

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**22 février 2017**

*Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 14 décembre 2016 a fait l'objet d'une audition commune avec le laboratoire NOVARTIS PHARMA le 22 février 2017.*

***romiplostim*****NPLATE 250 MICROGRAMME, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 adaptateur de flacon + 1 aiguille + 1 seringue + 4 compresses alcoolisées (CIP : 34009 359 855 8 3)

Boîte de 4 flacons + 2 seringues + 1 adaptateur de flacon + 1 aiguille + 4 compresses alcoolisées (CIP : 34009 359 856 4 4)

**NPLATE 500 MICROGRAMME, poudre et solvant pour solution injectable**

Boîte de 1 flacon + 1 seringue préremplie + 1 adaptateur de flacon + 1 aiguille + 1 seringue + 4 compresses alcoolisées (CIP : 34009 359 964 1 1)

Boîte de 4 flacons + 2 seringues + 1 adaptateur de flacon + 1 aiguille + 4 compresses alcoolisées (CIP : 34009 359 983 6 1)

Laboratoire AMGEN S.A.S.

Code ATC (2013)	B02BX04 (antihémorragiques)
Motif de l'examen:	<b>Extension d'indication dans le purpura thrombopénique auto-immun de l'adulte non splénectomisé</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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). »  <i>Ce libellé élargit l'indication à l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.</i>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ISP</b>	<b>NPLATE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'adulte non splénectomisé.</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'efficacité démontrée uniquement versus placebo sur la réponse plaquettaire et à court terme, sans impact démontré sur l'incidence des saignements majeurs,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de NPLATE,</li> <li>- 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),</li> <li>- mais considérant le besoin identifié en pratique clinique,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère que NPLATE (romiplostim), au même titre que REVOLADE (eltrombopag), apporte une amélioration mineure du service médical rendu (<b>ASMR IV</b>) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>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 dapsonne 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 (qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après). Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté.</p> <p>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>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 04/02/2009 ; Rectificatifs : 26/11/10, 24/08/11, 23/10/2012, 20/12/2013 et 22/01/2016 (pour ce dernier rectificatif : extension aux adultes non splénectomisés)
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  Du fait du profil de tolérance du produit, un Plan de Gestion de Risques (PGR) européen a été mis en place et comprend, en complément de la pharmacovigilance classique, des registres de patients ainsi que d'autres études de sécurité mises en place aux USA et dans les pays du nord de l'Europe ainsi que des mesures de minimisation du risque qui ont été déclinées au plan national (mise à disposition de deux documents d'éducation et d'information adressés aux médecins spécialistes en hématologie ou en médecine interne et aux pharmaciens hospitaliers).  Pour compléter ce Plan de Gestion de Risques européen, l'Afssaps (en 2009) avait demandé au laboratoire de mettre en place une étude de prescription du médicament dans les conditions réelles d'utilisation afin de surveiller son utilisation hors-AMM en France.
Classification ATC	2013 B Sang et agents hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02B Vitamine K et autres antihémorragiques B02BX Autres hémostatiques systémiques B02BX04 Romiplostim

## 02 CONTEXTE

Depuis février 2009, NPLATE (romiplostim), administré une fois par semaine en injection sous-cutanée, dispose d'une AMM dans le traitement purpura thrombopénique auto-immun chronique chez l'adulte splénectomisé réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) et peut être envisagé comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.

Lors de l'obtention de cette AMM, l'efficacité versus placebo avait été démontrée dans des études réalisées chez des patients splénectomisés et chez des patients non splénectomisés. Toutefois, malgré la disponibilité de données chez les adultes non splénectomisés, l'indication validée par l'AMM avait été limitée à ceux ayant des contre-indications à la chirurgie compte tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme et de la place de la splénectomie, considérée comme étant le traitement curatif de référence chez les patients ayant un PTI chronique, en échec aux corticoïdes et immunoglobulines.

En janvier 2016, cette restriction a été supprimée du libellé de l'indication ce qui élargit l'indication aux adultes non splénectomisés, sans contre-indication à la chirurgie. Le présent avis porte sur cette extension d'indication, c'est-à-dire le traitement du purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

### Ancien libellé

« 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. »

### Nouveau libellé

« **NPLATE est indiqué chez l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).** »

## 04 POSOLOGIE

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

### *Dose initiale*

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

### *Calcul de la dose*

Posologie initiale ou posologie hebdomadaire suivante :	Poids* en kg x dose en µg/kg = dose individuelle en µg
Volume à administrer :	$\frac{1ml}{\text{dose en } \mu\text{g} \times 500\mu\text{g}} = \text{volume à injecter en ml}$
Exemple :	Un patient de 75 kg à la dose initiale de 1 µg/kg de romiplostim La dose individuelle = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Le volume correspondant de solution de Nplate à injecter = $\frac{1ml}{75 \mu\text{g} \times 500\mu\text{g}} = 0,15 \text{ ml}$
*Le poids corporel réel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la dose de romiplostim. Les ajustements de dose sont basés uniquement sur l'évolution des taux de plaquettes et sont effectués par palier de 1 µg/kg (voir tableau ci-après).	

### *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 µg/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). Ensuite le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement. La dose maximale hebdomadaire de 10 µg/kg ne doit pas être dépassée.

L'ajustement de dose se fait de la façon suivante :

Taux de plaquettes (x 10 <sup>9</sup> /l)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 µg/kg.
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire.  Quand le taux de plaquettes redevient < 150 x 10 <sup>9</sup> /l, reprendre le traitement à la dernière dose en la diminuant de 1 µg/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 10<sup>9</sup>/l après une réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ces cas, si la situation clinique est appropriée et suivant l'avis médical, des taux limites de plaquettes supérieurs peuvent être considérés pour réduire la dose (200 x 10<sup>9</sup>/l) et pour interrompre le traitement (400 x 10<sup>9</sup>/l).

