

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 février 2015

NPLATE 250 MICROGRAMME, poudre pour solution injectable

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 392 581 0 2)

Boite de 4 flacons (CIP : 34009 394 409 0 3)

NPLATE 250 MICROGRAMME, poudre et solvant pour solution injectable

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

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

NPLATE 500 MICROGRAMME, poudre pour solution injectable

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 392 582 7 0)

Boite de 4 flacons (CIP : 34009 394 410 9 2)

NPLATE 500 MICROGRAMME, poudre et solvant pour solution injectable

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

Boite 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.

DCI	Romiplostim
Code ATC (2013)	B02BX04 (antihémorragiques)
Motif de l'examen:	<ul style="list-style-type: none"> - Réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale - Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>« 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. »</p>

SMR	Reste important.
ASMR	Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme REVOLADE, NPLATE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme REVOLADE, NPLATE demeure un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 04/02/2009 ; Rectificatifs : 26/11/10, 24/08/11, 23/10/2012 et 20/12/2013
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 risque 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 adaptées 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 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 le 04/02/2009, NPLATE (romiplostim) dispose d'une AMM dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun idiopathique (PTI) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé et comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée. Dans son avis du 10 juin 2009, la Commission de la transparence a considéré que :

- le service médical rendu était important et
- l'amélioration du service médical rendu, importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours.

Dans ses recommandations, il était mentionné que la Commission souhaitait réévaluer NPLATE après 18 mois au vu des données cliniques actualisées. La Commission avait également considéré que « 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. »

L'objet du présent avis consiste donc en un double motif :

- réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission,
- renouvellement de l'inscription sur la liste Sécurité Sociale.

Depuis l'évaluation par la Commission de la transparence de NPLATE en juin 2009, un autre agoniste de la thrombopoïétine REVOLADE (eltrombopag), administré par voie orale, dispose d'une AMM de la même indication dans le purpura thrombopénique auto-immun depuis le 11/03/2010. Cette spécialité avait été examinée en juin 2010 par la Commission de la transparence. A l'occasion de la réévaluation de NPLATE, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer en parallèle REVOLADE qui fait l'objet d'un avis séparé.

Il est à noter qu'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) permet l'encadrement de l'utilisation hors-AMM de REVOLADE et NPLATE dans cette indication en pédiatrie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **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. »

04 POSOLOGIE

Depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence du 10/06/2009, la rubrique « 4.2 Posologie et Mode d'administration » du RCP a été modifiée (rectificatif du 26/11/2010) notamment pour :

- abaisser les taux de plaquettes seuils à partir desquels une adaptation posologique ($>150 \times 10^9/l$ au lieu de $>200 \times 10^9/l$) ou une interruption de traitement ($>250 \times 10^9/l$ au lieu de $>400 \times 10^9/l$) sont requises (harmonisation de la classe des agonistes du récepteur à la thrombopoïétine) ;
- actualiser les informations sur l'utilisation de NPLATE chez les patients insuffisants hépatiques suite à l'observation de cas d'événements thromboemboliques.

Le paragraphe Posologie du RCP est désormais libellé comme suit :

« 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim La dose individuelle = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$. Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ pendant au moins 4 semaines à la même dose). Ensuite le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement. La dose maximale hebdomadaire de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ne doit pas être dépassée.

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

Taux de plaquettes (x $10^9/\text{l}$)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient < 150 x $10^9/\text{l}$, reprendre le traitement à la dernière dose en la diminuant de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de $50 \times 10^9/\text{l}$ 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 ($200 \times 10^9/\text{l}$) et pour interrompre le traitement ($400 \times 10^9/\text{l}$).

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, 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 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 THERAPEUTIQUE

Le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), anciennement appelé « purpura thrombopénique idiopathique (PTI) », est une maladie auto-immune conduisant à une destruction périphérique des plaquettes et à 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 $30 \times 10^9/L$. Dans de rares cas et lorsque le nombre de plaquettes est très bas ($< 10 \times 10^9/l$), des saignements viscéraux graves (hématurie, hémorragie digestive ou cérébro-méningée) peuvent apparaître.

Trois périodes dans l'histoire naturelle du PTI sont identifiées à ce jour¹ :

- 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 où la probabilité de rémission ou de guérison spontanée est très faible. Les formes chroniques concernent majoritairement les adultes chez lesquels l'évolution vers un PTI chronique est observée dans 70% des cas.

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 de référence de cette maladie.

¹ Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009;113:2386-93

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 (HAS, PNDS 2009).

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, l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à 50x10⁹/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 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 20-30x10⁹/l), les choix thérapeutiques sont limités. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine constituent 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.

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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
REVOLADE (eltrombopag) GSK	oui	Identiques à celles de NPLATE dans l'indication PTI	30/06/2010	important	La Commission de la Transparence considère que REVOLADE partage l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR II) de NPLATE 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.	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

REVOLADE (eltrombopag), administré par voie orale en une prise par jour, est un comparateur cliniquement pertinent de NPLATE (romiplostim), administré une fois par semaine en injection sous-cutanée.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, NPLATE (romiplostim) a l'AMM dans le traitement de la thrombocytopénie chez des patients présentant un Purpura thrombocytopénique immunologique (idiopathique) chronique qui répondent de manière insuffisante aux corticostéroïdes, immunoglobulines ou splénectomie.

Restrictions d'utilisation :

- Romiplostim n'est pas indiqué pour le traitement de la thrombocytopénie liée au syndrome myélodysplasique (SMD) ou toute autre cause de thrombocytopénie autre que celle liée au PTI chronique.
- Romiplostim doit être utilisé seulement chez des patients présentant un PTI dont le degré de thrombocytopénie et l'état de santé augmentent le risque de saignements
- Romiplostim ne doit pas être utilisé pour tenter de normaliser le taux de plaquettes.

