

## **Recommandations CEREVANCE pour les indications et l'utilisation pratique des ARTPO chez les enfants et adolescents atteints de PTI**

*Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (ARTPO), romiplostim et eltrombopag, représentent une classe thérapeutique à part dans le traitement de deuxième ligne PTI de l'enfant. Seul l'eltrombopag a l'AMM dans le traitement du PTIC réfractaire de l'enfant.*

*Ils miment le rôle de la TPO endogène, permettant la croissance et le développement des mégacaryocytes, augmentant ainsi le nombre de plaquettes circulantes. Il s'agit de traitements dits suspensifs, même si des rémissions prolongées ont été observées.*

*En pratique la population de patients traités par ARTPO est constituée par les enfants ou adolescents en échec de deuxième ligne thérapeutique chez lesquels on ne souhaite pas introduire un immunosuppresseur, ou en préparation à un geste chirurgical, ou en cas de saignement sévère.*

### **RECOMMANDATIONS DU CEREVANCE**

Les ARTPO peuvent être discutés en seconde ligne chez un enfant atteint de PTI nouvellement diagnostiqué (PTIND), persistant (PTIP) ou chronique (PTIC), confirmé, avec des signes de gravité cliniques ou hématologiques, après avoir réactualisé l'enquête étiologique à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'un PTI secondaire.

#### **Bons candidats pour les ARTPO**

- PTIA /PTIP/PTIC avec épisode hémorragique sévère pour passer un cap hémorragique (romiplostim privilégié dans cette indication)
- Prévention du syndrome hémorragique péri-opératoire (attention néanmoins aux terrains à risque de thromboses, dont splénectomie)
- Dans le PTIC, un ARTPO peut être considéré en raison d'une contre-indication aux autres traitements de seconde ligne
  - Chez un patient avec suspicion de déficit immunitaire sous-jacent en alternative aux immunosuppresseurs
  - Chez un adolescent avec altération de la qualité de vie (par ex pour pratique sportive intensive)

#### **Contre-indications des ARTPO (VIDAL)**

- **Romiplostim** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition, ou aux protéines dérivées d'*Escherichia coli*.
- **Eltrombopag** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition

## Précautions d'emploi des ARTPO

- Prudence sur le risque de thromboses, en cas d'antécédents familiaux ou personnels de thromboses, de contexte de lupus, de SAPL, de splénectomie préalable, de prise de contraceptif. Dans ces contextes, l'indication des ARTPO peut être discutée en RCP nationale.
- Si l'enfant n'a jamais eu de myélogramme, et au moindre doute sur une myélodysplasie, en diagnostic différentiel de PTI, un myélogramme est à réaliser avant début des ARTPO.
- Le dosage de la thrombopoïétine peut être réalisé avant début du traitement. Un taux élevé fait évoquer une autre étiologie associée à l'auto-immunité (par exemple thrombopénie constitutionnelle). Le taux n'est pas corrélé de façon formelle à la réponse aux ARTPO, mais un enregistrement observationnel de ces données dans la cohorte OBS'CEREVANCE est proposé.

## Modalités d'utilisation du romiplostim (Nplate®)

**Présentation :** Flacons de 250 µg

**Posologie :** En SC hebdomadaire  
En dehors d'un contexte d'urgence hémorragique, débuter à 3 µg/kg/injection 1 fois par semaine, puis augmentation progressive par palier de 7 jours de 1 à 2 µg/kg. Dose maximale 10 µg/kg/semaine. Chercher la dose minimale efficace.  
NB : une posologie d'emblée plus élevée peut être proposée en contexte d'urgence (5 à 10 µg/kg/injection)

**Précautions :** Compression 10 minutes après injection sous cutanée

**Délai de réponse :** Entre 1 et 10 jours  
Si échec clinique et hématologique à 12 semaines : arrêt

**Durée de traitement :** Après 12 mois de RC persistante sous traitement, tenter une diminution progressive en 6-12 mois, pour une durée totale d'environ 12 à 18 mois ; il est plus logique de diminuer la dose par injection que d'espacer celles-ci.

