

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **NPLATE** (romiplostim), **REVOLADE** (eltrombopag), agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine

#### **Progrès thérapeutique mineur dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique en échec aux traitements habituels, chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie**

### L'essentiel

- ▶ Avant l'extension de l'AMM de NPLATE et de REVOLADE chez l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie, ces médicaments constituaient un traitement de recours dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique de l'adulte en échec aux traitements habituels chez les patients splénectomisés réfractaires et chez les adultes non splénectomisés en cas de contre-indication à la chirurgie.
- ▶ Désormais, leur utilisation est validée par l'AMM en pré-splénectomie. Néanmoins, leur utilisation doit être prudente compte-tenu des incertitudes sur la tolérance à long terme, de surcroît chez des patients non splénectomisés.

### Autres indications<sup>\*</sup>

- NPLATE et REVOLADE ont déjà l'AMM chez l'adulte splénectomisé ayant un PTI.
- REVOLADE a également l'AMM dans le PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) à partir de l'âge de un an.

### Stratégie thérapeutique

Les patients atteints de PTI sont traités si le nombre de plaquettes est  $< 30 \times 10^9/l$ , ce seuil pouvant être plus élevé selon le terrain (sujet âgé, présence de co-morbidités).

- En phase aiguë, l'objectif du traitement est d'obtenir le plus rapidement possible une augmentation du nombre de plaquettes mettant le patient à l'abri d'une complication hémorragique. Des corticoïdes et/ou des immunoglobulines intraveineuses sont administrés. Les transfusions de plaquettes ne sont indiquées que dans des cas exceptionnels où le pronostic vital est mis en jeu.
- Dans les formes persistantes (entre 3 et 12 mois après le diagnostic), il n'existe pas de consensus sur la meilleure option de traitement. Les options incluent les immunosuppresseurs, la dapsons (DISULONE) ou le danazol (DANATROL) (hors AMM). Le rituximab est une option thérapeutique du PTI persistant ou chronique chez les patients réfractaires aux corticoïdes et aux immunoglobulines.
- Lorsque le PTI a une évolution chronique (au-delà de un an), l'objectif du traitement est d'obtenir une augmentation durable du nombre de plaquettes au-delà d'un seuil de 30 à 50 G/L. La prise en charge à visée curative repose sur la splénectomie, en particulier chez l'adulte jeune, (environ 60% de réponse à long terme) malgré les risques opératoires et les complications infectieuses et thrombotiques. Les contre-indications à la splénectomie sont rares (environ 20% des cas), pouvant être liées notamment à l'existence de comorbidités sévères ou un âge avancé.
- En cas de PTI réfractaire (persistance d'une thrombopénie après administration de plusieurs lignes de traitements dont la splénectomie et besoin d'une thérapeutique efficace afin de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 20-30 G/L), les choix thérapeutiques (dont le rituximab) sont limités. En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle, le choix du traitement doit être personnalisé, il dépend de nombreux critères. Dans certaines

<sup>\*</sup> Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

situations, il peut être justifié de différer la splénectomie (antécédents ou facteurs de risque d'infection sévère ou de thromboses veineuses et/ou artérielles) ou d'éviter l'utilisation d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (antécédents ou facteurs de risque de thromboses veineuses et/ou artérielles, héréditaires ou acquis, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit).

### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans le PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de 1<sup>e</sup> ligne (corticoïdes, immunoglobulines) puis d'autres traitements, un agoniste de la thrombopoïétine, NPLATE ou REVOLADE, pourrait être envisagé chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique et pour lesquels il peut être justifié de différer la splénectomie, le traitement curatif de choix. Cependant, des données comparatives étayant cette stratégie (traitement par NPLATE ou REVOLADE, puis en cas d'échec splénectomie) ne sont pas disponibles. Contrairement à la chirurgie à visée curative (qui permet à environ deux tiers des patients de rester en rémission clinique 5 à 10 ans après), ces médicaments augmentent la production de plaquettes, sans interférence démontrée sur la physiopathologie sous-jacente de cette maladie auto-immune. L'arrêt du traitement par NPLATE ou REVOLADE conduit ainsi à la réapparition de la thrombocytopénie dans la majorité des cas. La durée optimale de traitement et les modalités d'arrêt en cas de réponse ne sont pas connues. Des incertitudes portant sur la tolérance à long terme existent et un suivi particulier est nécessaire. Lorsqu'une splénectomie est envisagée, l'intérêt d'un traitement suspensif par agoniste de la thrombopoïétine peut être discuté.

Enfin, la facilité de prescrire un médicament dans le système de soins français par rapport à la planification d'une intervention chirurgicale peut faire craindre un mésusage.

## Données cliniques

- Cette extension de l'indication de l'AMM aux adultes non splénectomisés sans contre-indication à la chirurgie est fondée sur l'analyse des données initiales.
- Pour NPLATE, les principaux résultats sont issus de deux études de phase III randomisées en double-aveugle, pendant 6 mois qui avaient démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de réponse plaquettaire durable (plaquettes  $\geq$  50 G/L à au moins 6 contrôles hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines de l'étude, en l'absence de traitement d'urgence) chez des patients réfractaires à la splénectomie [38% (16/42) de répondeurs versus 0% (0/21),  $p < 0,0013$ ] ainsi que chez ceux non splénectomisés [61% (25/41) versus 5% (1/21),  $p < 0,001$ ].
- Pour REVOLADE, dans des études randomisées en double-aveugle, pendant 6 mois ayant inclus des patients splénectomisés (40%) ou non (60%), Son efficacité à court terme avait été démontrée par rapport au placebo sur la réponse plaquettaire (plaquettes entre 50 et 400 G/L) : entre 37 et 56% avec REVOLADE et entre 7 et 19% avec le placebo,
- L'apport thérapeutique de NPLATE ou REVOLADE est difficilement quantifiable dans la prise en charge qui comporte la splénectomie, en particulier chez les adultes jeunes, compte tenu :
  - de leur efficacité suspensive, démontrée sur la réponse plaquettaire qu'à court terme versus placebo, de l'absence de donnée robuste pour conclure sur la réduction des saignements majeurs,
  - de l'absence de donnée comparative versus la splénectomie,
  - de l'absence de démonstration d'un moindre recours à la splénectomie lié à leur utilisation,
  - des incertitudes qui demeurent sur la tolérance à long terme (notamment le risque de myélofibrose et d'hémopathies malignes s'agissant d'un traitement au long cours),
  - de l'impact non démontré sur la qualité de vie.

## Conditions particulières de prescription

- Médicaments soumis à prescription hospitalière.
- Prescriptions réservées aux spécialistes et services hématologie, hépatologie/gastro-entérologie, infectiologie, médecine interne ou pédiatrie.
- Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt des médicaments

- Le service médical rendu\* par NPLATE et REVOLADE est important.
- NPLATE (romiplostim) ou REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'adulte non splénectomisé sans contre-indication à la chirurgie.
- Avis favorable à la prise en charge en ville et à l'hôpital dans cette indication.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 février 2017 (CT-15376 et CT-15502) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »