



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 juin 2009

NPLATE 250 MICROGRAMMES, poudre pour solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 392 581-0)

Boîte de 4 flacons (CIP : 394 409-0)

NPLATE 500 MICROGRAMMES, poudre pour solution injectable

Boîte de 1 flacon (CIP : 392 582-7)

Boîte de 4 flacons (CIP : 394 410-9)

AMGEN S.A.S.

Romiplostim

Code ATC : B02BX04

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

Date de l'AMM européenne : 4 février 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Romiplostim

1.2. Originalité

NPLATE est le premier facteur de croissance plaquettaire synthétique agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine endogène, indiqué dans le purpura thrombopénique idiopathique chronique.

1.3. Indications

« 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. »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin ayant l'expérience du traitement des maladies hématologiques.

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

Posologie initiale

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

Calcul de la posologie

Posologie initiale ou posologie hebdomadaire suivante :	Poids* en kg x dose en µg/kg = posologie individuelle en µg
Volume à administrer :	Posologie en µg x $\frac{1ml}{500\mu g}$ = volume à injecter en ml
Exemple :	Un patient de 75 kg à la posologie initiale de 1 µg/kg de romiplostim La posologie individuelle = 75 kg x 1 µg/kg = 75 µg Le volume correspondant de solution de Nplate à injecter = $75 \mu g \times \frac{1ml}{500\mu g} = 0,15 \text{ ml}$

*Le poids corporel réel au moment de l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour le calcul de la posologie de romiplostim. Les ajustements de posologie 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 posologie

Le poids corporel réel du patient, mesuré à l'initiation du traitement doit toujours être utilisé pour l'ajustement des posologies. La posologie hebdomadaire de romiplostim doit être augmentée par palier 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 posologie). Ensuite le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement. Ne pas dépasser la posologie maximale hebdomadaire de 10 µg/kg.

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

Taux de plaquettes (x 10 ⁹ /l)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 200 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 µg/kg.
> 400	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient < 200 x 10 ⁹ /l, reprendre le traitement à la dernière posologie en la diminuant de 1 µg/kg.

Une perte de réponse ou l'impossibilité de maintenir une réponse plaquettaire avec le romiplostim aux posologies recommandées doit en faire rechercher rapidement l'origine (voir rubrique 4.4¹, perte de réponse au romiplostim).

Mode d'administration

Après reconstitution, NPLATE solution injectable s'administre par voie sous-cutanée. Le volume à injecter peut être très faible. Une seringue avec des graduations de 0,01 ml doit être utilisée.

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 régulièrement et la poursuite du traitement doit être décidée par le médecin pour chaque patient. La réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4¹).

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 5.1¹). Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez le patient âgé. Il est toutefois recommandé une surveillance particulière de ces patients âgés en raison du faible nombre évalué dans les essais cliniques à ce jour.

Enfants et adolescents (< 18 ans)

En l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance, l'utilisation de NPLATE n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune recommandation de posologie dans cette population n'est disponible.

Insuffisance hépatique et rénale

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée dans ces populations. NPLATE doit être utilisé avec précaution chez ces patients. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

B : Sang et agents hématopoïétiques
B02 : Antihémorragiques

¹ Du RCP

B02B : Vitamine K et autres antihémorragiques
B02BX : Autres hémostatiques systémiques
B02BX04 : Romiplostim

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

NPLATE est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique indiqué dans le traitement du PTI chronique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments utilisés dans le traitement du PTI chronique sont : corticoïdes, immunoglobulines, vinca-alcaloïdes, immunosuppresseurs.

Le rituximab est utilisé pour traiter le PTI dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni à l'appui de la demande comporte :

- 2 études de phase III versus placebo de 6 mois (étude 105 chez des patients réfractaires à la splénectomie et étude 212 chez des patients non splénectomisés),
- analyse intermédiaire (3 ans) d'une étude d'extension non comparative, pendant 5 ans, de l'ensemble des études du développement clinique du romiplostim avec pour objectif principal la tolérance (étude 213).

3.1. Efficacité

Patients avec PTI chronique réfractaire malgré la splénectomie (étude 105)

Etude randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du romiplostim versus placebo, pendant 6 mois.

Critères d'inclusion :

- âge \geq 18 ans
- diagnostic d'un PTI selon les critères de la Société Américaine d'Hématologie (ASH²)
- myélogramme confirmant le diagnostic d'un PTI chronique chez les sujets âgés de plus de 60 ans
- patients splénectomisés (au moins 4 semaines avant le début de l'étude)
- patients réfractaires à la splénectomie : le patient était réfractaire si à l'inclusion, la moyenne des trois taux de plaquettes mesurés était $\leq 30 \times 10^9/l$ sans qu'aucun d'eux, pris individuellement, ne soit supérieur à $35 \times 10^9/l$
- fonctions hépatiques et rénales normales
- taux d'hémoglobine $> 9,0$ g/dl.

Critères de non-inclusion :

- antécédent d'affection de la moelle osseuse
- traitements anti-PTI antérieurs suivants :
 - IgIV ou Ig anti-D dans les 2 semaines précédant la visite d'inclusion
 - rituximab dans les 14 semaines précédant la visite d'inclusion

² George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40

- facteurs de croissance hématopoïétiques dans les 4 semaines précédant la visite de d'inclusion
- vinca-alkaloïdes dans les 8 semaines précédant la visite d'inclusion.

Traitements et schéma de l'étude :

Les patients ont été randomisés selon un schéma 2 :1 pour recevoir soit le romiplostim soit le placebo, avec une stratification sur la prise ou non d'un traitement concomitant à l'inclusion.

NPLATE a été administré à la posologie de 1 µg/kg en injection sous-cutanée 1 fois par semaine avec pour objectif de maintenir le taux de plaquettes entre 20 et 200x10⁹/l.

Après 24 semaines de traitement, le traitement a été interrompu et le taux de plaquettes des patients a été surveillé jusqu'à la 36^{ème} semaine.

En cas d'hémorragie, de saignements muqueux ou si l'investigateur estimait le patient exposé à un risque grave, un traitement d'urgence parmi les suivants pouvait être administré : Ig IV, transfusions de plaquettes et corticostéroïdes.

Les traitements anti-PTI concomitants suivants étaient autorisés : azathioprine, corticostéroïdes et/ou danazol, administrés à un schéma de posologie constant. D'éventuelles réductions de doses pouvaient intervenir au cours des 12 premières semaines de traitements et une fois que le taux de plaquettes était supérieur à 100x10⁹/l.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire durable (taux de plaquettes hebdomadaire supérieur ou égal à 50x10⁹/l, pendant au moins 6 semaines sur les 8 dernières semaines de l'étude en l'absence de recours à un traitement d'urgence).

Remarque : cette définition est plus stricte que celle des recommandations de l'ASH et du « British Committee for Standards in Haematology »³ qui ont retenu un seuil minimum de 30x10⁹/l pour éviter les conséquences cliniques de la maladie.

Autres critères de jugement :

- pourcentage patient ayant une réponse globale définie par une réponse plaquettaire durable ou transitoire (taux de plaquettes hebdomadaire $\geq 50 \times 10^9$ /l pendant au moins 4 semaines sans que celle-ci soit pour autant qualifiée de durable)
- durée de la réponse globale
- pourcentage de patients ayant nécessité un traitement d'urgence.

Résultats :

Un total de 63 patients a été inclus dans cette étude : 21 dans le groupe placebo et 42 dans le groupe romiplostim.

Plus de la moitié des patients du groupe placebo (12 patients) et 2 patients du groupe romiplostim ont interrompu leur traitement sans arrêter l'étude. Les patients ayant terminé l'étude étaient au nombre de 19 dans le groupe placebo et de 40 dans le groupe romiplostim.

Les patients étaient âgés en moyenne d'un peu plus de 50 ans (53,9 ans dans le groupe placebo et 51,1 ans dans le groupe romiplostim). Ils avaient un PTI chronique depuis un peu plus de 10 ans en moyenne et avaient été splénectomisés depuis 10 ans en moyenne. La quasi-totalité des patients étaient en échec d'une 3^{ème} ligne de traitement : 20/21 patients dans le groupe placebo et 39/42 patients dans le groupe romiplostim.

³ British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003;120(4):574-96.

La numération plaquettaire médiane de base était de 14,1 et 15x10⁹/l dans les groupes placebo et romiplostim.

➤ **Résultats sur le critère de jugement principal (ITT) :**

Après 6 mois de traitement, le romiplostim a été supérieur au placebo de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire durable (voir tableau 1).

Tableau 1 : Réponse plaquettaire durable (critère de jugement principal) – Etude 105 chez des patients réfractaires à la splénectomie

	Placebo (N=21)	Romiplostim (N=42)	p
Nombre de patients répondeurs (%)	0 (0,0)	16 (38,1)	< 0,0013
IC _{95%} de la proportion de répondeurs	[0,0 ; 16,1]	[23,6 ; 54,4]	

➤ **Résultats sur les critères de jugement secondaires (ITT) :**

Au cours des 6 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse globale a été statistiquement plus élevé dans le groupe romiplostim que dans le groupe placebo (voir tableau 2).

La durée moyenne de la réponse globale dans le groupe romiplostim a été en moyenne d'environ 3 mois contre moins d'une semaine dans le groupe placebo (voir tableau 2).

Le nombre de patients ayant eu recours à des traitements d'urgence a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe romiplostim (voir tableau 2). Les corticoïdes et les immunoglobulines ont été les deux traitements les plus utilisés en situation d'urgence : 8/21 des patients sous placebo et 7/42 des patients sous romiplostim pour les corticoïdes et 11/21 des patients sous placebo et 7/42 des patients sous romiplostim pour les immunoglobulines.

Tableau 2 : Critères de jugement secondaires – Etude 105 chez des patients réfractaires à la splénectomie

	Placebo (N=21)	Romiplostim (N=42)	p
Réponse globale			
Patients répondeurs (%)	0 (0,0)	33 (78,6)	< 0,0001
IC _{95%} (%)	[0,0 ; 16,1]	[63,2 ; 89,7]	
Durée de la réponse globale			
Nombre de semaines (moyenne)	0,2 ± 0,5	12,3 ± 7,9	< 0,0001
Patients ayant eu recours à un traitement d'urgence (%)	12 (57,1)	11 (26,2)	0,0175

Patients avec PTI chronique non splénectomisés (étude 212)

Etude randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du romiplostim versus placebo, pendant 6 mois.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- diagnostic d'un PTI selon les critères de la Société Américaine d'Hématologie (ASH)
- myélogramme confirmant le diagnostic d'un PTI chronique chez les sujets âgés de plus de 60 ans
- patients ayant reçu au moins un traitement anti-PTI
- patients non splénectomisés

- moyenne des trois taux de plaquettes mesurés à l'inclusion $\leq 30 \times 10^9/l$ sans qu'aucun d'eux, pris individuellement, ne soit supérieur à $35 \times 10^9/l$
- fonctions hépatiques et rénales normales
- taux d'hémoglobine $> 9,0$ g/dl.

Critères de non-inclusion :

- antécédents d'affections de la moelle osseuse
- cancer
- traitements anti-PTI suivants :
 - Ig IV ou Ig anti-D dans les 2 semaines précédant la visite d'inclusion
 - rituximab dans les 14 semaines précédant la visite de d'inclusion
 - facteurs de croissance hématopoïétiques dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion
 - vinca-alcaloïdes dans les 8 semaines précédant la visite d'inclusion.

Le schéma de l'étude, les traitements, le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires sont identiques à ceux de l'étude 105.

Résultats :

Un total de 62 patients a été inclus dans cette étude : 21 dans le groupe placebo et 41 dans le groupe romiplostim.

Le traitement a été interrompu au cours de l'étude par 8 patients sous placebo et 3 patients sous romiplostim. Les patients ayant terminé de l'étude était au nombre de 13 dans le groupe placebo et de 38 dans le groupe romiplostim.

