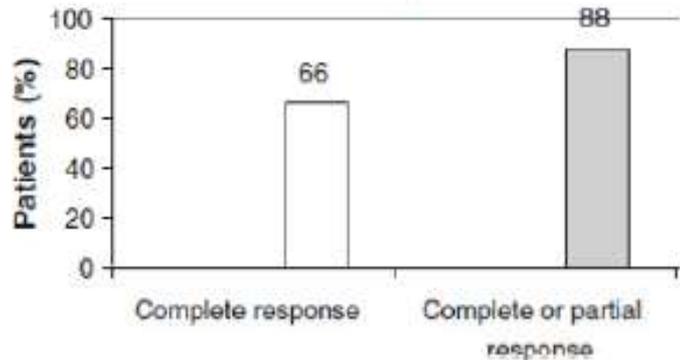
*Stasi et al, Ann Hematol 2010; 89(12):1185-95.*



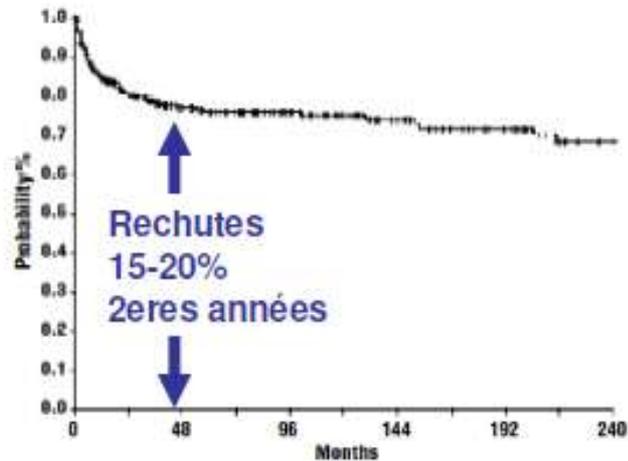
*Vianelli et al, Haematologica 2005;90(1):72-7.*

# 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**

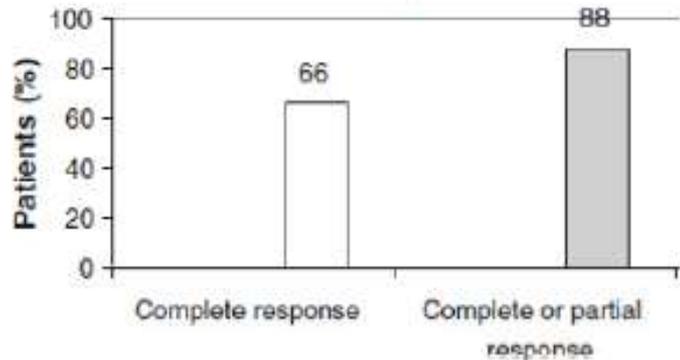
→ Laparotomie vs Laparoscopie

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

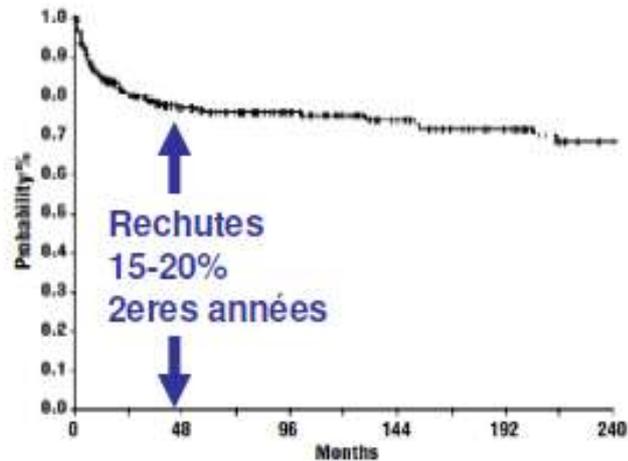
*Kojouri et al, Blood* 2004;104:2623-34.

# 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*

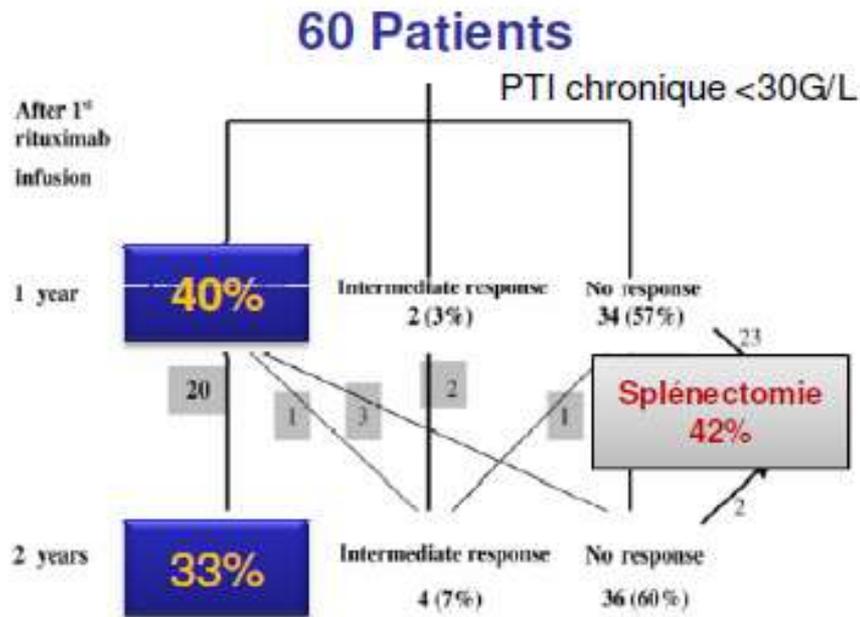
**TPO-r agonists**

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

**Splénectomie**

# Mabthera<sup>o</sup> (rituximab)

375 mg/m<sup>2</sup> x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois

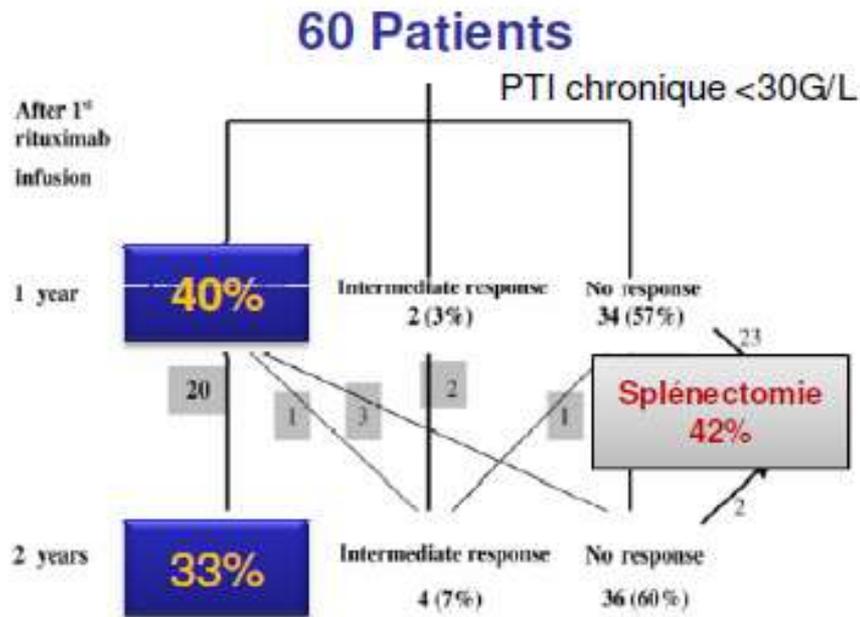
25% à 4 ans

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

†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.

# Mabthera° (rituximab)

375 mg/m<sup>2</sup> x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois

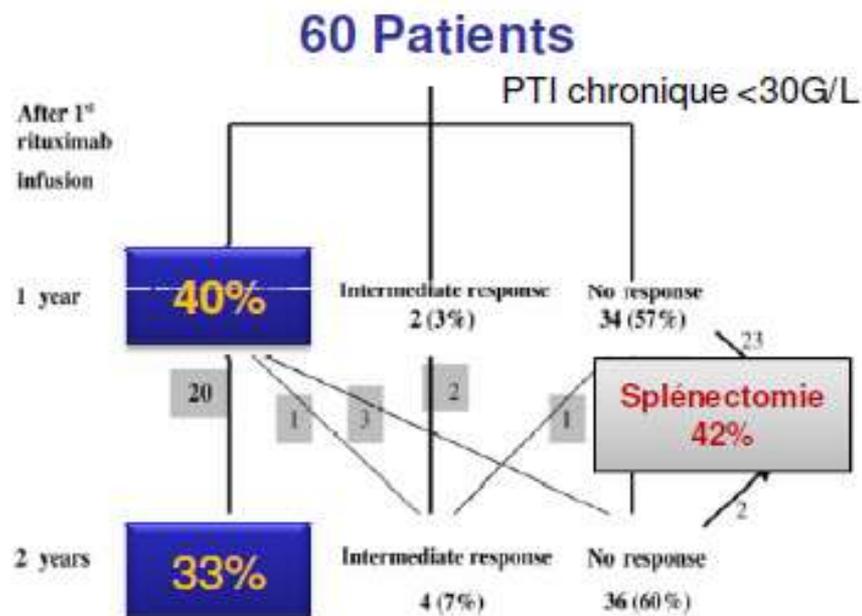
25% à 4 ans

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

†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.

# Mabthera° (rituximab)

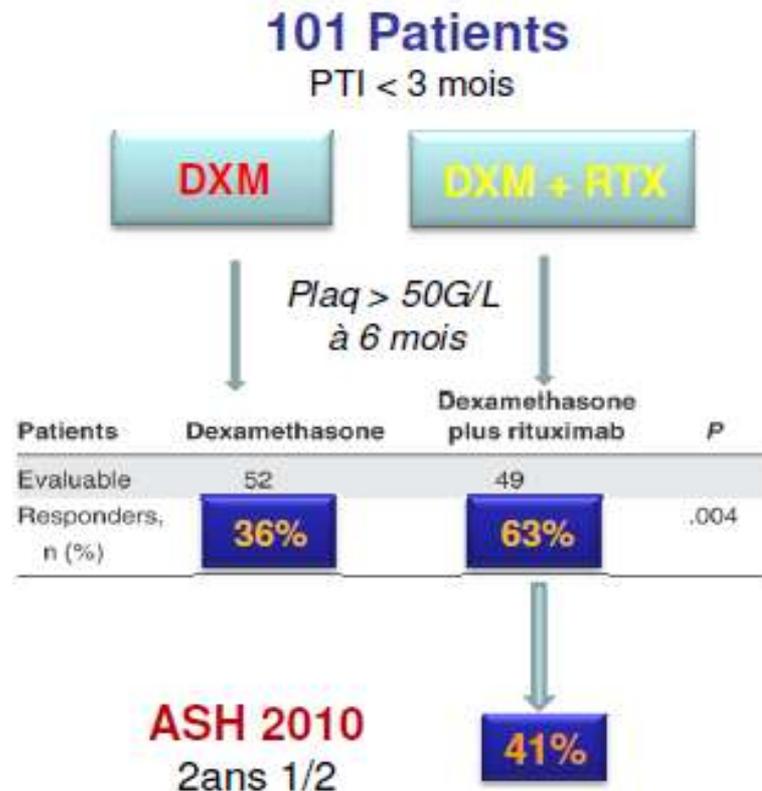
375 mg/m<sup>2</sup> x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois  
25% à 4 ans

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

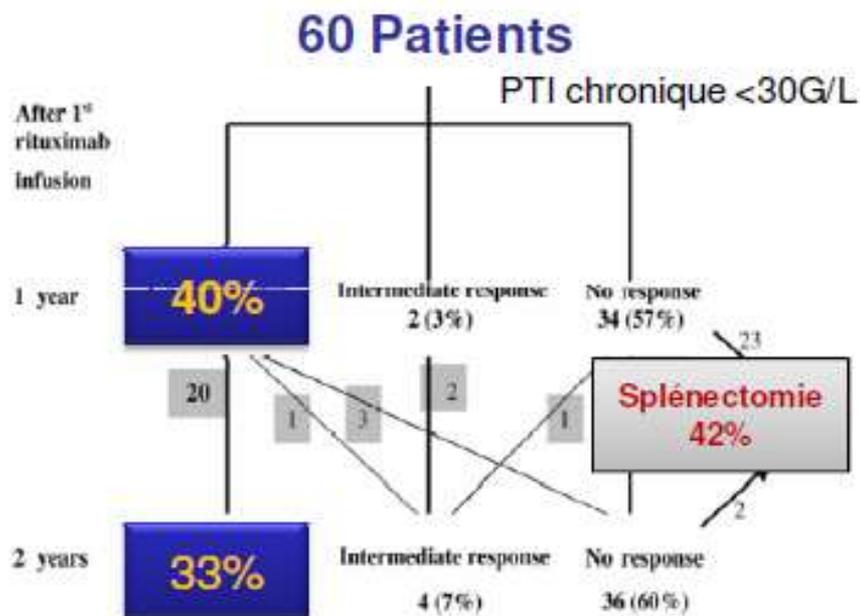
†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.



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

# Mabthera° (rituximab)

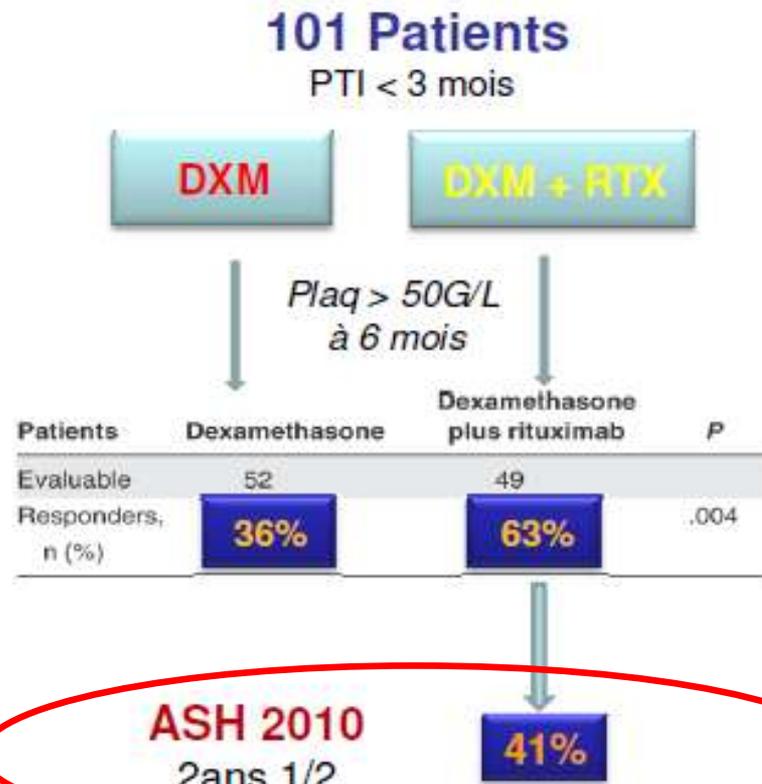
375 mg/m<sup>2</sup> x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois  
25% à 4 ans

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

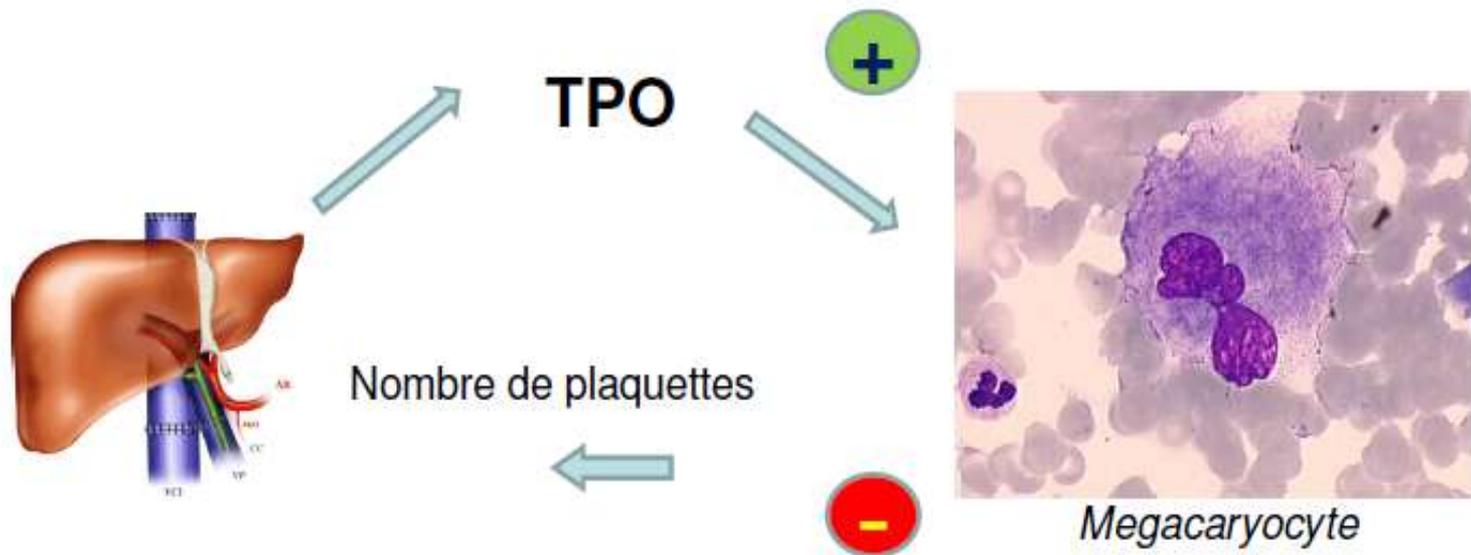
†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.



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

# Thrombopoïétine

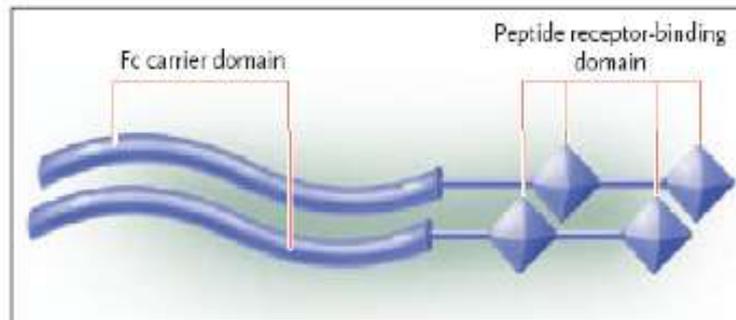
- ✓ Glycopeptide de 332 Acides aminés
- ✓ Synthétisée par le Foie



# TPO-r agonistes

## Romiplostim

AMG 531

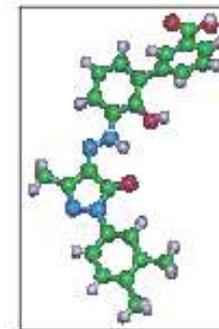


Partie Fc ↑ la demi-vie de la molécule  
Voie sous-cutanée 1 fois par semaine  
Dosage 1 µg/kg à 10 µg/kg

AKR501

## Eltrombopag

 NOVARTIS  
ONCOLOGY

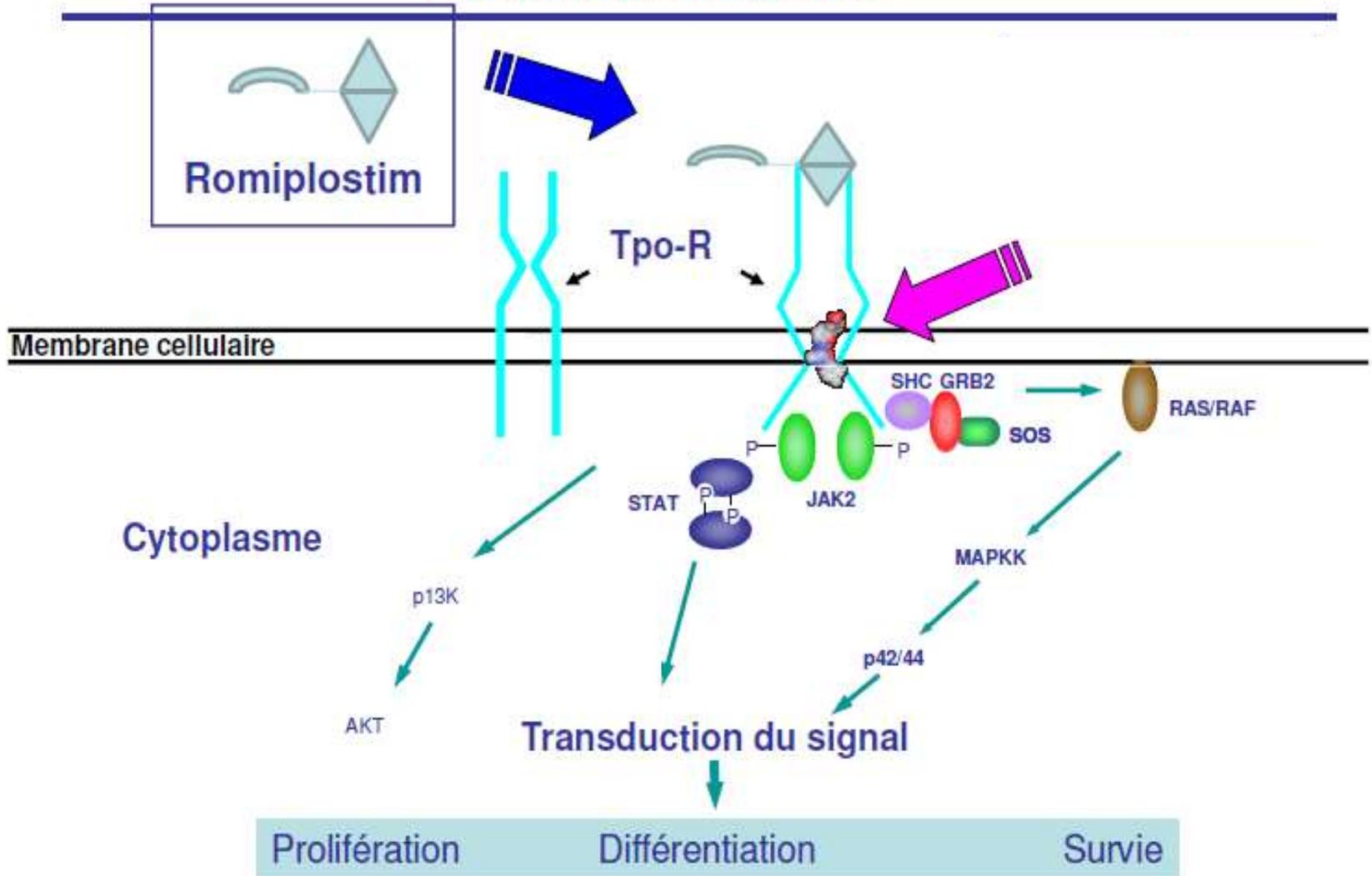


Voie orale quotidienne  
Dosage 50 ou 75 mg

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

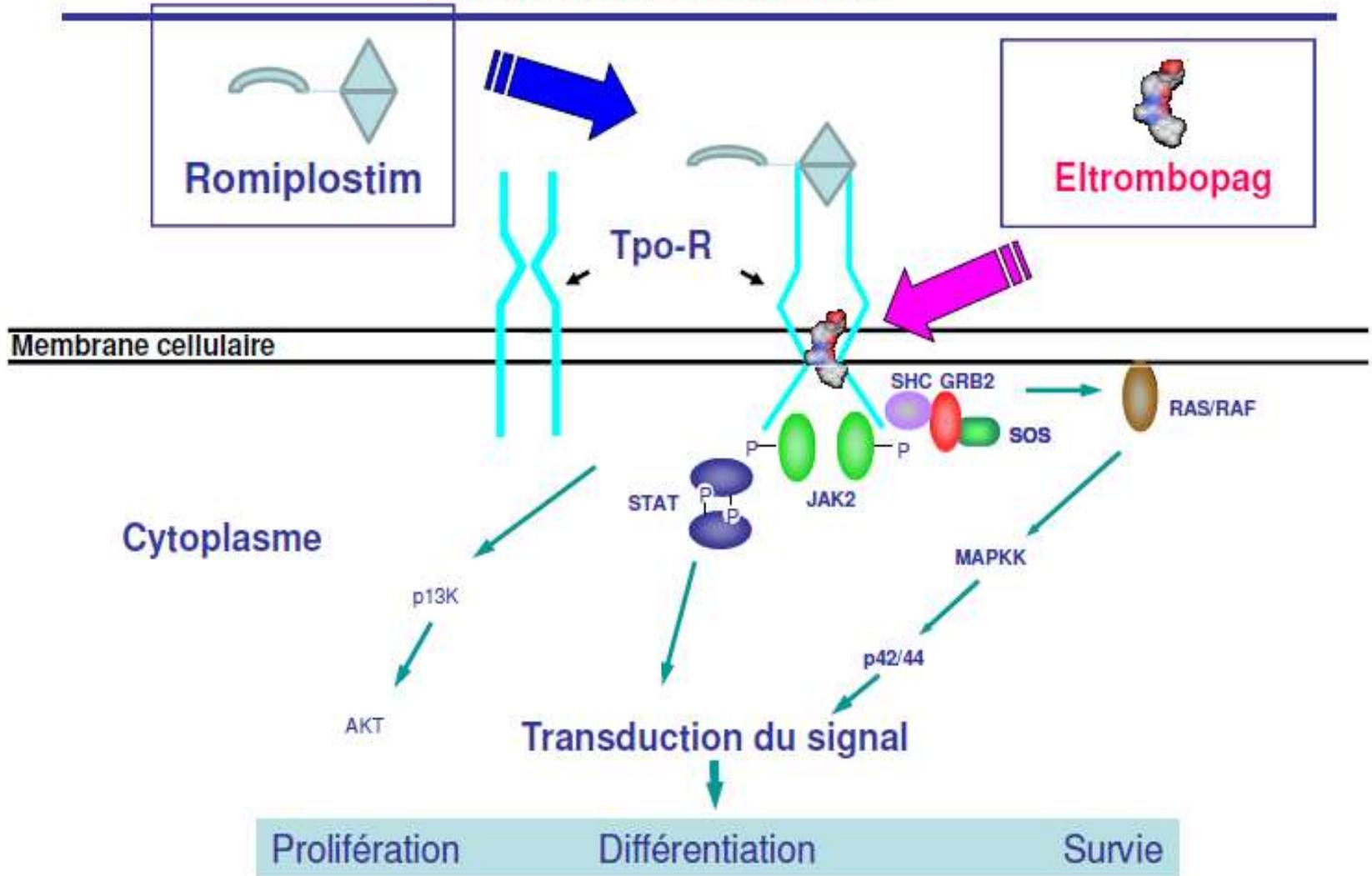
# Romiplostim/Eltrombopag

## mécanisme d'action

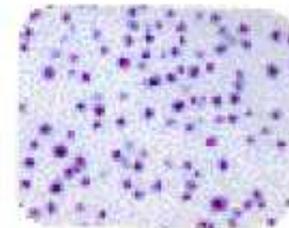
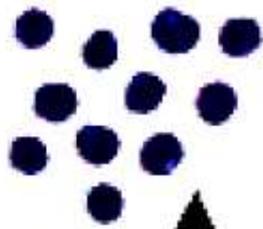


