



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

romiplostim

NPLATE 125 microgrammes, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les enfants âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge du PTI chronique de l'enfant âgé de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab)

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.

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

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

En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces produits, les agonistes du R-TPO (romiplostim et eltrombopag), pourront être envisagés dans la prise en charge du PTI chronique, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines), après échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab).

| | |
|--|--|
| Motif de l'examen | Inscription |
| Indications concernées | NPLATE est indiqué chez les enfants âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). |
| SMR | Important |
| ASMR | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de NPLATE (romiplostim) par rapport au placebo sur la réponse plaquettaire durable (> 6 semaines), critère de jugement principal, chez des enfants âgés de un an et plus ayant un PTI, diagnostiqué depuis au moins 6 mois, réfractaire aux traitements de première ligne, - du mécanisme d'action des agonistes du R-TPO, - de l'absence de démonstration d'une efficacité sur le nombre d'hémorragies et l'utilisation de traitements de secours, - du manque de données d'efficacité et de tolérance à long terme du produit dont l'effet est essentiellement suspensif - de l'absence de données comparatives versus les autres traitements du PTI utilisés en deuxième ligne, - de l'absence de démonstration d'efficacité chez les enfants réfractaires aux traitements médicamenteux de première ligne et en échec des traitements de deuxième ligne, <p>la commission de la Transparence considère que NPLATE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique de l'enfant âgé de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab).</p> |
| ISP | NPLATE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'enfant âgé de un an et plus. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant.</p> <p>En l'absence de signes cliniques (score hémorragique de Buchanan) ou hématologiques de sévérité du PTI et de retentissement sur la qualité de vie (asthénie, retentissement scolaire...), l'abstention thérapeutique ou le traitement par corticoïdes/IgIV (à la demande ou programmé) peuvent être proposés.</p> <p>Selon avis d'expert, une utilisation ponctuelle des agonistes du R-TPO (romiplostim et eltrombopag) peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré.</p> <p>En dehors de ces utilisations ponctuelles, compte tenu de l'effet essentiellement suspensif et des incertitudes sur les données de tolérance à long terme de ces produits, les agonistes du R-TPO (romiplostim et eltrombopag), pourront être envisagés dans la prise en charge du PTI chronique, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab).</p> |
| Population cible | Selon les données du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'enfant (CEREVANCE), l'estimation de la population cible l'enfant âgé de un an et plus dans le PTI chronique réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines) pourrait être estimée au maximum à 30 enfants par an. |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription d'une nouvelle spécialité dosée à 125 µg de romiplostim (NPLATE) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le purpura thrombopénique auto-immun (PTI) de l'enfant.

Les spécialités NPLATE 125 µg, 250 µg et 500 µg, poudre pour solution injectable ont obtenu l'AMM « chez les patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) » le 31 janvier 2018.

Les spécialités dosées à 250 µg et 500 µg sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication PTI chez l'adulte depuis le 6 octobre 2009. Les évaluations de la CT concernant NPLATE dans les thrombopénies idiopathiques sont rappelées dans le paragraphe 05 de l'avis.

02 INDICATIONS

« NPLATE est indiqué chez les patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

Posologie

NPLATE doit être administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

Dose initiale

La dose initiale de romiplostim est de 1 microgramme/kg de poids corporel.

Calcul de la dose

Le volume de romiplostim à administrer est calculé en fonction du poids corporel, de la dose requise et de la concentration du produit.

Tableau 1. Directives pour le calcul de la dose et du volume individuels de romiplostim à administrer pour chaque patient

| | |
|--|---|
| Dose individuelle pour le patient (microgrammes) | <p>Dose individuelle pour le patient (microgrammes) = poids (kg) x dose en microgrammes/kg</p> <p>Le poids corporel réel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose initiale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'adulte, les ajustements posologiques ultérieurs sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes. • Chez l'enfant et l'adolescent, les ajustements posologiques ultérieurs sont basés sur l'évolution des taux de plaquettes et sur la variation du poids corporel. Il est recommandé de réévaluer le poids corporel toutes les 12 semaines. |
| Si la dose individuelle pour le patient est ≥ 23 microgrammes : | <p>Reconstituer le produit lyophilisé en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 500 microgrammes/mL.</p> <p>Volume à administrer (mL) = dose individuelle pour le patient (microgrammes) / 500 microgrammes/mL (arrondir le volume au centième de mL le plus proche)</p> |
| Si la dose individuelle pour le patient est < 23 microgrammes : | <p>Le produit doit être dilué pour obtenir le dosage approprié. Reconstituer le produit lyophilisé puis le diluer en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 125 microgrammes/mL.</p> <p>Volume à administrer (mL) = dose individuelle pour le patient (microgrammes)/125 microgrammes/mL (arrondir le volume au centième de mL le plus proche)</p> |
| Exemple | <p>Un patient de 10 kg débute son traitement à la dose de 1 microgramme/kg de romiplostim.</p> <p>Dose individuelle pour le patient (microgrammes) = 10 kg x 1 microgramme/kg = 10 microgrammes</p> <p>Dans la mesure où la dose est < 23 microgrammes, le produit doit être dilué pour obtenir le dosage approprié. Reconstituer le produit lyophilisé puis le diluer en suivant les instructions figurant à la rubrique 6.6. La concentration finale est de 125 microgrammes/mL.</p> <p>Volume à administrer (mL) = 10 microgrammes / 125 microgrammes/mL = 0,08 mL</p> |

Ajustement de dose

Le poids corporel du patient mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose. La dose hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par paliers de 1 microgramme/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ($\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 4 semaines à la même dose). Le taux de plaquettes devrait par la suite être évalué mensuellement et les ajustements posologiques nécessaires effectués conformément au tableau d'ajustement de la dose (tableau 2) afin de maintenir les taux de plaquettes dans la plage recommandée. Se reporter au tableau 2 ci-dessous pour consulter les informations relatives à l'ajustement de la dose et au suivi. La dose maximale hebdomadaire de 10 microgrammes/kg ne doit pas être dépassée.

Tableau 2. Directives pour l'ajustement de la dose en fonction des taux de plaquettes

| Taux de plaquettes (x 10 ⁹ /L) | Action |
|---|--|
| < 50 | Augmenter la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg |
| > 150 pendant 2 semaines consécutives | Diminuer la dose hebdomadaire par palier de 1 microgramme/kg |
| > 250 | Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire Quand le taux de plaquettes redevient < 150 x 10 ⁹ /L, reprendre le traitement hebdomadaire à la dernière dose diminuée de 1 microgramme/kg |

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de 50 x 10⁹/L après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ces cas, si cela est jugé cliniquement nécessaire et après évaluation médicale, des taux limites de plaquettes supérieurs peuvent être considérés pour réduire la dose (200 x 10⁹/L) et interrompre le traitement (400 x 10⁹/L).

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim dans l'intervalle des posologies recommandées doit inciter à rechercher rapidement les facteurs étiologiques (voir rubrique 4.4, perte de réponse au romiplostim).

Arrêt du traitement

Le traitement par romiplostim doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10 microgrammes/kg, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes.

Les patients doivent être suivis cliniquement de manière régulière et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin pour chaque patient. De plus, une évaluation relative à une splénectomie devra être réalisée chez les patients non-splénectomisés. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence globale de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de < 65 ans et de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.1). Ainsi, aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière chez ces patients en raison du faible nombre d'inclusions dans les essais cliniques effectués jusqu'à présent.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du romiplostim chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le romiplostim ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), sauf si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque identifié de thrombose de la veine porte chez les patients présentant une thrombopénie, associée à une insuffisance hépatique, traitée par agonistes de la thrombopoïétine (TPO) (voir rubrique 4.4).