Les patients étaient âgés en moyenne de 55,0 ans dans le groupe placebo et de 53,3 ans dans le groupe romiplostim. Ils avaient un PTI chronique depuis 4 ans en moyenne. Les patients étaient en échec d'une 3^{ème} ligne de traitement dans 5/21 des cas dans le groupe placebo et dans 15/41 des cas dans le groupe romiplostim.

La numération plaquettaire médiane de base était de 19,1 et $17,9 \times 10^9/l$ dans les groupes placebo et romiplostim.

➤ **Résultats sur le critère de jugement principal (ITT) :**

Après 6 mois de traitement, le romiplostim a été supérieur au placebo de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse plaquettaire durable (voir tableau 3).

Tableau 3 : Réponse plaquettaire durable (critère de jugement principal) – Etude 212 chez des patients non splénectomisés

	Placebo (N=21)	romiplostim (N=41)	p
Patients répondeurs (%)	1 (4,8)	25 (61,0)	< 0,0001
IC _{95%} (%)	[0,01; 23,8]	[44,5 ; 75,8]	

➤ **Résultats sur les critères de jugement secondaires (ITT) :**

Au cours des 6 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse globale a été statistiquement plus élevé dans le groupe romiplostim que dans le groupe placebo (voir tableau 4).

La durée moyenne de la réponse globale dans le groupe romiplostim a été en moyenne de 15,2 semaines dans le groupe romiplostim et de 1,3 semaine dans le groupe placebo (voir tableau 4).

Le nombre de patients ayant eu recours à des traitements d'urgence a été plus important dans le groupe placebo que dans le groupe romiplostim (voir tableau 4). Les deux traitements les plus utilisés en situation d'urgence ont été les corticoïdes (6/21 des patients

sous placebo et 7/41 des patients sous romiplostim) et les immunoglobulines (7/21 des patients sous placebo et 4/41 des patients sous romiplostim). Les Ig anti-D ont également été utilisées en traitement d'urgence : 4/21 des patients sous placebo et 2/41 des patients sous romiplostim.

Tableau 4 : Critères de jugements secondaires – Etude 212 chez des patients non splénectomisés

	Placebo (N=21)	romiplostim (N=41)	p
Réponse globale			
Patients répondeurs (%)	21 (14,3)	41 (87,8)	< 0,0001
IC _{95%} (%)	[3,0 ; 36,3]	[73,8 ; 95,9]	
Durée de la réponse globale			
Nombre de semaines (moyenne)	1,3 ± 3,5	15,2 ± 7,5	< 0,0001
Patients ayant eu recours à un traitement d'urgence (%)	13 (61,9)	7(17,1)	0,0004

Etude non comparative à long terme (étude 213)

Phase de prolongation de 5 ans, non comparative, de l'ensemble des études du développement clinique du romiplostim. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance du romiplostim à long terme. Cent quarante trois patients ont été inclus dont 142 ont effectivement reçu le romiplostim. Les patients pouvaient provenir soit d'un groupe placebo (25%), soit d'un groupe romiplostim (75%).

Les résultats de l'analyse intermédiaire après 3 ans d'étude ont montré un maintien de l'efficacité à long terme. Toutefois, ce résultat doit être interprété avec prudence dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative avec un faible effectif de patients ayant atteint au moins 18 mois de suivi en raison de l'étalement des inclusions (62 patients ont eu un suivi de 18 mois, 27 patients un suivi de 2 ans et 11 patients un suivi de 3 ans).

3.2. Tolérance

Tolérance dans les études 105 et 212 (6 mois) :

Sur l'ensemble des deux études, 83 ont été traités par romiplostim et 42 par placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables considérés comme liés au traitement a été 40,5% avec le romiplostim et de 26,8% avec le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) considérés comme liés au traitement par romiplostim ont été : céphalée (19,0% vs 7,3% avec le placebo), myalgie (8,3% vs 0,0%), fatigue (6,0% vs 2,4%) et arthralgie (6,0% vs 0,0%).