Une perte de réponse ou l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le romiplostim aux posologies recommandées doit en faire rechercher rapidement l'origine (voir rubrique 4.4 du RCP, 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 µg/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. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Aucune différence de tolérance ou d'efficacité n'a été observée entre les patients < 65 ans et les patients ≥ 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 de 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 de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### *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.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé dans ces populations. Nplate doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

#### Mode d'administration

Administration sous-cutanée.

Après reconstitution de la poudre, Nplate solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Des précautions sont nécessaires lors de la préparation de

Nplate pour calculer la dose et le volume exact d'eau pour préparations injectables nécessaire à la reconstitution. Une attention particulière doit être portée pour s'assurer que le volume approprié de Nplate est prélevé dans le flacon en vue de l'administration par voie sous-cutanée – une seringue avec des graduations de 0,01 ml doit être utilisée. »

## 05 BESOIN MEDICAL<sup>1,2</sup>

---

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique (PTI) », est une maladie auto-immune rare caractérisée par 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 défini par la présence d'une thrombopénie et se manifeste le plus souvent par un syndrome hémorragique cutané (purpura, ecchymoses) et/ou muqueux (épistaxis, gingivorragies, bulles endobuccales, ménorragies) qui ne survient habituellement que lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 30 G/L. Dans de rares cas et lorsque le nombre de plaquettes est très bas (<10 G/L), des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébro-méningée) peuvent survenir.

Le PTI peut survenir à tout âge mais il existe 2 pics d'incidence chez l'enfant et chez l'adulte jeune. Selon des données françaises issues du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM)<sup>3</sup>, entre 2009 et 2012, l'incidence a été de 2,94/100 000 personnes-années chez les adultes (avec un pic chez les plus de 60 ans) et de 2,83/100 000 chez les moins de 18 ans (avec un pic chez les enfants de 1 à 5 ans).

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

- le PTI nouvellement diagnostiqué (depuis moins de 3 mois) ;
- le PTI persistant qui couvre une période comprise entre 3 et 12 mois après le diagnostic et pendant laquelle une rémission spontanée peut survenir, mais où il est impossible de se prononcer sur l'évolution à long terme de la maladie ;
- le PTI chronique ayant plus de 12 mois d'évolution. Chez l'adulte, l'évolution vers un PTI chronique est observée dans 70% des cas et la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible. A l'inverse, chez l'enfant, le PTI est plus souvent aigu avec une résolution spontanée dans les 6 mois ou même en phase chronique. Cependant, dans environ 30% des cas la forme devient chronique.

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

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

En phase aiguë (depuis moins de 3 mois), la première ligne de traitement repose sur l'administration de corticoïdes et/ou d'immunoglobulines intraveineuses dont les indications respectives sont conditionnées par l'intensité du syndrome hémorragique et la notion d'une réponse préalable à l'un ou l'autre de ces deux traitements. Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans des cas exceptionnels avec mise en jeu du pronostic vital.

Dans les formes persistantes (entre 3 et 12 mois après le diagnostic), il n'existe pas de consensus sur la meilleure option de traitement. Les options disponibles incluent les immunosuppresseurs, la dapsonne (DISULONE) ou le danazol (DANATROL) (hors AMM). Dans le cadre d'un PHRC, une étude de phase III ouverte est en cours afin de comparer l'efficacité et la tolérance de la dapsonne

---

<sup>1</sup> Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins, HAS, octobre 2009

<sup>2</sup> Purpura thrombopénique immunologique, Orphanet

<sup>3</sup> Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia : a nationwide population-based study in France Blood, 124 (22) : 3308-15

versus un traitement standard, tous deux en ajout aux corticoïdes, en deuxième ligne chez des adultes nouvellement diagnostiqués ou ayant un PTI persistant sans réponse durable avec les corticoïdes.

Le rituximab disposait par ailleurs d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008. Dans le prolongement, une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est en cours de validation par l'ANSM dans le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) avec une posologie de 1g par voie intraveineuse à J1 et J15 (ou de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22). Selon des données préliminaires, le rituximab permettrait d'obtenir des rémissions prolongées voire des « guérisons » chez 20 à 30% des patients<sup>4</sup>. Le rituximab est une option thérapeutique dans le PTI persistant ou chronique chez les patients réfractaires aux corticoïdes et aux immunoglobulines.

Lorsque le PTI a une évolution chronique (au-delà de un an), l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à 50 G/L. Un nombre de plaquettes plus bas peut parfois être toléré, en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune en l'absence de signes hémorragiques. Chez l'adulte, la prise en charge à visée curative repose sur la splénectomie (environ 60% de réponse à long terme) malgré les risques opératoires et les complications infectieuses et thrombotiques. Les contre-indications à la splénectomie sont rares (environ 20% des cas), pouvant être liées notamment à l'existence de comorbidités sévères ou un âge avancé.

En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie et besoin d'une thérapeutique efficace afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L), les choix thérapeutiques (dont le rituximab) sont limités. Jusqu'à ce que l'indication de l'AMM soit élargie en janvier 2016, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituaient 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 adultes non splénectomisés en cas de contre-indication à la chirurgie.

Dans les formes chroniques, réfractaires de purpura thrombopénique auto-immun, chez l'adulte non splénectomisé et sans contre-indication à la chirurgie, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

► REVOLADE (eltrombopag), un autre agoniste de la thrombopoïétine, a également obtenu une extension d'indication chez l'adulte non splénectomisé sans restriction au traitement de seconde intention (en cas de contre-indication à la chirurgie), le 28/01/2016. Cette extension a été évaluée.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
REVOLADE (eltrombopag) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	22/02/17	important	ASMR IV (mineure)	en cours

\*classe pharmaco-thérapeutique

<sup>4</sup> Patel V, Mahévas M, Lee S et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia Blood 2012, 119(25) : 5989-95

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge à visée curative demeure la splénectomie, en particulier chez les adultes les plus jeunes en cas de PTI chronique et réfractaire.