# Romiplostim/Eltrombopag

## mécanisme d'action



cellules progénitrices



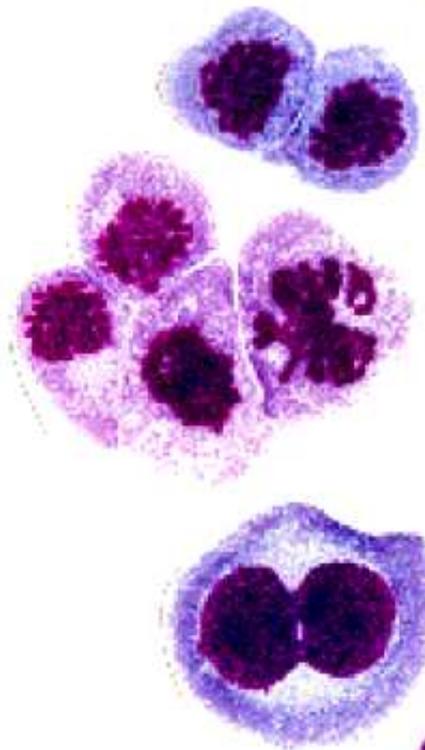
Plaquettes

Pro-plaquettes

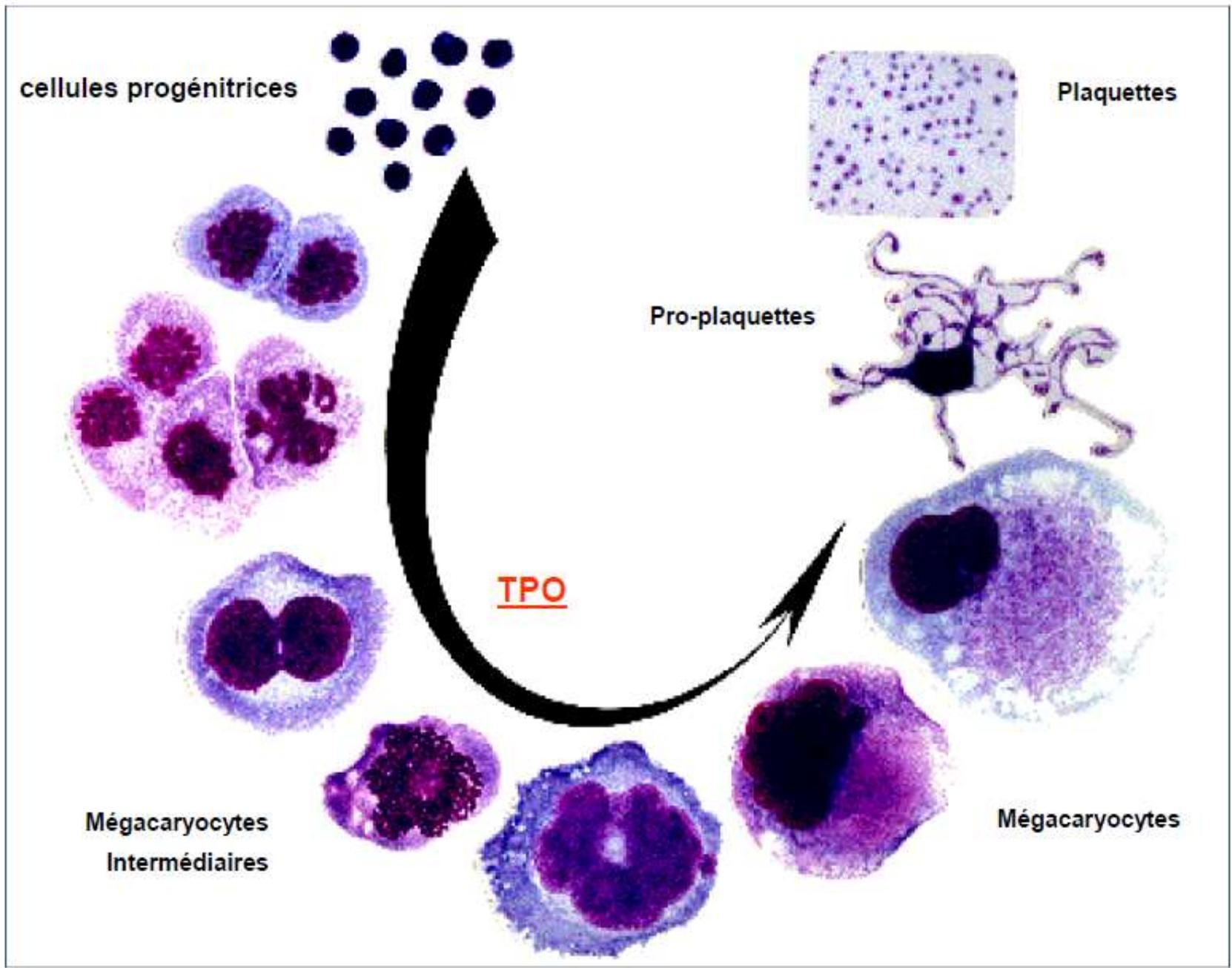
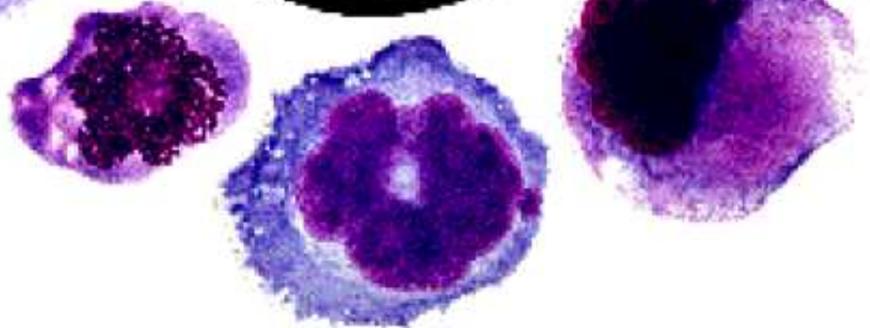


TPO

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

# Etude TRA100773A : Phase II - 6 semaines de traitement

## Revolade® : Efficacité sur le taux de réponse

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

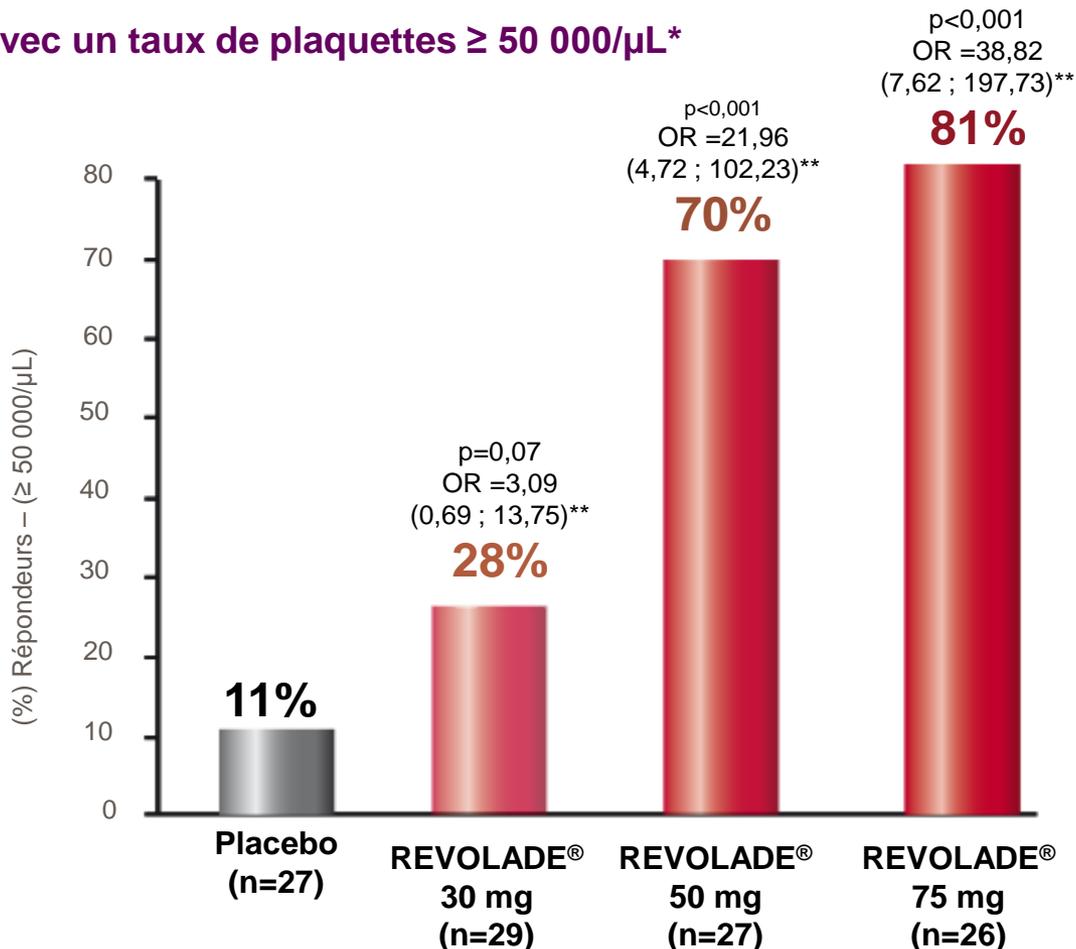
- Phase II dans le PTI chronique (n = 118)
- Principaux critères d'inclusion : PTI > 6 mois, Pttes < 30 000/ $\mu\text{l}$
- Dose initiale recommandée de 50 mg/j pouvant être augmentée à 75 mg par jour
- Proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre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

# 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/ $\mu\text{L}$
- Dose initiale recommandée de 50 mg/j pouvant être augmentée à 75 mg par jour

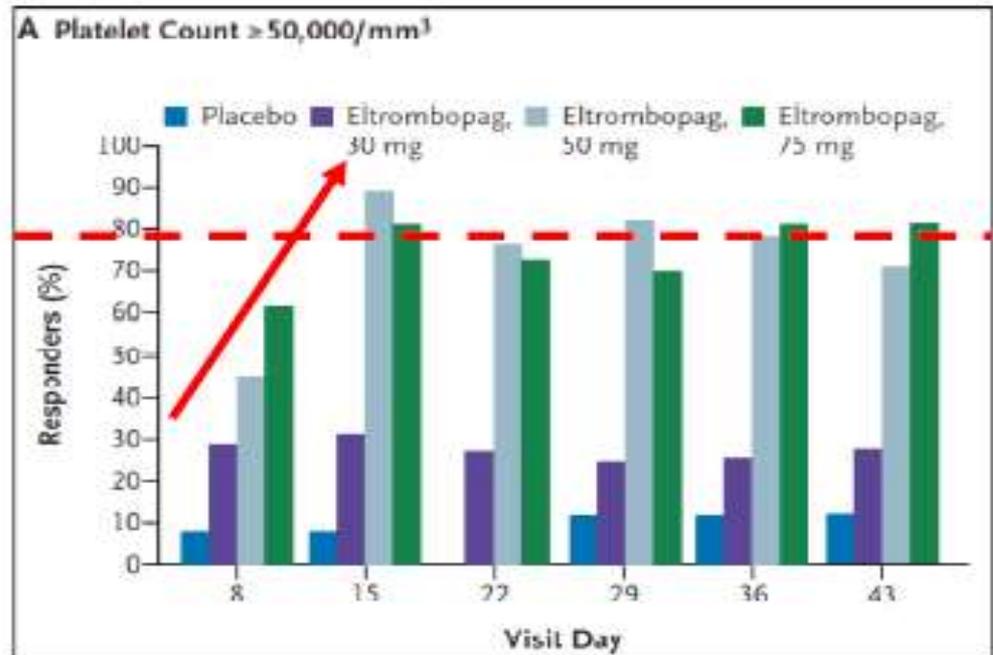


• Proportion de patients répondeurs. Les patients répondeurs étaient définis comme ayant un nombre de plaquettes  $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$  à J43 ou ayant atteint un nombre  $> 200\ 000/\mu\text{L}$  en cours d'étude.

# 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

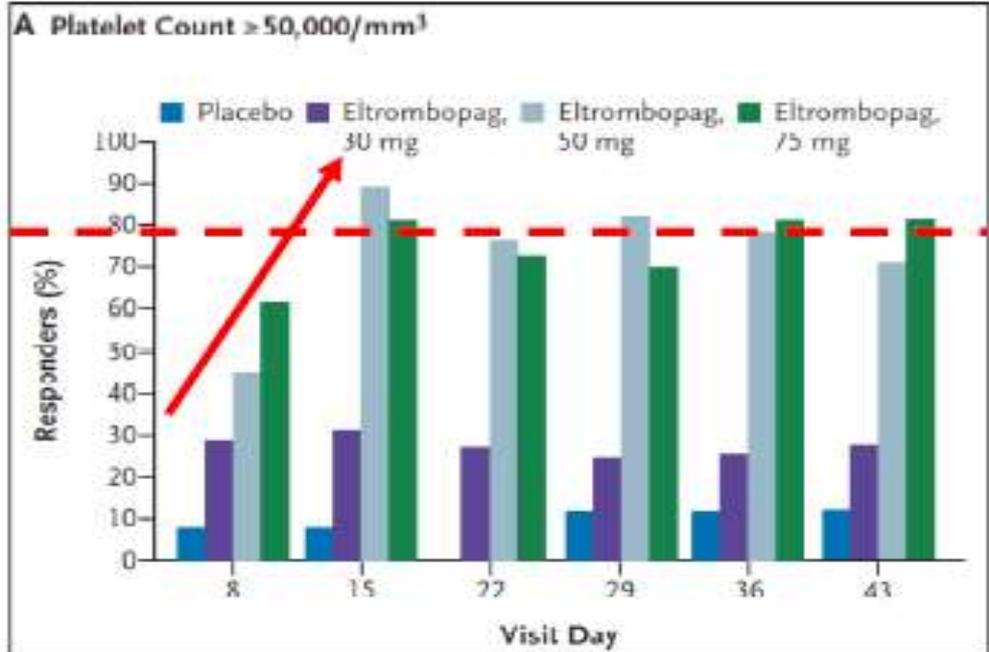
Plaquettes  $> 50 \times 10^9/\text{L}$   
Et  $[\text{plaq}]_{\text{base}} \times 2$

*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

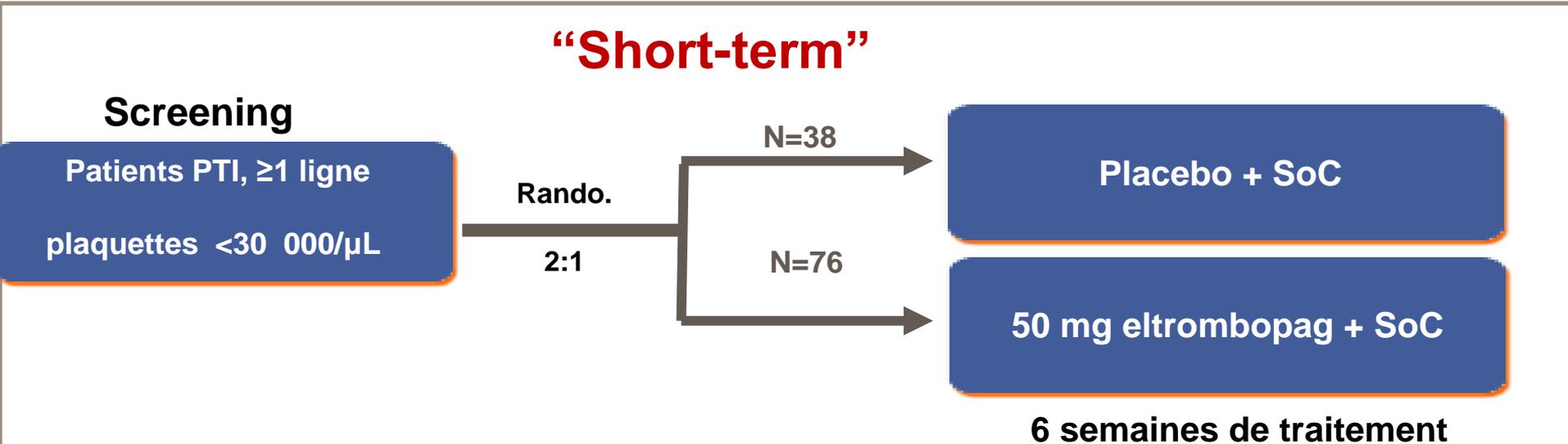
| Design  | Etude           | Description  | Objectif principal  | Patients traités par eltrombopag |
|---|-----------------|--|---|----------------------------------|
| Etude double aveugle contrôlée, randomisée versus placebo | 773A<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6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

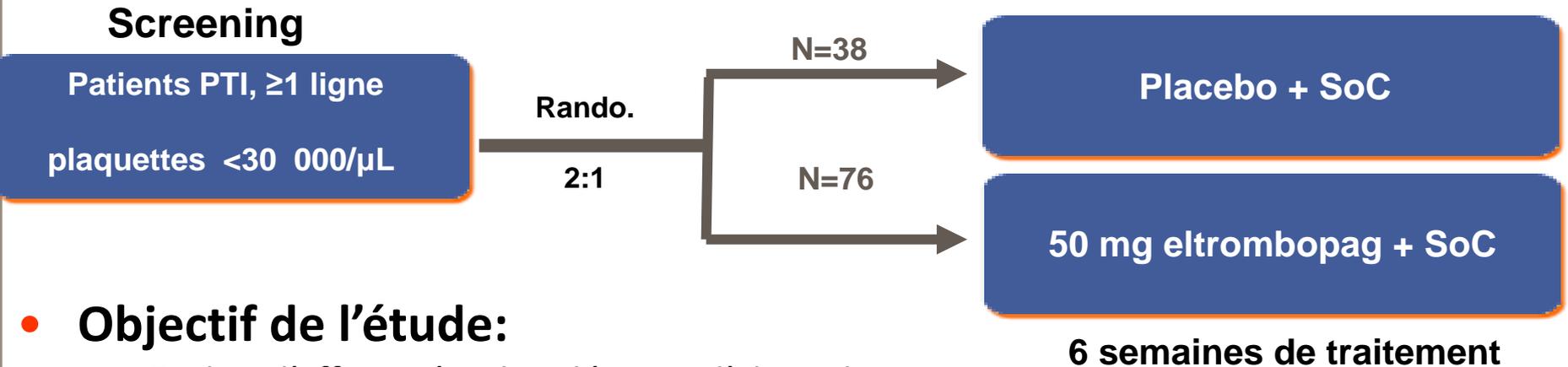
# Phase III randomisée versus placebo double aveugle – 6 semaines de traitement (TRA 100773B)



SoC= standard of care

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

## “Short-term”



- **Objectif de l'étude:**

- Evaluer l'efficacité et la tolérance d'eltrombopag
- Dose de départ de 50 mg

- **Stratification :**

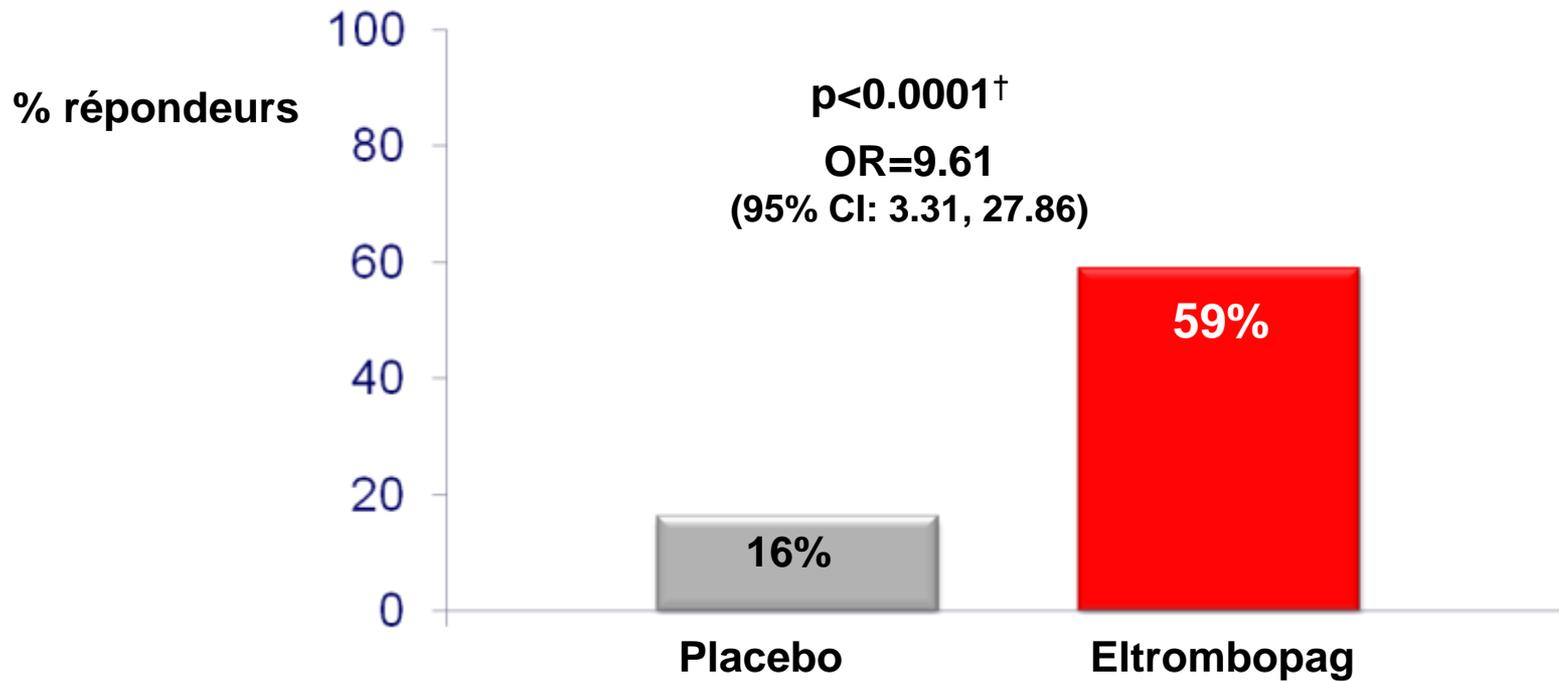
- Statut splénectomisé ou non
- Traitement concomitant du PTI à l'inclusion
- Taux de plaquettes  $\leq 15\ 000/\mu\text{L}$  ou  $>15\ 000/\mu\text{L}$