## Modalités d'utilisation de l'eltrombopag (Revolade®)

**Présentation :** CP à 25, 50, 75 mg  
Suspension buvable sachets de 25mg à reconstituer dans de l'eau.

**Posologie :** Initiation à 25mg/jour (1 à 6 ans), 50mg/jour (>6 ans).

Dose maximale 75mg/j. Chercher la dose minimale efficace.  
En une prise PO quotidienne à distance d'un repas (environ 3 heures). La biodisponibilité des comprimés et de la suspension buvable n'étant pas identique, une surveillance des plaquettes hebdomadaire pendant 15 jours est recommandée en cas de modification de forme galénique administrée.

**Précautions :** **Pas d'aliments contenant du calcium (notamment de laitages chez l'enfant) 2h avant et après la prise (diminution de l'absorption)**  
Patient Sud Est Asiatique (métabolisme lent) posologie initiale 25mg

**Délai de réponse :** 2 à 4 semaines  
Si échec clinique et hématologique à 12 semaines : arrêt

**Durée de traitement :** Après 6 à 12 mois de RC persistante sous traitement, tenter une diminution progressive en 6 mois, pour une durée totale d'environ 12 à 18 mois.  
Une prolongation du traitement au-delà de deux ans est à discuter en RCP

NB. En cas d'inefficacité, un switch d'un agoniste pour un autre peut être proposé, avec succès dans certains cas (Provan, 2019)

### Surveillance spécifique après ARTPO

Enregistrement dans la cohorte observationnelle OBS'CEREVANCE

Recommandation de suivi M1, M3, M6, M12 puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé avec relai après la transition dans l'équipe d'adultes.

Déclaration des effets indésirables en pharmacovigilance

- **Surveillance des effets indésirables**

- **romiplostim et eltrombopag** : « de classe » : céphalées, troubles digestif, ferritine (carences martiales décrites), risque thrombotique faible chez l'enfant (Neunert, 2016), dépôts réticuliniques réversibles (majoration du risque de SMD et aplasie médullaire si état pré-leucémique : plus fréquent chez les adultes)
- **eltrombopag** : Bilan hépatique mensuel, surveillance oculaire (dépistage cataracte : examen à la LAF) /6 mois
- **romiplostim** : Surveillance de la tolérance au point d'injection

- **Surveillance du myélogramme**

- **romiplostim et eltrombopag** : une évaluation médullaire est à discuter si le traitement est prolongé au-delà de 1 an, surtout si la numération montre une neutropénie, une macrocytose... (myélogramme +/- caryotype médullaire)

## **ASPECTS REGLEMENTAIRES**

### **romiplostim (Nplate®)**

**Hors AMM pour l'indication PTI chez l'enfant**

**AMM pour l'indication PTI chez l'adulte, Janvier 2010**

Patient l'adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines)

### **eltrombopag (Revolade®)**

**AMM pour l'indication PTI chez l'enfant et chez l'adulte, Avril 2016**

Patients enfants âgés de 1 an et plus, et adultes, présentant une thrombopénie immunologique primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines)

## **COUT**

### **romiplostim (Nplate®)**

Pour 1 mois, pour un enfant de  $1m^2=30$  kg à la posologie médiane de 5ug/kg soit 150ug (flacons de 250 et 500 ug, usage unique) : 2320 euros

### **eltrombopag (Revolade®)**

Pour 1 mois, pour un enfant de  $1m^2=30$  kg (cp à 50mg, posologie standard, boites de 28 cp): 1870 euros

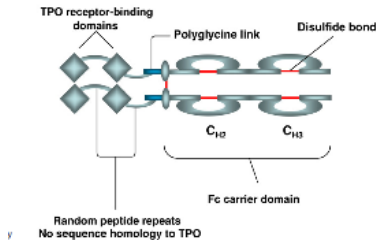
Rédacteur : M. Pasquet

Relecteurs : N. Aladjidi, V. Barlogis, S. Ducassou, M. Fahd, S. Héritier, T. Leblanc, G. Leverger.