### ► Conclusion

**Dans la prise en charge du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines), les comparateurs cliniquement pertinents de NPLATE (romiplostim) sont :**

- REVOLADE (eltrombopag) ;
- la splénectomie en particulier chez les adultes les plus jeunes.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune information n'est disponible concernant la prise en charge dans le périmètre spécifique de cette extension d'indication.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	<b>10/06/2009 (inscription)</b>
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	<u>important</u>
<b>ISP</b>	En conséquence, il est attendu un intérêt en santé publique pour la spécialité NPLATE dans cette indication. Cet intérêt est au mieux <u>faible</u> .
<b>ASMR</b>	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.
<b>Population cible</b>	Au total, on peut estimer la population cible de NPLATE à environ 670 patients non-splénectomisés et à environ 1 150 patients splénectomisés, soit 1 820 patients.
<b>Recommandations de la Commission</b>	La Commission souhaite réévaluer NPLATE dans 18 mois au vu des données cliniques actualisées.  4.5.1. Conditionnements Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription, toutefois, la Commission attire l'attention sur le fait que des erreurs de dosage peuvent se produire du fait de la reconstitution de NPLATE dans un petit volume (1 ml) et du prélèvement de très faibles volumes de la solution reconstituée en début de traitement et pour les patients de poids les plus faibles. Dans le premier PSUR intégrant l'ensemble des données internationales et couvrant la période du 31 juillet 2008 au 31 janvier 2009, 5 cas d'erreur ayant conduit à un surdosage, dont 4 ont concerné des patients français en ATU, ont été rapportés. Parmi les cas français, 3 étaient dus à une mauvaise lecture ou compréhension de la notice et 1 à une mauvaise dilution. Ces cas n'ont pas conduit à l'identification d'un effet indésirable lié à ces surdosages.  En conséquence, la Commission souhaite examiner les données de pharmacovigilance, notamment celles relatives aux erreurs de dosages (reconstitution ou prélèvement), lors du réexamen de NPLATE prévu dans 18 mois.

<b>Date de l'avis</b>	<b>04/02/2015 (Réévaluation)</b>
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	La Commission considère que le service médical rendu par NPLATE <u>reste important</u> dans les indications de l'AMM.
<b>ISP</b>	En conséquence, malgré le peu de nouvelles données disponibles à l'exception de celles relatives à la tolérance de NPLATE, il peut être considéré que l'impact faible sur la santé publique pour NPLATE est confirmé.
<b>ASMR</b>	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 ( <u>ASMR II</u> ) 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.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication aux patients non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie, est fondée sur une analyse descriptive des données groupées et actualisées d'efficacité (9 études de phase II ou III ou IV) et de tolérance (13 études de phase I/II à IV). Cette analyse groupée des données d'efficacité porte sur 376 adultes splénectomisés et 648 non splénectomisés. La durée médiane de traitement a été de 63 semaines dans les études réalisées chez 391 adultes splénectomisés et de 66 semaines chez 655 adultes non splénectomisés. Les données sur la réponse plaquettaire ( $\geq 50$  G/L sans traitement de recours dans les 4 semaines précédentes) ont été évaluées pendant 6 mois de traitement. Les données sont limitées avec un recul supplémentaire. Par exemple, après 3 ans de traitement, elles ne sont disponibles, au total, que pour 38% des patients (392/1024) et à 5 ans pour 6% (63/1024).

L'analyse groupée ne sera pas détaillée dans le présent avis dans la mesure où :

- les principales études (105, 212, 213 et 20080009) ont déjà été évaluées par la Commission
- les études non évaluées par la commission sont de moindre niveau de preuve et/ou réalisées au Japon :
  - de phase II (20050162, n=12), de phase III versus placebo (20060216, n=34) ou d'extension en ouvert (20060113) réalisées au Japon ;
  - de phase I/II (20000137A, n=24 ; 20010218, n=16)
  - de phase II (20080435, n=75 ayant un PTI récemment diagnostiqué soit < 6 mois ; 20000137B, n=21).

En complément, le laboratoire a fourni une étude (20060131) ouverte de phase IIIb randomisée versus un traitement standard, chez des adultes non splénectomisés qui est décrite dans ce document. Cette étude avait déjà été fournie dans le cadre de la réévaluation de NPLATE en 2015 mais n'avait pas été prise en compte dans la mesure l'indication initialement validée par l'AMM (avant l'extension) concernait les patients non splénectomisée uniquement en cas de contre-indication à la chirurgie.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des données cliniques

Les données d'efficacité issues de 2 études randomisées en double aveugle réalisées chez des adultes atteints de PTI chronique, l'une chez des patients réfractaires à la splénectomie (étude 105, n=63), l'autre chez des patients ne pouvant bénéficier d'une splénectomie (étude 212, n=62),

ont démontré l'efficacité de NPLATE (administré en injection S.C. pendant 6 mois) versus placebo en termes de réponse plaquettaire durable ( $\geq 50$  G/L à au moins 6 contrôles hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines de l'étude, en l'absence de traitement d'urgence) : 38% de répondeurs versus 0% ( $p < 0,0013$ ) chez les patients réfractaires à la splénectomie ; 61% versus 5% ( $p < 0,001$ ) chez ceux ne pouvant bénéficier d'une splénectomie. Les données n'avaient pas permis de conclure à l'efficacité de NPLATE sur l'incidence des saignements. L'interruption du traitement conduit probablement à la réapparition d'une thrombopénie.

Les résultats issus de comparaisons indirectes à partir des données d'efficacité en termes de réponse plaquettaire ne permettent pas d'affirmer la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE.

### 9.1.2 Actualisation des données d'efficacité chez l'adulte non splénectomisé

Etude 20060131 de phase IIIb, ouverte, randomisée versus traitement de standard réalisée sur une durée de 52 semaines chez 234 adultes non splénectomisés<sup>5</sup> ayant un PTI chronique ou non.