Si l'utilisation du romiplostim est jugée nécessaire, le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de minimiser le risque de complications thromboemboliques.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé dans cette population. NPLATE doit être utilisé avec précaution chez ces patients. »

04 BESOIN MEDICAL

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

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

Parmi les données de 7 890 patients extraites du SNIIR-AM (*Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie*) de janvier 2009 à décembre 2011¹, ayant une affection de longue durée et/ou au moins un séjour à l'hôpital codés ICD-10 code D69.3, 3 771 cas incidents de PTI ayant nécessité des soins au cours de la période ont été identifiés ; 2 885 patients (76.5%) étaient des adultes. L'incidence a été de 2,92/100 000 personnes-années [IC 95%: 2,83-3,01] avec des variations selon l'âge, la saison et la région. L'incidence a été de 2,83/100 000 personnes-années chez les moins de 18 ans [IC 95%: 2,63-3,00] et de 2,94/100 000 personnes-années chez les adultes [IC 95%: 2,84-3,05] avec un pic observé chez les enfants âgés de 1 à 5 ans et chez les adultes âgés de plus de 60 ans (9/100 000 personnes-années [IC 95%: 8,21-9,95] chez l'homme âgé de plus de > 75 ans). La persistance ou la chronicité sont apparues chez 36% des enfants et 67% des adultes.² Le PTI était secondaire chez 18% des adultes ; la malignité en était la cause principale (10,9%) dont les syndromes myélodysplasiques (2.3%). L'hémorragie sévère gastro-intestinale ou du système nerveux central lors de la survenue du PTI était rare (<1%).

La terminologie publiée en 2009 distingue trois stades du PTI : PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ; PTI persistant, diagnostiqué depuis 3 à 12 mois ; PTI chronique, diagnostiqué depuis plus de 12 mois.

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

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

En cas de syndrome hémorragique, le traitement du PTI vise à augmenter rapidement le taux de plaquettes et repose sur l'administration de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) dont les indications respectives sont essentiellement conditionnées par le

¹ Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308-15.

² Sur la base des séries de cas publiés entre 1954 et 1990, le pourcentage de PTI primaires persistants (> 3 mois) ou chroniques (> 12 mois) avait été estimé à 20% chez l'enfant et 70% chez l'adulte (George JN, 1996).

niveau du score hémorragique (Khellaf et al, 2005³ chez l'adulte, Buchanan et al, 2003⁴ chez l'enfant) et la numération plaquettaire.

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

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

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

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

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

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

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

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

³ Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica*. 2005;90(6):829-32.

⁴ Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141(5):683-8.

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

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NPLATE sont les traitements médicamenteux utilisés dans le traitement des patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) persistant ou chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

La stratégie thérapeutique du PTI persistant et du PTI chronique réfractaires aux traitements de première ligne (corticoïdes et IgIV) est non consensuelle eu égard au manque de données comparatives. Les traitements seront choisis au cas par cas, en fonction notamment de l'âge, de la réponse préalable aux traitements de première ligne, des antécédents et comorbidités du patient, et/ou des contre-indications à la splénectomie, traitement de dernier recours chez l'enfant. (cf. PNDS 2017).

05.1 Médicaments

Médicaments disposant d'une AMM et pris en charge dans le PTI :

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | SMR | ASMR Libellé |
|--|---|---------------------------|--|
| REVOLADE 25, 50, 75 mg, comprimés pelliculés REVOLADE 25 mg, poudre pour solution buvable (eltrombopag) <i>Novartis Pharma</i> | Revolade est indiqué chez le patient âgé de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1). | Important (22/02/2017) | Compte tenu : - de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs, - de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de REVOLADE, - des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie), - mais considérant le besoin identifié en pratique clinique, la commission de la Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag), au même titre que NPLATE (romiplostim), apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte en présplénectomie sans contre-indication à la chirurgie. En dépit de données d'efficacité disponibles à très court terme mais considérant le besoin médical et les spécificités de la prise en charge pédiatrique du PTI chronique et réfractaire, la commission de la |

| | | |
|--|--|--|
| | | Transparence considère que REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'enfant âgé de un an et plus. |
|--|--|--|

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La splénectomie, traitement de dernier recours chez l'enfant, peut être proposée dans le PTI chronique (voir chapitre 02 Stratégie thérapeutique).

► Conclusion

Dans le PTI chronique réfractaire aux traitements de première ligne de l'enfant, les comparateurs cliniquement pertinents de NPLATE sont les traitements médicamenteux cités. A noter que l'eltrombopag (REVOLADE) a le même mécanisme d'action et est indiqué dans les mêmes situations cliniques que le romiplostim (NPLATE). La splénectomie est un traitement de dernier recours chez l'enfant.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | Indication |
|-------------------|---|
| Europe | NPLATE est indiqué chez les patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1). |
| Australie | NPLATE est indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie chez des patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) chronique : <ul style="list-style-type: none"> • Non splénectomisés et réfractaires ou intolérants aux corticoïdes et immunoglobulines, • Splénectomisés et non répondeurs à la splénectomie. |
| Etats-Unis | NPLATE est indiqué chez des patients âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) depuis au moins 6 mois et qui sont réfractaires aux corticoïdes, immunoglobulines, ou splénectomie. |

La spécialité est prise en charge dans l'indication aux Royaume-Uni, en Allemagne et aux Pays-Bas. Les prises en charge sont en cours d'évaluation en Belgique, en Espagne et en Italie.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|---|---|
| Date de l'avis Motif de la demande | CT du 10 juin 2009 - Inscription SS et collectivités |
| Indication | NPLATE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) idiopathique, chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). NPLATE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. |
| SMR | Le service médical rendu par NPLATE 250 µg et 500 µg est important. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. |
| ASMR | NPLATE 250 µg et 500 µg, poudre pour solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. |

| | |
|---|---|
| Date de l'avis Motif de la demande | CT du 4 février 2015 - Réévaluation à la demande de la Commission et renouvellement d'inscription |
| Indication | NPLATE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) idiopathique, chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). NPLATE peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. |
| SMR | La Commission considère que le service médical rendu par NPLATE reste important dans les indications de l'AMM. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Les nouvelles données disponibles (principalement fondées sur des données observationnelles) depuis le précédent avis de la Commission ne sont pas susceptibles de remettre en cause la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Comme REVOLADE, NPLATE demeure un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. |
| ASMR | Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme REVOLADE, NPLATE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. |

| | |
|---|--|
| Date de l'avis Motif de la demande | CT du 22 février 2017 - Extension d'indication dans le purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte non splénectomisé |
| Indication | NPLATE est indiqué chez l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1). |
| SMR | La Commission considère que le service médical rendu par NPLATE est important dans l'extension d'indication, c'est-à-dire dans le traitement du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [tels que dapsons ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation], NPLATE, au même titre que REVOLADE, pourrait être envisagé (sur avis d'experts) chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix. Cependant, des données |

| | |
|--------------------|--|
| | <p>comparatives étayant cette stratégie (traitement par NPLATE, puis en cas d'échec splénectomie) ne sont pas disponibles. Contrairement à la chirurgie à visée curative qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après, NPLATE augmente la production de plaquettes, sans interférence démontrée sur la physiopathologie sous-jacente de cette maladie auto-immune. L'arrêt du traitement par NPLATE conduit ainsi à la réapparition de la thrombocytopénie dans la majorité des cas. La durée optimale de traitement et les modalités d'arrêt en cas de réponse ne sont pas connues. Des incertitudes portant sur la tolérance à long terme existent et un suivi particulier est nécessaire. Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté. Enfin, la facilité de prescrire un médicament dans le système de soins français par rapport à la planification d'une intervention chirurgicale peut faire craindre un mésusage. Par ailleurs, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine sont également préconisés dans le traitement du PTI chronique en échec aux traitements habituels lorsque la maladie est réfractaire, chez les adultes non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie et chez les patients splénectomisés, en tant que traitement de recours.</p> |
| <p>ASMR</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs, - de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de NPLATE, - des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme, a fortiori pour une utilisation au long cours chez des adultes non splénectomisés (soit à un stade moins avancé qu'en traitement de recours après splénectomie), - mais considérant le besoin identifié en pratique clinique, la commission de la Transparence considère que NPLATE (romiplostim), au même titre que REVOLADE (eltrombopag), apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie. |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription sécurité sociale et collectivités, le laboratoire a fourni les résultats de deux études randomisées contrôlées versus placebo :