Evénements indésirables graves (cf RCP) :

Saignements :

Au cours du développement clinique dans le PTI, il a été observé une relation inverse entre les événements hémorragiques et le taux de plaquettes. Tous les événements hémorragiques cliniquement significatifs (\geq grade 3) sont survenus pour un taux de plaquettes $< 30 \times 10^9/l$. Tous les événements hémorragiques de grades 2 et plus (au moins modérés) sont survenus quand les taux de plaquettes étaient $< 50 \times 10^9/l$.

Dans les études 105 et 212 combinées, l'incidence des saignements quelle que soit la sévérité n'a pas été différente entre romiplostim (57%) et placebo (61%). Les saignements de grades 2 et plus ont été observés chez 15,5% des patients sous romiplostim et 34,1% des patients sous placebo (OR = 0,35 ; IC_{95%} = [0,14 ; 0,85]).

Les saignements de grades 3 et plus ont été observés chez 7,1% des patients sous romiplostim et 12,2% des patients sous placebo (OR = 0,55 ; IC_{95%} = [0,16 ; 1,96]).

Les saignements considérés comme graves ont été observés chez 5 patients du groupe romiplostim (6,0%) et chez 4 patients du groupe placebo (9,8%) (OR = 0,59 ; IC_{95%} = [0,15 ; 2,31]).

Anomalies de la moelle osseuse :

Des anomalies de la moelle osseuse ont été observées (dépôt de réticuline) chez au moins 9/219 patients (4,1%) dont un cas d'aplasie médullaire alors qu'aucune anomalie n'a été observée dans le groupe placebo (des biopsies de la moelle osseuse ont été effectuées de façon systématique dans une seule étude au cours du développement clinique du romiplostim).

Evénements thrombo-emboliques :

Des thromboses touchant divers organes (dont poumon, cœur, foie, intestin, cerveau) ont été observées chez 13/219 patients traités par romiplostim. Dix événements thrombo-emboliques observés chez 7 de ces patients ont été considérés comme liés au traitement.

Thrombopénie :

Une thrombopénie, venant augmenter le risque de saignement, a été observée à l'arrêt du traitement par romiplostim chez 4/271 patients.

Tumeurs malignes :

Des tumeurs malignes ont été observées chez 15/219 patients (6,8%) traités par romiplostim incluant 3 cancers pulmonaires, 1 myélome multiple, 1 lymphome à cellule B, 1 maladie de Bowden, 1 cancer du sein, 1 cancer du colon, 1 hémangiome du foie, 1 cancer du foie, 1 cancer laryngé, 1 mélanome, 1 naevus mélanocytaire, 1 myélofibrose et 1 kératose séborrhéique. Leur lien potentiel avec l'administration de romiplostim n'a pas été commenté. Etant donné le risque théorique de progression d'hémopathie maligne due à l'activation du récepteur de la thrombopoïétine, dont les syndromes myélodysplasiques, le RCP précise que le romiplostim ne doit pas être utilisé pour traiter une thrombopénie autre que celle liée au PTI.

Immunogénicité :

Sur l'ensemble des patients traités par romiplostim dans les études, seul un patient a développé des anticorps neutralisants sans réaction croisée avec le récepteur de la thrombopoïétine. Quatre mois plus tard, ces anticorps neutralisants n'ont pas été retrouvés.

Décès au cours du développement clinique du romiplostim :

Quatorze décès ont été observés au cours du développement (11 dans l'indication PTI et 3 dans une autre indication). Dans les études concernant le PTI, 8 patients décédés appartenaient au groupe romiplostim et 3 au groupe placebo. Un décès secondaire à une aplasie médullaire a été considéré comme lié au romiplostim.

Tolérance à long terme : étude 213 (3 ans) :

Le profil de tolérance après des durées de traitement allant jusqu'à 3 ans a été similaire à celui observé après 6 mois de traitement.