Pays	PRISE EN CHARGE		
	OUI/NON	Périmètres (indications) et condition(s) particulières	
Allemagne	29/04/2009	100% remboursé pour les patients splénectomisés présentant un PTI chronique et traité en 2 ^{de} ligne (réfractaire aux autres traitements) et en 2 ^{de} ligne de traitement pour les patients non splénectomisés dont la chirurgie est contre indiquée	
Royaume Uni – Angleterre (NICE)	24/09/2009	Romiplostim est recommandé dans le traitement des patients adultes présentant un PTI réfractaire aux traitements standards et aux traitements d'urgence ou qui ont une pathologie sévère et un risque élevé de saignement qui nécessite la prise fréquente de traitement d'urgence	
Royaume Uni – Ecosse	24/09/2009	La prise en charge de romiplostim est effective de façon restrictive pour les patients adultes splénectomisés présentant un PTI qui sont réfractaires aux autres traitements (e.g. corticostéroïdes, immunoglobulines). La prise en charge de Romiplostim est aussi effective pour traiter des patients en 2 ^{me} ligne, non splénectomisés dont la chirurgie est contre indiquée. La prise en charge de romiplostim est restreinte aux patients présentant un PTI symptomatique sévère ou chez les patients présentant un haut risque de saignements	
Danemark	20/04/2009	Nplate est administré uniquement à l'hôpital	
Autriche	29/04/2009	(Dark Yellow Box) Prise en charge accordée au cas par cas par le médecin chef	
République Tchèque	27/08/2009	Nplate ne peut être prescrit que par des hématologues/Oncologues	
Hongrie	24/08/2009	La prise en charge est effective chez des patients adultes ayant un taux de plaquettes <30x10 ⁹ /l, et une augmentation du risque de saignement, si le patient ne répond pas à son traitement à long terme à base de corticostéroïdes ou d'immunoglobulines et devient réfractaire après une splénectomie ou dans le cas de contre-indication à la splénectomie (avis de l'hématologue-chirurgien-anesthésistes); Le traitement doit être suspendu si le patient a reçu du romiplostim durant 4 semaines à la dose maximum et que son taux de plaquettes n'atteint pas un niveau significatif pour prévenir les saignements.	
Lettonie	24/02/2011	Prise en charge si dispensation à délivrance nominative	
Lituanie	22/06/2011	Prise en charge si dispensation à délivrance nominative	
Slovaquie	21/07/2009	Prise en charge si le traitement et sa prescription ont été approuvés par les compagnies d'assurance (approbation tous les 3 mois)	
Slovénie	12/04/2009	75%. La prescription est limitée aux hématologistes sur la base d'une décision de la commission de la Clinique d'hématologie UKC.	
Suède	20/04/2009	La prise en charge est réévaluée tous les 4 ans. En 2014, elle est en cours de réévaluation	
Belgique	3/11/2009	Périmètre de l'indication	
Bulgarie	7/06/2010		
Estonie	19/01/2011		
Finlande	14/04/2009		
Irlande	05/10/2009		
Grèce	18/05/2009		
Luxembourg	22/09/2009		
Hollande	11/05/2009		
Portugal	22/07/2009		
Espagne	29/04/2009		
Italie	1/11/2010		Périmètre de l'indication, registre
Pologne			
Norvège	Non		
Chypre			

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	10 juin 2009 (inscription)
SMR	<p>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.</p> <p>La maladie est caractérisée par une thrombopénie (taux de plaquettes <150x10⁹/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, ménométrorragies). Dans de rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas (10x10⁹/l), un syndrome hémorragique viscéral peut apparaître.</p> <p>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.</p> <p>Cette spécialité est un traitement à visée curative.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>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.</p> <p>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 (GTNDO, Plan Maladies Rares).</p> <p>Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbidité est attendu pour la spécialité NPLATE.</p> <p>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).</p> <p>Ainsi, la spécialité NPLATE ne devrait être en mesure d'apporter qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.</p> <p>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.</p> <p>En conséquence, il est attendu un intérêt en santé publique pour la spécialité NPLATE dans cette indication. Cet intérêt est au mieux faible.</p> <p>Le rapport efficacité / effets indésirables est important.</p> <p>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.</p> <p>Dans ces situations cliniques, il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques validées.</p> <p>Le service médical rendu par NPLATE 250 µg et 500 µg est important.</p>

ASMR	« NPLATE 250 µg et 500 µg, poudre pour solution injectable, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée. »
Recommandations de la Commission	<p>La Commission souhaite réévaluer NPLATE dans 18 mois au vu des données cliniques actualisées.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	31 mars 2010 (inscription de 4 présentations en complément des présentations existantes)
SMR	Le service médical rendu par ces spécialités est important.
ASMR	« Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).»

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier fourni par le laboratoire comporte :

- des données actualisées de tolérance, issues
 - des résultats à long terme de l'étude non comparative 213 évaluée par la Commission en 2009,
 - des résultats d'une étude ouverte de phase IV (étude 20080009) visant à évaluer l'incidence des dépôts de réticuline et de fibrose de collagène dans la moelle osseuse dans 3 cohortes avant traitement et après 1, 2 et 3 ans de traitement par NPLATE.
- des données de prescription et d'utilisation en vie réelle
 - des données obtenues à partir des ATU
 - deux études observationnelles :
 - o étude FOCUS ou 20101323
 - o observatoire international 225 ayant pour objectifs de décrire la population traitée et l'utilisation de NPLATE dans les pratiques cliniques courantes : seuls les résultats issus d'une analyse intermédiaire étant disponibles, cette étude ne sera pas détaillée dans ce document.
 - des données de dispensation et de vente.

Par ailleurs, le laboratoire cite les résultats issus de comparaisons indirectes versus eltrombopag (REVOLADE) commentée dans la rubrique 9.1.3 « Autres données ».

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription)

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de NPLATE est principalement issue de deux études de phase III randomisées, en double-aveugle, versus placebo, pendant 6 mois, chez des patients adultes atteints de purpura thrombopénique immunologique 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).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs, c'est-à-dire dont le nombre de plaquettes était $\geq 50 \times 10^9/L$ à au moins 6 contrôles hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines de l'étude, en l'absence de traitement d'urgence (réponse plaquettaire durable).

NPLATE s'est montré supérieur au placebo en termes de pourcentage de répondeurs chez les patients réfractaires à la splénectomie (38,1% de répondeurs *versus* 0%, $p < 0,0013$), ainsi que chez ceux ne pouvant bénéficier d'une splénectomie (61% de répondeurs *versus* 4,8%, $p < 0,001$).

L'incidence des saignements (critère de tolérance dans les études), quelle que soit leur sévérité, n'a pas été différente entre NPLATE et le placebo. Une différence en faveur de NPLATE 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 NPLATE par rapport au placebo.

Dans l'étude 213 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. Compte tenu des conditions de l'étude, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'efficacité de NPLATE sur la réduction des saignements, en particulier les saignements cliniquement significatifs ou graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

9.1.2 Actualisation des données d'efficacité

Aucune nouvelle étude comparative évaluant l'efficacité de NPLATE dans son indication AMM n'a été fournie par le laboratoire.