- l'étude pivot de phase III (20080279),
- l'étude de recherche de dose de phase II (20060195),

Le laboratoire a également déposé :

- les données descriptives du suivi en ouvert (20090340) de 66 patients, âgés de 1 à 18 ans, ayant participé aux études de phase II (20060195) et III (20080279) réalisées dans l'indication pédiatrique du produit. La durée médiane (Q1, Q3) du traitement était de 135 semaines (95,0 à 184,0).
- les données descriptives recueillies au 15 mars 2016 auprès de 147 patients âgés de 1 à 18 ans issus de l'étude 20101221 (NCT02279173) réalisée dans le cadre du PIP européen. Il s'agit d'une étude non comparative, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par romiplostim sur une période de 3 ans chez des enfants ayant un PTI diagnostiqué depuis au moins 6 mois. Ces patients sont réfractaires à un traitement antérieur du PTI, ont rechuté après au moins un traitement antérieur du PTI ou sont non éligibles à d'autres traitements du PTI.

Le rapport final de l'étude qui s'est terminée en août 2019 (204 patients) n'a pas été déposé auprès de la Commission.

Les données d'efficacité non comparatives des patients inclus dans ces suivis ne seront pas décrites dans l'avis. Les données de tolérance colligées au cours de ces suivis en ouvert seront résumés dans le chapitre 06.3.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude 20080279 (NCT01444417)⁵

| Référence | |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT01444417 |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la supériorité de romiplostim versus placebo en termes d'efficacité de durée de réponse plaquettaire |
| Type de l'étude | Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo Stratification sur l'âge (amendement nov. 2010) : <ul style="list-style-type: none">· ≥ 1 an - < 6 ans (8 patients [19%] romiplostim; 4 patients [20%] placebo);· ≥ 6 ans - < 12 ans (18 patients [43%] romiplostim; 9 patients [45%] placebo);· ≥ 12 ans - < 18 ans (16 patients [38%] romiplostim; 7 patients [35%] placebo). |
| Date et durée de l'étude | Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 24/01/2012 Dernier patient ayant complété la dernière visite : 19/02/2015 Etude conduite dans 27 centres (Etats-Unis, Canada, Australie) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 1 an et < 18 ans- Diagnostic de PTI (ASH guidelines) au moins 6 mois avant la visite de pré-inclusion, splénectomisé ou non- Patient réfractaire à un traitement antérieur du PTI, ayant rechuté après au moins un traitement antérieur du PTI ou non éligible à d'autres traitements du PTI. Le traitement antérieur peut être un traitement de première ligne.- Moyenne de 2 numérations plaquettaires ≤ 30 G/L (sans numération > 35 G/L) pendant la période de pré-inclusion- Créatininémie < 1,5 fois les valeurs normales- Fonction hépatique satisfaisante |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none">- Antécédent de syndrome myéloprolifératif- Pathologie maligne en cours ou antérieure, excepté carcinome basocellulaire- Antécédent de thrombopénie congénital- Antécédent hépatite B chronique, hépatite C, HIV- Antécédent d'infection H. pylori- Antécédent de lupus érythémateux systémique, syndrome d'Evans, neutropénie autoimmune- Antécédent de syndrome de l'anticorps antiphospholipide ou positif pour l'anticoagulant lupique- Antécédent coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique thrombotique- Antécédent de thromboembolisme veineux ou événement thrombotique- Traitement par rituximab ou 6-mercaptopurine dans les 14 semaines précédant la visite de pré-inclusion- Splénectomie dans les 4 semaines précédant la visite de pré-inclusion |
| Schéma de l'étude | <ul style="list-style-type: none">- Période de pré-inclusion de 4 semaines- Période de traitement randomisée de 24 semaines- Période de suivi post-traitement de 6 mois |
| Traitements étudiés | Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1): romiplostim ou placebo à raison d'une administration sous-cutanée par semaine pendant 24 semaines Le choix du ratio d'allocation déséquilibré 2 :1 n'a pas été motivé. La dose initiale était de 1µg/kg; la dose était augmentée par palier de 1µg/kg/semaine jusqu'à l'obtention d'un taux de plaquettes ≥ 50 G/L (maximum de 10 µg/kg/semaine) <ul style="list-style-type: none">- la dose restait constante si le taux de plaquettes était entre 50 et 200 G/L- la dose était réduite si le taux de plaquettes restait entre 200 et 400 G/L pendant 2 semaines consécutives |

⁵ Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388(10039):45-54.

| | |
|---|---|
| | <p>- l'administration du produit était interrompu et la dose était réduite de 1 µg/kg lors de sa ré-administration (taux de plaquettes 200 G/L).</p> <p>a. si le nombre de plaquettes augmente à l'instauration ou à l'augmentation de dose d'un autre traitement du PTI, la même dose du produit à l'étude doit être administrée si le taux de plaquettes est autour de 200 G/L</p> <p>b. si le taux de plaquettes est ≥ 50 G/L, les traitements concomitants du PTI peuvent être diminués ou arrêtés</p> <p>c. si la dose est de 1 µg/kg et qu'une réduction de dose est nécessaire au cours de la période des 24 semaines de traitement, l'administration est arrêtée jusqu'à l'obtention d'un taux de plaquettes < 50 G/L.</p> <p>d. si l'utilisation du traitement de secours entraîne un taux de plaquettes > 400 G/L, l'investigateur peut diminuer la dose de traitement à l'étude de 1 µg/kg.</p> <p>L'administration du traitement en cours d'évaluation était arrêtée si une splénectomie était réalisée.</p> <p>Un traitement du PTI en cours n'était pas un critère de non-inclusion. Un changement ou une instauration du traitement concomitant au cours de l'étude était autorisé si le taux de plaquettes < 20 G/L ou hémorragie ou purpura ou tout autre situation nécessitant d'augmenter le taux de plaquettes ou de prévenir un épisode hémorragique.</p> |
| Critère de jugement principal | <p><u>Incidence des réponses plaquettaires durables</u> définies par des numérations plaquettaires ≥ 50 G/L pendant au moins 6 semaines, au cours des 8 semaines de traitement (S18 à S25).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si une numération plaquettaire hebdomadaire n'était pas disponible, elle était considérée comme une non-réponse. - Une numération plaquettaire ne pouvait pas être considérée comme étant une réponse positive dans les 4 semaines suivant l'administration d'un médicament de secours |
| Critères de jugement secondaires | <p>Dix critères de jugements étaient définis.</p> <p>Cinq critères de jugement considérés comme étant secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nombre de réponse totale définie par l'obtention pour un patient d'une numération ≥ 50 G/L à 4 reprises au moins entre les semaines S2 et S25 de la période de traitement 2. nombre de semaines avec une numération plaquettaire ≥ 50 G/L entre les semaines 2 et 25 de la période de traitement 3. nombre de patients ayant utilisé un traitement de secours 4. nombre d'épisodes hémorragiques (critère combiné) : événements hémorragiques cliniquement significatifs définis comme étant de grade ≥ 2 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>), version 3.0 ou nécessitant l'utilisation d'un traitement de secours pour prévenir un tel événement entre les semaines S2 et S25 de traitement (amendement nov. 2010) 5. Incidence des événements indésirables <p>Cinq autres critères de jugement ont été considérés comme étant exploratoires : Réduction de dose ou arrêt de traitement concomitant, maintien de la réponse plaquettaire (≥ 50 G/L) pendant 6 mois en l'absence de traitement, réalisation d'une splénectomie, survenue d'hématurie, d'hémorragie intracraniale, qualité de vie</p> |
| Taille de l'échantillon | <p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 55% entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 5% et celle dans le groupe traité de 60%, avec une puissance de 99% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 60.</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Méthode séquentielle hiérarchique</u></p> <p>Analyse des critères de jugement selon la séquence hiérarchique : CDP puis CDS 1, 2, 3 et 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - ANOVA (nombre de semaines avec plaquettes ≥ 50 G/L) - Test de Mantel-Haenszel (analyse du CDP et des autres critères secondaires) <p><u>Analyse en intention de traiter</u></p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement sous romiplastim sont considérés comme étant non-répondeurs ; les patients sous placebo sont considérés comme étant répondeurs (amendement nov. 2010).</p> <p>Une numération manquante est considérée comme étant une non-réponse pour le sujet. Une analyse de sensibilité selon la méthode statistique de la dernière observation rapportée (LOCF) sera alors effectuée. (amendement avril 2011)</p> |

Une analyse *per protocol* du critère de jugement principal sera effectuée chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant tous les critères d'éligibilité.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 62 patients ont été randomisés dans l'étude : romiplostim (n=42), placebo (n=20)

Trois arrêts de traitement (retraits de consentement) ont été observés sous placebo, avant d'avoir reçu la première dose de traitement pour un patient.

Un patient du groupe romiplostim a arrêté le traitement après diagnostic du caractère congénital du PTI entre les semaines S18 et S25.

Une déviation majeure au protocole (groupe romiplostim) a été observée : attribution d'un numéro de boîte différent du numéro de randomisation.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

62 patients ont été inclus dans une analyse en ITT.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude

| | placebo (n = 20) | romiplostim (n = 42) | Total (N =) |
|---|---------------------|-------------------------|----------------|
| Age, ans | | | |
| Moyenne | 9,4 | 9,7 | 9,6 |
| Médiane | 7,5 | 10,0 | 9,5 |
| Ecart-type | 4,7 | 4,1 | 4,3 |
| Groupe d'âge | | | |
| ≥ 1 - < 6 | 4 | 8 | 12 |
| ≥ 6 - < 12 | 9 | 18 | 27 |
| ≥ 12 - < 18 | 7 | 16 | 23 |
| Délai diagnostic PTI (années) | | | |
| Moyenne | 2,99 | 2,97 | 2,98 |
| Médiane | 2,24 | 1,93 | 2,05 |
| Ecart-type | 2,21 | 2,78 | 2,62 |
| Min, Max | 0,5 - 8,6 | 0,5 - 10,7 | 0,5 - 10,7 |
| Patient splénectomisé (%) | | | |
| | 1 (5) | 1 (2,4) | 2 (3,2) |
| Nombre de patients ayant reçu un traitement PTI antérieurement | | | |
| | 20 | 42 | 62 |
| Nombre de traitements PTI antérieurement reçu (%) | | | |
| 1 | 6 (30) | 8 (19) | 14 (22,6) |
| 2 | 3 (15) | 18 (42,9) | 21 (33,9) |
| 3 | 6 (30) | 8 (19) | 14 (22,6) |
| > 3 | 5 (25) | 8 (19) | 13 (21) |
| Nombre de patients ayant eu un épisode hémorragique* (%) | | | |
| | 14 (70) | 31 (73,8) | 45 (72,6) |

*dans les 30 jours précédant la première dose de traitement

Parmi les 62 patients inclus, 22,6 % des patients n'avaient antérieurement reçu qu'un seul traitement du PTI, 33,9% deux traitements, 43,5% au moins trois traitements : corticoïdes (75% des patients), anticorps ant-D (30,6%), IgIV (82,3%), vincristine/vinblastine (1,6%), danazol (0%), cyclophosphamide (0%), azathioprine (0%), rituximab (29%), autres (24,2%).

Le taux de plaquettes initial moyen était de $18,3 \pm 13,9$ G/L (1,0 à 93,7).

La posologie médiane du traitement administré a été de 3,92 µg/kg/semaine dans le groupe romiplostim et de 7,29 µg/kg/semaine dans le groupe placebo.

► 5 critères de jugement hiérarchisés : CDP et 4 des critères de jugement secondaires

- 1) nombre de patients ayant une réponse plaquettaire durable au cours des 24 semaines de traitement définie par des numérations plaquettaires ≥ 50 G/L pendant au moins 6 semaines entre les semaines de traitement 18 et 25

- 2) nombre de patients ayant une réponse totale définie par l'obtention pour un patient d'une numération ≥ 50 G/L à 4 reprises au moins entre les semaines S2 et S25 de la période de traitement
- 3) nombre de semaines avec une numération plaquettaire ≥ 50 G/L entre les semaines S2 et S25 de la période de traitement
- 4) nombre de patients ayant utilisé un traitement de secours
- 5) nombre de patients ayant eu un épisode hémorragique (critère combiné) : événement hémorragique cliniquement significatif défini comme étant de grade ≥ 2 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), version 3.0 ou utilisation d'un traitement de secours pour prévenir un tel événement entre les semaines 2 et 25 de traitement.

Tableau 2. Résultats sur cinq critères de jugement hiérarchisés

| N (%) | Groupe placebo n=20 | Groupe romiplostim n=42 | P |
|---|----------------------------|-----------------------------|--------|
| Nombre de réponses durables [IC95%] | 2/20 (10,0%) [1,2 ; 31,7] | 22/42 (52,4%) [36,4 ; 68,0] | |
| Odds ratio [IC95%] | 9,05 [1,90 ; 42,20]* | | 0,0018 |
| $\geq 1 - < 6$ | 1/4 (25,0%) | 3/8 (37,5%) | |
| $\geq 6 - < 12$ | 1/9 (11,1%) | 10/18 (55,6%) | |
| $\geq 12 - < 18$ | 0/7 (0,0%) | 9/16 (56,3%) | |
| Nombre Réponse totale [IC95%] | 4/20 (20,0%) [5,7 ; 43,7] | 30/42 (71,4%) [55,4 ; 84,3] | |
| Odds ratio [IC95%] | 9,04 [2,53 ; 32,26] | | 0,0002 |
| Moy. nb semaines ≥ 50 G/L (DS) [Q1 ; Q3] | 3,7 (6,6) [0 ; 25] | 11,9 (8,6) [0 ; 24] | 0,0004 |
| Traitement de secours | 9/20 (45,0%) [23,1 ; 68,5] | 17/42 (40,5%) [25,6 ; 56,7] | |
| $\geq 1 - < 6$ | 1/4 (25,0%) | 4/8 (50%) | |
| $\geq 6 - < 12$ | 4/9 (44,4%) | 5/18 (27,8%) | |
| $\geq 12 - < 18$ | 4/7 (57,1%) | 8/16 (50%) | |
| Odds ratio [IC95%] | 0,81 [0,24 ; 2,76] | | Ns |
| Moy. nb épisodes hémorragiques (DS) [Q1 ; Q3] | 4,0 (6,9) [0 ; 2] | 1,9 (4,2) [0 ; 4,5] | |

* test de Mantel-Haenszel-Cochran stratifié sur groupe âge

** Analyse de variance (traitement, groupe d'âge)

On peut cependant noter que dans le groupe des enfants âgés de 1 an à 6 ans le pourcentage de répondeurs sous romiplostim est apparu moins élevé (37,5%) que dans les deux autres groupes d'enfants.

Dans la mesure où le test statistique pour le nombre de patients ayant utilisé un traitement de secours n'était pas significatif, aucun test statistique n'a été effectué pour le critère composite du nombre d'épisodes hémorragiques.

L'incidence des événements hémorragiques a été de 35 patients (83%) dans le groupe romiplostim et de 14 patients (74%) dans le groupe placebo. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été : l'épistaxis (20 patients [48%] vs 10 patients [53%]), la contusion (19 [45%] vs 7 [37%]), les pétéchies (11 [26%] vs 6 [32%]) ; l'hémorragie buccale (11 [26%] vs 4 [21%]), et le saignement gingival (8 [19%] vs 4 [21%]). Les événements ont été qualifiés de graves chez 4 patients sous romiplostim (épistaxis 2, pétéchies 1, contusion 1) et 2 patients sous placebo (morsure d'animal 1, hématurie 1).

Parmi les patients inclus dans l'étude, 48 présentaient un PTI d'une durée supérieure à 12 mois : romiplostim (n=32), placebo (n=16). Le taux de rémission spontanée étant élevée au cours de la première année qui suit le diagnostic de PTI chez l'enfant, ces informations peuvent être considérées comme pertinentes pour les prescripteurs. Dans ce sous-groupe de patients, 17 patients (53,1%)

sous romiplostim et un patient (6,3%) sous placebo ont une réponse durable : ≥ 1 an - < 6 ans (28.6% versus 25%) ; ≥ 6 ans - < 12 ans (63.6% versus 0%) ; ≥ 12 ans - < 18 ans (57.1% versus 0%). Le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques a été de 2,1 (4,7) dans le groupe romiplostim et de 4,2 (7,5) dans le groupe placebo avec un nombre médian (Q1, Q3) d'événements hémorragiques respectivement de 0,0 (0, 2) et de 0,0 (0, 4).

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

L'incidence des événements indésirables survenus au cours de l'étude sont décrits dans le paragraphe 08.3.

- Parmi les 5 patients ayant un traitement PTI concomitant à l'inclusion dans le groupe romiplostim (12%), 1 réduction de dose ($> 25\%$) et 3 arrêts de traitement ont été observés.
- Parmi les 5 patients ayant un traitement PTI concomitant à l'inclusion dans le groupe placebo (20%) : 1 réduction de dose ($> 25\%$) et 2 arrêts de traitement ont été observés.
- Aucune réponse persistante (≥ 50 G/L au moins 6 mois) n'a été observée. Aucune splénectomie n'a été pratiquée au cours des 24 semaines de traitement.
- Une hématurie a été rapportée chez 3 patients (7%) dans le groupe romiplostim et 2 patients (11%) dans le groupe placebo ; un hématome cérébral a été rapporté dans le groupe romiplostim.
- Les données de qualité de vie n'ont pas différencié entre les groupes.

8.1.2 Etude 20060195 (NCT00515203)⁶

L'étude de phase II (20060195), randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, a été réalisée chez des patients âgés entre 1 an et 18 ans ayant un diagnostic de PTI depuis au moins 6 mois avec une thrombopénie (définie par un taux de plaquettes moyen $\leq 30 \times 10^9/L$ à deux numérations sans aucun résultat $> 35 \times 10^9/L$), splénectomisés ou non, réfractaires à un traitement antérieur du PTI, ayant rechuté après au moins un traitement antérieur du PTI ou non éligibles à d'autres traitements du PTI.

Le traitement par romiplostim était administré par injection sous-cutanée hebdomadaire pendant une durée de 12 semaines. La dose initiale de romiplostim était de $1 \mu/kg$. Le taux de plaquettes cible était ≥ 50 G/L et les doses étaient ajustées pour maintenir les taux de plaquettes entre 50 et 200 G/L). La dose maximale autorisée pendant l'étude était de $10 \mu/kg$. Les patients recevaient une injection unique hebdomadaire pendant 12 semaines.

Dans cette étude, l'incidence des événements indésirables incluant la formation d'anticorps anti-romiplostim et anti-TPO était le critère principal de jugement. Ces données seront résumées dans le paragraphe 08.3 Tolérance de l'avis.

Les critères secondaires cliniques de jugement incluaient :

- le nombre de patients ayant une réponse plaquettaire durable définie par des taux de plaquettes ≥ 50 G/L au cours de 2 semaines consécutives
- le nombre de patients ayant une augmentation du taux de plaquettes ≥ 20 G/L au cours de 2 semaines consécutives
- le nombre de patients ayant utilisé un traitement de secours
- le nombre total d'événements hémorragiques (grade 2 ou plus) entre la semaine 2 et 13
- le nombre de semaines avec une numération plaquettaire ≥ 50 G/L.

Aucun ajustement pour multiplicité des analyses n'a été effectué.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 22 patients ont été randomisés dans l'étude : romiplostim (n=17), placebo (n=5). Dans cette étude, les doses étaient ajustées par paliers de $2 \mu/kg$ toutes les 2 semaines.

Quatre violations majeures au protocole ont été constatées dans le groupe placebo (dont 3 concernant l'administration du produit à l'étude).

⁶ Bussel JB et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118(1):28-36.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Vingt-deux patients, de moyenne d'âge $9,5 \pm 5,1$ ans (6 à 14 ans) ont été inclus dans une analyse en ITT : placebo (5), romiplostim (17).

L'ancienneté du diagnostic de PTI était de $3,81 \pm 3,0$ ans (0,6 an à 14 ans).

Deux patients dans le groupe placebo (2/5, 40%) et 6 patients dans le groupe romiplostim (6/17, 35,3%) avaient été splénectomisés. Le nombre moyen de traitements antérieurement reçus était de $4,6 \pm 2,2$ (0 à 9) : corticoïdes (20 patients), anticorps anti-D (9), IgIV (1), vincristine/vinblastine (15), danazol (17), cyclophosphamide (22), azathioprine (18), rituximab (8), autres (11).

Le taux de plaquettes initial moyen était de $13,7 \pm 6,8$ G/L (8,5 à 17,7).

La posologie médiane du traitement administré a été de $3,5 \mu\text{g/kg/semaine}$ dans le groupe romiplostim et de $5,2 \mu\text{g/kg/semaine}$ dans le groupe placebo.