Critères d'inclusion :

- adulte ayant un PTI (une biopsie de moelle devait être disponible pour les adultes de plus 60 ans afin de confirmer le diagnostic),
- non splénectomisé,
- préalablement traité par au moins un traitement du PTI (autre que les agonistes de la thrombopoïétine),
- avec un taux de plaquettes  $< 50$  G/L, ou  $< 50$  G/L durant ou après une diminution ou une interruption du traitement concomitant du PTI.

Traitements et schéma de l'étude :

La randomisation réalisée avec un ratio 2 : 1 a été stratifiée selon la région géographique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants :

- romiplostim (n=157) administré à la posologie de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en injection sous-cutanée 1 fois par semaine (jusqu'à 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) avec pour objectif de maintenir le taux de plaquettes entre 50 et 200 G/L. On notera que cette posologie initiale n'est pas conforme à celle validée par l'AMM (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). En cas de taux de plaquettes  $\leq 20$  G/L pendant 4 semaines consécutives avec une posologie de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , le traitement par romiplostim devait être arrêté.
- traitement standard (n=77) selon les pratiques locales ou les recommandations thérapeutiques.

Les traitements anti-PTI concomitants étaient autorisés notamment les traitements de secours tels que les immunoglobulines.

Si le traitement dans chacun des groupes était considéré comme inefficace ou associé à des événements indésirables, les investigateurs pouvaient recourir à la splénectomie.

Co-critères de jugement principaux :

- proportion d'échec de traitement<sup>6</sup> défini par un taux de plaquettes  $\leq 20$  G/L pendant 4 semaines consécutives avec une posologie de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , un saignement majeur ou la nécessité de recourir à un autre traitement (incluant la splénectomie) en raison d'un événement indésirable ou des symptômes liés aux saignements ;
- proportion de recours à la splénectomie<sup>6</sup>.

Autres critères de jugement :

- taux de plaquettes ( $> 50$  G/L à chaque visite),
- qualité de vie selon le questionnaire ITP-PAQ<sup>7</sup>.

<sup>5</sup> Kuter DJ, Rummel M, Boccia R et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *NEJM* 2010;363(20):1889-99

<sup>6</sup> Les sujets qui sont sortis de l'étude pendant la période de traitement avant de déclarer un échec au traitement ou une splénectomie ont été considérés comme ayant eu un échec au traitement et une splénectomie, dans l'analyse principale.

<sup>7</sup> Immune Thrombocytopenic Purpura - patient assessment questionnaire, comportant 10 échelles et 44 items, développé par le laboratoire AMGEN

### Taille de l'échantillon :

Un échantillon d'environ 210 adultes a été estimé pour permettre de détecter une différence entre les 2 groupes sur la proportion d'échec de traitement avec une puissance de 99% et sur la proportion de splénectomie avec une puissance de 90%, avec un test du  $\chi^2$  à 0,025.

### Résultats :

Entre décembre 2006 et septembre 2007, 234 patients adultes non splénectomisés ont été inclus (dont 7 en France) : 157 dans le groupe romiplostim et 77 dans le groupe traitement standard. L'âge médian des patients était de 57 ans (dont 36% > 65 ans et 18% > 75 ans). Le taux médian de plaquettes était de 29 G/L. A l'inclusion, le délai médian depuis le diagnostic a été de 2,1 ans. On soulignera que plus d'un tiers des patients (85/234) n'avait pas un PTI chronique (durée médiane de traitement de 3 mois). Environ un tiers des patients (38%) avaient été traités par 3 lignes ou plus. Les traitements antérieurs les plus fréquents ont été les corticoïdes (97%) suivis par les immunoglobulines (59%) et le rituximab (24%). Parmi les autres traitements, le danazol est cité chez 8% des patients (19/234). A l'inclusion, 11% des patients étaient sous traitement du PTI dont 8% par les corticoïdes.

### Résultats des co-critères principaux :

Au cours des 52 semaines de l'étude réalisée en ouvert, le pourcentage d'échec de traitement<sup>6</sup> a été de 11% (18/157) dans le groupe romiplostim versus 30% (23/77) dans le groupe traitement standard,  $p < 0,001$ .

L'incidence de la splénectomie<sup>6</sup> a été de 9% (14/157) dans le groupe romiplostim versus 36% (28/77) dans le groupe traitement standard,  $p < 0,001$ .

En raison de la durée de l'étude, il était anticipé des sorties d'étude (comme explicité dans la publication). Le protocole de l'étude prévoyait pour l'analyse principale des co-critères de jugement, qu'en cas de sortie d'étude, le patient soit considéré comme ayant eu un échec au traitement et une splénectomie. Or, cette imputation pour le remplacement des données manquantes n'est pas conservatrice pour l'évaluation de romiplostim dans une étude en ouvert (hypothèse du biais moyen et non pas du biais maximum). Les analyses de sensibilité, réalisées sans imputation des données manquantes, indiquent que :

- 4% (6/157) des patients du groupe romiplostim ont eu un échec au traitement [défini par un taux de plaquettes  $\leq 20$  G/L pendant 4 semaines consécutives avec une posologie de 10  $\mu\text{g/kg}$ , un saignement majeur ou la nécessité de recourir à un autre traitement (incluant la splénectomie) en raison d'un événement indésirable ou des symptômes liés aux saignements] versus 13% (10/77) dans le groupe traitement standard ;
- 1% (2/157) des patients du groupe romiplostim ont réellement eu une splénectomie versus 19% (15/77) dans le groupe traitement standard.

Il est à souligner que les pourcentages de sorties d'étude ont été déséquilibrés entre les 2 groupes (romiplostim : 12/157 soit 8% et traitement standard : 13/77 soit 17%). Durant les 52 semaines, 12 patients (8%) du groupe romiplostim ont arrêté le traitement et 15 (19%) dans le groupe traitement standard, notamment en raison de perdus de vue (0,6% vs 1,3%) et du retrait du consentement (3,2% vs 5,2%).