L'étude 20060131² évaluant l'efficacité et la tolérance de NPLATE versus traitement standard chez des patients non splénectomisés ayant un PTI n'est pas présentée dans ce document dans la mesure où l'indication actuellement validée par l'AMM concerne les patients non splénectomisés en cas de contre-indication à la chirurgie.

9.1.3 Autres données

Des données comparatives versus l'autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, REVOLADE (eltrombopag), qui a obtenu une AMM 1 an après celle de NPLATE ne sont pas disponibles. Les conclusions de 5 publications^{3, 4, 5, 6, 7} relatives à des comparaisons indirectes sont présentées succinctement dans le dossier du laboratoire.

Trois études randomisées versus placebo, en double-aveugle (après 6 mois de traitement) ont été prises en compte afin de réaliser ces comparaisons indirectes :

- NPLATE : études pivots 105 (63 patients splénectomisés) et 212 (62 non splénectomisés) ;
- REVOLADE : étude pivot de phase III (RAISE) ayant inclus 197 patients dont 36% splénectomisés.

En fonction des 5 méthodes utilisées (comparaison indirecte selon la méthode de Bucher avec soit une agrégation simple des données, soit une méta-analyse selon la méthode de Mantel haenszel à effets fixes, soit une régression logistique à effets fixes ou aléatoires ; méthode bayésienne), des données prises en compte pour REVOLADE (actualisées ou non) et des critères de jugement ayant des définitions et des évaluation variables selon les études, l'odds ratio (OR) de REVOLADE par rapport à NPLATE a été compris entre :

- pour la réponse globale (durable ou transitoire) : OR=0,11 IC_{95%} [0,02 ; 0,66] avec la méthode Bayésienne et OR=0,22 IC_{95%} [0,05 ; 1,02] (une analyse sur 5 NS) ;
- pour la réponse durable : OR=0,13 IC_{95%} [0,01 ; 2,09] IC_{95%} [0,01 ; 1,88] et OR=0,36 IC_{95%} [0,03 ; 3,79] (résultats NS quelle que soit l'analyse).

Au plan général, la méta-analyse proposée dans ce dossier est recevable. En effet, les méthodes utilisées excluent toute comparaison naïve et sont donc adaptées à la réalisation de comparaisons indirectes.

Le point plus important est la mise en perspective nécessaire de la significativité statistique du résultat global avec sa pertinence clinique. L'amplitude du bénéfice est-elle cliniquement pertinente ?

De plus, un seul critère de jugement a été considéré (réponse plaquettaire globale/durable) et il est de nature intermédiaire, non clinique. D'autres critères auraient été plus pertinents ou intéressants pour la pratique : accidents hémorragiques, thrombotiques, tolérance, recours à des traitements de secours.

La lecture de l'article de Cooper³ ne permet pas de savoir si les résultats des deux études évaluant NPLATE sont homogènes.

² Kuter D., Phil D., Rummel M. et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia NEJM 2010(20);1889-99

³ Cooper K., Fitzgerald P.. Romiplostim and Eltrombopag for Immune Thrombocytopenia: Methods for Indirect Comparison. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2012;28: 249-258

⁴ Cooper K., Matcham J., Helme K., Akehurst R., Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2014;0: 1-2

⁵ Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Immune or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. A NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics 2012; 30:483-95.

⁶ Mowatt et al, 2010 (non publié)

⁷ Allen R, Brainsky A, Grotzinger K, Rocchia T et al; A Comment on Boyers et al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Immune or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A NICE Single Technology Appraisal" Pharmacoeconomics 2013;31:91.

Même si plusieurs techniques statistiques donnent des résultats globalement comparables, le point à discuter serait ici surtout l'inter-changeabilité des études. L'existence d'une disparité entre les études n'a en effet pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements. Ainsi, il aurait été souhaitable, pour chaque traitement, de rechercher les variables susceptibles d'interagir quantitativement ou qualitativement avec l'effet thérapeutique et ensuite d'effectuer les analyses de sensibilité ou les analyses ajustées correspondantes.

Pour les résultats « non significatifs » (comparaisons indirectes qui ne montrent pas de différence significative), c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être surtout discutée ici. De tels résultats « inconclusifs » sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective et il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées.

Au total, compte tenu des réserves méthodologiques, concernant notamment l'homogénéité et l'inter-changeabilité des études (existence de facteurs d'interaction) ainsi que l'absence de données robustes sur un critère clinique pertinent tel que l'incidence des saignements, les résultats issus de ces comparaisons indirectes sont donc insuffisants pour affirmer la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données de tolérance (avis d'inscription)

Etudes 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%) 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%).

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 côlon, 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.

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.

Etude 213 non comparative (3 ans)

L'étude 213 est une phase de prolongation, 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%). L'analyse intermédiaire après 3 ans de suivi a porté sur 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).

Les effets indésirables observés après 3 ans de suivi ont été similaires à ceux observés 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 $30 \times 10^9/l$ excepté pour un événement (hémorragie sous-conjonctivale).

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

9.2.2.1 Issues d'une étude non comparative à long terme 213⁸

Le laboratoire a présenté des données actualisées du suivi à long terme de l'étude 213. Son objectif principal était d'évaluer la tolérance de NPLATE (données de suivi jusqu'à 5 ans au lieu de 3 ans lors de l'avis 10/06/2009).

Cette étude a été réalisée chez des patients adultes atteints de PTI, ayant participé à une première étude d'efficacité et de tolérance du romiplostim (qu'ils aient été inclus dans le bras placebo ou romiplostim) et ayant un taux de plaquettes $\leq 50 \times 10^9/L$.

La majorité (80%) des patients qui ont accepté de participer à ce suivi avait participé à l'une des 2 études de phase III mais la proportion de patients ayant accepté de participer à ce suivi, par rapport à l'ensemble des patients inclus dans l'une des études évaluant NPLATE, n'est pas mentionnée dans la publication. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (phase d'extension en ouvert avec biais de représentativité), les résultats sont décrits uniquement à titre informatif.