► Critères de jugement non hiérarchisés

Tableau 3. Résultats de l'analyse en ITT

| N (%) | Groupe placebo N = 5 | Groupe romiplostim N = 17 | p* |
|--|--------------------------|------------------------------|--------------|
| Nombre de réponses durables [IC95%] | 0/5 (0,0%) [0,0 ; 52,2] | 15/17 (88,2%) [63,6 ; 98,5] | 0,0008 |
| Nombre augmentation ≥ 20 G/L [IC95%] | 0/5 (0,0%) [0,0 ; 52,2] | 15/17 (88,2%) [63,6 ; 98,5] | 0,0008 |
| Moy. nb semaines ≥ 50 G/L (DS) [Q1 ; Q3] | 0,0 (0,0) [0 ; 0] | 5,65 (3,00) [4 ; 7] | 0,0019* * |
| Traitement de secours | 2/5 (40,0%) [5,3 ; 85,3] | 2/17 (11,8%) [1,5 ; 36,4] | Ns |
| Moy. nb épisodes hémorragiques (DS) [Q1 ; Q3] | 0,0 (0,0) [0 ; 0] | 0,41 (1,0) [0 ; 0] | Ns |

Une numération plaquettaire ne pourra pas être considérée comme étant une réponse positive dans les 4 semaines qui suivent l'administration d'un médicament de secours

* test exact de Fisher

** test de Mantel-Haenszel-Cochran

Un taux de plaquettes ≥ 50 G/L a été maintenu pendant une durée médiane de 7 semaines (0-11) chez les enfants traités par romiplostim.

Dans cette étude, le pourcentage de patients ayant présenté un événement hémorragique a été plus important dans le groupe romiplostim (12/17, 70%) que dans le groupe placebo (2/5 patients, 40%). Ces événements ont été qualifiés de sévères et sont survenus dans la majorité des cas au cours des six premières semaines de traitement, avant l'obtention du taux de plaquettes cible de 50 G/L. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés ont été ($\geq 10\%$) l'épistaxis (1 patient [20%] sous placebo ; 6 patients [35,3%] sous romiplostim), la contusion (1 [20%]; 3 [17,6%]), les pétéchies (1 [20%]; 2 [11,8%]) ; aucun événements n'a été qualifié de grave.

08.2 Qualité de vie

Les données de qualité de vie, critère de jugement secondaire non hiérarchisé de l'étude de phase III (20080279), n'ont pas différencié entre les groupes romiplostim et placebo.

08.3 Tolérance

8.3.1 Etude de phase III

Soixante et un patients (romiplostim n=42, placebo n=19) ayant reçu au moins une dose de romiplostim ont été inclus dans l'analyse des données de tolérance. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 24 semaines dans les deux groupes. La médiane de la moyenne des doses hebdomadaires (Q1-Q3) a été de 3,92 (2,40 - 7,28) dans le groupe romiplostim et de 7,29 (5,08 - 8,00) dans le groupe placebo.

Au total, 98% des patients du groupe romiplostim et 100% des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) ; respectivement 11 patients (24%) et 5 patients (26%) d'entre eux ont eu des EI reliés au traitement. Aucun patient n'a arrêté le traitement pour EI. Des EI graves ont été rapportés chez 10 (24%) des patients du groupe romiplostim versus 1 patient (5%) du groupe placebo. Deux EI graves ont été considérés reliés au traitement par l'investigateur chez un patient sous romiplostim (thrombocytose, céphalées).

Les EI les plus fréquents ont été : contusion (36,8% placebo versus 50,0%), infection respiratoire haute (26,3% placebo versus 38,1%), hémorragies buccale (21,1% versus 26,2%), vomissements (21,1% versus 26,2%) et douleur oro-pharyngée (5,3% placebo versus 26,2%), diarrhée (15,8% placebo versus 23,8%) et pyrexie (10,5% placebo versus 21,4%).

8.3.2 Etude de phase II 20060195

Soixante et un patients (romiplostim n=17, placebo n=5) ayant reçu au moins une dose de romiplostim ont été inclus dans l'analyse des données de tolérance. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 12 semaines dans les deux groupes. La médiane de la moyenne des doses hebdomadaires (Q1-Q3) a été de 3,4 (2,30 - 4,5) dans le groupe romiplostim et de 5,2 (4,4 - 5,8) dans le groupe placebo.

Au total, 94% des patients du groupe romiplostim et 100% des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) ; respectivement 3 patients (17,4%) et 1 patients (20%) d'entre eux ont eu des EI reliés au traitement. Aucun patient n'a arrêté le traitement pour EI.

Les EI les plus fréquents ont été : céphalées (40% versus 35,3%), épistaxis (20% vs 35,3%), douleur oro-pharyngée (0% vs 23,5%) et pyrexie (0% vs 23,5%), contusion, douleur abdominale haute et rash. Des EI graves ont été rapportés chez 1 (6%) des patients du groupe romiplostim (sepsis, thrombocytopenie). Aucun EI grave n'a été considéré comme étant relié au traitement.

8.3.3 Données de tolérance issues des études 20060195, 20080279, 20030213, 20090340 et 20101221

Au total, 224 patients pédiatriques avaient reçu au moins une dose de produit dans l'une des études réalisées chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans (phase II et III, études non comparatives de suivi) au moment de l'évaluation du dossier d'enregistrement européen.

La dose hebdomadaire moyenne chez ces patients a été de 5,4 (2,7) µg/kg et la dose maximale moyenne (DS) de 7,5 (3,2) µg/kg. La durée moyenne du traitement a été de 65,5 semaines (1 à 441 semaines).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans l'ensemble de la population pédiatrique étudiée ont été les suivants : céphalées (romiplostim 40,2% versus placebo 54,2%), épistaxis (34,8% vs 45,8%), contusion (26,8% vs 33,3%) et toux (26,3% vs 12,5%).

La plupart des patients (88,8% sous romiplostim, 100% sous placebo) ont rapporté au moins un événement indésirable, dont la gravité était légère (grade 1) ou modérée (grade 2). Des événements indésirables graves ont été observés plus fréquemment chez les patients sous romiplostim (18,3% vs 4,2% sous placebo).

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

Parmi les patients inclus dans l'étude clinique 20101221 en cours pour lesquels deux biopsies de moelle osseuse ont été pratiquées, 5 patients sur 27 patients évaluables (18,5 %) ont présenté une augmentation de la réticuline dans la cohorte 1 (prélèvement à 1 an) et 2 patients sur 4 patients évaluables (50 %) dans la cohorte 2 (prélèvement à 2 ans). Aucun patient n'a présenté d'anomalies médullaires incohérentes avec un diagnostic sous-jacent de PTI à l'inclusion ou au cours du traitement.

Immunogénicité

Lors des études pédiatriques, l'incidence du développement d'anticorps se liant au romiplostim était de 7,8 % (22/282). Parmi ces 22 patients, 2 patients avaient des anticorps préexistants non neutralisants se liant au romiplostim ; 7/282 patients (2,5 %) ont développé des anticorps

neutralisant le romiplostim. Au total, 3,2 % (9/282) des patients ont été porteurs d'anticorps se liant à la TPO au cours du traitement par romiplostim. Parmi ces patients, 2 patients avaient des anticorps préexistants non neutralisants se liant à la TPO. Aucun anticorps neutralisant l'activité de la TPO n'a été détecté chez l'ensemble des patients.

L'étude de registre post-commercialisation a inclus 19 patients pédiatriques confirmés. L'incidence post-traitement des anticorps se liant au romiplostim était de 16 % (3/19), dont 5,3 % (1/19) de patients positifs aux anticorps neutralisant le romiplostim. Aucun anticorps anti-TPO n'a été détecté.