Les causes d'échec au traitement ainsi que les traitements concomitants sont décrits dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : résultats de l'étude 20060131**

	<b>Romiplostim</b> N=157	<b>Traitement standard</b> N=77
<b>Causes d'échec au traitement</b>		
- saignement majeur	6 (4%)	11 (14%)
- manque d'efficacité	3 (2%)	6 (8%)
- effet indésirable sévère ou saignement	2 (1%)	4 (5%)
	1 (1%)	1 (1%)
<b>Traitements concomitants pendant les 52 semaines</b>		
Corticoïdes	67/154 (44%)	59/75 (79%)
	57 (37%)	47 (63%)

Immunoglobulines	11 (7%)	25 (33%)
Rituximab	1 (1%)	15 (75%)
Transfusions de plaquettes	10 (6%)	12 (16%)
Autres	10 (6%)	14 (19%)

#### Autres résultats :

Entre les semaines 2 et 52, le pourcentage de patients ayant un taux de plaquettes > 50 G/L a été compris entre 71% (108/152) et 92% (127/138) dans le groupe romiplostim et entre 26% (26/62) et 51% (26/51) dans le groupe traitement standard. Il convient de souligner que les taux médian de plaquettes observés en fin d'étude ont été d'environ 150 G/L dans le groupe romiplostim et de 50 G/L dans le groupe traitement standard.

Parmi les 10 échelles du questionnaire ITP-PAQ, les résultats de 2 échelles n'ont pas pu être analysés (en raison d'un modèle non applicable). A l'exception de l'échelle évaluant la fatigue, une différence statistique a été suggérée entre les 2 groupes (avec des différences comprises entre 2 à 8 points sur des échelles allant de 0 à 100) mais cette différence n'est pas cliniquement pertinente. Dans cette étude réalisée en ouvert, ces données ne sont pas de nature à démontrer une amélioration de la qualité de vie de romiplostim par rapport au traitement standard.

Au total, de nombreuses limites rendent l'interprétation des résultats de cette étude délicate, notamment :

- les critères d'inclusion (PTI sans précision de la durée d'évolution ; taux de plaquettes < 50 G/L, ou < 50 G/L durant ou après une diminution ou une interruption du traitement concomitant du PTI) ne correspondent pas à la définition d'un PTI chronique et réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements et besoin d'une thérapeutique efficace afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L) ;
- étude ancienne, réalisée entre 2006 et 2007, avec depuis, des stratégies thérapeutiques qui ont été modifiées notamment avec l'utilisation du rituximab. Seul un quart des patients avaient préalablement été traités par rituximab dans cette étude ce qui soulève la question de la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique ;
- la gestion des données manquantes n'était pas conservatrice. Les résultats issus des analyses principales et de sensibilité ne sont pas robustes.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Rappel des données de tolérance

#### ▮ Rappel de la conclusion du précédent avis (04/02/2015)

« Les données actualisées de tolérance apportent des informations à plus long terme mais elles ne permettent pas de tirer de conclusion définitive, en particulier concernant le risque de progression vers la fibrose de la moelle osseuse, au-delà de 3 ans de traitement. Dans le cadre du PGR, les risques identifiés et potentiels continuent à être évalués et des études complémentaires sont attendues. »

#### ▮ Résumé du profil de tolérance selon le RCP :

« Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI et ayant reçu du romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par romiplostim était de 91,5% (248/271). La durée moyenne d'exposition à romiplostim de cette population de patients était de 50 semaines.

Les effets indésirables les plus graves pouvant survenir pendant le traitement par Nplate comprennent :

une réapparition de la thrombopénie et des saignements après l'arrêt du traitement, une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse, des complications thrombotiques/thromboemboliques, des erreurs médicamenteuses et une progression du SMD existant en LAM. Les effets indésirables les plus fréquemment observés comprennent des

réactions d'hypersensibilité (y compris des cas d'éruption cutanée, d'urticaire et d'angio-oedème) et des céphalées. »

#### ▀ Description d'effets indésirables particuliers et considérés comme reliés au traitement par romiplostim selon le RCP :

##### - « *Thrombocytose*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 3 cas de thrombocytose ont été rapportés, n=271. Aucune conséquence clinique associée à cette élévation du taux de plaquettes n'a été rapportée chez ces 3 patients.

##### - *Thrombopénie après arrêt du traitement*

Après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI par romiplostim dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, 4 cas de thrombopénie après arrêt du traitement ont été rapportés, n = 271 (voir rubrique 4.4). 11

##### - *Progression des Syndromes Myélodysplasiques existants (SMD)*

Au cours d'un essai clinique randomisé, contrôlé *versus* placebo, chez des sujets présentant un SMD, le traitement par romiplostim a été prématurément arrêté en raison d'une augmentation du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'augmentations transitoires du nombre de cellules blastiques chez les patients traités par romiplostim par rapport au placebo. Parmi les cas de progression de SMD en LAM qui ont été observés, les patients dont le SMD était initialement classé RAEB-1 étaient plus sujets à une progression en LAM (voir rubrique 4.4 du RCP). La survie globale était similaire à celle observée pour le placebo.

##### - *Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse*

Dans les essais cliniques, le romiplostim a été interrompu chez 4 patients sur 271 en raison de dépôts de réticuline dans la moelle osseuse. La réticuline a été observée sur biopsie de moelle osseuse chez six autres patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

##### - *Immunogénicité*

La production d'anticorps anti-romiplostim a été étudiée au cours des essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de PTI.

Bien que 5,8% et 3,9% des patients ont présenté des tests positifs au développement d'anticorps se liant respectivement au romiplostim et à la TPO, seuls 2 patients (0,4%) étaient positifs aux anticorps neutralisant l'activité du romiplostim; ces anticorps n'ont pas provoqué de réaction croisée avec la TPO endogène. Les deux patients se sont révélés négatifs aux anticorps neutralisant le romiplostim 4 mois après la fin du traitement. L'incidence des anticorps préexistants dirigés contre le romiplostim et la TPO était respectivement de 8,0% et 5,4%.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité. »

#### ▀ Plan de gestion de risques

La dernière version du PGR prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels.

#### **Risques identifiés importants**

- Réapparition de la thrombopénie après l'interruption du traitement par romiplostim
- Augmentation de la réticuline de la moelle osseuse
- Thrombocytose
- Risque de saignement chez les patients atteints de PTI présentant de faibles taux de plaquettes de manière constante.
- Risque de saignement en cas de faibles taux de plaquettes chez les patients présentant une numération plaquettaire variable.
- Erreurs médicamenteuses (posologie/administration)
- Réactions d'hypersensibilité

#### **Risques potentiels importants**

- Progression d'un syndrome myélodysplasique existant
- Complications thrombotiques/thromboemboliques
- Réaction croisée des anticorps anti-romiplostim avec la TPO endogène
- Myélofibrose

- Leucocytose et anémie concomitantes
- Insuffisance rénale

## 9.2.2 Actualisation des données de tolérance

### ▀ Etude 20060131

Durant les 52 semaines, 12 patients (8%) du groupe romiplostim ont arrêté le traitement et 15 (19%) dans le groupe traitement standard, principalement en raison du retrait du consentement : 5 (3%) le groupe romiplostim et 4 (5%) dans le groupe traitement standard. Plus de 90% des patients ont eu au moins un événement indésirable.

Le pourcentage d'événements indésirables graves a été de 23% (35/154) dans le groupe romiplostim (dont 5% considérés comme reliés au traitement) et de 37% (28/75) dans le groupe traitement standard (dont 8% liés au traitement).

La fréquence des saignements, y compris ceux sévères, a été similaire entre les 2 groupes. L'incidence des événements hémorragiques de grade  $\geq 3$  a été de 0,11 événements pour 100 patients-semaines dans le groupe romiplostim et de 0,33 dans le groupe traitement standard.

L'incidence des transfusions plaquettaires a été de 8% dans le groupe romiplostim et de 17% dans le groupe traitement standard.

## 09.3 Données d'utilisation

### 9.3.1 Rappel des données (avis du 04/02/2015)

Les données issues de l'étude rétrospective (FOCUS) réalisée dans le cadre du PGR, à la demande de l'ANSM avaient montré une utilisation fréquente en dehors de l'indication définie par l'AMM initiale de 2009, entre 20 et 26% des cas selon les données.

Dans cette étude, les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans et étaient majoritairement des femmes (59,5%). Parmi les 108 patients ayant un PTI, 44 étaient splénectomisés (41%). Parmi les 64 patients non splénectomisés, 47 patients (74%) avaient des « contre-indications » à la splénectomie : refus du patient (n=25 ; 53%), maladie cardio-vasculaire (n=8 ; 17%) et âge (n=7 ; 15%).

En prenant également en compte les modalités de prescription, l'utilisation en dehors du cadre de l'AMM (critères de l'indication AMM et/ou modalités de prescription) s'est élevée à 42% des patients traités. Les 2 motifs les plus fréquents ont été une utilisation chez des patients non splénectomisés sans contre-indication chirurgicale et un non-respect de la dose initiale.

### 9.3.2 Nouvelles données

Observatoire international 20070225 ayant pour objectifs de décrire la population traitée et l'utilisation de NPLATE dans les pratiques cliniques courantes, en France et dans 6 autres pays européens (Autriche, Belgique, République Tchèque, Grèce, Portugal, Suède).

Entre 2009 et 2012, 340 patients ont été inclus (113 en France) dont 299 (88%) ont été suivis jusqu'à la fin de la période de suivi de 2 ans. Environ la moitié des patients (54%) était des femmes, l'âge médian était de 58,3 ans. Le délai médian entre le diagnostic de PTI et la splénectomie de 1,7 ans et celui entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement par romiplostim était de 3,3 ans. Les patients non splénectomisés représentaient 66% (224/340) des patients inclus dans l'observatoire. En moyenne, ils étaient plus âgés que les patients splénectomisés au moment du diagnostic (57 versus 42 ans chez 116 patients splénectomisés) et à l'instauration du traitement par romiplostim (60 versus 55 ans).

Les 113 patients français étaient âgés en médiane de 65 ans et 70% (79/113) étaient non splénectomisés. Le délai médian entre le diagnostic de PTI et la splénectomie de 2,1 ans et celui entre le diagnostic de PTI et l'instauration du romiplostim de 1,9 ans.

## 09.4 Résumé & discussion

L'élargissement de l'indication de l'AMM aux adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie est fondé sur une analyse descriptive des données groupées et actualisées d'efficacité pour la plupart déjà évaluées par la Commission. Les principaux résultats sont issus de deux études de phase III randomisées en double-aveugle, pendant 6 mois qui avaient démontré la supériorité de NPLATE par rapport au placebo en termes de réponse plaquettaire durable (plaquettes  $\geq$  50 G/L à au moins 6 contrôles hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines de l'étude, en l'absence de traitement d'urgence) chez des patients réfractaires à la splénectomie [38% (16/42) de répondeurs versus 0% (0/21),  $p < 0,0013$ ] ainsi que chez ceux non splénectomisés [61% (25/41) versus 5% (1/21),  $p < 0,001$ ].

Dans cette extension d'indication, l'apport thérapeutique de NPLATE est difficilement quantifiable dans la prise en charge qui comporte la splénectomie, en particulier chez les adultes jeunes, compte tenu :

- de l'efficacité suspensive de NPLATE, démontrée sur la réponse plaquettaire qu'à court terme versus placebo,
- de l'absence de données étayées pour conclure sur la réduction des saignements majeurs,
- de l'absence de données comparative versus la splénectomie,
- de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à l'utilisation de NPLATE (cf réserves émises sur l'étude 131 dans le paragraphe 9.1.2),
- des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme (notamment le risque de myélofibrose et d'hémopathies malignes s'agissant d'un traitement au long cours) et en dépit de l'actualisation des données de tolérance.

En conséquence, il est attendu un impact de NPLATE sur la morbidité des adultes ayant un PTI chronique, réfractaires aux autres traitements et non splénectomisé. Toutefois, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. NPLATE apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

## 09.5 Programme d'études

Les études en cours citées par le laboratoire concernent la PTI en pédiatrie.

Indication N° étude	Titre	Statut
<b>PTI pédiatrique (en vue d'une demande d'AMM en pédiatrie)</b>		
20090340	Étude en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement au long cours par le romiplostim chez des patients pédiatriques thrombopéniques présentant un purpura thrombopénique auto-immun (immunologique)	En cours, recrutement terminé Fin de l'étude estimée à décembre 2016
20101221	Étude en ouvert en un seul bras de l'efficacité et de la sécurité à long terme du romiplostim chez des patients pédiatriques thrombopéniques présentant un purpura thrombopénique auto-immun (immunologique)	En cours, ouverte au recrutement Fin de l'étude estimée à janvier 2019

Dans le précédent avis de la Commission, les informations suivantes avaient été citées :

- une étude mise en place dans le cadre du PGR ayant pour objectif de surveiller la sécurité d'emploi de NPLATE chez les patients présentant un PTI chronique, menée sur les bases de données médicales de trois pays scandinaves (Danemark, Suède et Norvège) dans l'objectif d'estimer l'incidence des anomalies de la moelle osseuse (augmentation de la réticuline et/ou de fibrose) associées à une symptomatologie clinique et des autres risques identifiés et potentiels. Les résultats finaux sont attendus pour 2021.
- deux registres ont été constitués : le premier visant à évaluer l'immunogénicité de NPLATE et le deuxième concerne le suivi des grossesses exposées.

En cas de persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont le rituximab<sup>8</sup> et lorsqu'une thérapeutique efficace est nécessaire afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L, les choix thérapeutiques sont limités.

Avec l'élargissement de l'indication de l'AMM des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim), leur utilisation est désormais validée par l'AMM en pré-splénectomie. Néanmoins, leur utilisation doit être prudente compte-tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, de surcroît chez des patients non splénectomisés.

La splénectomie garde sa place, en particulier chez l'adulte jeune, en tant que traitement curatif de choix (environ 60% de réponse à long terme) et cela malgré les risques opératoires et les complications infectieuses et thrombotiques. Les contre-indications médicales à la splénectomie sont rares, pouvant être liées notamment à l'existence de comorbidités sévères ou à un âge avancé. En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit être personnalisé, il dépend de nombreux critères. Dans certaines situations, sur avis d'experts, il peut être justifié de différer la splénectomie (antécédents ou facteurs de risque d'infection sévère ou de thromboses veineuses et/ou artérielles) ou d'éviter l'utilisation d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles, héréditaires ou acquis, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit).

### **Place du médicament dans la stratégie**

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 dapsonne 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 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<sup>9</sup>.

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.

<sup>8</sup> Le rituximab disposait d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) depuis 2008 qui est prolongé par une recommandation temporaire d'utilisation en cours de validation par l'ANSM dans le traitement du PTI sévère, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) avec une posologie de 1g par voie intraveineuse à J1 et J15 (ou de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22)

<sup>9</sup> Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP de NPLATE)

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

### 011.1 Service Médical Rendu

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

► De par son mode d'action (agoniste de la thrombopoïétine), son effet est essentiellement suspensif sans modulation immunologique. De ce fait, NPLATE peut être considéré comme un traitement symptomatique.

► Chez les adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie, le rapport efficacité / effets indésirables est important.

► Dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire, après échec des médicaments de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements [dapsons ou danazol (hors AMM), rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation], NPLATE pourrait être envisagé chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : la splénectomie à visée curative (et en particulier chez l'adulte jeune) ou dans les autres situations, REVOLADE (eltrombopag).

► Compte tenu :

- de la gravité du purpura thrombopénique auto-immun chronique et réfractaire,
- de sa prévalence chez l'adulte,
- du besoin partiellement couvert (splénectomie dans certaines situations, en particulier chez les sujets jeunes),
- de la réponse partielle au besoin médical identifié,
- de l'impact sur l'organisation des soins, difficile à quantifier,

NPLATE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique chez l'adulte non splénectomisé.

**En conséquence, 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.**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 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.

### 011.3 Population cible

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

Dans l'avis du 10 juin 2009, la population cible de NPLATE avait été estimée à environ 1 820 patients : 1 150 patients splénectomisés (deux tiers) et 670 patients non splénectomisés en raison de contre-indication à la chirurgie (un tiers).

Cette estimation était fondée sur les hypothèses suivantes :

- une prévalence moyenne du PTI est de 25/100 000 selon Orphanet (12 375 patients)
- un passage à la chronicité chez 70% de ces patients (8 660 adultes)
- 80% des patients ayant un PTI chronique seraient traités (6 930 adultes) :
  - o 50% par rituximab (avec un taux d'échec de 70%<sup>10</sup>) puis par splénectomie sauf contre-indication médicale à la chirurgie (dans 15% des cas)
  - o 20% par des traitements ponctuels (notamment des corticoïdes de manière discontinue)
  - o 30% éligibles à la splénectomie (avec un taux d'échec de 30%) sauf contre-indication médicale à la chirurgie (dans 15% des cas).

Depuis l'obtention de l'AMM de NPLATE en 2009, la stratégie thérapeutique ainsi que les pratiques cliniques ont évolué ce qui justifie de modifier certaines estimations :

- **le nombre annuel de splénectomies pour PTI** décroît en France (de 300 en 2009 à un peu plus de 150 en 2012)<sup>11</sup> ;
- **la répartition entre les patients splénectomisés et non splénectomisés traités par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine** : désormais, on constate que la répartition serait d'environ un tiers / deux tiers. A titre d'exemples, d'après les données issues :
  - d'observatoires :
    - o français rétrospectif (FOCUS)<sup>12</sup> : parmi 108 patients ayant un PTI inclus entre 2011 et 2012, 44 étaient splénectomisés (41%). Parmi les 64 patients non splénectomisés, 47 (74%) avaient des « contre-indications » à la splénectomie : les motifs avancés pour ne pas procéder à une splénectomie ont été : refus du patient (n=25), maladie cardio-vasculaire (n=8) et âge (n=7) ;
    - o international (20070225) concernant 340 patients (113 en France), entre 2009 et 2012, les patients splénectomisés représentaient 34% (116/340) ;
    - o français du PTI persistant ou chronique traité par agonistes du récepteur de la thrombopoïétine et en particulier dans la cohorte, constituée de patients ayant commencé un traitement par REVOLADE (eltrombopag) ou NPLATE (romiplostim) constituée à partir de cet observatoire (gel de la base au 25/03/2016), la proportion de patients splénectomisés avant de débiter le traitement par TPO-R a été de 15% ;
  - d'études de tolérance ayant pour objectif l'évaluation de risque de myélofibrose :
    - o étude de phase IV ouverte (20080009) réalisée aux USA, parmi 169 sujets traités par NPLATE, 35% des patients étaient splénectomisés<sup>12</sup> ;

<sup>10</sup> Godeau B et al. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Current Opinion Hematol 2007;14:535-56

<sup>11</sup> Michel M, Suzan F, Adoue D et al. Management of immune thrombocytopenia in adults: a population-based analysis of the French hospital discharge database from 2009 to 2012. Br J Haematol. 2015;170(2):218-22

<sup>12</sup> Avis de la commission de la Transparence relatif à NPLATE du 04/02/2015

- étude de phase IV ouverte (BONE MARROW) internationale : parmi 162 patients ayant un PTI (chronique ou non) et traités par eltrombopag, 23% (37/162) étaient splénectomisés.
- **la fréquence de prescription du rituximab** qui a augmenté en France depuis la mise en place du PTT, obtenu en 2008 puis prolongé par une RTU en cours de validation par l'ANSM qui encadrent son utilisation hors AMM.

Au regard de la stratégie thérapeutique qui n'est pas consensuelle, on peut envisager l'estimation suivante :

- en prenant en compte une prévalence moyenne du PTI est de 25/100 000 habitants et en l'extrapolant à la population adulte française au 1<sup>er</sup> janvier 2016, la population prévalente d'adultes ayant un PTI peut être estimée à environ 12 953 patients ;
- le PTI devient une maladie chronique chez 70% de ces patients, soit environ 9 067 adultes, dont 80% seraient traités, soit 7 254 adultes ;
- 20% de patients seraient pris en charge par des traitements ponctuels et notamment par des corticoïdes de manière discontinue afin de maintenir leur taux de plaquettes à un niveau convenable, soit 1 450 adultes ;
- 80% de patients seraient traités par rituximab (majoritairement avec une cure de 2 ou 4 injections), soit 5 803 adultes ;
- en l'absence de données quantifiant le pourcentage de patients réfractaires au rituximab annuellement, cette proportion est approchée par le taux de 60% d'absence de réponse à long terme observé dans le registre français du centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, à Henri Mondor<sup>13</sup> (255 patients traités par rituximab entre 2010 et 2012 avec un suivi prospectif médian de 24 mois), soit 3 482 adultes. Compte-tenu du délai médian de rechute de 2 ans, ce nombre est probablement surestimé. Parmi ces patients :
  - 15% des patients aurait une contre-indication médicale à la splénectomie (selon les données de l'étude FOCUS :  $8+7/108 = 14\%$ ), soit 522 patients éligibles à un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine
  - 85% (2 960 patients) seraient éligibles soit à la splénectomie d'emblée, en particulier chez les sujets jeunes, soit à un traitement suspensif par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine en fonction des critères de choix prenant en compte l'âge, les comorbidités, les antécédents ou facteurs de risque d'infection sévère ou de thromboses veineuses et/ou artérielles (héréditaires ou acquis).  
En cas d'échec de la splénectomie, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine peuvent être indiqués, de même que le rituximab, si non administrés avant la splénectomie.

### Estimation / conclusion

**Au total, chez l'adulte, la population cible prévalente dans l'indication globale de l'AMM pourrait être estimée au maximum à 3 480 adultes parmi lesquels environ 520 auraient une contre-indication médicale à la splénectomie. La proportion de patients non splénectomisés (et sans contre-indication à la chirurgie) et celle éligible d'emblée à la splénectomie n'est pas précisément connue du fait de la stratégie thérapeutique qui dépend de nombreux critères de choix. Au global, dans le cadre de la prise en charge, les données indiquent que, parmi les patients traités par agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, deux tiers des patients seraient non splénectomisés et un tiers splénectomisés.**

La Commission précise que le nombre de patients actuellement traités pourrait déjà refléter cet élargissement d'indication AMM aux adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie qui ne fait que valider une pratique déjà en cours. Cette pratique a été observée dans l'étude FOCUS dès 2011. En effet, parmi 108 patients inclus entre 2011 et 2012, 64 étaient non splénectomisés et 47 avaient été considérés comme ayant des « contre-indications » à la

<sup>13</sup> Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia : results from a prospective registry including 248 patients Blood, 2014, 22 : 3228-36

splénectomie : dans près de la moitié des cas, les motifs avancés pour ne pas procéder à une splénectomie n'étaient pas d'ordre médical (refus du patient).

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un avis favorable à l'extension d'indication sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez l'adulte non splénectomisé, sans contre-indication à la chirurgie, ayant un PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) et aux posologies de l'AMM.

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

▸ **Conditionnements :**

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