Les patients qui ont accepté de participer à cette étude de suivi ont été traités par NPLATE une fois par semaine par injection sous-cutanée. Des ajustements de dose étaient autorisés selon des règles prédéfinies basées sur le taux de plaquettes des patients. La cible initiale du taux de plaquette était initialement de $50-250 \times 10^9/L$ puis a été modifiée après le mois d'octobre 2007, par $50-200 \times 10^9/L$ pour tous les patients. Les traitements d'urgence étaient autorisés lorsque le taux de plaquettes était inférieur à $10 \times 10^9/L$ et/ou en cas de saignements ou de saignements muqueux actifs, ou dans n'importe quelle situation jugée médicalement nécessaire par l'investigateur. L'utilisation du rituximab au cours de l'étude n'était pas permise. Des réductions de traitements concomitants pour le PTI pouvaient survenir à n'importe quel moment lorsque le taux de plaquettes devenait supérieur à $50 \times 10^9/L$.

Le critère principal était le pourcentage d'événements indésirables.

Parmi les critères secondaires :

- l'incidence de la réponse plaquettaire (définie dans l'analyse finale comme l'obtention d'un taux plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ à tout moment au cours de l'étude, en l'absence d'un traitement d'urgence dans les 8 semaines précédentes)
- pour les patients traités par d'autres traitements du PTI au moment de l'inclusion, la proportion des patients pour lesquels une réduction des doses voire un arrêt de ces médicaments a été possible.

Résultats :

L'analyse finale de cette étude a porté sur 313 patients dont 291 adultes ayant effectivement reçu le romiplostim et 200 patients ont terminé l'étude. Les motifs ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'étude chez 31,5% des patients ont été : retrait de consentement (26 patients [8,9%]), décès (16 patients [5,5%]), les événements indésirables (11 patients [3,8%]) et besoin d'une alternative thérapeutique (11 patients [3,8%]).

En raison de l'étalement des inclusions, les résultats de l'analyse ont porté sur les effectifs suivants : 117 patients ont eu un suivi de 2 ans, 93 patients un suivi de 3 ans, 36 patients un suivi de 4 ans et 19 patients un suivi de 5 ans.

L'âge médian des patients était de 53 ans et 61% était des femmes. La durée moyenne de traitement des 291 adultes a été de 109,7 semaines avec une posologie moyenne de $5 \mu g/kg/semaine$.

La fréquence des événements indésirables dans la population adulte a été de 98%. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées (38%), nasopharyngites (34%), fatigue (32%), contusion (31%), infections des voies respiratoires supérieures (26%), diarrhées (25%) et épistaxis (25%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 117 (40%) des patients adultes.

⁸ Kuter DJ, Bussel JB, Newland A et al. Long term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia : safety and efficacy. British journal of Haematology 2013 ; 161 : 411-23

Des événements indésirables ayant conduit à une sortie de l'étude ont été rapportés chez 23 (7,9%) des patients adultes.

Au total, 166 (57%) des adultes ont eu des événements hémorragiques : épistaxis (25%), pétéchies (19%), gingivorragies (16%) et hématomes (13%). La majorité des événements hémorragiques ont été d'intensité légère ou modérée. Moins de 9% des patients (26/291) ont eu un événement hémorragique de grade 3 ou une hémorragie. Parmi ces événements, les plus fréquents ont été : pétéchie (6/291, 2,1%) et épistaxis (5/291 ; 1,7%).

Des événements thrombotiques ou thromboemboliques ont été rapportés chez 19 (6,5%) des patients adultes.

Une augmentation de la réticuline a été rapportée chez 11 patients. Des événements de fibrose de moelle osseuse/augmentation de dépôts de réticuline ont été déclarés pour 9 patients, dont 5 cas appartiennent à la catégorie « anomalie de la moelle osseuse », 3 à la catégorie « fibrose de la moelle osseuse dû au dépôt de réticuline » et un à la catégorie de « myélofibrose ». Pour autant, le diagnostic définitif de myélofibrose n'a pas été établi. Il a également été rapporté 2 autres cas de formations de réticuline au niveau de la moelle osseuse. On ne dispose pas de précision sur la sévérité de ces modifications (gradation selon une échelle) ni de données sur une éventuelle évolution clinique de myélofibrose. Il est à noter que la réalisation de biopsies de moelle osseuse a été laissée à la discrétion de l'investigateur et qu'elle a été réalisée chez 38 patients parmi 291 adultes. La présence de collagène de type I n'a pas été mis en évidence dans ces biopsies. La réalisation d'une biopsie n'étant pas réalisée de façon systématique, l'incidence de l'augmentation de la réticuline n'est donc pas connue. A noter que le RCP indique qu'il est recommandé de rechercher les anomalies cytologiques sur frottis sanguin et d'effectuer des numérations de la formule sanguine avant et pendant le traitement par NPLATE.

Seize patients adultes sont décédés durant cette étude dont 2 cas de décès potentiellement liés au traitement (infarctus du myocarde et un épisode d'angine de poitrine instable).

Résultats des critères secondaires (efficacité) :

Une réponse plaquettaire ($\geq 50 \times 10^9/L$ à tout moment de l'étude) a été observée chez 95% des patients adultes, $IC_{95\%}$ [91,2% ; 96,8%]. A chaque visite, le taux plaquettaire a été supérieur à $50 \times 10^9/L$ pour plus de 50% des patients. Un tiers des patients (33%) ont été traités avec un traitement de secours.

Lors de l'inclusion, environ 13% (37/292) des adultes inclus recevaient un traitement du PTI. A la fin de l'étude, 20 patients parmi ces 37 (54,1%) ont arrêté ce traitement et une réduction de dose >25% ou un arrêt des traitements précédents a été observée chez 30 patients (81%).

Environ un tiers des patients adultes ont eu recours au moins une fois à un traitement d'urgence, les plus fréquents étant les immunoglobulines (13,1%; 38/291), la prednisone (13,1%; 38/291) et les transfusions plaquettaires (7,6%; 22/291).

Au final, compte-tenu de la méthodologie de cette étude et des limites (phase d'extension en ouvert avec biais de représentativité), ces données ne sont pas de nature à apporter des informations de niveau de preuve suffisant sur l'efficacité et la tolérance du produit.

9.2.2.2 Etude 20080009 ouverte

Etude de phase IV en ouvert, réalisée aux USA, ayant pour objectif d'évaluer la présence de fibres de réticuline et de collagène dans la biopsie de moelle osseuse avant et après traitement par NPLATE dans 3 cohortes (après 1 an, 2 ans et 3 ans de traitement) de patients adultes ayant un PTI avec un taux de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$ et ayant précédemment reçu au moins un traitement de PTI sans présence de collagène dans la biopsie réalisée à l'inclusion.