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

Le PGR de NPLATE du 15 décembre 2017 mentionne les risques importants identifiés et les risques importants potentiels suivants :

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques importants identifiés | <ul style="list-style-type: none"> - Réapparition de la thrombopénie après l'arrêt du romiplostim - Augmentation de la réticuline de la moelle osseuse - Thrombocytose - Risque de saignement chez les patients atteints de PTI qui ont un nombre de plaquettes constamment bas - Risque de saignement au cours de la période de faible numération plaquettaire chez les patients présentant des numérations plaquettaires variables - Progression d'un Syndrome Myélodysplasique (SMD) existant (les patients PTI correctement diagnostiqués ne devraient pas présenter de tumeurs malignes hématologiques, notamment de SMD. Les tumeurs solides ne sont pas applicables. - Complications thrombotiques/thromboemboliques - Erreurs médicamenteuses (dosage/administration) - Réactions d'hypersensibilité |
| Risques importants potentiels | <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps neutralisants interagissant avec la TPO endogène - Fibrose de la moelle osseuse - Leucocytose concomitante et anémie - Insuffisance rénale |
| Informations manquantes | <ul style="list-style-type: none"> - Risques pendant la grossesse et l'allaitement - Utilisation chez des patients de différentes origines ethniques - Utilisation chez les patients présentant une atteinte rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire - Utilisation chez les patients présentant un trouble des cellules souches de la moelle osseuse et/ou toute tumeur maligne active - Utilisation chez les patients recevant simultanément du rituximab ou des agents alkylants |

Le PBRER/PSUR du 24 septembre 2018 couvrant la période du 1^{er} août 2017 au 31 juillet 2018 ne mentionne aucun nouveau signal.

Le rapport public européen d'évaluation mentionne sept événements thrombotiques graves observés en post-commercialisation : embolie pulmonaire (n = 2), accident ischémique transitoire, thrombose du sinus transverse, thrombose de la veine jugulaire, coagulation intravasculaire disséminée, thrombose cérébrale. Ces événements soulignent le potentiel thrombotique des agonistes des R-TPO et la nécessité de rester vigilant.

8.3.5 Données supplémentaires issues du RCP

Les effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques par rapport aux études chez l'adulte étaient les suivants : douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, rhinite, pharyngite, conjonctivite, infection de l'oreille, sinusite et gonflement périphérique.

Certains des effets indésirables observés chez l'adulte ont été rapportés plus fréquemment en pédiatrie : toux, diarrhée, rash, fièvre et contusion (rapportés très fréquemment $\geq 1/10$) en pédiatrie, ainsi que purpura et urticaire (rapportés fréquemment $\geq 1/100$, $< 1/10$) en pédiatrie.

08.4 Résumé & discussion

► Efficacité

Les données d'efficacité du romiplostim sont issues de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo : l'étude de phase III (24 semaines de traitement) et l'étude de phase I/II (12 semaines de traitement, jusqu'à 16 semaines pour les patients ayant participé à l'évaluation pharmacocinétique de 4 semaines).

Les deux études ont inclus des patients pédiatriques (âgés de 1 an à 18 ans) ayant un diagnostic de PTI avec une thrombopénie (définie par un taux de plaquettes moyen $\leq 30 \times 10^9/L$ à deux numérations sans aucun résultat $> 35 \times 10^9/L$), splénectomisés ou non.

Le traitement par romiplostim a été administré par injection sous-cutanée à une dose initiale de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. L'ajustement posologique était réalisé en fonction du taux de plaquettes jusqu'à une dose maximale autorisée de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Le taux de plaquettes cible était $\geq 50 \text{ G/L}$. La dose initiale de romiplostim était de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et les doses étaient ajustées pour maintenir les taux de plaquettes (50 à $200 \times 10^9/L$). La dose maximale autorisée pendant l'étude était de 10 microgrammes/kg. Les patients recevaient une injection sous-cutanée unique hebdomadaire pendant 24 semaines.

Dans l'étude pivot, 62 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 (romiplostim, $n = 42$; placebo, $n = 20$) et ont été stratifiés en fonction de 3 classes d'âge. La dose hebdomadaire la plus fréquente a été de 3 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Le critère principal d'évaluation était l'incidence d'une réponse durable, définie comme l'obtention d'un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ au cours d'au moins 6 numérations hebdomadaires entre les semaines 18 et 25 de traitement. Au total, 22 patients (52 %) ont eu une réponse plaquettaire durable dans le groupe romiplostim *versus* 2 patients (10 %) dans le groupe placebo : 38 % *vs* 25 % (de ≥ 1 à < 6 ans), 56 % *vs* 11 % (de ≥ 6 à < 12 ans), et 56 % *vs* 0 % (de ≥ 12 à < 18 ans). L'*odds ratio* a été estimée à 9,1 (IC 95%: 1,9, 43,2). Des résultats cohérents ont été obtenus parmi les critères secondaires hiérarchisés : la réponse plaquettaire globale (71% des patients du groupe romiplostim *vs* 20% du groupe placebo) et le nombre de semaines avec une réponse plaquettaire (médiane de 12 semaines (0 à 24) dans le groupe romiplostim *vs* 1 semaine (0 à 22) dans le groupe placebo).

Le nombre moyen (ET) d'épisodes hémorragiques composites était de 1,9 (4,2) dans le groupe romiplostim et de 4,0 (6,9) dans le groupe placebo avec un nombre médian (Q1 ; Q3) d'événements hémorragiques respectivement de 0,0 (0 ; 2) et de 0,5 (0 ; 4,5).

Dans l'étude de phase II, 22 patients ont été randomisés selon un rapport de 3:1 : romiplostim ($n = 17$) ou placebo ($n = 5$). Parmi ces 22 patients, 17 patients présentaient un PTI diagnostiqué depuis plus de 12 mois : romiplostim ($n=14$), placebo (3). L'incidence de réponse plaquettaire observée sous romiplostim a été supérieure à celle observée sous placebo.

► Tolérance

Les principaux risques associés au romiplostim chez l'adulte sont les suivants : erreurs de médication (dosage/administration), complications thrombotiques/thromboemboliques, augmentation de la réticuline médullaire, fibrose de la moelle osseuse, risque de saignement chez les patients PTI ayant un nombre de plaquettes systématiquement faible et récurrence de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement de romiplostim.

Au cours des études randomisées (20060195 et 20080279) au moins un événement indésirable a été reporté chez 96,6% des patients sous romiplostim, et 100% des patients sous placebo.

Les événements graves ont été plus fréquents sous romiplostim (20,3%) que sous placebo (4,2%) ; aucun de ces événements n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, rhinite, toux, douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, diarrhée, éruption

cutanée, pyrexie, contusion (très fréquemment rapportés ($\geq 1/10$)) ; pharyngite, conjonctivite, otite, gastro-entérite, sinusite, purpura, urticaire et tuméfaction (fréquemment rapportés (1/100 à $<1/10$)).

► Discussion

La portée des résultats est limitée par l'absence de données d'efficacité versus les comparateurs actifs utilisés dans l'indication et les incertitudes concernant la tolérance du produit lors du maintien de ce traitement dont l'effet est essentiellement suspensif.

Une association entre la présence d'anticorps neutralisants interagissant avec la TPO endogène et des événements hémorragiques ne peut être exclue. Le risque de myélofibrose résultant de l'augmentation de la réticuline au niveau de la moelle osseuse reste à préciser. La réversibilité des conséquences cliniques de ces observations reste à évaluer.

Les résultats finaux de l'étude 20101221 incluse dans le PIP sont attendus et devraient fournir des données pédiatriques supplémentaires afin de mieux évaluer ces risques.

Compte tenu des données non comparatives d'efficacité et de tolérance déposées, l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie du romiplostim chez l'enfant reste à évaluer.

En conséquence, NPLATE apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

Etudes en cours :

- une étude prospective post-marketing de surveillance annuelle des patients adultes traités par romiplostim pour un PTI chronique (à partir des données des registres nationaux des autorités sanitaires au Danemark, Suède, Norvège) - 20070797.
- suivi de tolérance, en ouvert, des patients pédiatriques traités par romiplostim pour un PTI - 20101221.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁷

Le PTI nécessite une prise en charge spécialisée en collaboration avec le médecin traitant. Plusieurs médicaments de deuxième ligne peuvent être proposés chez l'enfant et chez l'adulte ; peu de ces traitements ont été évalués dans des études contrôlées randomisées.