SoC= standard of care

# Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

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

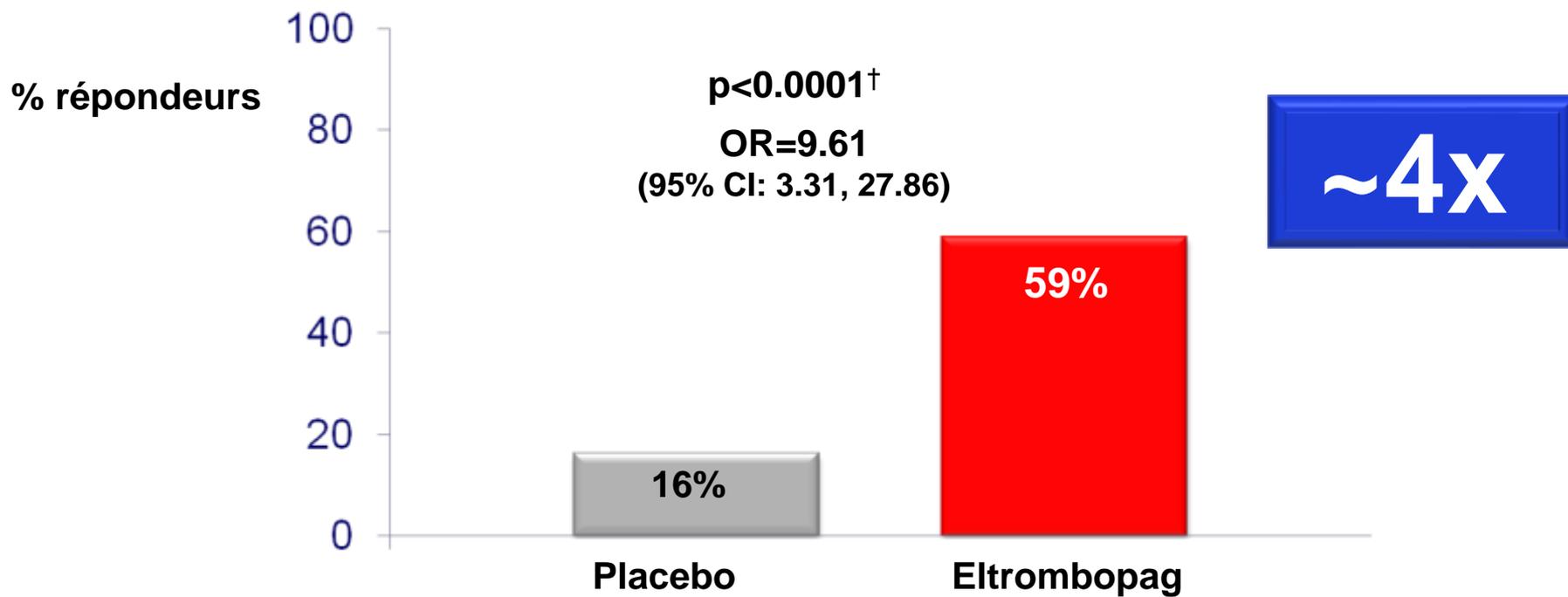
Répondeur = plaquettes  $\geq$  50 000/ $\mu$ l à J43



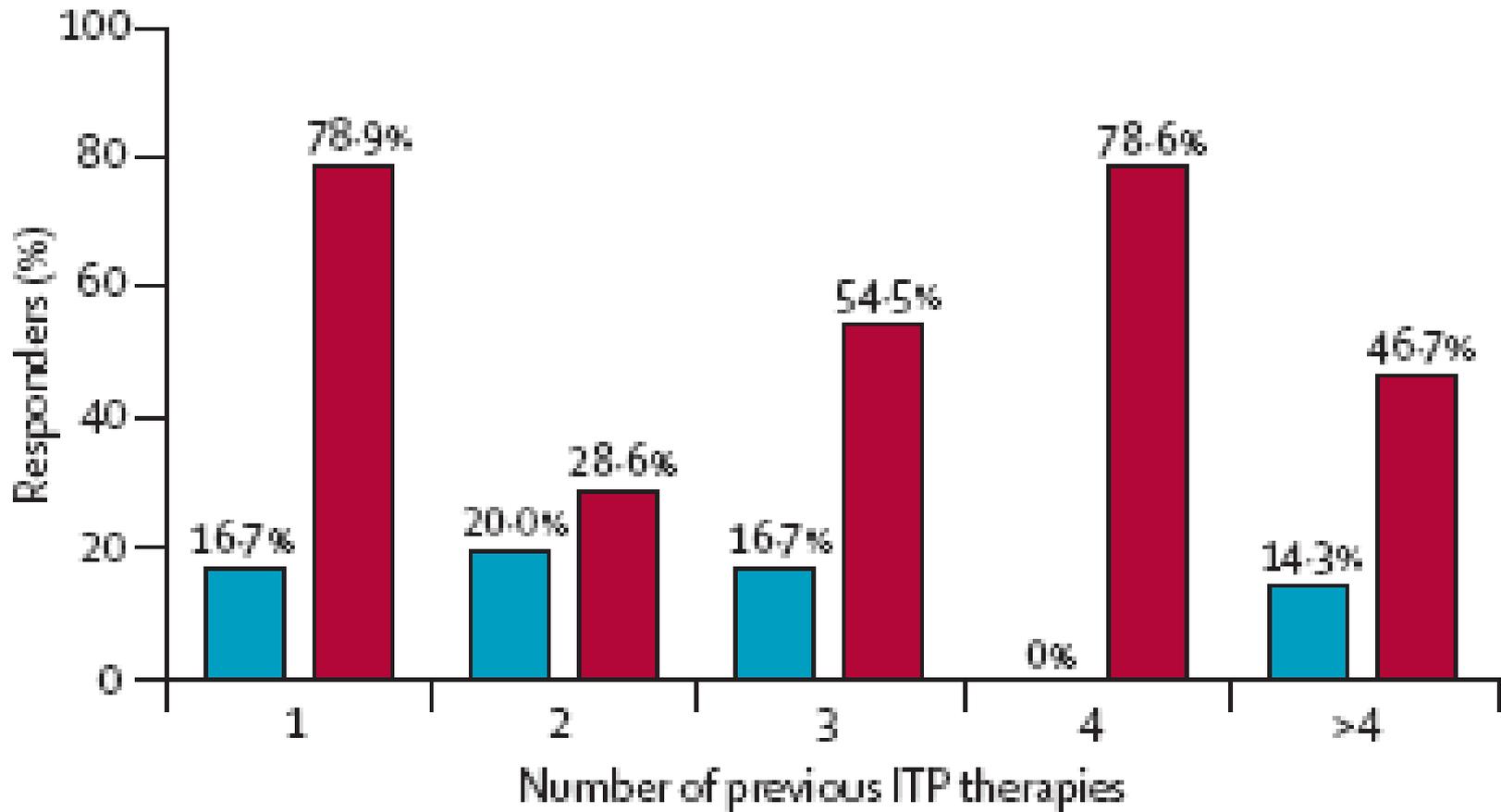
# Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

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

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



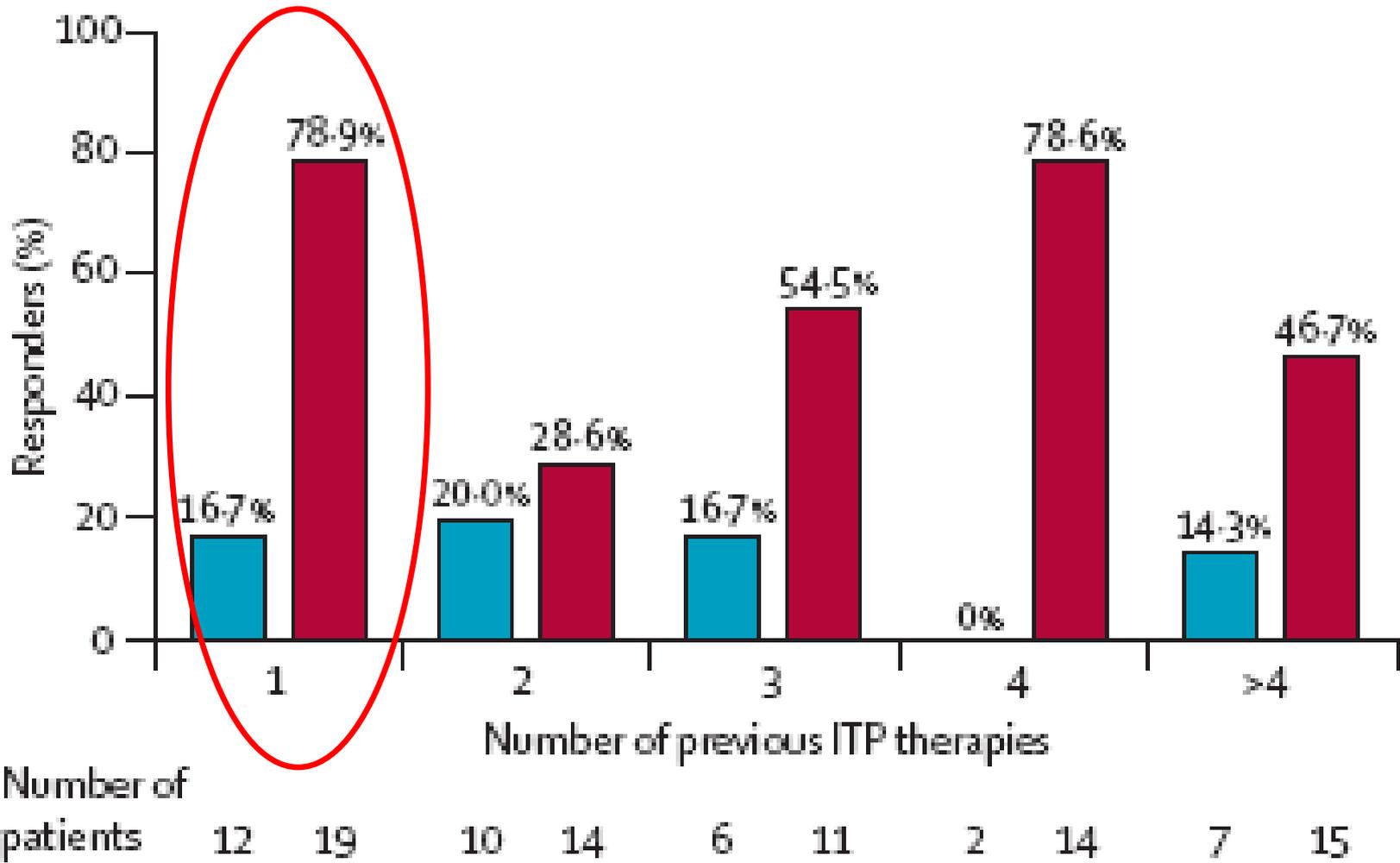
# Taux de répondeurs selon le nombre de traitements antérieurs



Number of patients

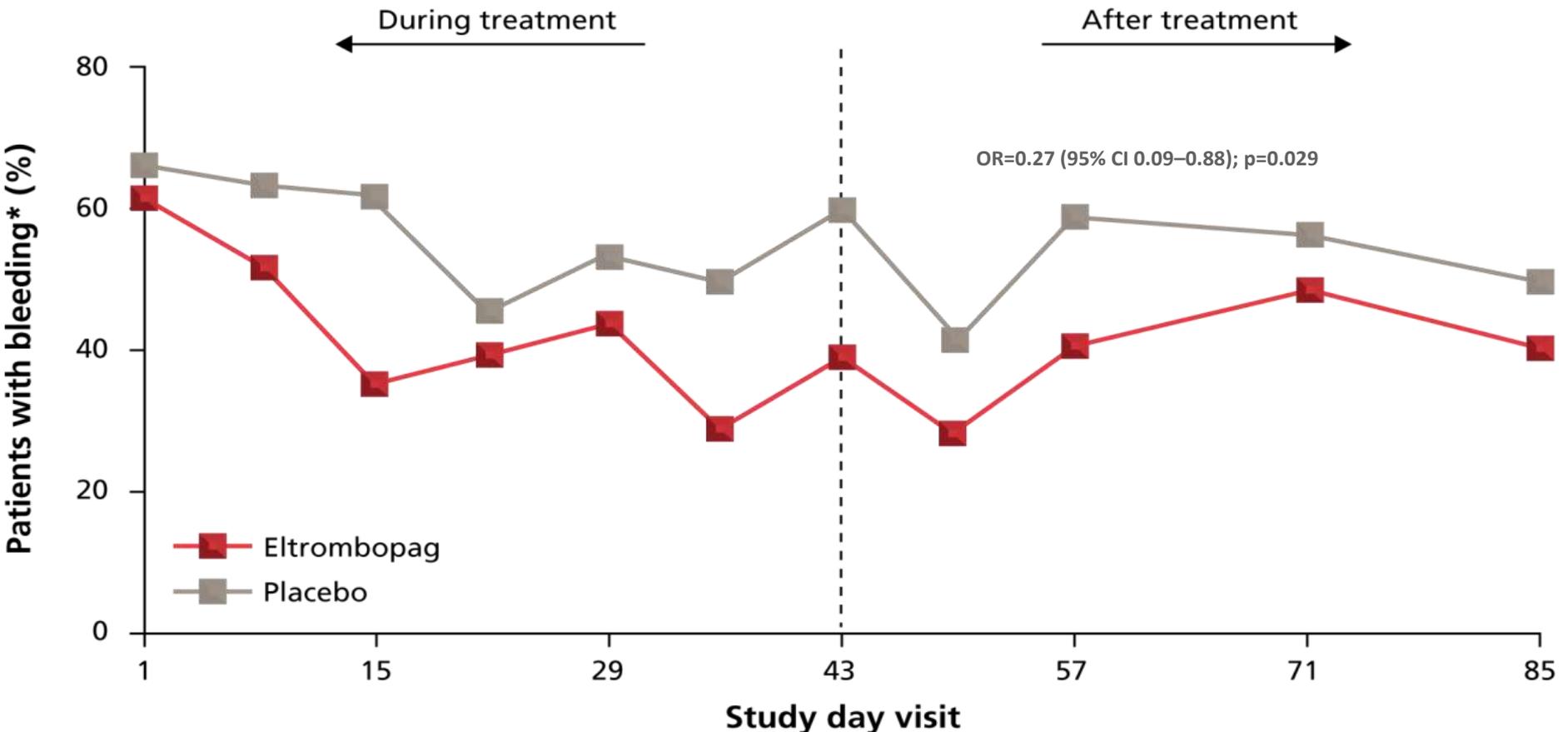
12 19 10 14 6 11 2 14 7 15

# Taux de répondeurs selon le nombre de traitements antérieurs



# Réduction du risque de saignement versus placebo

Le risque relatif de saignement au **43<sup>ème</sup> 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<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6 semaines <sup>†‡</sup>                                | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 88<br>(terminée)                 |
|   | 773B*<br>N=114  | Phase III Traitement “Short-term”<br><u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50<br>mg <sup>†§</sup>        | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 76<br>(terminée)                 |
|   | RAISE*<br>N=197 | Phase III Traitement “Long-term” “<br><u>6 mois</u> avec dose initiale de<br>50 mg <sup>†§</sup>           | Taux de plaquettes<br>entre 50 et 400<br>000/mL (Odd ratio)   | 135<br>(terminée)                |
| Etude ouverte   | REPEAT<br>N=66  | Administration intermittente répétée<br>3 cycles de 6 semaines avec dose<br>initiale de 50 mg <sup>§</sup> | Pourcentage de<br>patients avec taux de<br>plaquettes ≥50<br>000/mL et 2x la<br>baseline aux cycles 2<br>et 3 | 66<br>(terminée)                 |
|   | EXTEND<br>N=299 | Tolérance à long terme<br>Durée de traitement > 6 mois avec<br>dose initiale de 50 mg <sup>§</sup>         | Tolérance et efficacité<br>à long terme   | 207 <sup>  </sup><br>(en cours)  |
| Etude observationnelle                                    | LENS            | Tolérance oculaire à long terme<br>Patients traités dans les études<br>eltrombopag                         | Tolérance oculaire  | 100<br>(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<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6 semaines <sup>†‡</sup>                                | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 88<br>(terminée)                 |
|   | 773B*<br>N=114  | Phase III Traitement “Short-term”<br><u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50<br>mg <sup>†§</sup>        | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 76<br>(terminée)                 |
|   | RAISE*<br>N=197 | Phase III Traitement “Long-term” “<br><u>6 mois</u> avec dose initiale de<br>50 mg <sup>†§</sup>           | Taux de plaquettes<br>entre 50 et 400<br>000/mL (Odd ratio)   | 135<br>(terminée)                |
| Etude ouverte   | REPEAT<br>N=66  | Administration intermittente répétée<br>3 cycles de 6 semaines avec dose<br>initiale de 50 mg <sup>§</sup> | Pourcentage de<br>patients avec taux de<br>plaquettes ≥50<br>000/mL et 2x la<br>baseline aux cycles 2<br>et 3 | 66<br>(terminée)                 |
|   | EXTEND<br>N=299 | Tolérance à long terme<br>Durée de traitement > 6 mois avec<br>dose initiale de 50 mg <sup>§</sup>         | Tolérance et efficacité<br>à long terme   | 207 <sup>  </sup><br>(en cours)  |
| Etude observationnelle                                    | LENS            | Tolérance oculaire à long terme<br>Patients traités dans les études<br>eltrombopag                         | Tolérance oculaire  | 100<br>(terminée)                |

# Etude RAISE

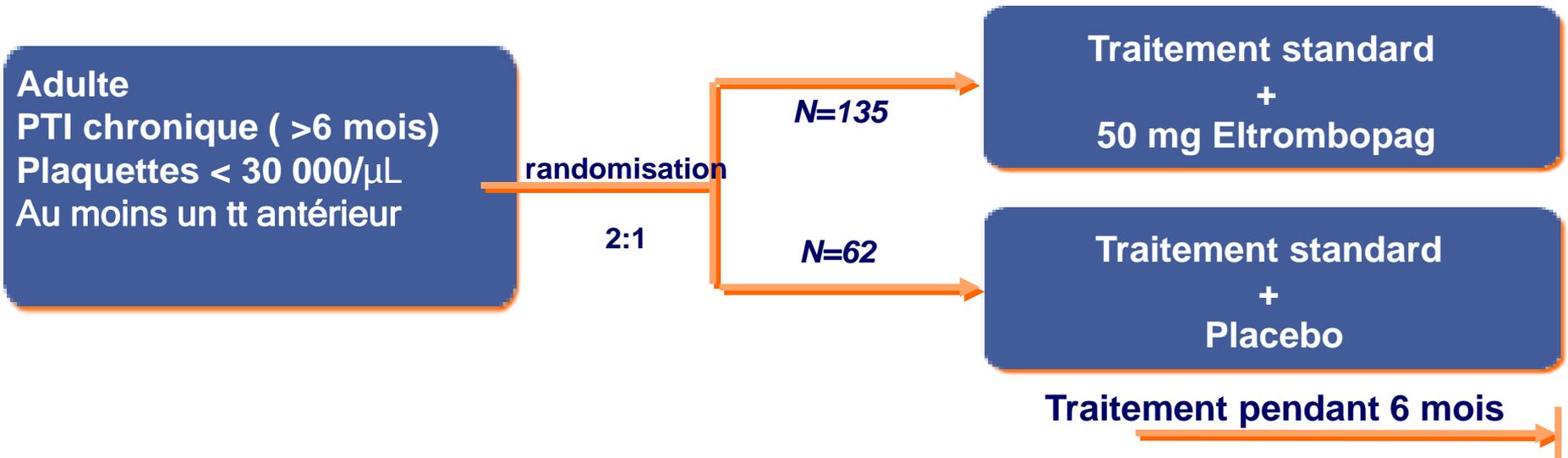
Phase III randomisée versus placebo – 6 mois de traitement

“Long-term “

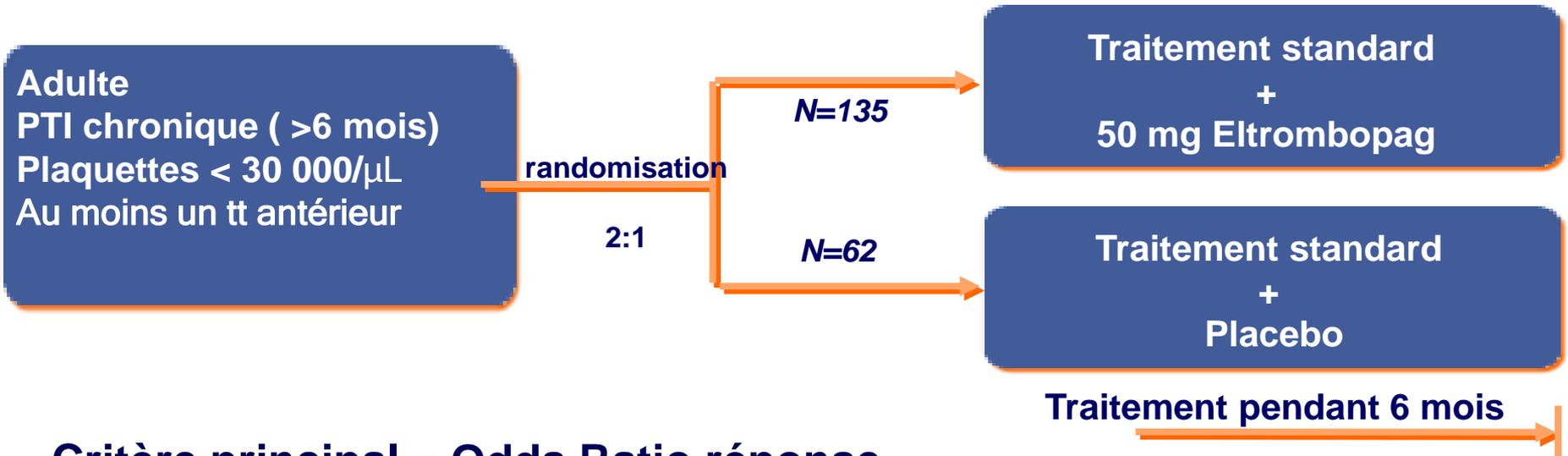
Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study