Les biopsies de la moelle osseuse ont aussi été réalisées en cas d'arrêt prématuré du traitement par NPLATE ou si le taux de plaquettes devient $\leq 20 \times 10^9/L$ durant 4 semaines consécutives, à la dose maximum de 10 $\mu g/kg$.

Les critères d'évaluation étaient la présence de collagène (critère principal) et de réticuline dans la biopsie de moelle osseuse, avant et après traitement. La formation de réticuline et de collagène a été mesurée en utilisant l'échelle modifiée de Bauermeister. A noter que cette échelle ainsi que l'European consensus scale n'ont pas été validées dans le PTI. Les grades 0 à 3 de l'échelle modifiée de Bauermeister mesurent les changements en termes de fibres de réticuline et le grade 4 inclut la présence de fibres de collagène.

Au total, 169 sujets ont été inclus dans 3 cohortes (50 patients dans la cohorte 1, 50 dans la cohorte 2 et 69 dans la cohorte 3) : 68% étaient des femmes, l'âge médian était de 50 ans. A l'inclusion, le délai médian depuis le diagnostic était de 4,11 années, 65% des patients n'étaient pas splénectomisés et le taux moyen de plaquettes était de $25 \times 10^9/L$. Parmi les 169 patients, 106 (62,7%) ont terminé le traitement. Les motifs les plus fréquents d'arrêt de traitement ont été : retrait du consentement (22/169 ; 13%) et une perte de réponse (10/169 ; 6%).

Les principaux résultats ont été les suivants (cf tableau) :

- Cohorte 1 (n=50) : après 1 an de traitement par NPLATE, aucun patient n'a développé de collagène parmi les 35 patients ayant une biopsie évaluable et aucun patient n'a eu d'augmentation de plus de 2 grades par rapport à l'inclusion pour la réticuline parmi les 34 patients ayant une biopsie évaluable.
- Cohorte 2 (n=50) : après 2 ans de traitement, aucun patient n'a développé de collagène parmi les 39 patients ayant une biopsie évaluable et 2 patients ont eu une augmentation de plus de 2 grades par rapport à l'inclusion pour la réticuline parmi les 39 patients ayant une biopsie évaluable (grade 0 à 2 et grade 1 à 3).
- Cohorte 3 (n=69) : après 3 ans de traitement, 2 patients ont développé du collagène parmi les 58 patients ayant une biopsie évaluable et 5 patients ont eu une augmentation de plus de 2 grades par rapport à l'inclusion pour la réticuline et 2 ont eu un grade 4 parmi les 58 patients ayant une biopsie évaluable. Parmi les 9 patients ayant une augmentation de réticuline ≥ 2 grades ou à grade 4, seuls 3 patients ont eu une biopsie 12 semaines après l'arrêt de NPLATE : un retour au grade identique à celui de l'inclusion (grade 1) a été observé pour 2 patients et un grade 2 (au lieu du grade 1 à l'inclusion) pour 1 patient.

Tableau : résumé des résultats de l'étude 20080009

	Cohorte 1 N=50	Cohorte 2 N=50	Cohorte 3 N=69	Total N=169
Collagène				
Biopsies réalisées	39	40	58	
Biopsies évaluables pour la présence de collagène (coloration trichrome)	35 (70%)	39 (78%)	58 (84,1%)	132 (78,1%)
Biopsie positive au collagène	0	0	2 (3,4%)	2 (1,5%)
Réticuline				
Biopsies évaluables pour la présence de réticuline (coloration argent)	34 (68%)	39 (78%)	58 (84,1%)	131 (77,5%)
Augmentation de réticuline ≥ 2 grades ou à grade 4	0	2 (5,1%)	7 (12,1%)	9/131 (6,9%)

Au total, parmi les 169 patients inclus, 132 (78,1%) ont eu une biopsie évaluable pour la présence de collagène et 2 de ces patients ont développé du collagène après 3 ans de traitement.

Parmi les 131 patients qui ont eu une biopsie évaluable pour la présence de réticuline 5 ont eu une augmentation de plus de 2 grades par rapport à l'inclusion : 2 patients après 2 ans de traitement et 5 patients après 3 ans.

9.2.2.3 Issues du RCP, des PSUR et du PGR

Selon le RCP, après analyse des données de tous les patients adultes traités pour PTI et ayant reçu du NPLATE dans 4 essais contrôlés et 5 essais non contrôlés, l'incidence globale des effets indésirables chez les patients traités par NPLATE était de 91,5% (248/271). La durée moyenne de traitement 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 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.

Depuis le précédent avis de la Commission, le RCP de NPLATE a fait l'objet de plusieurs modifications. La rubrique du RCP 4.8 effets indésirables a été modifiée (rectificatifs d'AMM du 23/10/2012 et du 20/12/2013) pour ajouter les événements indésirables suivants : hypersensibilité (très fréquent), infection des voies respiratoires supérieures (très fréquent), angioedème (fréquent), gastroentérite (fréquent), palpitations (fréquent), érythromélagie (peu fréquent).

En décembre 2010, NPLATE a fait l'objet d'une lettre aux professionnels de santé concernant des modifications de modalités d'adaptation posologique (abaissement du taux limites de plaquettes pour la réduction de dose ou l'interruption du traitement) et des mises en garde concernant les patients insuffisants hépatiques présentant un PTI. En résumé, cette lettre stipule que : « Des thromboses de la veine porte ont été rapportées chez des patients présentant une thrombopénie associée à une maladie hépatique chronique et traités par des agonistes de la thrombopoïétine (TPO).

Le romiplostim ne doit pas être administré 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 et traités par des agonistes de la TPO.

Afin de minimiser le risque d'événements thrombotiques/thromboemboliques, les taux limites de plaquettes à partir desquels une réduction de la dose ou une interruption du traitement est nécessaire ont été abaissés respectivement à $> 150 \times 10^9/L$ pendant deux semaines consécutives et à $> 250 \times 10^9/L$. »

Une autre communication auprès des professionnels de santé a été faite en septembre 2011 sur le risque de progression de la maladie vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) au cours du traitement par NPLATE chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD). En effet, les rubriques du RCP 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables ont été modifiées (rectificatifs du 24/08/2011 et du 27/06/2013) pour l'augmentation de ce risque au vu des données issues d'une étude clinique randomisée versus placebo. Dans cette étude, NPLATE a été arrêté prématurément en raison d'un excès du nombre de cas de progression de SMD en LAM et d'une augmentation du nombre de cellules blastiques circulantes de plus de 10% chez les patients recevant du NPLATE par rapport au placebo.