En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit rester personnalisé et discuté au cas par cas.^{8,9,10}

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

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

Leur utilisation doit être prudente notamment chez les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risque thromboemboliques (facteurs de risque héréditaires ou acquis, âge avancé,

⁷ Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**. Référentiel de bonne pratique, mis en ligne le 9 juin 2017.

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

⁸ Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2019; 381(10):945-955.

⁹ Neunert CE, Cooper N. Evidence based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2018) 2018(1):568-75.

¹⁰ Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat 2018; 41(Suppl 5):1-30.

immobilisation prolongée, tumeur maligne, prise de contraceptifs et de traitements hormonaux de substitution, chirurgie, traumatisme, obésité, tabagisme).

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

Place de NPLATE dans la stratégie thérapeutique du PTI de l'enfant âgé de un an et plus

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

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

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

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

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

010.1 Service Médical Rendu

► Caractérisé par une thrombopénie associée généralement à un syndrome hémorragique, limité habituellement à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux, le purpura thrombopénique immunologique (PTI) de l'enfant est, dans la majorité des cas, une maladie de cause bénigne, post-infectieuse. Le passage à la chronicité (évolution de plus de 12 mois) est moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte et les rémissions spontanées restent possibles après plusieurs années d'évolution. Le risque hémorragique est particulier chez l'enfant du fait d'un état vasculaire juvénile contrastant avec une exposition potentiellement importante aux traumatismes. Dans de très rares cas de thrombopénie très sévère, des saignements viscéraux peuvent survenir. Le PTI peut affecter de façon importante la qualité de vie des enfants. Le pronostic est sévère dans les formes chroniques et multiréfractaires.

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

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

► Un traitement par NPLATE (romiplostim) pourra être envisagé dans le PTI chronique, réfractaire aux médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (rituximab, immunosuppresseurs). Cependant, une utilisation ponctuelle de NPLATE peut être envisagée dans la prise en charge d'une thrombopénie marquée réfractaire aux traitements de première ligne, à l'occasion d'un syndrome hémorragique sévère, dans le cadre de la préparation à une intervention chirurgicale ou dans l'attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire,
- de la faible prévalence du PTI chronique et réfractaire chez l'enfant âgé de un an et plus,
- du besoin médical non couvert dans les situations de PTI chronique multiréfractaire,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié : efficacité à court terme, incertitudes sur la tolérance à long terme du produit,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NPLATE 125 µg, pour solution injectable est important dans l'extension d'AMM pédiatrique.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de NPLATE (romiplostim) par rapport au placebo sur la réponse plaquettaire durable (> 6 semaines), critère de jugement principal, chez des enfants âgés de un an et plus ayant un PTI, diagnostiqué depuis au moins 6 mois, réfractaire aux traitements de première ligne,
 - du mécanisme d'action des agonistes du R-TPO,
 - de l'absence de démonstration d'une efficacité sur le nombre d'hémorragies et l'utilisation de traitements de secours,
 - du manque de données d'efficacité et de tolérance à long terme du produit dont l'effet est essentiellement suspensif
 - de l'absence de données comparatives versus les autres traitements du PTI utilisés en deuxième ligne,
 - de l'absence de démonstration d'efficacité chez les enfants réfractaires aux traitements médicamenteux de première ligne et en échec des traitements de deuxième ligne,
- la commission de la Transparence considère que NPLATE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique de l'enfant âgé de un an et plus, réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et en échec d'un des traitements de deuxième ligne (immunosuppresseur, rituximab).

010.3 Population cible

La population cible de NPLATE dans le cadre de son libellé d'indication AMM est représentée par les enfants âgés de un an et plus ayant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

L'incidence annuelle en France chez les patients de moins de 18 ans a été estimée à 2,83/100000 ce qui correspond à près de 400 enfants par an atteints de PTI nouvellement diagnostiqués en extrapolant à la population française au 1er janvier 2019.

Le PTI chronique, défini par une évolution au-delà de 12 mois, survient dans environ 20% des cas pédiatriques. Parmi eux, près de 45% nécessitent une deuxième ligne de traitement, moins de 15% plus de deux lignes, selon les données du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'enfant (CEREVANCE)¹¹. Une vingtaine d'enfants ayant un diagnostic de PTI avec une thrombopénie marquée et un retentissement clinique sévère réfractaire aux traitements de première ligne, seraient susceptibles de bénéficier d'une utilisation ponctuelle du produit (syndrome hémorragique sévère, préparation à une intervention chirurgicale, attente de l'effet d'un traitement de deuxième ligne déjà instauré (avis d'experts).

Conclusion

Selon les données du Centre de Référence des Cytopénies Auto-Immunes de l'enfant (CEREVANCE), l'estimation de la population cible l'enfant âgé de un an et plus dans le PTI chronique réfractaire aux autres traitements (corticoïdes, immunoglobulines) pourrait être estimée au maximum à 30 enfants par an.

¹¹ La cohorte observationnelle OBS'CEREVANCE est un suivi longue durée prospectif national, débuté en 2003, des patients âgés de moins de 18 ans, ayant un PTI chronique, une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) ou un syndrome d'Evans (toute bi ou tri cytopénie auto-immune simultanée ou dissociée).

► Conditionnements

Le conditionnement de cette spécialité (poudre pour solution injectable) dosée à 125 µg administrée de manière hebdomadaire par voie sous-cutanée ne dispose pas de kit de reconstitution (seringue préremplie, adaptateur de flacon, aiguille, compresses alcoolisées) comme les spécialités dosées à 250 µg et 500 µg (poudre et solvant pour solution injectable). Conformément au PGR de NPLATE, l'utilisation en auto-administration chez l'adulte (non-autorisée chez l'enfant) nécessite un kit de reconstitution, compte tenu de la difficulté technique de ce geste (0,44 ml d'eau à ajouter pour la reconstitution du flacon 125 µg) et des erreurs de dosage qui pourraient en découler.

La Commission regrette que le conditionnement de la spécialité NPLATE dosée à 125 µg ne soit pas adapté à l'administration pédiatrique du produit en ville, administration qui serait réalisée par un soignant.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souhaite que la spécialité NPLATE 125 µg (poudre pour solution injectable) dispose d'un kit de reconstitution (seringue préremplie, adaptateur de flacon, aiguille, compresses alcoolisées) adapté à l'administration pédiatrique du produit en ville.

La Commission recommande que les données des patients pédiatriques en situation réelle soient colligées à l'échelle nationale par le Centre de Référence Maladies Rares CEREVANCE (Centre de Référence des Syndromes d'Evans, Anémie et Cytopénies auto-immunes de l'Enfant).

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 20 novembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 5 février 2020 |
| Parties prenantes | Oui |
| Expertise externe | Non |
| Présentations concernées | <u>NPLATE 125 MICROGRAMMES, poudre pour solution injectable</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 301 308 7 2) <u>NPLATE 125 MICROGRAMMES, poudre pour solution injectable</u> Boîte de 4 flacons (CIP : 34009 301 308 8 9) |
| Demandeur | Laboratoire AMGEN |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 04/02/2009 (NPLATE 250 µg et 500 µg), 30/01/2018 (NPLATE 125 µg) Rectificatif du 22/01/2016 : Extension d'indication dans le purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte non splénectomisé Rectificatif du 30/01/2018 : Extension d'indication chez les enfants âgés de un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin |
| Classification ATC | B Sang et agents hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres antihémorragiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX04 Romiplostim |