En ce qui concerne les saignements, les résultats suggèrent leur diminution au cours du temps (avec les réserves méthodologiques faites précédemment) : pendant les 6 premiers mois (n = 127), ils ont concerné 43% des patients, puis 23% au cours des 6 mois suivants (n = 92) et 20% entre le 12^{ème} et le 18^{ème} mois (n = 62). Des saignements d'intensité sévère ont été observés chez 8,5% des patients. Aucun de ces événements hémorragiques n'a mis en jeu le pronostic vital. Le taux de plaquettes au moment de la survenue des saignements était inférieur à 30x10⁹/l excepté pour un événement (hémorragie sous-conjonctivale).

Données de pharmacovigilance : PSUR couvrant la période du 31 juillet 2008 au 31 décembre 2009.

Les données de ce premier PSUR sont conformes au RCP actuel. Aucun nouveau cas d'aplasie médullaire n'a été rapporté durant cette période.

3.3. Conclusion

L'efficacité du romiplostim a été évaluée versus placebo dans deux études randomisées, en double-aveugle, pendant 6 mois, chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique idiopathique chronique, l'une chez des patients réfractaires à la splénectomie, l'autre chez des patients ne pouvant bénéficier d'une splénectomie. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant une réponse plaquettaire durable (taux de plaquettes hebdomadaire supérieur ou égal à $50 \times 10^9/l$, pendant 6 semaines sur les 8 dernières de l'étude, en l'absence de recours à un traitement d'urgence).

Chez les patients réfractaires malgré la splénectomie, le pourcentage de patients ayant eu une réponse durable dans le groupe romiplostim (38,1%) a été supérieur à celui observé dans le groupe placebo (0,0%, $p < 0,0013$). Chez les patients non splénectomisés, le romiplostim s'est également montré supérieur au placebo : 61,0% avec le romiplostim versus 4,8% avec le placebo de patients ayant eu une réponse durable ($p < 0,001$).

L'incidence des saignements (critère de tolérance dans les études), quelle que soit leur sévérité, n'a pas été différente entre le romiplostim et le placebo. Une différence en faveur du romiplostim a été observée sur les saignements de grades 2 et plus (au moins modérés) mais pas sur les saignements de grades 3 et plus (cliniquement significatifs), ni sur les saignements considérés comme graves. Ces observations ont été faites dans un contexte de moindre recours aux traitements concomitants et aux traitements d'urgence avec le romiplostim par rapport au placebo. Dans une étude de suivi à long terme (3 ans), non comparative, une diminution de l'incidence globale des saignements a été observée par rapport à l'état initial. Ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité du romiplostim sur la réduction des saignements, en particulier les saignements cliniquement significatifs ou graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents (>5%) liés au romiplostim ont été : céphalée (19,0% vs 7,3% avec le placebo), myalgie (8,3% vs 0,0%), fatigue (6,0% vs 2,4%) et arthralgie (6,0% vs 0,0%).

Les principaux risques identifiés d'effets indésirables graves en lien avec le mécanisme d'action du romiplostim ont été des événements thrombo-emboliques et des anomalies de la moelle osseuse dues au dépôt de réticuline. Le plan de gestion des risques prévoit le suivi et l'évaluation de ces risques.

Les effets indésirables observés lors de l'analyse intermédiaire à 3 ans d'une étude de suivi non comparative à long terme ont été similaires à ceux observés après 6 mois de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le purpura thrombopénique idiopathique est une maladie auto-immune conduisant à une destruction périphérique et une inhibition centrale de la production des plaquettes. Les formes chroniques concernent majoritairement les adultes.

La maladie est caractérisée par une thrombopénie (taux de plaquettes $< 150 \times 10^9/l$), associée le plus souvent à un syndrome hémorragique, généralement limité à un purpura, des ecchymoses, des pétéchies et/ou des saignements muqueux (épistaxis,

bulles hémorragiques de la bouche, méno-métrorragies). Dans de rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas ($10 \times 10^9/l$), un syndrome hémorragique viscéral peut apparaître.

Le purpura thrombopénique idiopathique affecte de façon importante la qualité de vie des patients pour lesquels le risque de saignement est toujours présent, les contraignant à limiter leurs activités.

Cette spécialité est un traitement à visée curative.

Intérêt de santé publique :

Le purpura thrombopénique idiopathique est une affection grave mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de NPLATE (purpura thrombopénique idiopathique chronique de l'adulte réfractaire à la splénectomie ou en présence d'une contre-indication à la splénectomie) est faible.

L'amélioration de la prise en charge du purpura thrombopénique idiopathique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO⁴, Plan Maladies Rares).

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité NPLATE.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée compte-tenu du comparateur utilisé (placebo) et de la durée limitée des études réalisées (6 mois).

Ainsi, la spécialité NPLATE ne devrait être en mesure d'apporter qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Enfin, il est possible que la spécialité NPLATE, de par la réduction des besoins en immunoglobulines dans les situations d'urgence, puisse réduire le recours au système de santé. Toutefois, la réduction des besoins en immunoglobulines dans la population traitée par la spécialité NPLATE est difficilement quantifiable à ce stade.

En conséquence, il est attendu un intérêt en santé publique pour la spécialité NPLATE dans cette indication. Cet intérêt est au mieux faible.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

Dans ces situations cliniques, il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques validées.

Le service médical rendu par NPLATE 250 µg et 500 µg est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

⁴ GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS) 2003

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{5, 6, 7, 8}

4.3.1. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique dans le PTI dépend de trois grands facteurs :

- la gravité du syndrome hémorragique
- la profondeur de la thrombopénie
- le terrain du patient (âge, sexe, pathologies associées...)

Habituellement, on considère qu'il n'y a pas lieu de traiter un patient atteint d'un PTI lorsque son taux de plaquettes est supérieur à $30 \times 10^9/l$ et qu'aucun syndrome hémorragique n'est à signaler. Seuls les patients en dessous de $30 \times 10^9/l$ sont donc traités. L'objectif d'un traitement est alors d'obtenir une augmentation la plus rapide possible du chiffre de plaquettes afin de mettre le patient à l'abri d'une complication hémorragique en espérant une guérison au cours des 6 prochains mois.

- En phase aiguë, 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.

- Lorsque le PTI a une évolution chronique (définie par une durée d'évolution supérieure à 6 mois) l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à $50 \times 10^9/l$. La splénectomie est le traitement de référence malgré les risques opératoires (environ 60% de réponse à long terme). Les contre-indications à la splénectomie sont rares (environ 20% des cas), pouvant être liées à l'existence de co-morbidités ou un âge avancé.

En cas de thrombopénie trop importante, des traitements pré-splénectomie peuvent être indiqués afin de remonter le taux de plaquettes (corticostéroïdes, immunoglobulines ou immunoglobulines anti-D). Le rituximab dispose par ailleurs d'un protocole thérapeutique temporaire avant splénectomie.

En cas de persistance de la thrombopénie après splénectomie, le risque de mortalité est alors supérieur à celui de la population générale (entre 6 et 15%).

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 $20-30 \times 10^9/l$), les choix thérapeutiques sont limités.

Chez les patients ayant répondu, même transitoirement, aux premières lignes thérapeutiques, il est proposé un retraitement par corticoïdes ou immunoglobulines. A défaut, une intensification thérapeutique, en particulier le recours à des traitements immunosuppresseurs (non validés dans cette indication), peut être justifié. Les effets indésirables non négligeables des immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) doivent être pris en compte dans l'évaluation bénéfice/risque. Ces effets secondaires sont généralement jugés inacceptables. En particulier, ces deux substances peuvent potentiellement induire une suppression médullaire qui pourrait être la cause d'une aggravation de la thrombopénie chez les patients réfractaires à ce traitement.