Au 31/07/2014, 122 cas cumulés d'erreurs médicamenteuses ont été déclarés (en dehors des études cliniques) : 89 erreurs de dose (dont 51 cas de surdosage et 18 de sous-dosage), 14 erreurs de reconstitution, 13 erreurs de voie d'administration (11 administrations I.V. et 2 en I.M.), 4 erreurs de conservation (3 cas de non conservation entre 2 et 8°C), 1 erreur de médicament (NPLATE administré à la place du VELCADE) et 1 erreur de patient.

A la suite de l'analyse du PSUR couvrant la période du 01/08/2012 au 31/07/2013, il a été conclu que le profil de tolérance restait acceptable et en ligne avec le profil connu. L'utilisation hors AMM et les erreurs médicamenteuses ont été considérées comme préoccupantes et continueront à être revues. Dans le cadre du PGR, un suivi rapproché des risques importants est maintenu, les risques importants identifiés sont les suivants :

- la réapparition de la thrombopénie après l'arrêt du traitement
- l'augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse
- la thrombocytose
- le risque de saignement chez les patients ayant un PTI avec de faibles taux de plaquettes ou des taux variables
- la progression d'une hémopathie maligne sous-jacente ou d'un syndrome myélodysplasique
- les complications thrombotiques et thromboemboliques
- les erreurs médicamenteuses.

09.3 Données de prescription et d'utilisation en vie réelle

9.3.1 Données issues des Autorisations Temporaire d'Utilisation (ATU)

Avant sa commercialisation en mai 2009, NPLATE a été utilisé chez 196 patients dans le cadre d'ATU :

- nominatives depuis décembre 2007 : principalement chez des adultes ayant une thrombopénie liée à un PTI en échec d'au moins une ligne de traitement et également pour un syndrome myélodysplasique (1 patient), une thrombopénie sans précision (1 patient) et un syndrome de Wiskott-Aldrich (3 patients) ;
- de cohorte depuis novembre 2008 pour le traitement de la thrombopénie de l'adulte ayant un PTI chronique :
 - en échec ou intolérant à tous les traitements disponibles (corticoïdes, immunoglobulines et rituximab)
 - ayant une réponse non satisfaisante à la splénectomie ou quand la splénectomie n'est pas indiquée.

Dans une analyse rétrospective⁹ des 72 premiers patients inclus dans l'ATU, la médiane des patients était de 63 ans. La moitié d'entre eux avaient eu des saignements durant le mois précédant la première administration de NPLATE. Le taux médian de plaquettes était de $11 \times 10^9/L$. Plus de la moitié des patients avaient été splénectomisés (54%) et 13 des 33 patients non splénectomisés avaient refusé cette chirurgie. La quasi-totalité des patients avaient été traités préalablement par du rituximab (90%) et 68% des patients avaient reçu des traitements concomitants du PTI à l'instauration du NPLATE.

La réponse plaquettaire, définie par un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ et au moins deux fois le taux de plaquettes à l'inclusion sans prise de traitement d'urgence dans les 8 semaines précédentes, a été de 74% (53/72). Une réponse plaquettaire durable (à 2 ans), définie par deux des trois derniers taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ à 22, 23 et 24 mois et indépendamment de l'administration de NPLATE, a été obtenue chez 65% (47/72) des patients. Des traitements d'urgence ont été administrés chez 19% (14/72) des patients durant la première année de suivi.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : arthralgies (26%), fatigue (13%) et nausées (7%). Une thrombocytose transitoire $> 400 \times 10^9/L$ a été observée chez 19% (14/72) des patients et $> 1\,000 \times 10^9/L$ chez 4% (3/72). Il n'a pas été décrit d'effet indésirable grave. Le traitement par NPLATE a été arrêté chez 31% des patients pour d'inefficacité (n=15), intolérance (n=2, l'un pour céphalées et l'autre pour arthralgies), décès (n=4) et pour réaliser une splénectomie au cours de la deuxième année de suivi (n=1).

Parmi les 52 patients répondant à NPLATE à un an, 15 (29%) ont reçu uniquement de faibles doses de NPLATE (1-3 $\mu\text{g/kg/semaine}$), 27/52 (52%) des doses modérées (4-6 $\mu\text{g/kg/semaine}$) et 10/52 (19%) des fortes doses (7-10 $\mu\text{g/kg/semaine}$). La dose maximale de NPLATE (10 $\mu\text{g/kg}$) a été utilisée chez la moitié de ces patients.

Entre décembre 2007 et 24 mars 2009, 196 patients ont bénéficié d'une ATU. Selon le rapport périodique de synthèse n° 5 rédigé par le laboratoire, l'âge moyen des patients était de 60,5 ans, le taux de plaquettes moyen de $14 \times 10^9/l$, près de 60% des patients avaient un taux de plaquettes $\leq 10 \times 10^9/l$ et 69% avaient un syndrome hémorragique.

Parmi les traitements antérieurs du PTI reçus, les plus récurrents ont été des corticoïdes (98%), des IgIV (96%) et le rituximab (87%). Environ la moitié des patients recevait au moins un traitement concomitant, le plus souvent des corticoïdes (33%).

Selon les données de pharmacovigilance, du 24 décembre 2007 au 24 mars 2009, des événements indésirables ont été rapportés chez 11 patients et des événements indésirables graves chez 9 patients. Tandis que, depuis le début de l'ATU, des événements indésirables ont été rapportés chez 43 patients et des événements indésirables graves chez 28 patients. Un décès (arrêt cardio-respiratoire) est survenu 15 jours après le début du traitement et le second (phlébite,

⁹ Khellaf M, Michel M, Quitter P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. Blood 2011 ;118: 4338-45

embolie pulmonaire, infarctus mésentérique) 14 jours après l'instauration du traitement. Il n'était pas indiqué de relation de causalité entre les décès et l'administration de NPLATE.

9.3.2 Données de prescription : étude FOCUS

Cette étude observationnelle rétrospective (FOCUS) a été réalisée dans le cadre du PGR, à la demande de l'ANSM, dans l'objectif d'évaluer les conditions réelles de prescription de NPLATE : indications thérapeutiques et modalités de prescription de NPLATE, dans les services d'hématologie, de médecine interne et de pédiatrie en France (non publiée).

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients recevant NPLATE dans le cadre de l'AMM. Or, la définition, dans le protocole, du cadre de l'AMM n'a pris en compte que le libellé de l'indication (à savoir : patient adulte, ayant un PTI, chronique, patient splénectomisé ou non-splénectomisé avec une contre-indication à la chirurgie, ayant reçu un traitement antérieur pour le PTI) et pas les modalités de prescription telles que la posologie et les conditions de prescription (hospitalière) qui définissent également le cadre de l'AMM. Une analyse complémentaire sur le critère de jugement principal a donc été demandée au laboratoire par l'ANSM.

Entre le 19 août 2011 et le 21 mars 2012, 116 patients ont été inclus par 43 médecins actifs alors que le protocole en prévoyait 70 : 24 hématologues, 17 internistes et 2 pédiatres. Parmi les 111 patients analysés (5 ayant été exclus car n'ayant pas eu de consultation dans les 6 mois précédant l'étude), 86 patients (78%) ont été traités par NPLATE dans le périmètre de l'indication de l'AMM.

Les indications hors AMM qui ont concerné 25 patients (22%) ont été les suivantes (un même patient pouvait ne pas respecter plusieurs critères) :

- 4 patients âgés de moins de 18 ans
- 3 patients n'avaient pas de PTI, la thrombopénie correspondait à :
 - insuffisance médullaire due à un syndrome de Pearson (maladie mitochondriale) pour un patient pédiatrique,
 - thrombocytopénie périphérique due à une réaction du greffon contre l'hôte chronique chez un adulte avec une allogreffe de moelle,
 - choc hémorragique chez un patient adulte
- 12 patients ayant un PTI diagnostiqué depuis moins d'un an dont 3 ayant un PTI diagnostiqué depuis moins de 6 mois
- 17 patients non splénectomisés sans contre-indication à la splénectomie
- 2 patients n'avaient pas eu de traitement antérieur pour leur PTI.

Parmi les 68 patients inclus par 24 hématologues, 15 patients (22%) ne respectaient pas les indications définies par l'AMM et parmi les 39 inclus par 17 internistes, 6 patients (15%) ne les respectaient pas.

Dans l'analyse complémentaire réalisée pour répondre à la demande de l'ANSM qui a pris en compte à la fois les critères de l'indication et les modalités de prescription¹⁰, le pourcentage de patients ne respectant pas le cadre de l'AMM est passé de 22% (25/111) à 42% (47/111). Cette analyse est en cours d'évaluation par l'ANSM.

Principales caractéristiques des patients :

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%). La numération moyenne des plaquettes avant l'instauration du traitement par NPLATE était de 21 G/L.

¹⁰ Les variables prises en compte ont été les suivantes : dose initiale : 1 µg/kg (données recueillies dans le CRF et non calculé avec le poids du patient), le taux de plaquettes : < 150.10⁹/L, lieu de suivi des patients : hôpital (tous les patients inclus via le secteur privé sont exclus de l'analyse) et dose maximale reçue : < 10 µg/kg

Modalités d'utilisation de NPLATE :

La dose initiale moyenne a été de 1,7 µg/kg : près d'un tiers des patients adultes (30/111 ; 27%) ont eu une dose initiale supérieure à celle recommandée dans l'AMM (1 µg/kg), allant de 2 à 7 µg/kg. Un patient a eu une dose supérieure à la dose maximale hebdomadaire (10 µg/kg). Au cours des 6 mois de l'étude, 63% des patients ont eu au moins un changement de posologie. La durée moyenne du traitement par NPLATE a été de 18 mois. Les arrêts temporaires le traitement durant l'étude ont concerné 7 patients (6%) et les arrêts définitifs 23 patients (21%). Les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été le manque d'efficacité et le retour à la normale du taux de plaquettes. Trois patients ont arrêté NPLATE pour des effets considérés comme liés au traitement : un cas d'aggravation de syndrome des antiphospholipides, un cas d'alopécie et un cas de thrombose de la veine rénale.

Au moins un traitement concomitant était pris par 63 patients (57%). Les plus fréquemment ont été les corticostéroïdes (18%), la prednisone (12%) et la méthylprednisone (5%).

Au total, les 2 motifs les plus fréquents d'utilisation en dehors du cadre de l'AMM ont été une utilisation chez des patients non splénectomisés sans contre-indication chirurgicale et un non-respect de la dose initiale.

9.3.3 Données de dispensation en ville

► Panel Xpr-SO

Les données issues d'une analyse de la dispensation de NPLATE réalisée sur un échantillon de 142 pharmacies sélectionnées (entre le 4/10/11 et le 21/11/2011) permettent de disposer d'informations sur l'utilisation de NPLATE. Selon les données transmises par le laboratoire, la moyenne d'âge de la population a été de 64,8 ans et 78% de ces patients traités par NPLATE l'ont été dans le cadre de la prise en charge de leur PTI.

Il est à noter que 20% des patients ont été traités par NPLATE dans des situations en dehors de l'indication de l'AMM :

- 14% pour une thrombopénie post chimiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'une tumeur solide ;
- 6% pour une thrombopénie dans le cadre de la prise en charge d'un syndrome myélodysplasique.

► Enquête IMS

Une analyse a été réalisée sur un panel de 5 915 pharmacies réparties dans toute la France, entre avril 2012 et mars 2013. Cette analyse consistait en un suivi longitudinal du patient en pharmacie et l'objectif était de suivre et d'analyser dans le temps, l'ensemble des délivrances pharmaceutiques, en ville, prescrites à un patient et ce quelle que soit l'origine de la prescription. Un algorithme a été mis en place basé sur des variables permettant de qualifier les patients « PTI » (type de prescripteur uniquement en ville, les traitements en co-délivrance et les traitements pris précédemment par le patient).

Selon ces sources, l'âge moyen des patients traités par NPLATE a été de 65 ans et 74% des patients ont été traités dans le cadre de la prise en charge d'un PTI. Parmi les 26% des patients considérés « hors PTI », 59% ont eu une délivrance d'EPO dans leur historique, 57% une délivrance liée à de l'oncologie, 22% une délivrance de produits hépatite virale et 6% ont eu une délivrance de produits HIV. L'origine de la thrombopénie pour laquelle NPLATE a été prescrit n'est pas disponible dans cette étude.

9.3.4 Données de vente

A titre d'information, les données de vente GERS au cours des quatre dernières années sont présentées dans le tableau ci-après (en UCD) :

	2010	2011	2012	2013
TOTAL	25 284	27 348	28 213	32 083

09.4 Résumé & discussion

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, l'autre chez des patients ne pouvant bénéficier d'une splénectomie, ont démontré l'efficacité de NPLATE (administré en injection S.C. pendant 6 mois) versus placebo en termes de réponse plaquettaire durable ($\geq 50 \times 10^9/L$ 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 4,8% ($p < 0,001$) 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 nouvelles données présentées sont fondées principalement sur des données observationnelles. On ne dispose donc pas de données robustes permettant de conclure sur l'effet de NPLATE en termes de réduction des saignements ou des besoins en immunoglobulines.

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.

Les données issues de l'étude rétrospective (FOCUS) et des panels de dispensation ont montré une utilisation fréquente en dehors de l'indication définie par l'AMM, entre 20 et 26% des cas selon les données. 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. Par ailleurs, le PSUR (au 31/07/2014) fait état de 122 cas cumulés d'erreurs médicamenteuses déclarés.

Enfin, le laboratoire a proposé des analyses de comparaisons indirectes à partir des données d'efficacité en termes de réponse plaquettaire. Compte tenu des limites (cf paragraphe 9.1.3 Autres données), les résultats issus de ces comparaisons indirectes ne permettent pas d'affirmer la supériorité clinique de NPLATE par rapport à REVOLADE.

09.5 Programme d'études

Dans son dossier, le laboratoire cite 2 études dont une de phase IV qui n'a pas été décrite dans ce document s'agissant de résultats intermédiaires :

- étude de phase IV (20080009) multicentrique, prospective, en ouvert visant à évaluer les modifications de la morphologie médullaire chez des patients adultes recevant NPLATE pour le traitement de la thrombopénie associée au purpura thrombopénique auto-immun (immunologique) ; en cours, recrutement (aux Etats-Unis) terminé (rapport intermédiaire non fourni).
- étude de phase II (20080435) interventionnelle en un seul bras visant à décrire les réponses plaquettaires et les taux de rémission du PTI chez des patients adultes présentant un purpura thrombopénique auto-immun recevant NPLATE ; en cours, recrutement terminé.

Une autre étude a été mise en place dans le cadre du PGR : il s'agit d'une étude de suivi de 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.

Les autres études citées par le laboratoire concernent des indications actuellement non validées par l'AMM.

Indication N° étude	Titre	Statut
PTI non splénectomisé		
20060131	Étude destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du romiplostim versus traitement standard chez des patients atteints de PTI et non splénectomisés	Terminée
PTI pédiatrique (en vue d'une demande d'AMM en pédiatrie)		
20080279	Étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, visant à déterminer la sécurité et l'efficacité du romiplostim chez des patients pédiatriques thrombopéniques présentant un purpura thrombopénique auto-immun (immunologique) (PTI)	En cours Ouverte au recrutement
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) (PTI)	En cours Ouverte au recrutement
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) (PTI)	Planifiée
SMD		
20060198	Étude randomisée en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité du traitement de la thrombopénie par le romiplostim chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique de risque faible ou intermédiaire-1	En cours recrutement terminé

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Depuis le dernier avis de la Commission de la transparence en date du 30 juin 2010, la définition du PTI chronique a été modifiée. L'évolution chronique du PTI est maintenant définie par une durée d'évolution supérieure à 12 mois et non plus 6 mois, selon les recommandations actuelles.

Un traitement est rarement indiqué chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à $50 \times 10^9/L$ en absence de saignement, traumatismes, chirurgie ou de facteurs de risque (ex : anticoagulants).

Les recommandations disponibles¹¹ ne privilégient pas l'un des 2 agonistes des récepteurs de la thrompopoïétine par rapport à l'autre.

Place du médicament dans la stratégie

Les nouvelles données disponibles (principalement fondées sur des données observationnelles) depuis le précédent avis de la Commission ne sont pas susceptibles de remettre en cause la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

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

¹¹ Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-86

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). Dans de rares cas et lorsque le chiffre de plaquettes est très bas ($10 \times 10^9/l$), des saignements viscéraux peuvent survenir. 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.
- ▶ NPLATE, qui augmente le nombre de plaquettes mais avec une réapparition probable de la thrombopénie à l'arrêt du traitement, entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables reste important.

- ▶ Intérêt de santé publique rendu :

Le purpura thrombopénique immunologique est une affection grave qui affecte notablement la qualité de vie des patients atteints mais qui constitue un poids de santé publique faible du fait de sa rareté. Le poids de la pathologie correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de NPLATE (adulte splénectomisé ayant un PTI chronique réfractaire ou adulte non splénectomisé en présence d'une contre-indication chirurgicale) ne peut donc qu'être faible.

L'amélioration de la prise en charge du purpura thrombopénique immunologique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Maladies Rares).

Compte tenu :

- du peu de nouvelles données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de NPLATE, notamment sur l'incidence des hémorragies et à plus long terme,
 - de l'absence de données de comparaison directe et des données de comparaisons indirectes versus REVOLADE qui ne peuvent être considérés comme suffisantes,
- les nouvelles données observationnelles ne permettent ni de confirmer ni d'infirmer l'impact faible en termes de morbidité et de qualité de vie qui était attendu pour la spécialité NPLATE.

Les nouvelles données relatives à la tolérance confirment le profil de sécurité établi de NPLATE mais ne permettent toutefois pas de conclure de façon définitive sur le risque de fibrose. Un certain mésusage et une utilisation hors-AMM, notamment chez les patients non splénectomisés sans contre-indication médicale, a été constaté en France.

La réduction des besoins en immunoglobulines dans les situations d'urgence dans la population traitée par NPLATE, bien qu'attendue, reste toujours difficilement quantifiable en l'absence de données établies.

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.

- ▶ Cette spécialité demeure un traitement de recours dans le traitement du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.
- ▶ Dans ces situations cliniques, il existe une alternative thérapeutique validée, REVOLADE (eltrombopag).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NPLATE reste important dans les indications de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de la Commission. Par conséquent, comme REVOLADE, NPLATE apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le cadre d'un traitement de recours du PTI chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les patients non splénectomisés lorsque la chirurgie est contre-indiquée.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications 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.