*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**

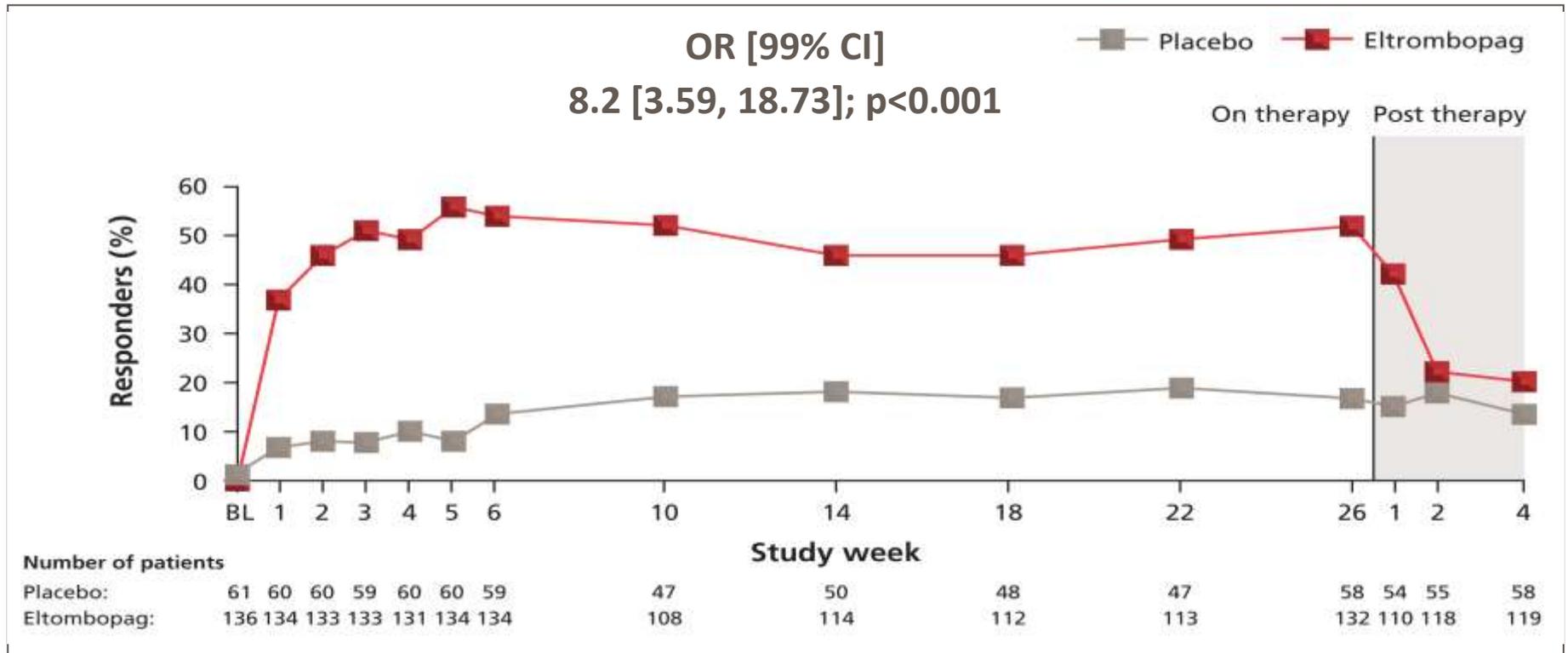
**Traitement concomitant du PTI à la baseline**

**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 (%) |
|------------------------------------|-----------------|--|-----------------|
| <b>Spénectomie, n (%)</b>          | <b>115 (38)</b> | <b>Traitement PTI concomitant à l'inclusion, n (%)</b> | <b>101 (33)</b> |
| <b>Age, ans</b>                    |                 | <b>Plaquettes à l'inclusion, n (%)</b>                 |                 |
| Moyenne (DS)                       | 48,9 (15,6)     | ≤15 G/L  | <b>131 (43)</b> |
| <b>Groupes d'âges, ans , n (%)</b> |                 | 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                                | <b>18 (6)</b>   |  |                 |
| <b>Femmes, n (%)</b>               | 201 (67)        | <b>Traitements PTI préalables, n (%)</b>               |                 |
| <b>Origine, n (%)</b>              |                 | 1  | <b>67 (22)</b>  |
| Blancs                             | 240 (79)        | 2  | 75 (25)         |
| Asiatiques                         | 45 (15)         | ≥3   | <b>160 (53)</b> |
| Autres                             | 17 (6)          |  |                 |

# Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo



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

## Pas de différence dans les strates pré-définies

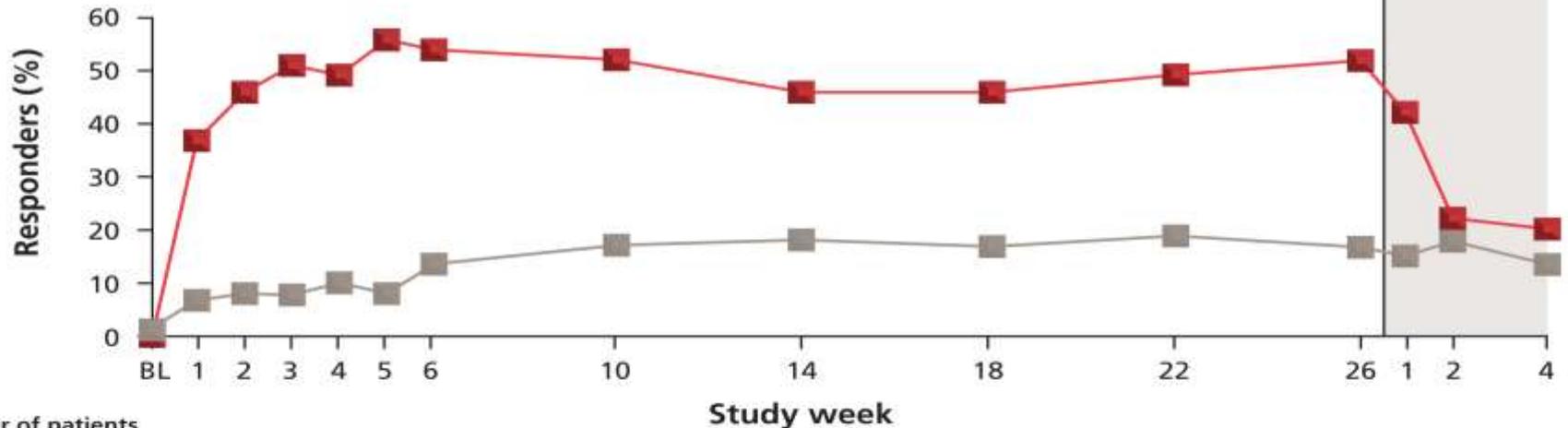
# Augmentation significative du taux de plaquettes Vs placebo

~8x

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

—■— Placebo —■— Eltrombopag

On therapy Post therapy



Number of patients

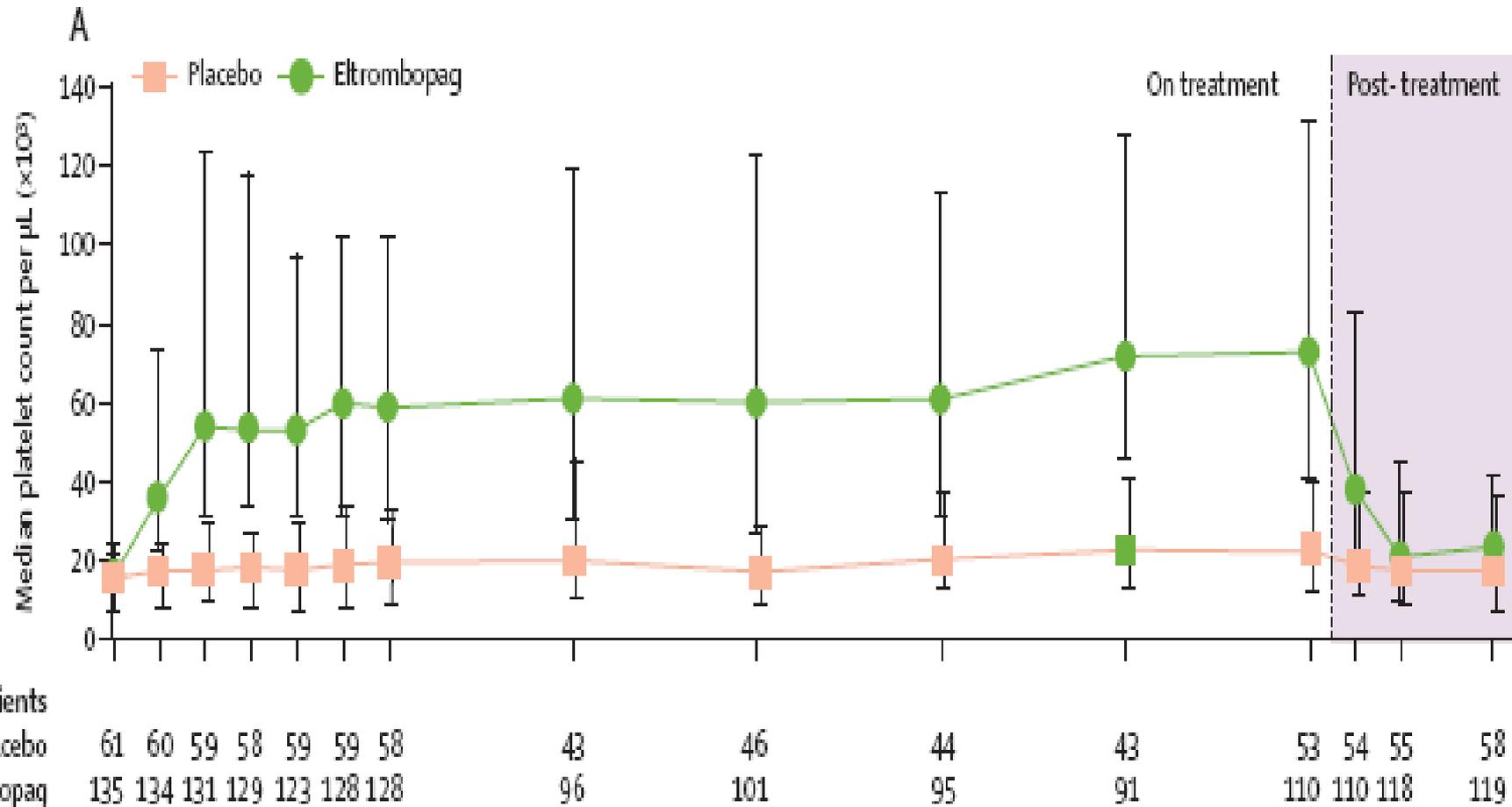
|              |     |     |     |     |     |     |     |  |     |     |     |     |  |     |     |     |     |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|-----|-----|
| Placebo:     | 61  | 60  | 60  | 59  | 60  | 60  | 59  |  | 47  | 50  | 48  | 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/ $\mu$ L; OR=odds Ratio; CI=confidence interval; BL=baseline

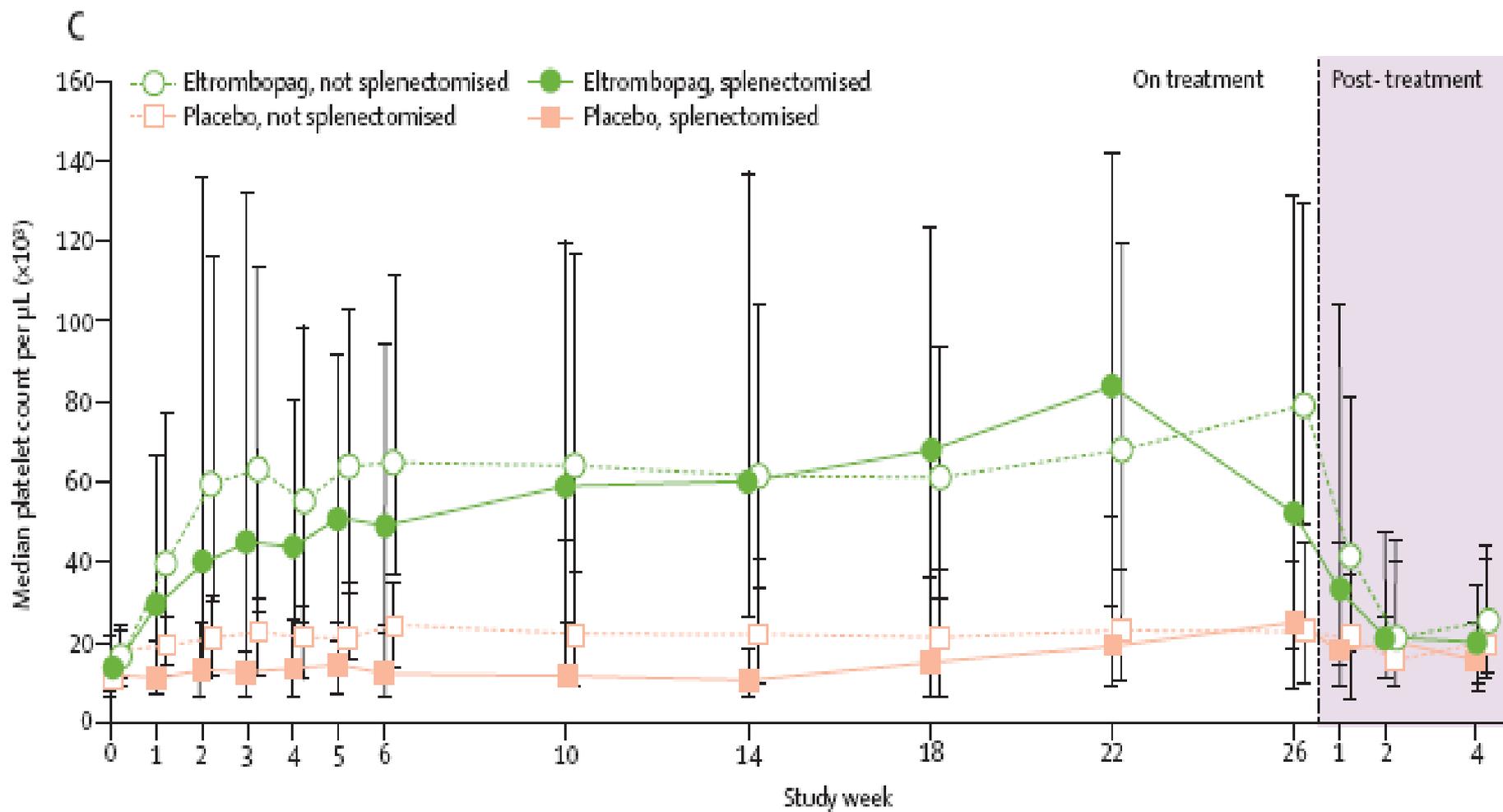
**Pas de différence dans les strates pré-définies**

# Nombre médian de plaquettes

[ 55 x 10<sup>9</sup>/L et 75 x 10<sup>9</sup>/L ]

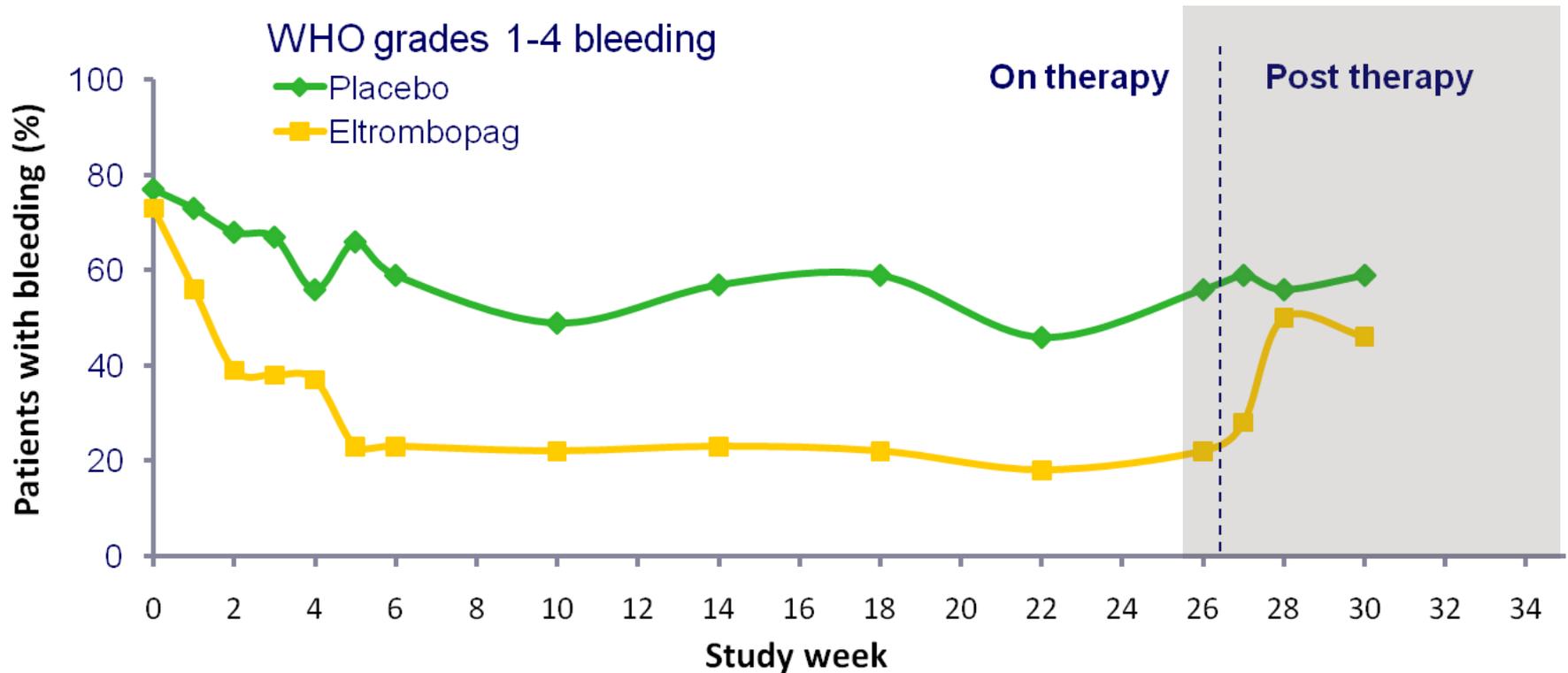


# Nbre median de plaquettes selon statut splénectomisé ou non



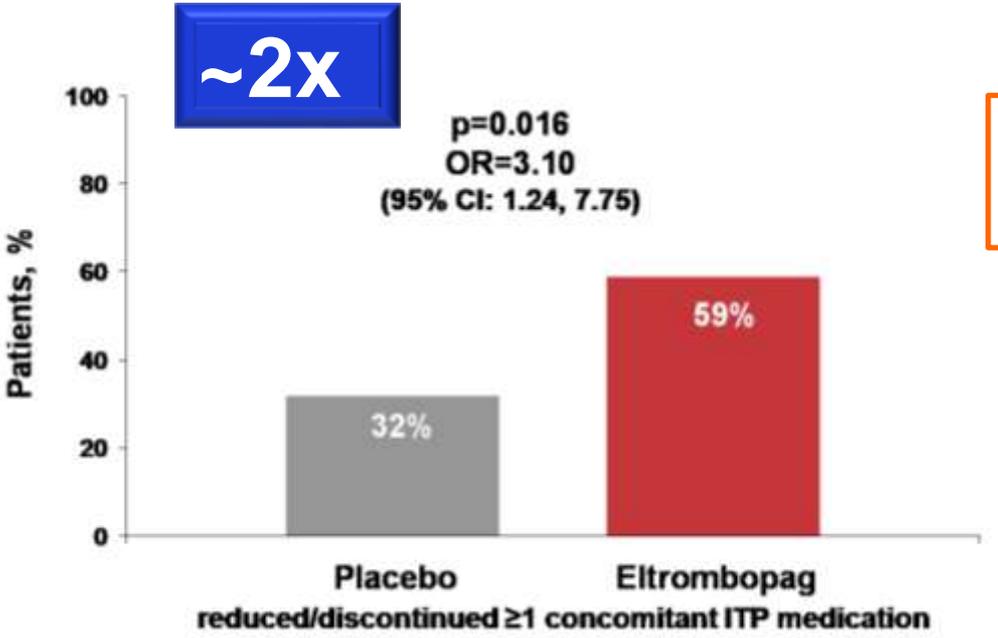
# Diminution significative du risque de saignement Vs placebo

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



Patients avec saignements grade 1-4 selon classification OMS

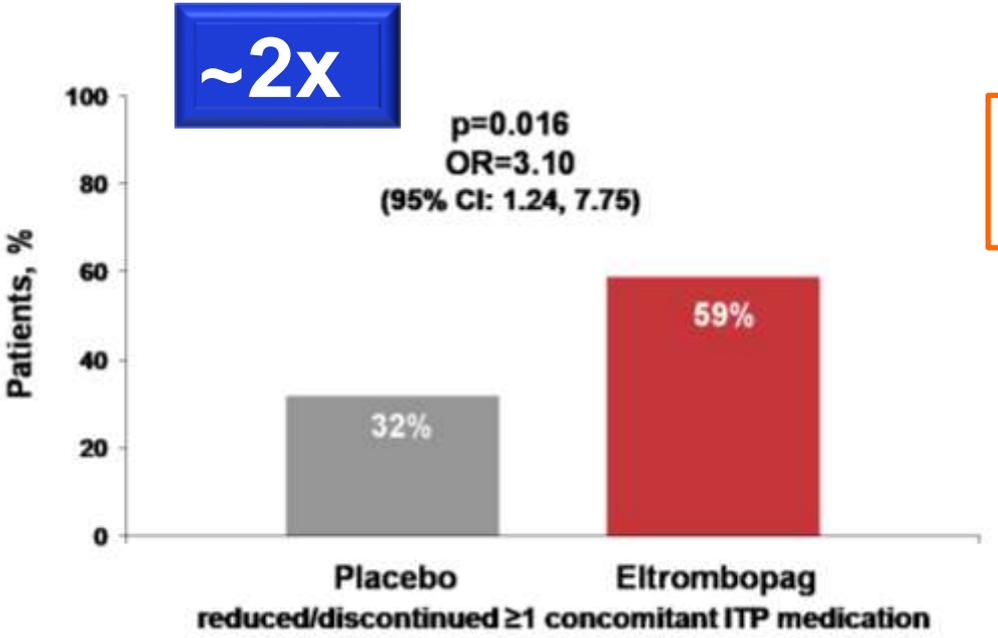
# Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

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

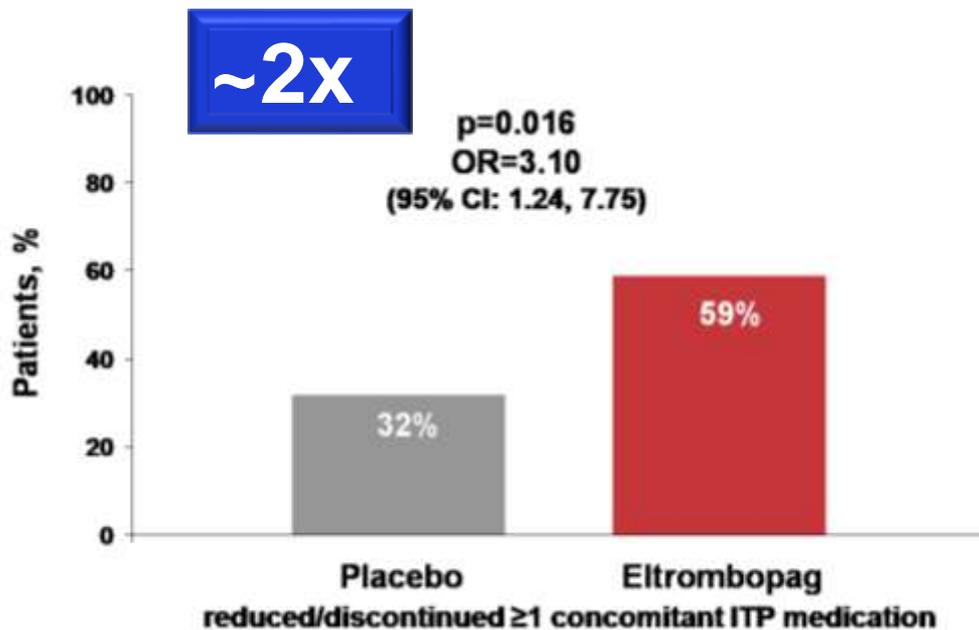


- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

- Le plus souvent : corticoïdes

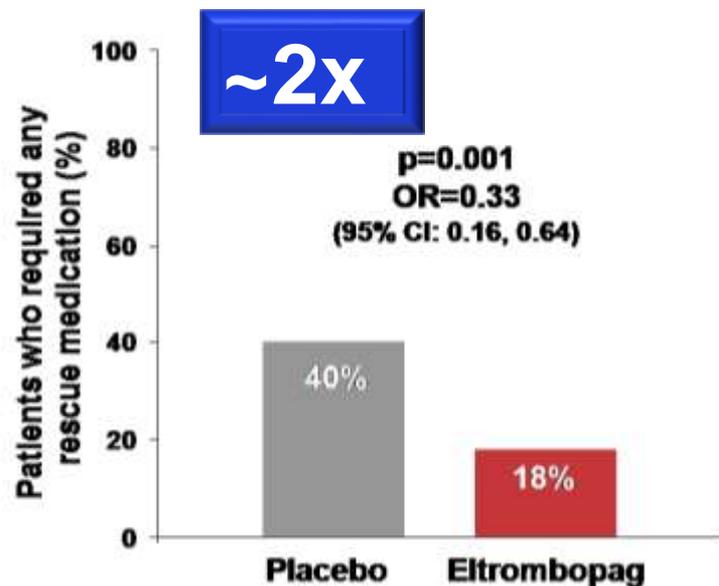
# Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