⁵ Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion Hematol* 2007;14:535-56

⁶ Orphanet [homepage on the Internet]. Paris : Purpura Thrombopénique Auto-immun. [updated Jul 2006 ; cited 2008 Dec 10]. Available from : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=3002

⁷ Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendations of the American Society of Hematology *Ann Intern Med* 1997;126:319-26

⁸ Groupe d'Etude des Cytopénies Auto-Immunes. Le Purpura Thrombopénique Immunologique (PTI) [monograph on the Internet]. Créteil; 2007 Nov [cited 2009 Feb 09]. Available from: http://www.lesmedecins.org/gecai/files/Purpura_Thrombopenique.pdf

Enfin, dans les rares cas où les patients ont un taux de plaquettes extrêmement faible et des syndromes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital, une chimiothérapie combinée ou une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

4.3.2. Place de la spécialité

Cette spécialité est un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

4.4. **Population cible**

La population cible de NPLATE se définit par deux groupes de patients :

- les adultes splénectomisés ayant un PTI chronique, réfractaire ou intolérant aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
- les adultes non splénectomisés ayant un PTI chronique ayant une réponse non satisfaisante ou étant intolérants aux corticoïdes et aux immunoglobulines et chez qui la chirurgie est médicalement contre-indiquée.

L'incidence annuelle du PTI de l'adulte diffère d'une étude à une autre selon la définition donnée au PTI et au taux de plaquettes considéré.

Dans une étude prospective basée sur une cohorte d'adultes (région nord de la Grande-Bretagne) ayant un PTI nouvellement diagnostiqué avec un taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/l$ sur une durée de plus de 5 ans⁹, l'incidence annuelle du PTI chez l'adulte a été estimée à 1,6 cas pour 100.000 par an.

En extrapolant ce taux d'incidence à la population adulte française¹⁰, la population incidente des adultes ayant un PTI est estimée à environ 792 patients.

Les données européennes sont hétérogènes et font état d'une prévalence allant de 21 à 35 patients pour 100.000 habitants. D'après Orphanet la prévalence moyenne du PTI est de 25/100.000¹¹.

Le PTI est en grande partie une pathologie du sujet âgé. En conséquence, la durée de vie moyenne d'un patient atteint de PTI est estimée à environ 15 ans.

Sur cette base, la population prévalente adulte est estimée à 12.375 patients.

Le PTI devient une maladie chronique chez 70% de ces patients soit environ 8.660 adultes dont 80% sont traités, soit 6.930 adultes.

Parmi ceux-ci, plusieurs sous-groupes de patients peuvent être distingués (avis d'expert) :

- **Premier groupe** (50% des patients, soit 3.465 patients) :

Il concerne les patients qui sont traités par rituximab dans le cadre du protocole thérapeutique temporaire octroyé par l'Afssaps. En considérant les données de long terme

⁹ Neylon A. J. et al. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*, 2003, 122, 966-974

¹⁰ Rapport Insee au 1^{er} janvier 2008

¹¹ Les cahiers d'Orphanet – Novembre 2008

indiquées¹², environ 70% des patients sont en échec après un traitement par rituximab, soit approximativement 2.425 patients.

Après échec du rituximab, on estime que 85% des patients sont éligibles à la splénectomie, soit 2.060 patients environ. Le taux d'échec à la splénectomie est d'environ 30%¹³ : environ 620 patients sont par conséquent éligibles au traitement par NPLATE.

Les autres patients (15%) en échec au rituximab et ne pouvant bénéficier de la splénectomie représentent donc environ 365 patients.

- **Deuxième groupe** (20% des patients soit environ 1.390 patients) :

Il concerne les patients 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. Ces patients ne sont par conséquent pas éligibles au traitement par NPLATE.

- **Troisième groupe** (30% des patients soit 2.080 patients) :

Ces patients nécessitent un traitement mais ne sont pas traités par rituximab. Quarante-vingt 85% (1.767 patients) sont éligibles à la splénectomie. Parmi ceux-ci, et comme décrit précédemment, environ 30%, soit environ 530 patients, seront en échec de la chirurgie et bénéficieront en dernier recours d'un traitement par NPLATE.

Les 15% des patients restant, ne sont pas éligibles à la chirurgie en raison de contre-indications : ces 312 patients pourront par conséquent bénéficier d'un traitement par NPLATE.

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.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

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.

¹² Godeau B et al. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Current Opinion Hematol* 2007;14:535-56

¹³ Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol* 2002; 81:312-319.

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.

4.5.2. Taux de remboursement
65%.