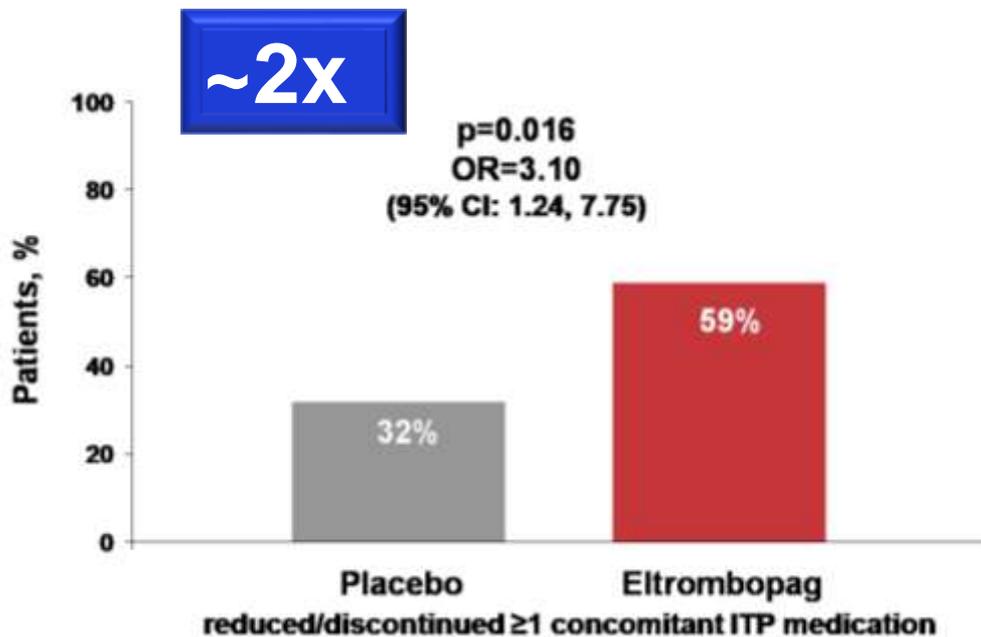
- Le plus souvent : corticoïdes



- Traitements de secours:

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

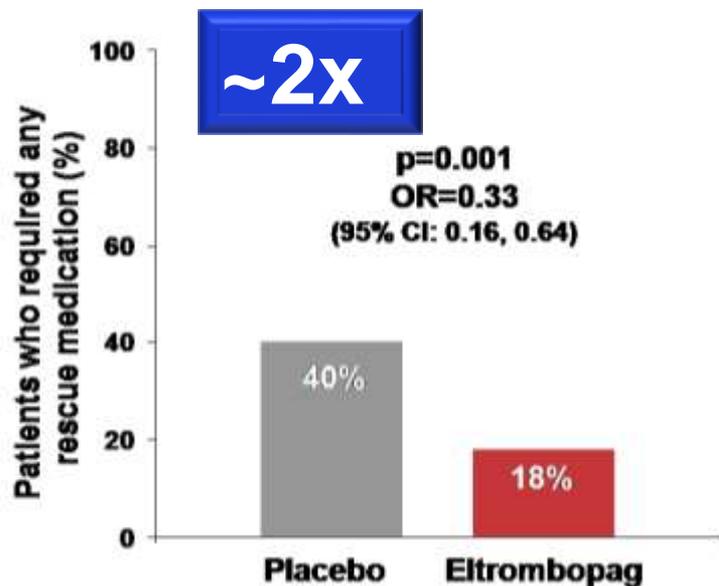
# Réduction significative du recours aux traitements concomitants et/ou de secours



- Réduction ou arrêt des traitements concomitants :

– tout traitement du PTI

- Le plus souvent : corticoïdes

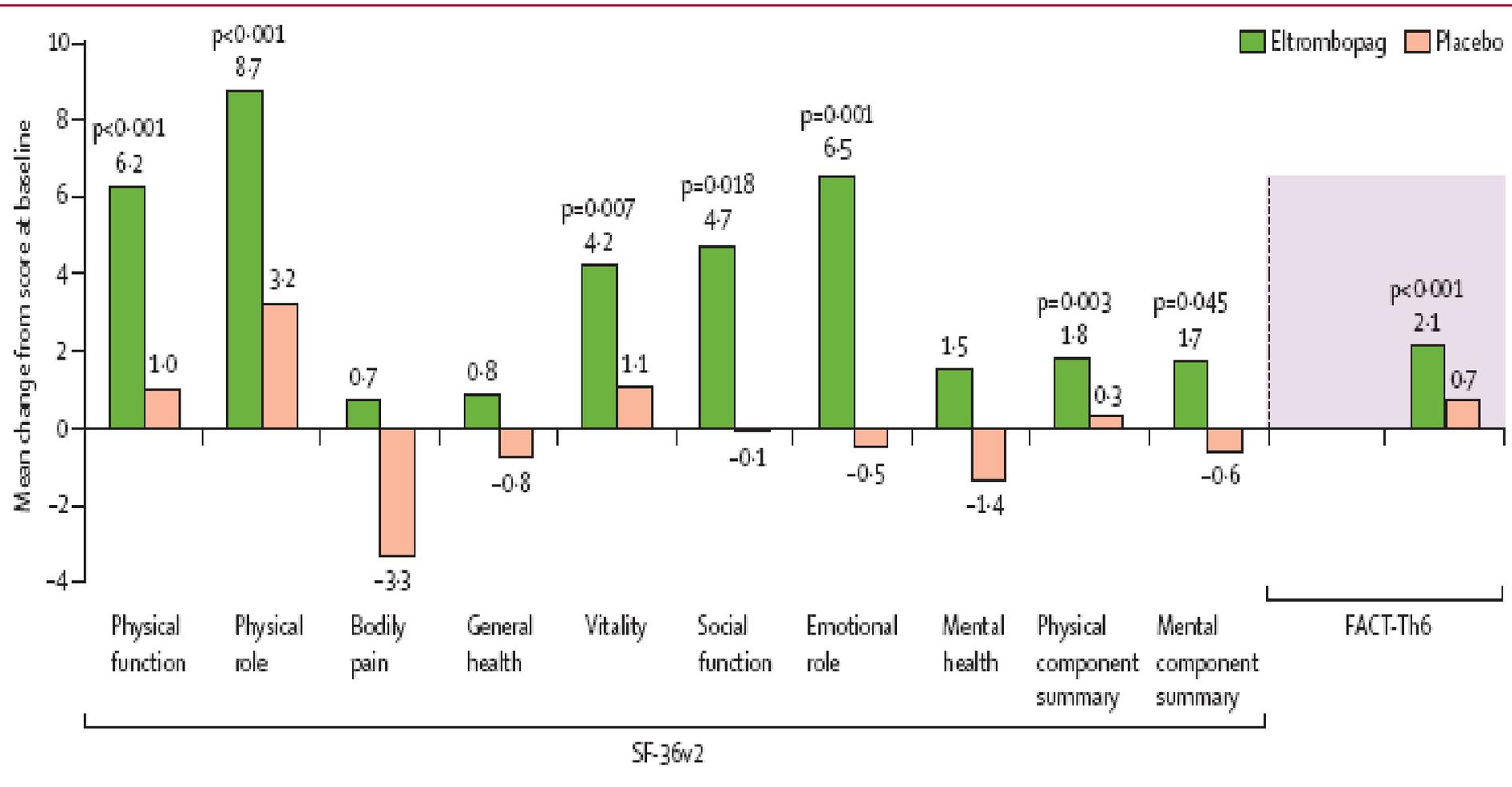


- Traitements de secours:

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

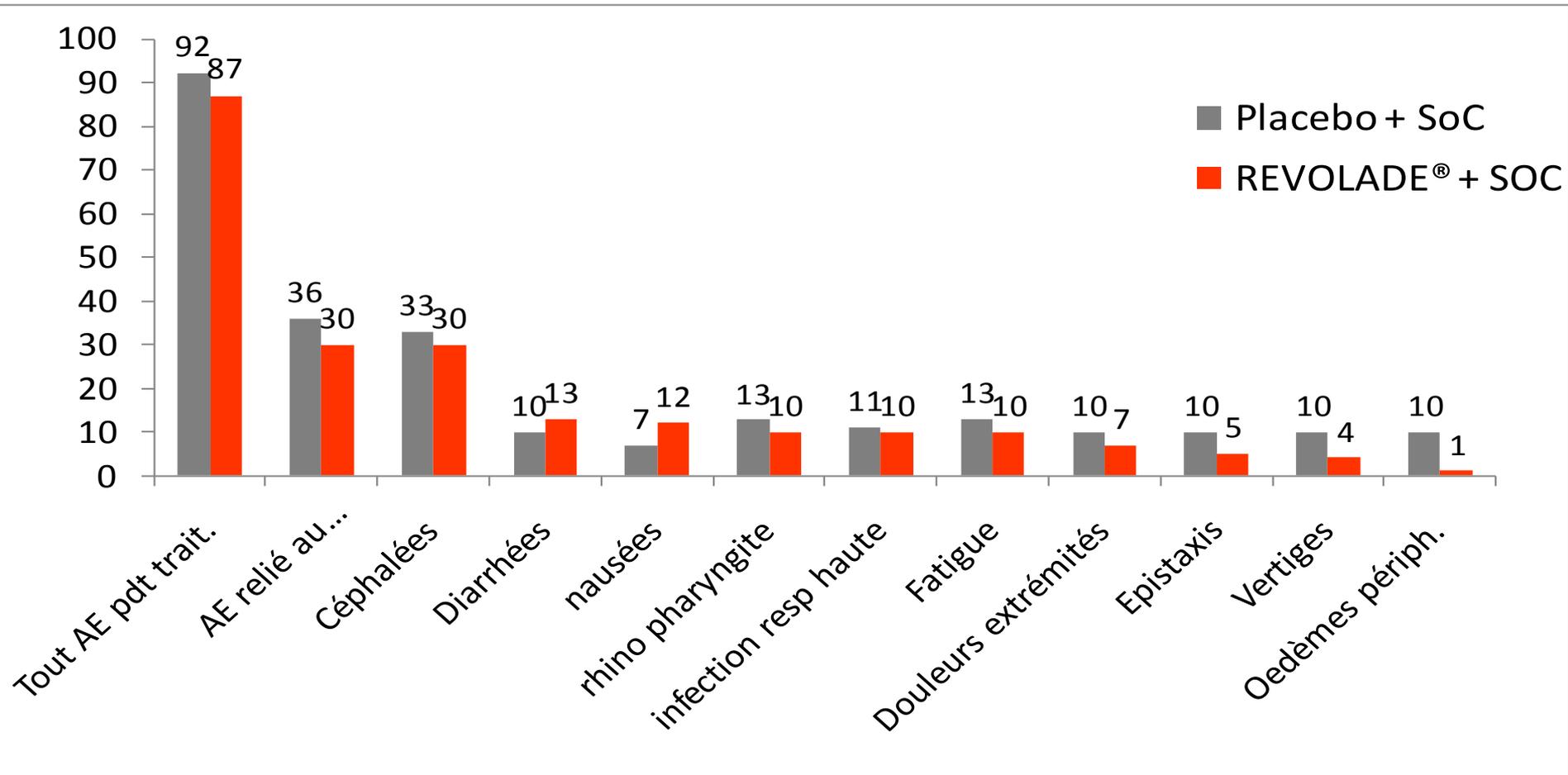
- Le plus souvent : corticoïdes  $\pm$  Ig IV

# 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<br>n=61 | Eltrombopag<br>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) <sup>†</sup>  |
| Saignement après le trait. <sup>‡</sup>       | 6 (10)          | 6 (4)                |
| Saignement sévère après le trait <sup>‡</sup> | 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<br>n=61 | Eltrombopag<br>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) <sup>†</sup>  |
| Saignement après le trait. <sup>‡</sup>       | 6 (10)          | 6 (4)                |
| Saignement sévère après le trait <sup>‡</sup> | 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  $\mu$ 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<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6 semaines <sup>†‡</sup>                                | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 88<br>(terminée)                 |
|   | 773B*<br>N=114  | Phase III Traitement “Short-term”<br><u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50<br>mg <sup>†§</sup>        | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 76<br>(terminée)                 |
|   | RAISE*<br>N=197 | Phase III Traitement “Long-term” “<br><u>6 mois</u> avec dose initiale de<br>50 mg <sup>†§</sup>           | Taux de plaquettes<br>entre 50 et 400<br>000/mL (Odd ratio)   | 135<br>(terminée)                |
| Etude ouverte   | REPEAT<br>N=66  | Administration intermittente répétée<br>3 cycles de 6 semaines avec dose<br>initiale de 50 mg <sup>§</sup> | Pourcentage de<br>patients avec taux de<br>plaquettes ≥50<br>000/mL et 2x la<br>baseline aux cycles 2<br>et 3 | 66<br>(terminée)                 |
|   | EXTEND<br>N=299 | Tolérance à long terme<br>Durée de traitement > 6 mois avec<br>dose initiale de 50 mg <sup>§</sup>         | Tolérance et efficacité<br>à long terme   | 207 <sup>  </sup><br>(en cours)  |
| Etude observationnelle                                    | LENS            | Tolérance oculaire à long terme<br>Patients traités dans les études<br>eltrombopag                         | Tolérance oculaire  | 100<br>(terminée)                |

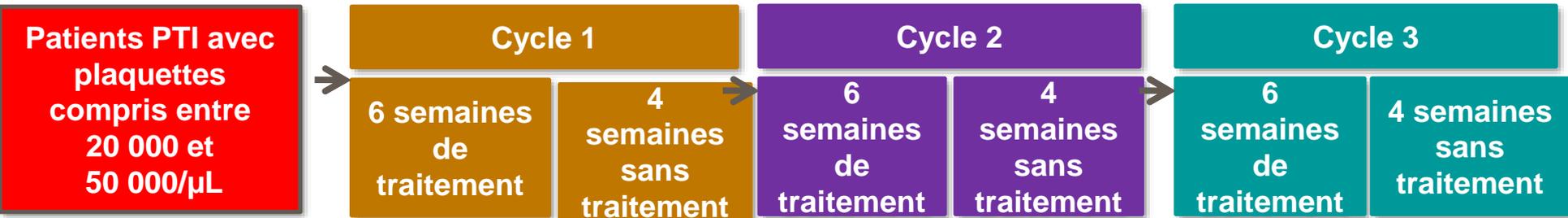
# REVOLADE® (eltrombopag) :

## Un développement clinique large dans le PTI

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

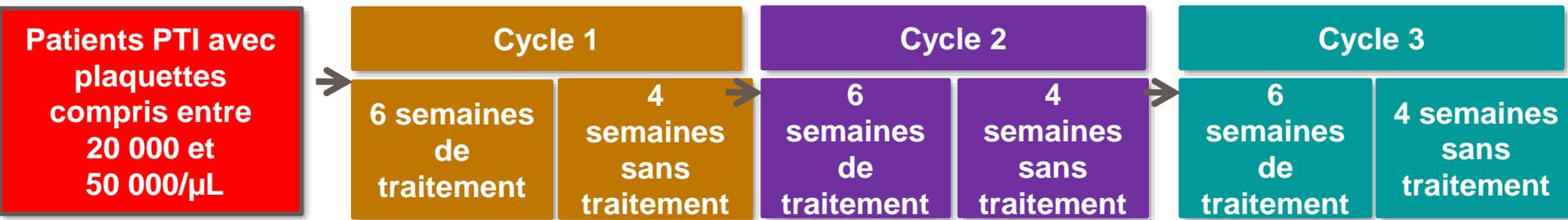
# Etude REPEAT: étude en ouvert, monobras - administration intermittente

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



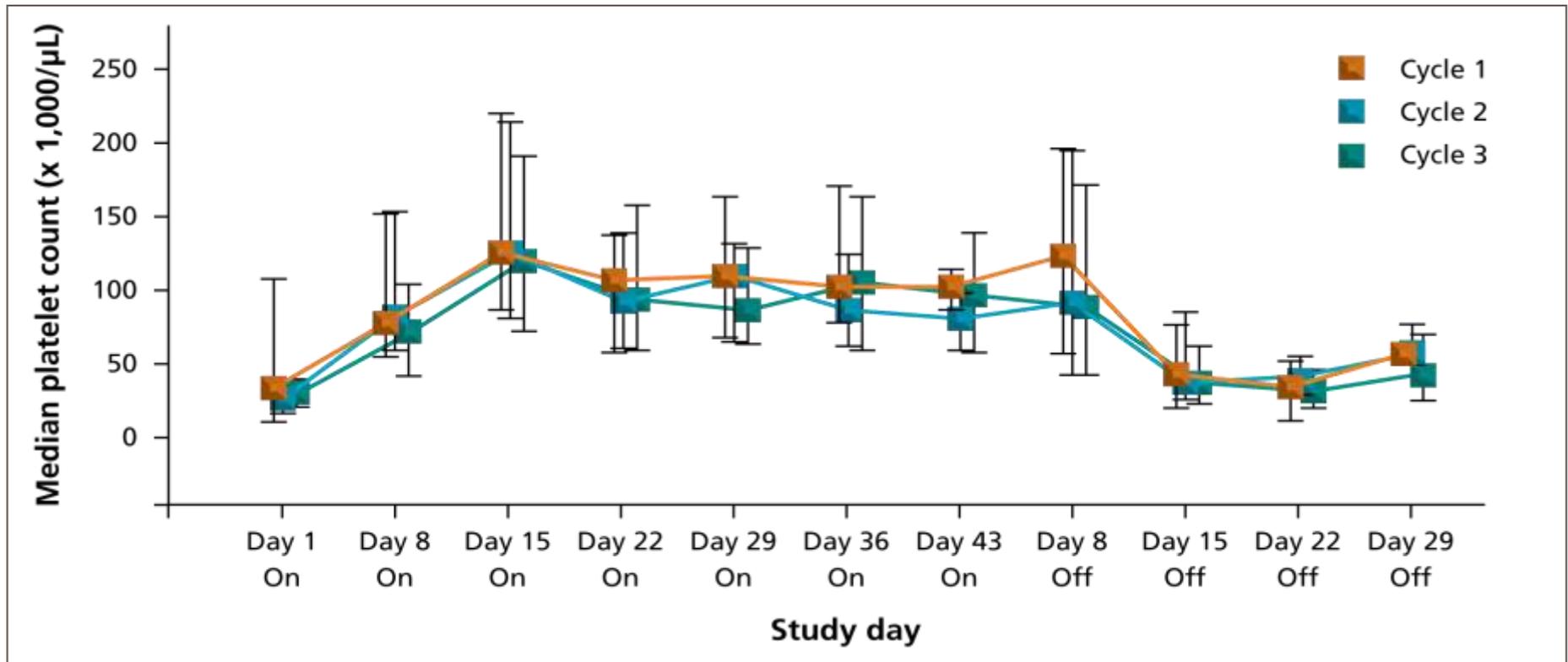
- **Objectifs :**
  - Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration **intermittente et répétée**
- **Critère principal :**
  - Proportion de patients avec une réponse positive ( $\geq 50$  Gi/L + au moins 2x baseline) après le **cycle 2** et le **cycle 3**, après avoir répondu au **cycle 1**

# 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<sup>ème</sup> jour** et au **15<sup>ème</sup> 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<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6 semaines <sup>†‡</sup>                                | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 88<br>(terminée)                 |
|   | 773B*<br>N=114  | Phase III Traitement “Short-term”<br><u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50<br>mg <sup>†§</sup>        | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 76<br>(terminée)                 |
|   | RAISE*<br>N=197 | Phase III Traitement “Long-term” “<br><u>6 mois</u> avec dose initiale de<br>50 mg <sup>†§</sup>           | Taux de plaquettes<br>entre 50 et 400<br>000/mL (Odd ratio)   | 135<br>(terminée)                |
| Etude ouverte   | REPEAT<br>N=66  | Administration intermittente répétée<br>3 cycles de 6 semaines avec dose<br>initiale de 50 mg <sup>§</sup> | Pourcentage de<br>patients avec taux de<br>plaquettes ≥50<br>000/mL et 2x la<br>baseline aux cycles 2<br>et 3 | 66<br>(terminée)                 |
|   | EXTEND<br>N=299 | Tolérance à long terme<br>Durée de traitement > 6 mois avec<br>dose initiale de 50 mg <sup>§</sup>         | Tolérance et efficacité<br>à long terme   | 207 <sup>  </sup><br>(en cours)  |
| Etude observationnelle                                    | LENS            | Tolérance oculaire à long terme<br>Patients traités dans les études<br>eltrombopag                         | Tolérance oculaire  | 100<br>(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<br>N=117   | Etude de recherche de dose<br>30, 50 et 75 mg pour 6 semaines <sup>†‡</sup>                                | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 88<br>(terminée)                 |
|   | 773B*<br>N=114  | Phase III Traitement “Short-term”<br><u>6 semaines</u> avec dose initiale de 50<br>mg <sup>†§</sup>        | Augmentation des<br>taux de plaquettes<br>≥50 000/mL  | 76<br>(terminée)                 |
|   | RAISE*<br>N=197 | Phase III Traitement “Long-term “<br><u>6 mois</u> avec dose initiale de<br>50 mg <sup>†§</sup>            | Taux de plaquettes<br>entre 50 et 400<br>000/mL (Odd ratio)   | 135<br>(terminée)                |
| Etude ouverte   | REPEAT<br>N=66  | Administration intermittente répétée<br>3 cycles de 6 semaines avec dose<br>initiale de 50 mg <sup>§</sup> | Pourcentage de<br>patients avec taux de<br>plaquettes ≥50<br>000/mL et 2x la<br>baseline aux cycles 2<br>et 3 | 66<br>(terminée)                 |
|   | EXTEND<br>N=299 | Tolérance à long terme<br>Durée de traitement > 6 mois avec<br>dose initiale de 50 mg <sup>§</sup>         | Tolérance et efficacité<br>à long terme   | 207 <sup>  </sup><br>(en cours)  |
| Etude observationnelle                                    | LENS            | Tolérance oculaire à long terme<br>Patients traités dans les études<br>eltrombopag                         | Tolérance oculaire  | 100<br>(terminée)                |

# Etude EXTEND

## Données à long terme jusqu'à 6,4 ANS

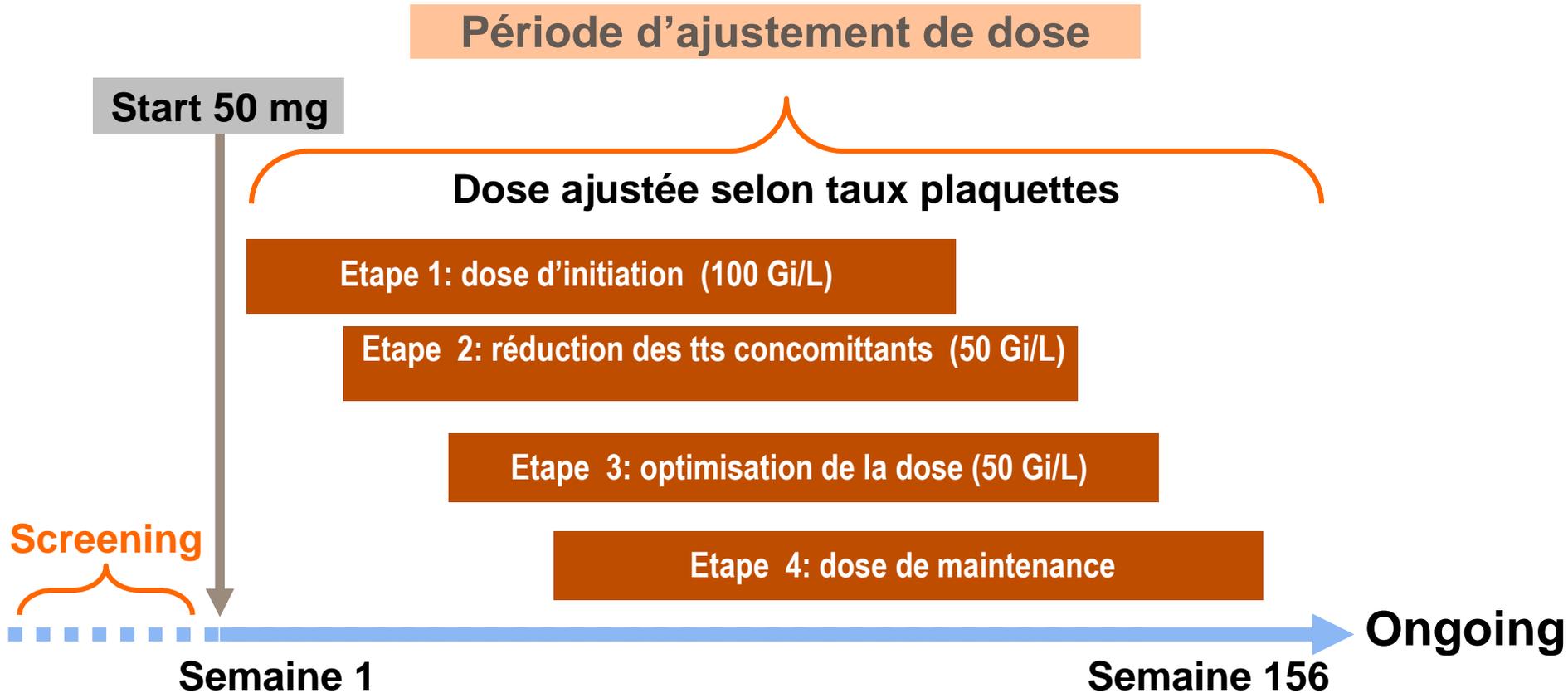


**EHA / ASH 2016**



- **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**

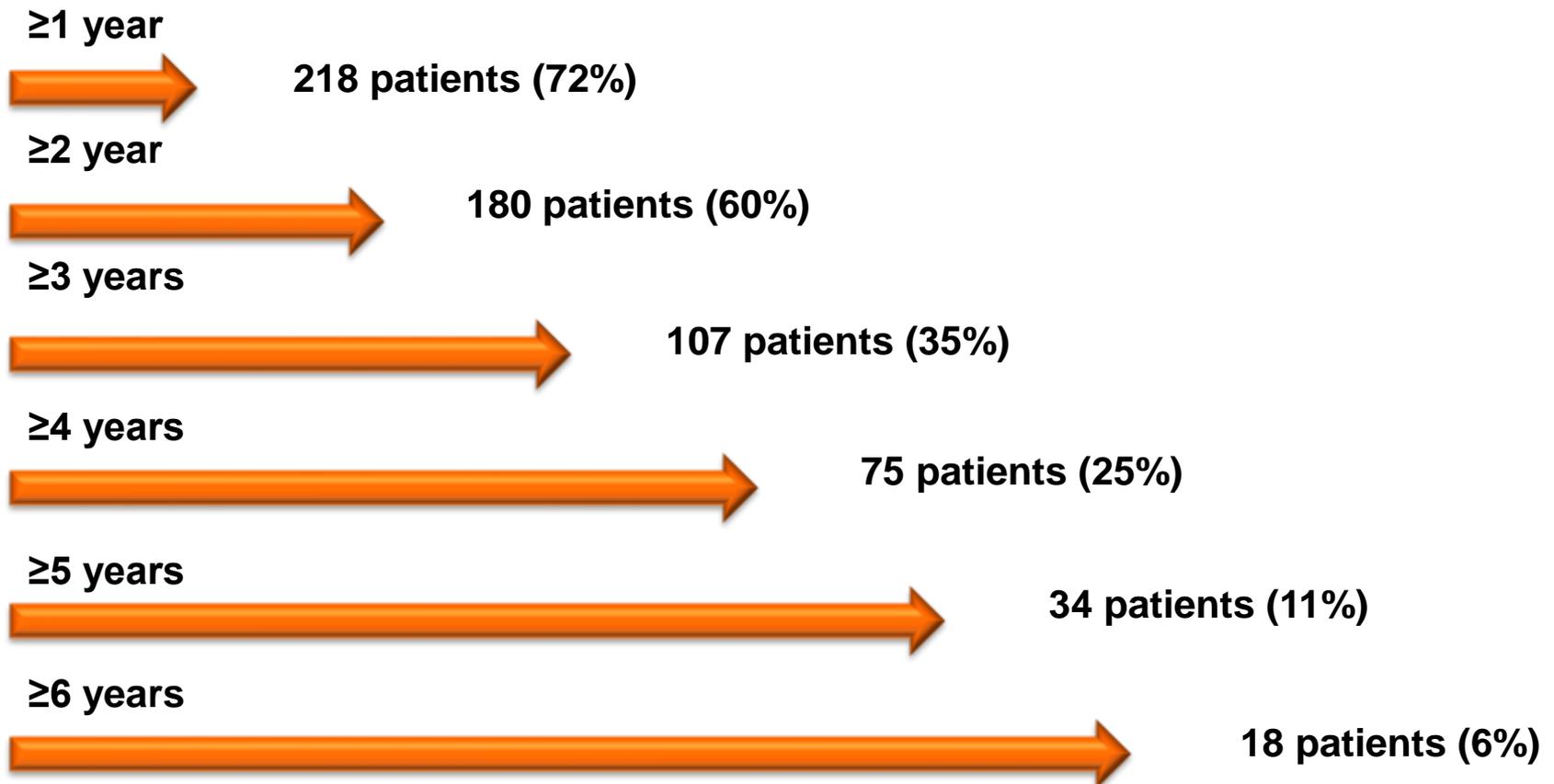
# Etude EXTEND : schéma



# 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

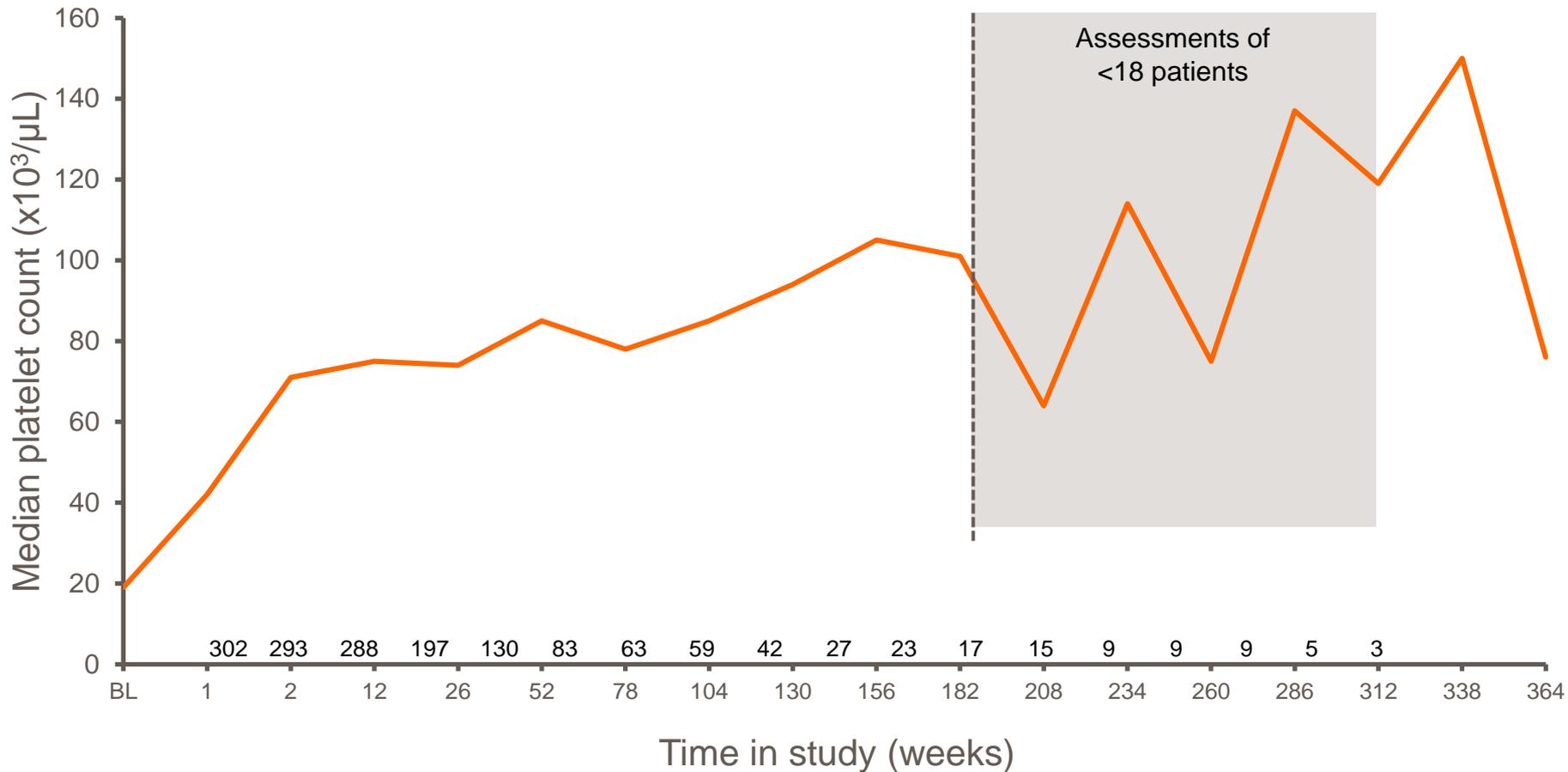
- 87% des patients ont atteint un taux de plaquettes de 50G/L sous Revolade®
- Splénectomisés (84%) vs non Splénectomisés (89%)

### 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

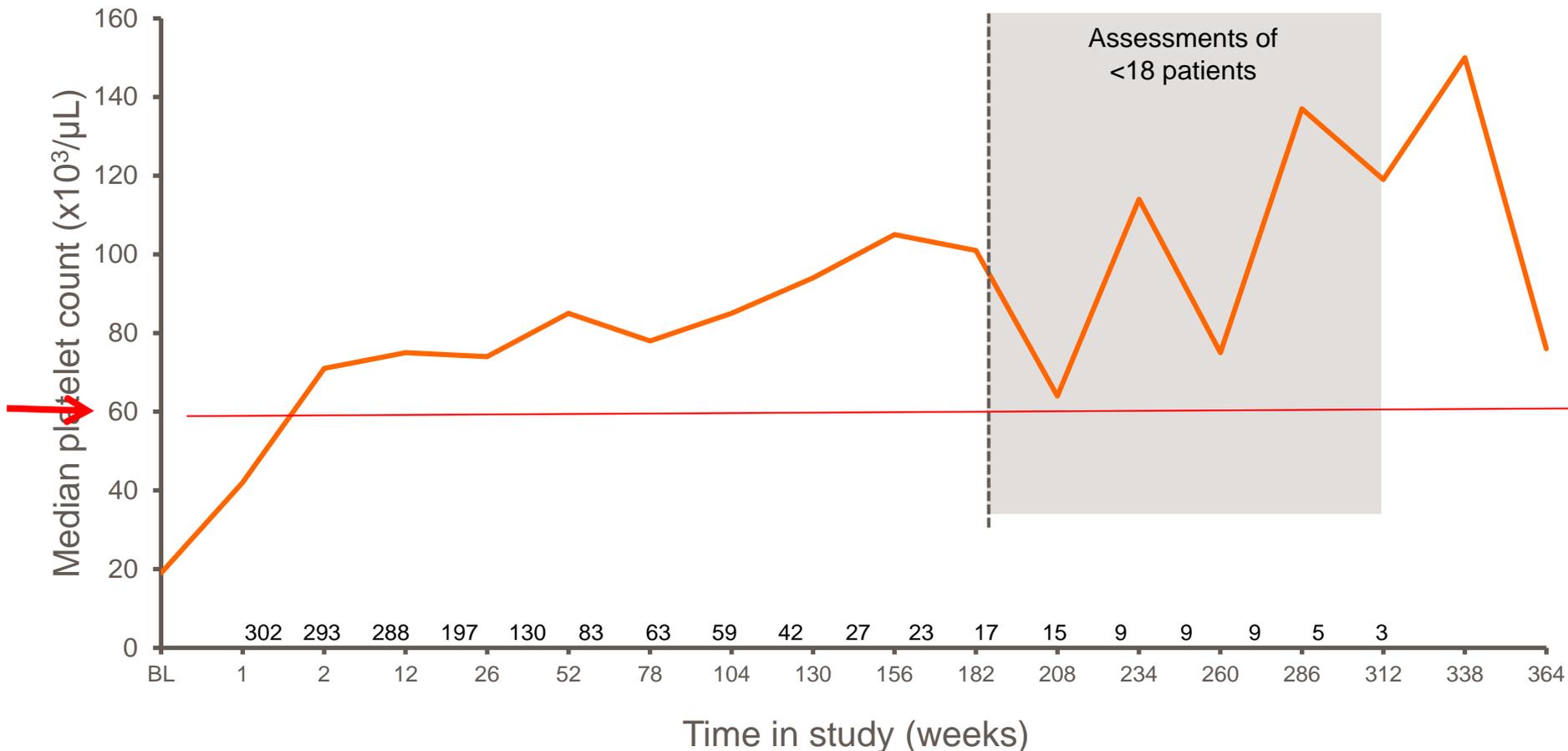
Taux de plaquettes a augmenté  $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$  à la 2 semaine et est restée constant  $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$  pendant le traitement \*



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

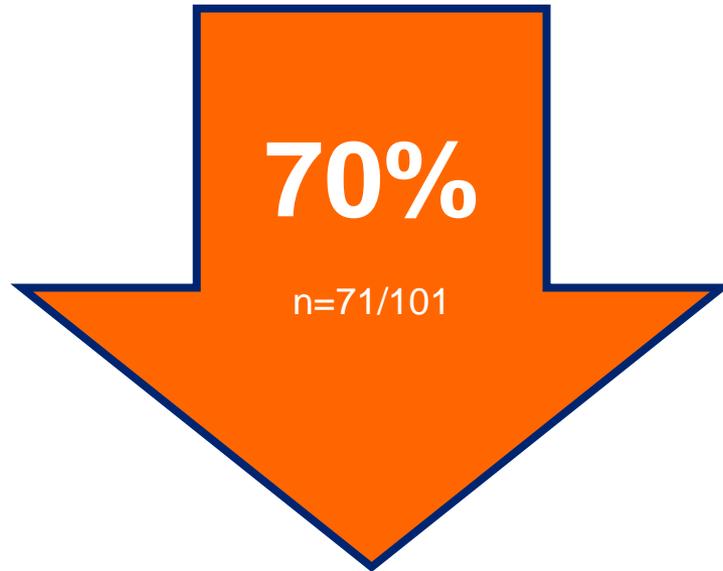
Taux de plaquettes a augmenté  $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$  à la 2 semaine et est restée constant  $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$  pendant le traitement \*



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



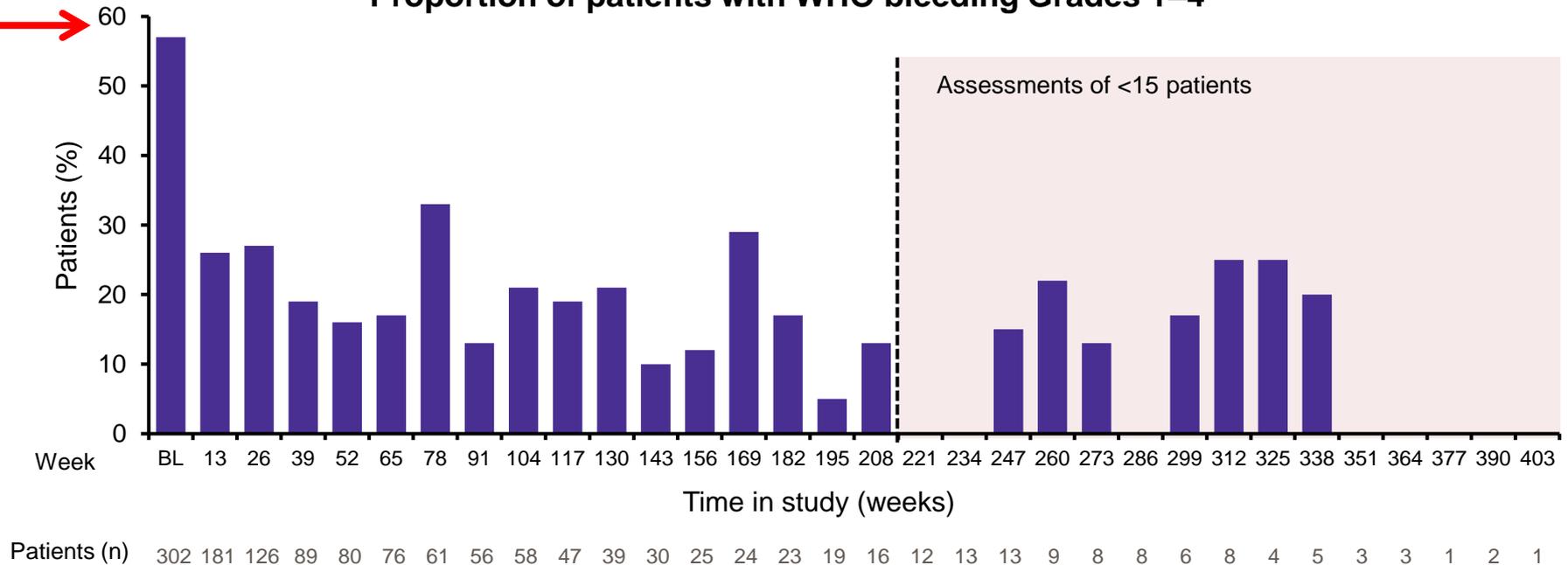
Arrêt définitif de prendre au moins  
un de ces médicaments

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)

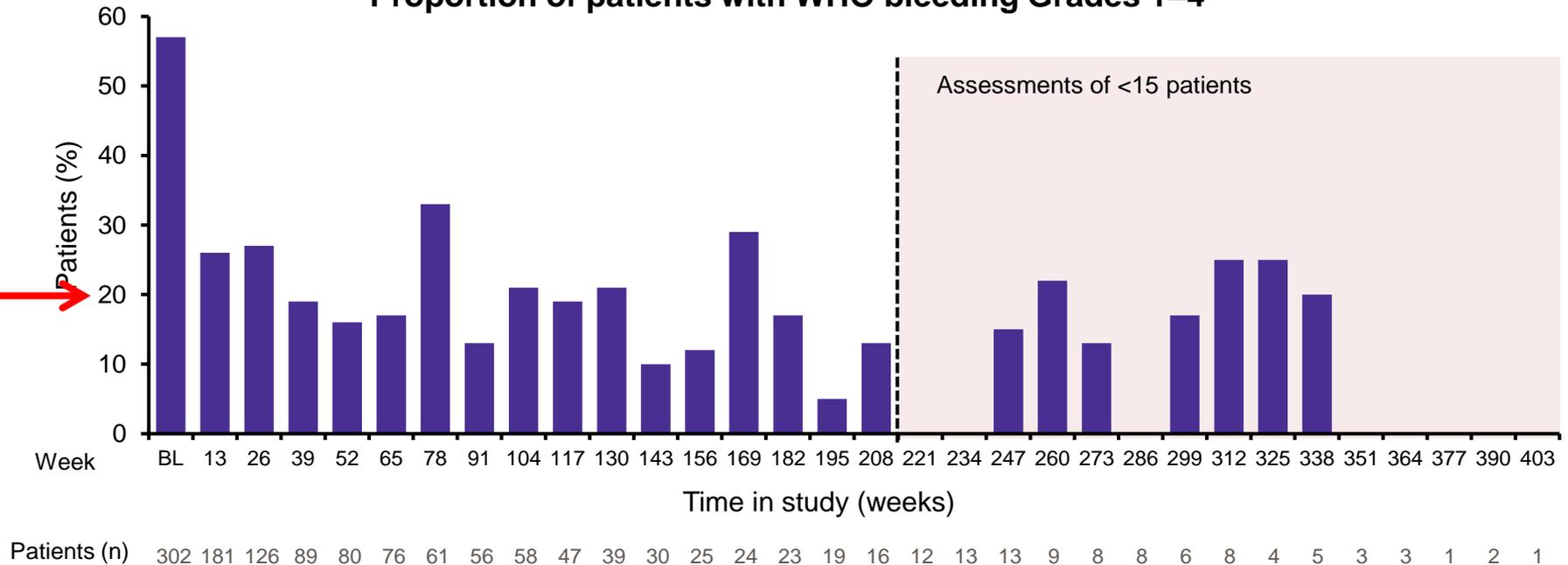
Proportion of patients with WHO bleeding Grades 1–4



# 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 ?

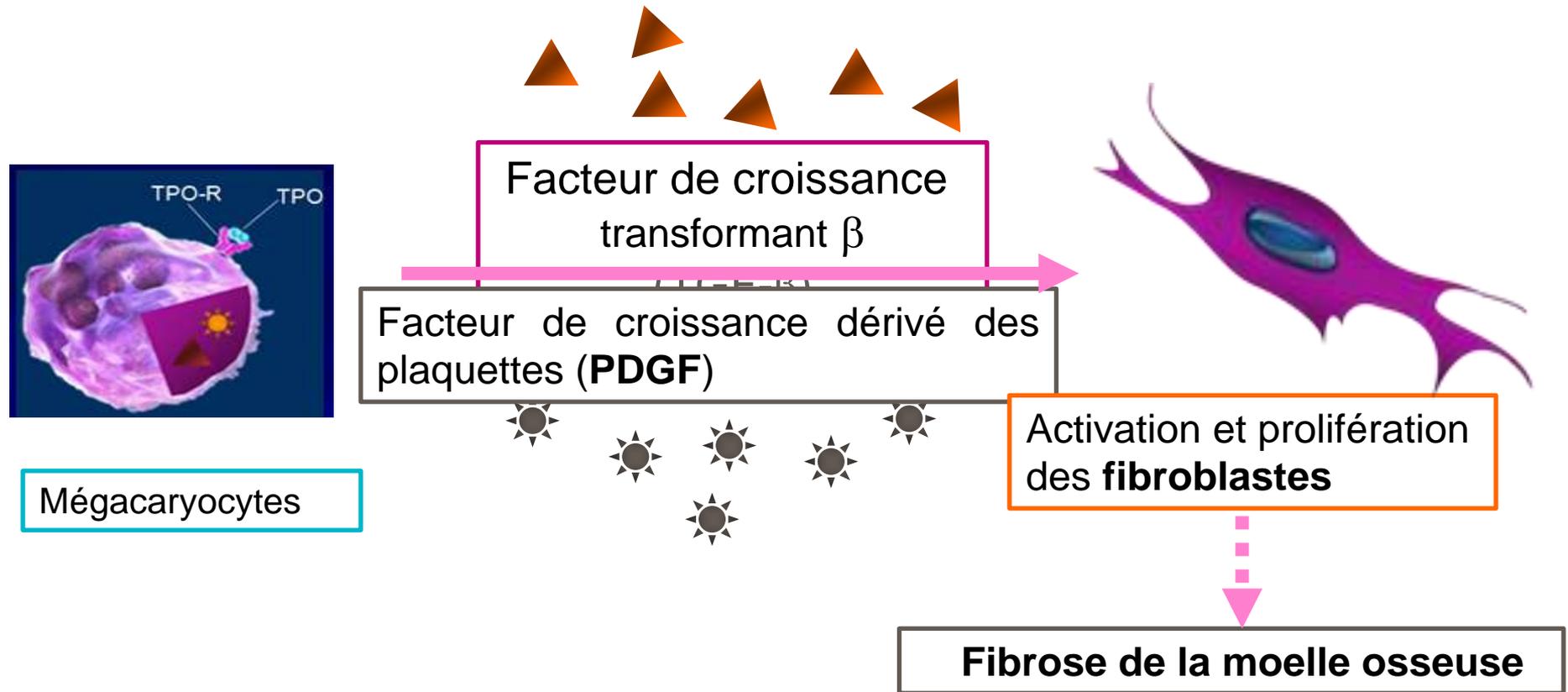
- L'interruption brutale du tt peut entraîner un risque hémorragique ce d'autant que le patient est sous AC +
- Un tt de rescue par IgIV peut avoir un effet pro-thrombotique
- Si PTI réfractaire, dans un premier temps, mieux vaut ne pas arrêter de façon intempestive l'agoniste et mettre en route le tt 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



Mégacaryocytes

Activation et prolifération des **fibroblastes**

**Fibrose de la moelle osseuse**

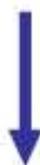
TPO = thrombopoïétine; TPO-R = récepteur de la thrombopoïétine

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<sup>®</sup> 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

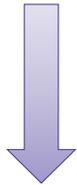
- AMM obtenue Avril 2017
- Revolade® est indiqué chez des patients adultes présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, **réfractaire aux autres traitements** (Cc, IgIV ou splénectomie) **avec risque hémorragique accru** en raison d'une thrombopénie importante

# 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***

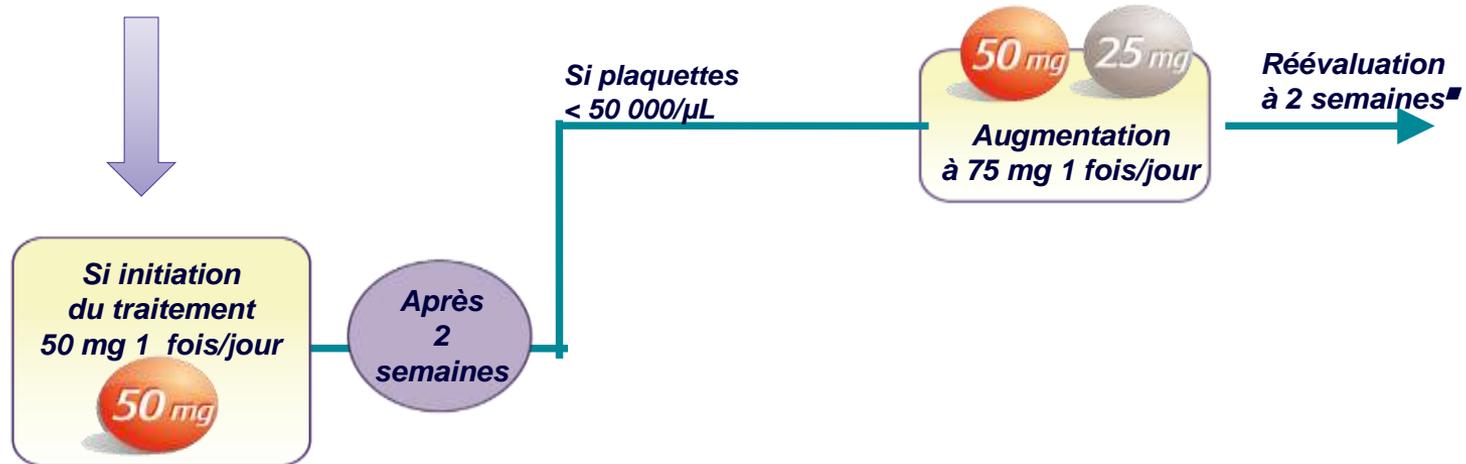


## **\*Cas particuliers :**

- 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  $\geq 7$ ), 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)

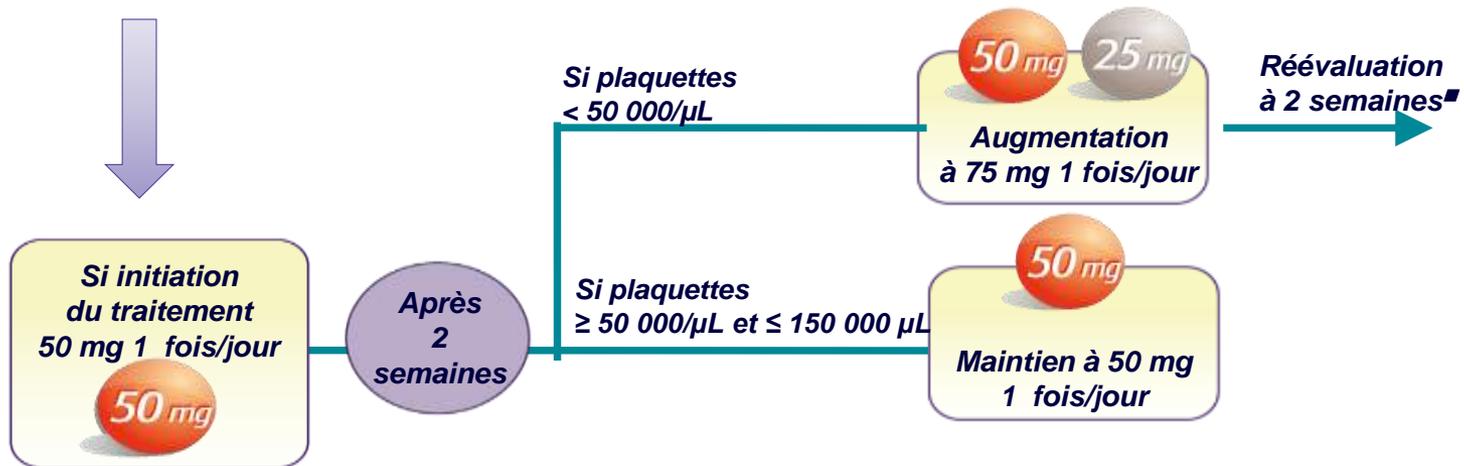


## \*Cas particuliers :

- 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  $\geq 7$ ), 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)

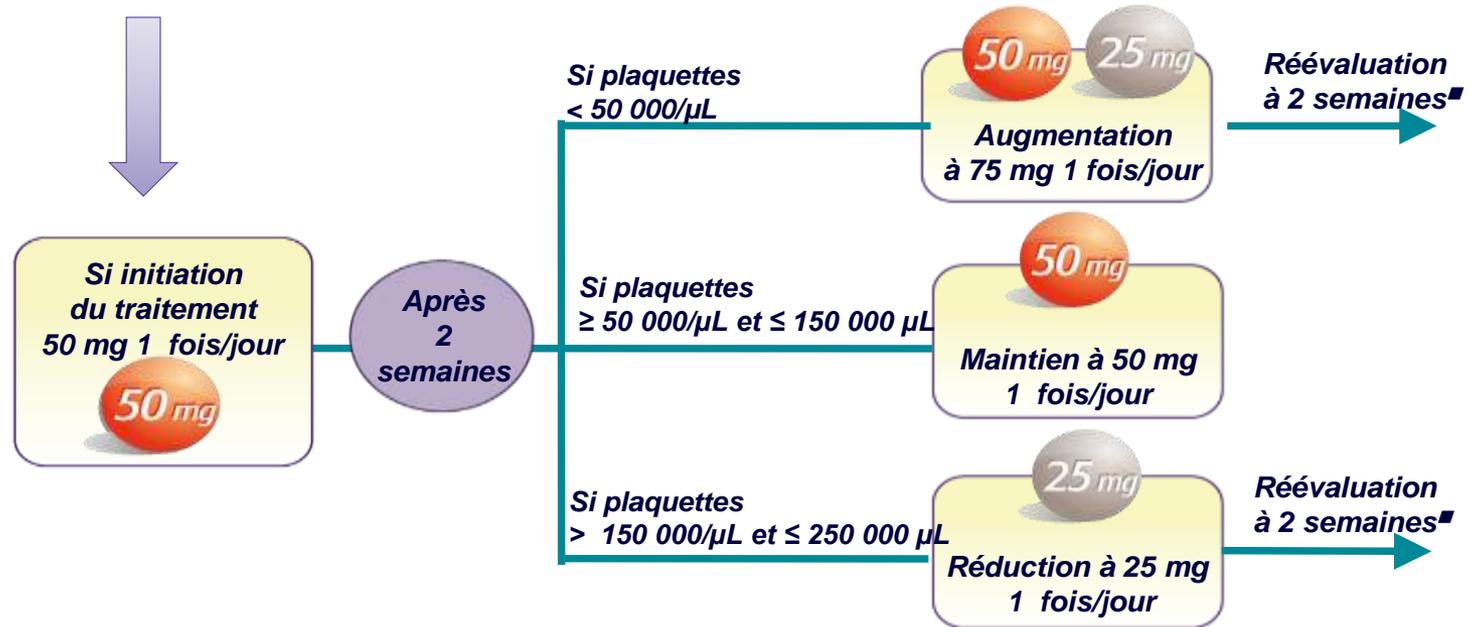


## \*Cas particuliers :

- 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  $\geq 7$ ), 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)

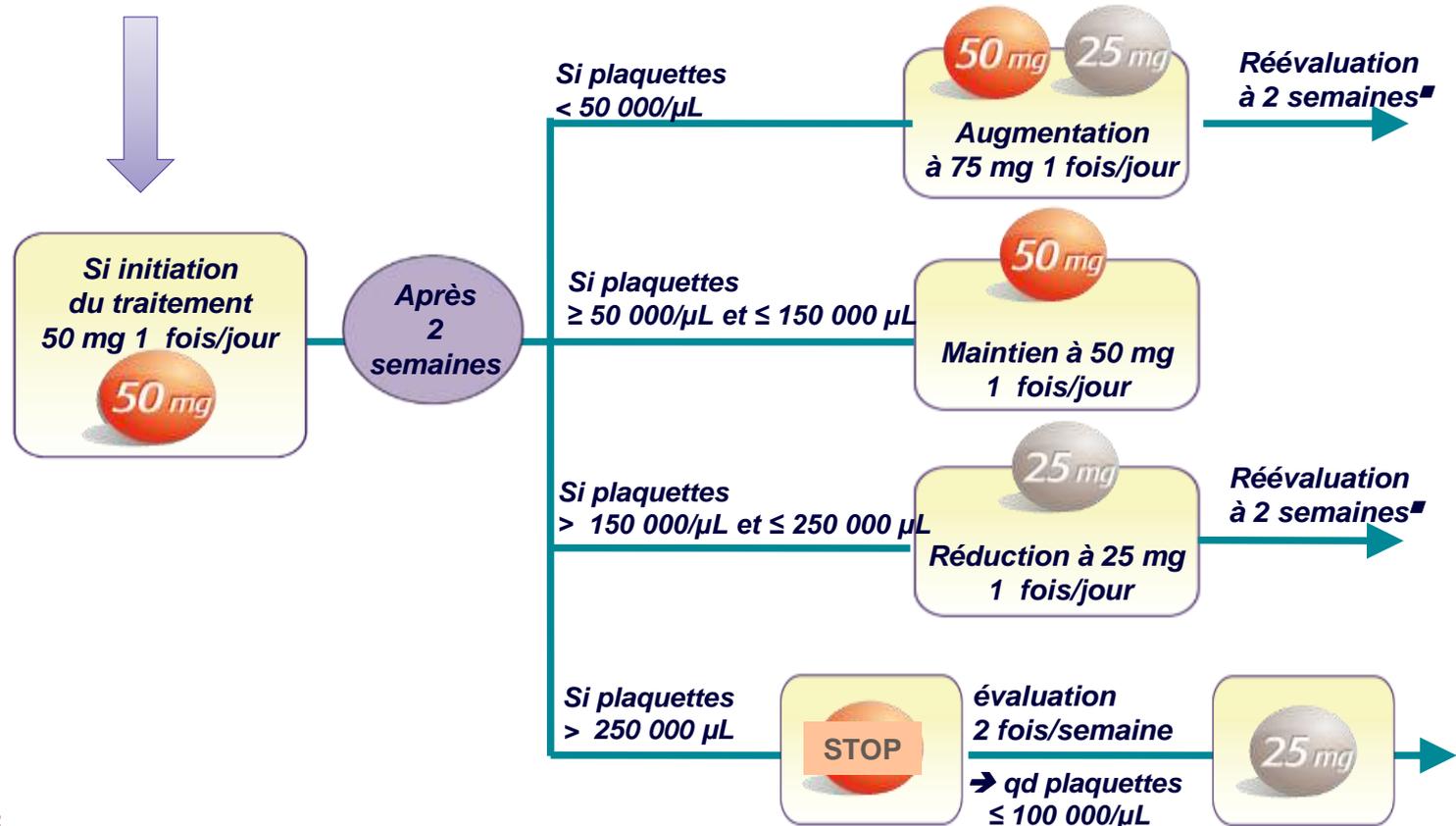


## \*Cas particuliers :

- 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  $\geq 7$ ), 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)

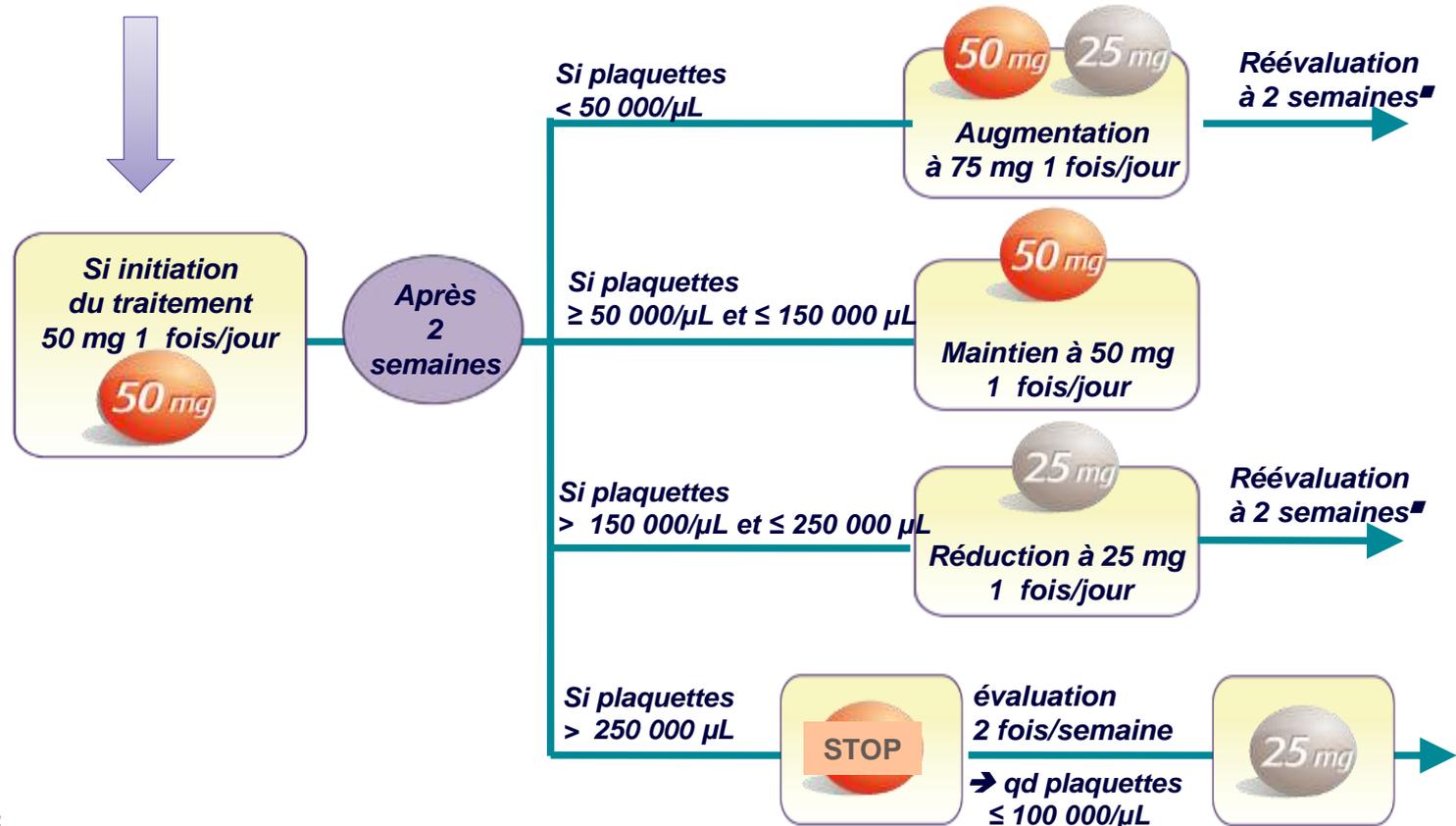


## \*Cas particuliers :

- 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  $\geq 7$ ), 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  $\geq 7$ ), 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

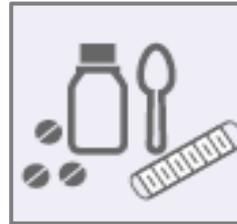


# Revolade: schéma posologique

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<br>(une fois par semaine)                   | Hémogramme<br>(une fois par mois)                   |
| Surveillance hépatique*                   |                         | Surveillance hépatique<br>(toutes les 2 semaines)      | Surveillance hépatique<br>(une fois par mois)       |
| Frottis de Sang Périphérique              |                         | Frottis de Sang Périphérique<br>(une fois par semaine) | Frottis de Sang Périphérique<br>(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

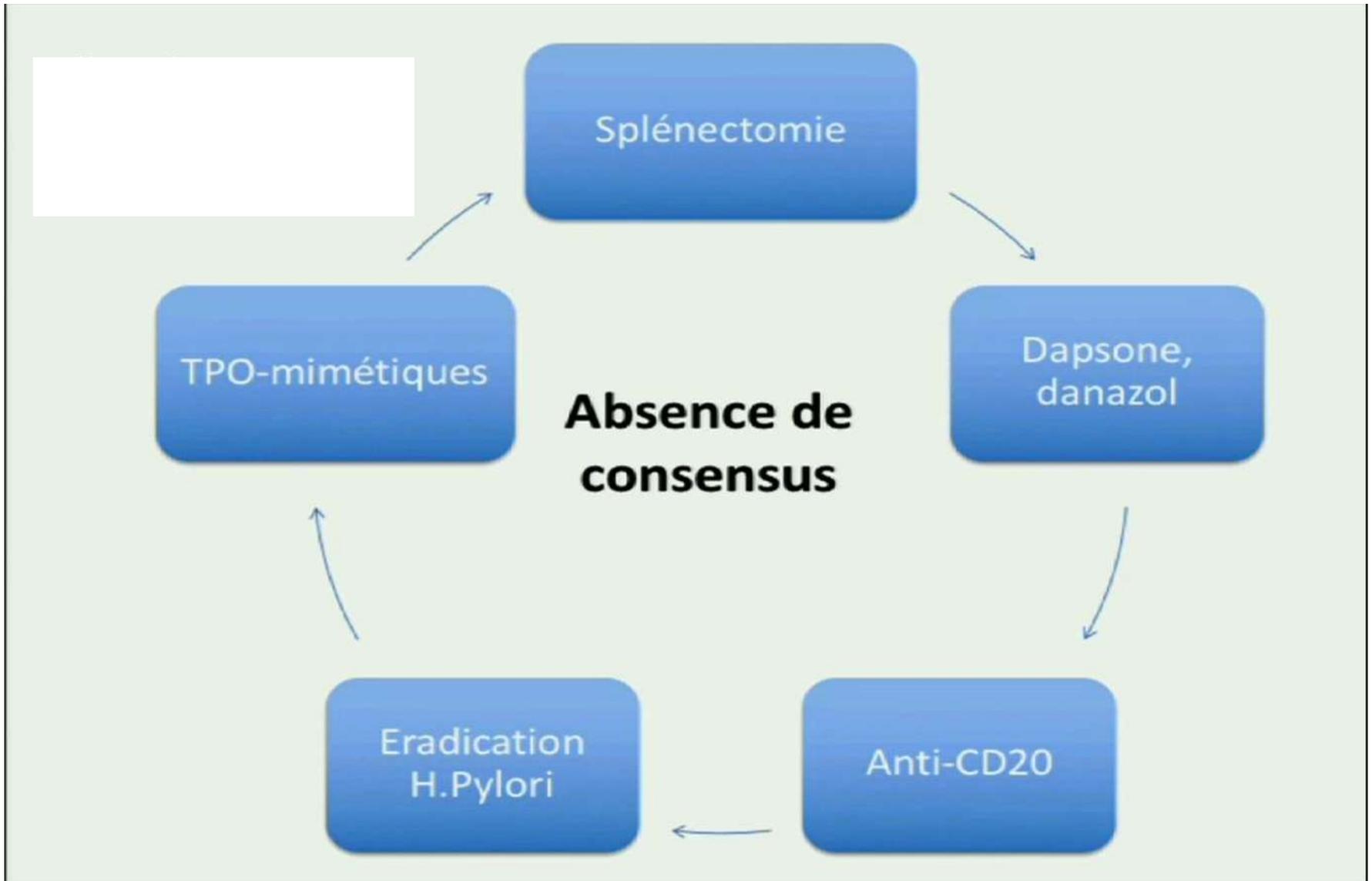
RESEARCH ARTICLE

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

AJH



# Quel Traitement de 2ème ligne?



# **Purpura Thrombopénique Immunologique**

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

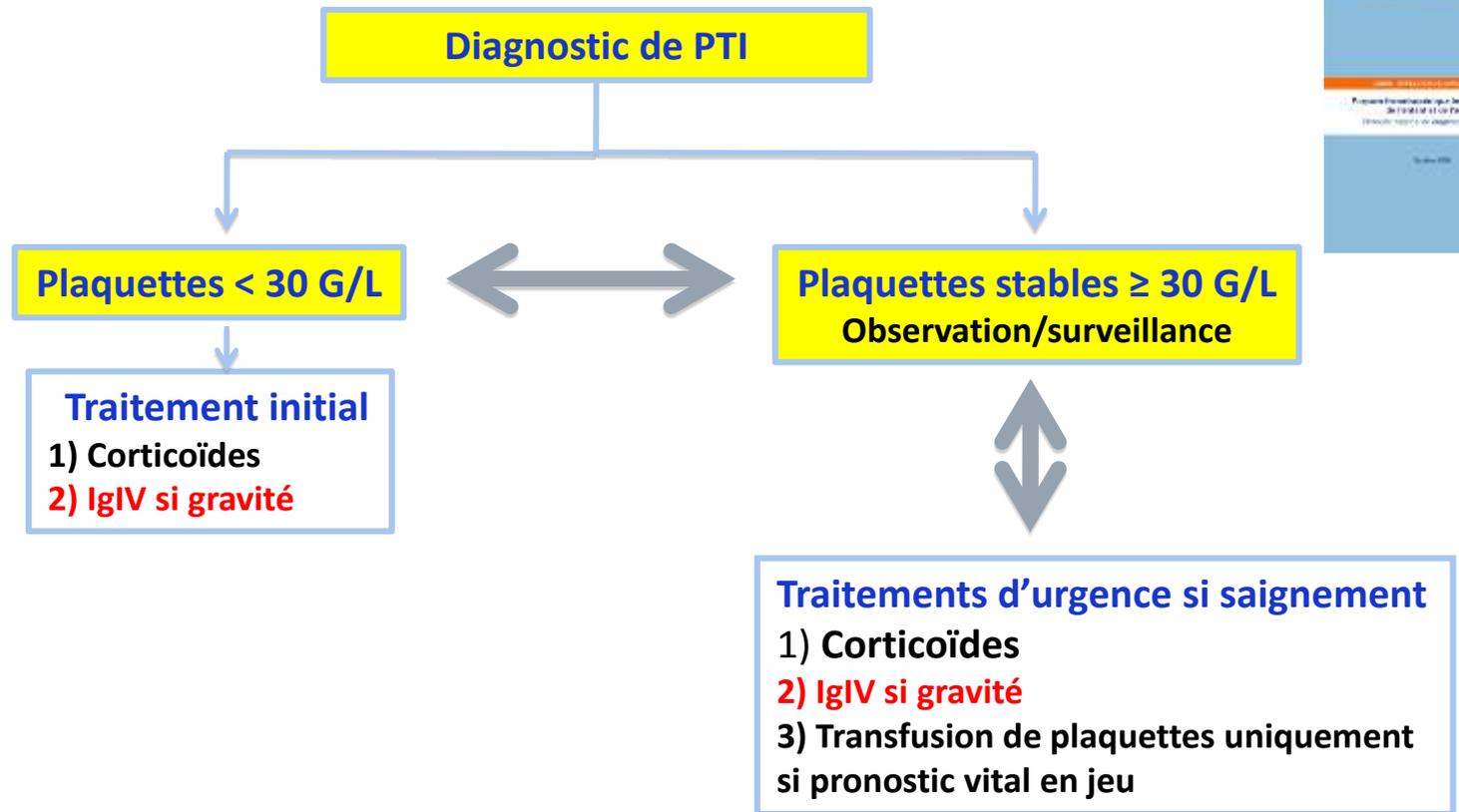
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

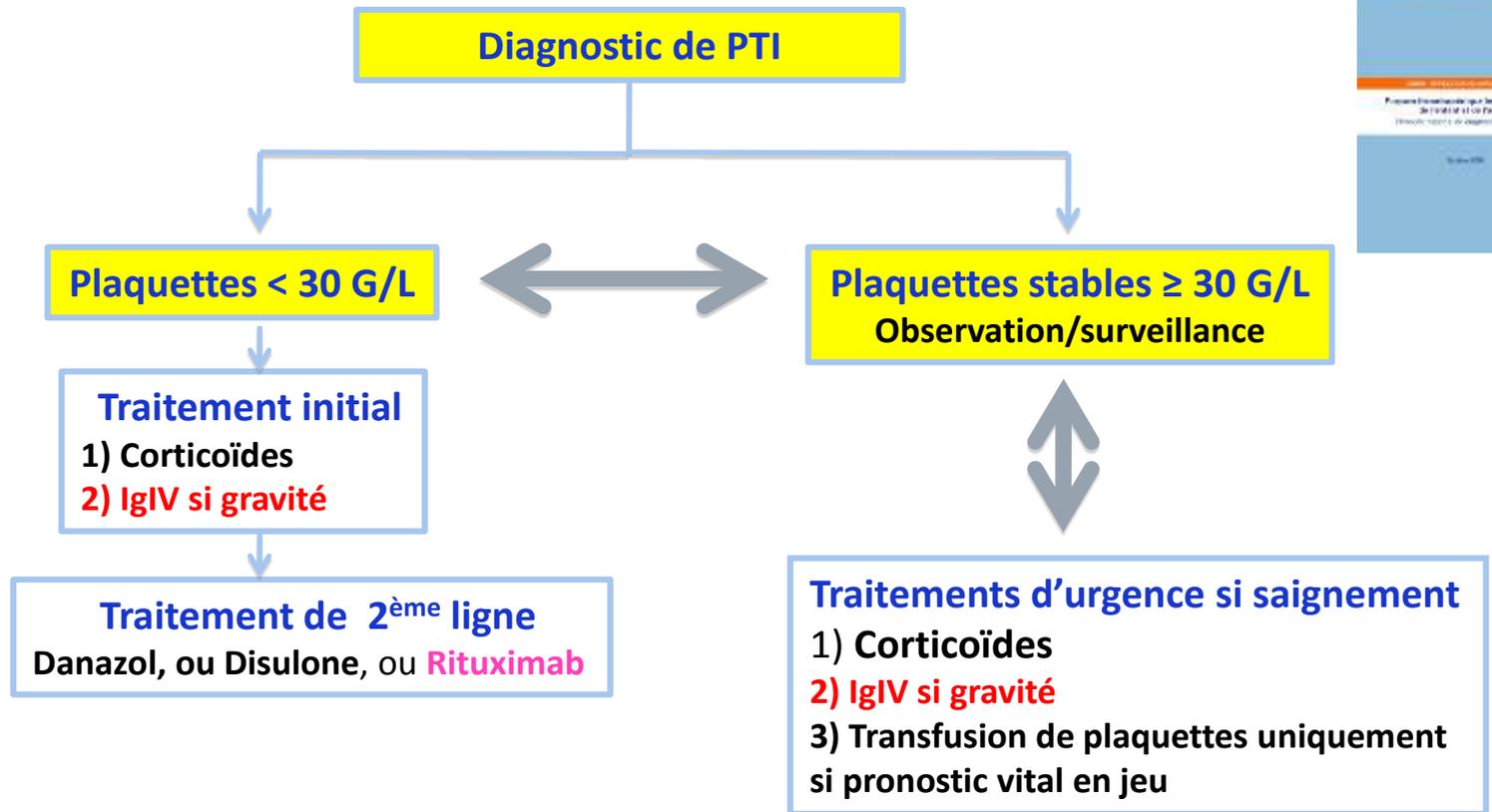
**Recommandations**

Conclusions

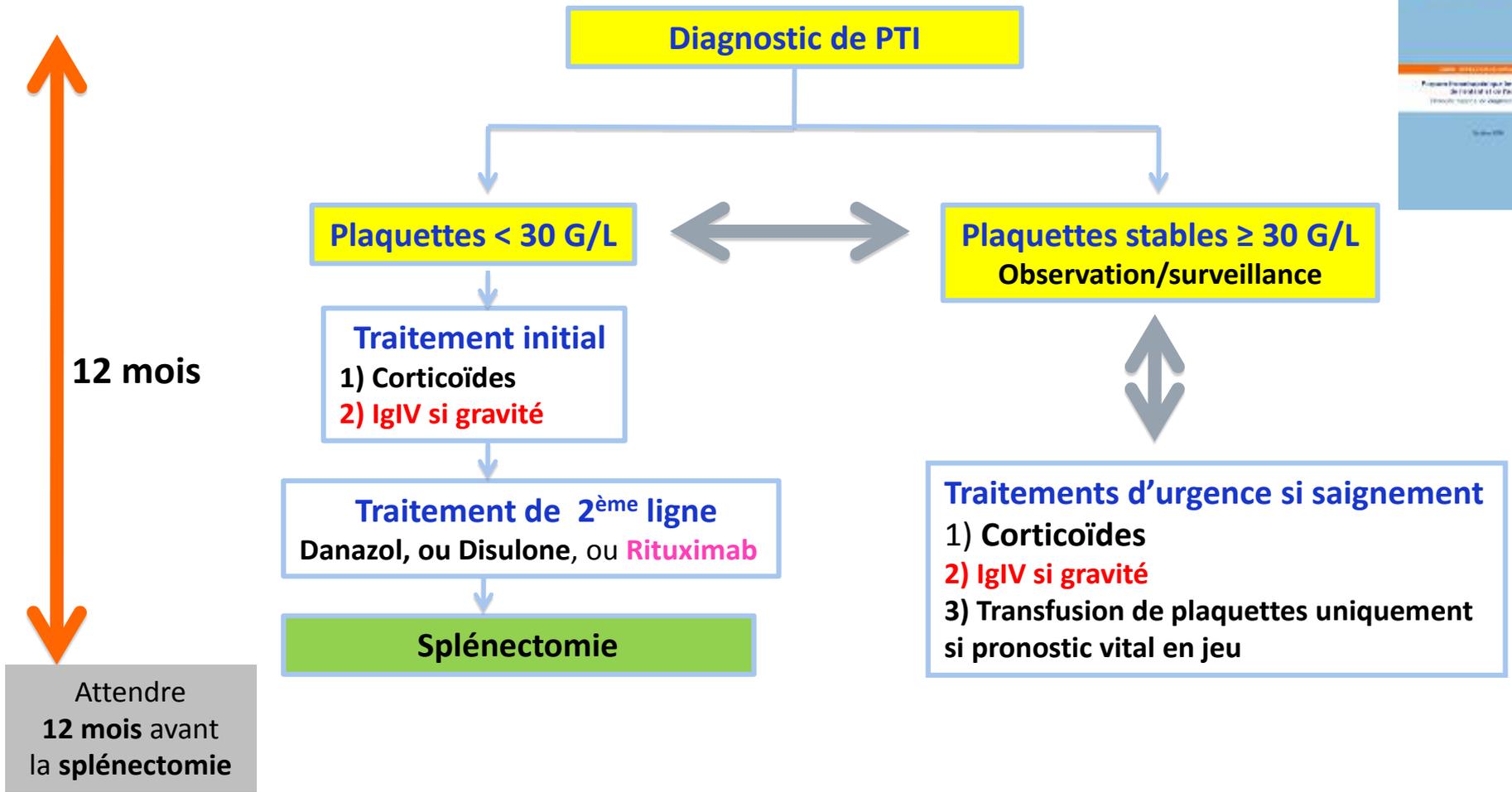
# Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



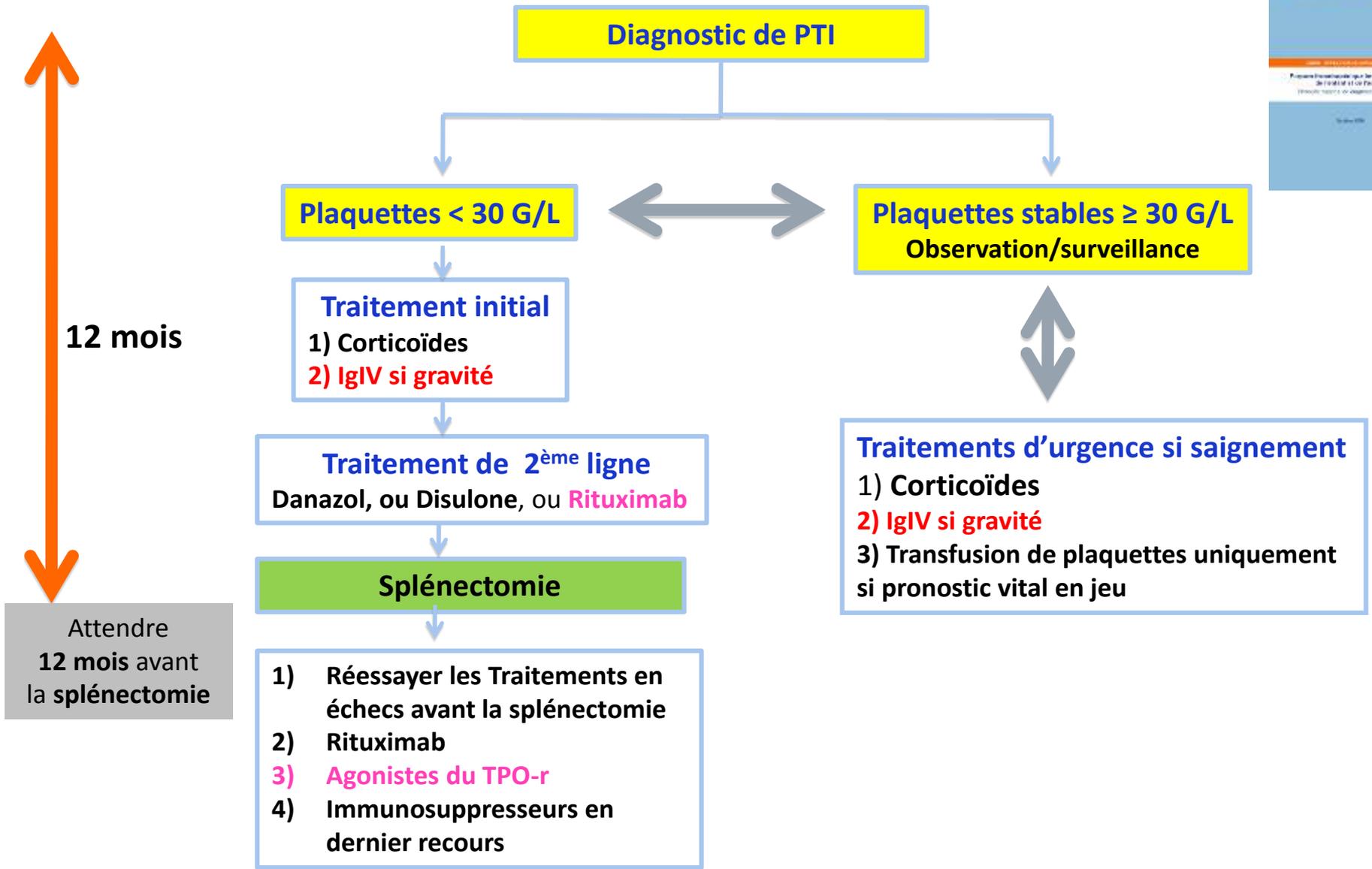
# Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



# Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte

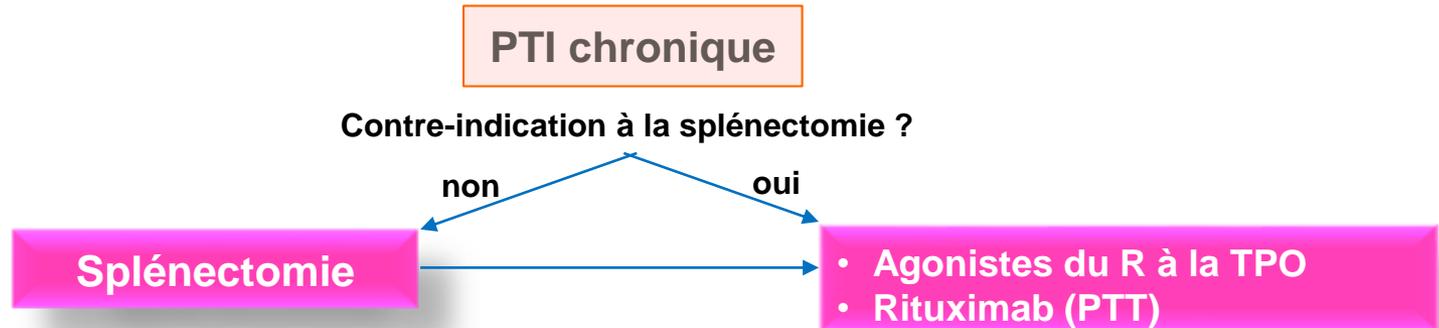


# Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



# Stratégie de 2<sup>ème</sup> ligne

## – HAS 2009



## – ASH 2010 : après échec des corticoïdes

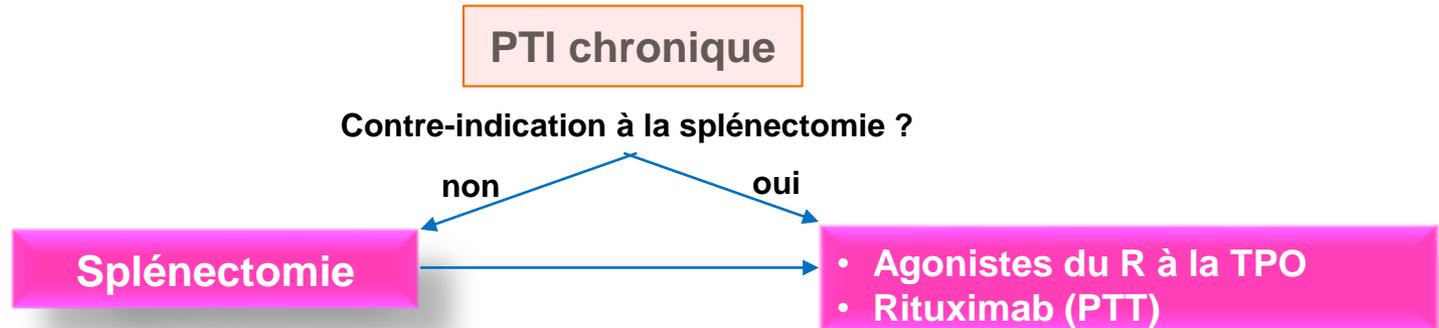
- recommandation = splénectomie
- Options : rituximab ou agonistes du récepteur de la TPO

## – Consensus international 2011 :

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

# Stratégie de 2<sup>ème</sup> ligne

## – HAS 2009



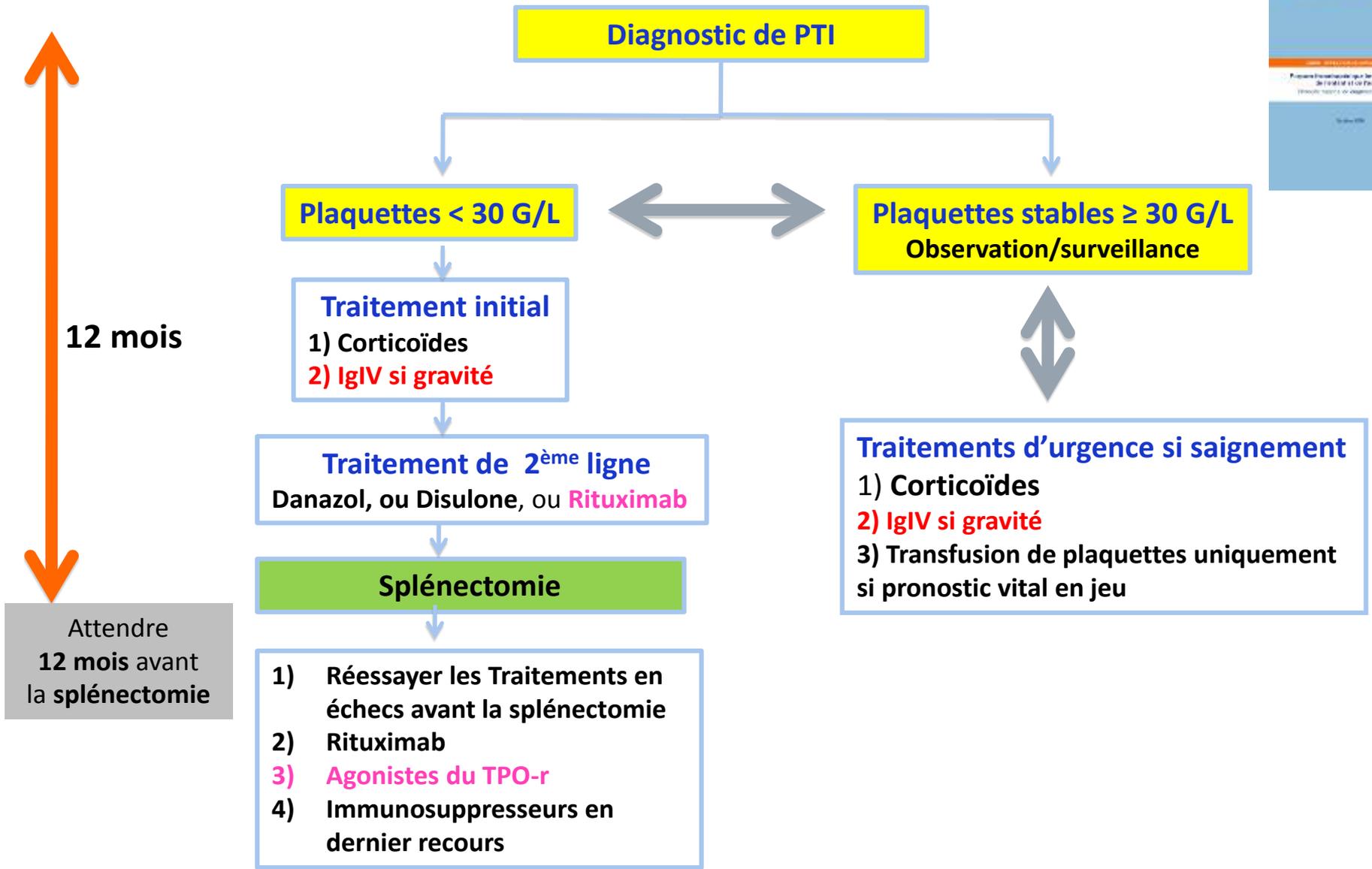
## – ASH 2010 : après échec des corticoïdes

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

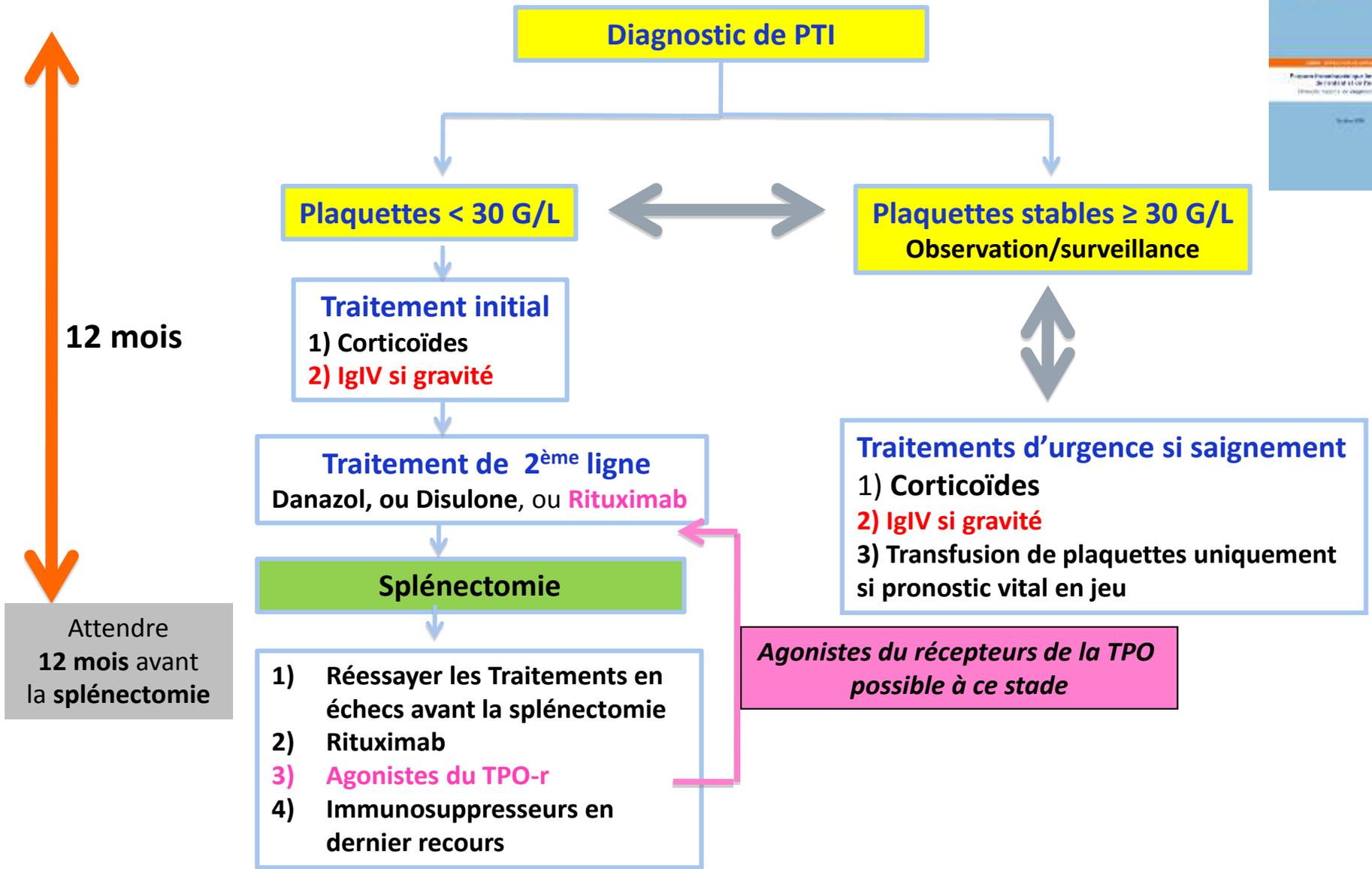
## – Consensus international 2011 :

- 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