30/03/2021

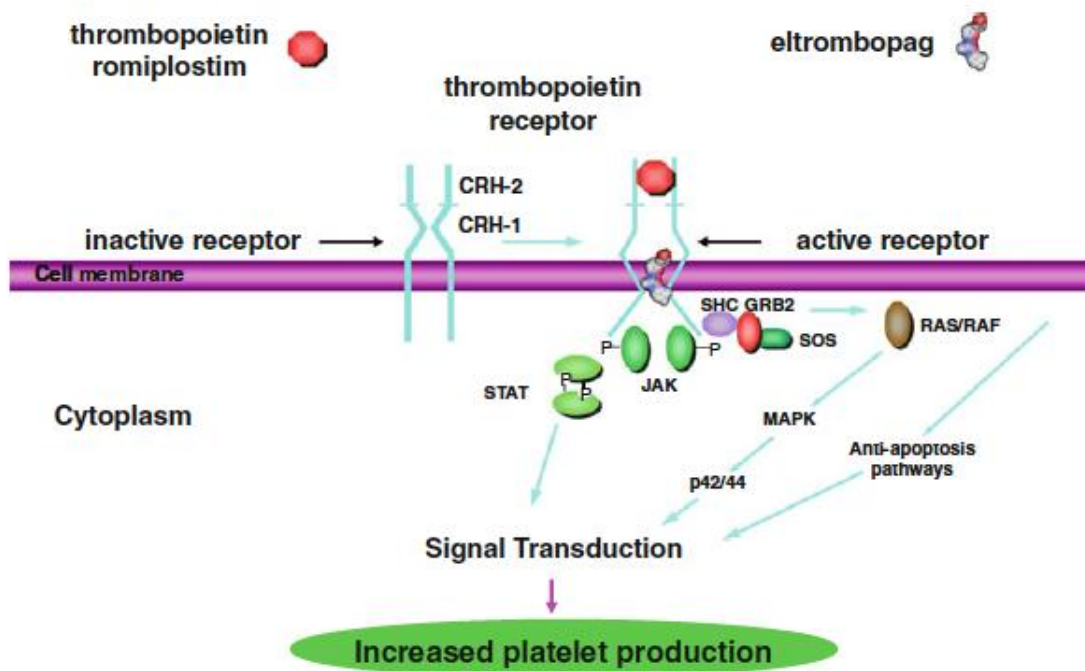
## Annexe 1

### Sélection de données de la littérature & Expérience du CEREVANCE



Récepteur TPO

c-MPL



*Frontiers Ped, 2015*

#### DONNEES DE LA LITTERATURE

Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (ARTPO), romiplostim et eltrombopag constituent un traitement de seconde ligne de plus en plus utilisé et une alternative à la splénectomie. Ils se singularisent par un mode d'action radicalement différent : ils augmentent la production médullaire et n'interviennent pas dans l'immunomodulation comme les thérapeutiques de seconde ligne habituelles (Thachil J, 2018).

L'eltrombopag est une molécule non peptidique qui interagit avec le récepteur de la TPO et augmente la production (Kuter, 2013). Chez l'enfant, il est le seul à avoir l'AMM dans le PTIC réfractaire aux premières lignes thérapeutiques depuis 2016 ; une suspension buvable vient d'arriver sur le marché en 2020. Le romiplostim est un médicament de type « peptibody » composée de 4 peptides de synthèse couplé à un Fc-peptide.

Dans les études pédiatriques, les ARTPO ont montré un taux d'efficacité initiale entre 52 et 95% (Bussel, 2011 et 2015, Pasquet, 2014, Neunert, 2016). Chez l'adulte, une rémission prolongée après arrêt des ARTPO est possible dans environ 15% des cas (Mingot-Castellano, 2017). Les études récentes ne montrent pas de supériorité de l'un des agonistes vis à vis de l'autre, mais aucune étude randomisée n'a été menée (Arai, 2019).

### Romiplostim- principales études

Référence	Nb patients	Durée médiane d'évolution du PTI (années)	Réponse durable	Suivi médian (mois)	Commentaires
Bussel, 2011	17	PTIP >6 mois	15 (88%)	7 semaines	
Elalfy, 2014	12	PTIC 2,5-6 ans	10 (83%)	15 semaines	
Pasquet, 2014	10	PTIC 1,7 (1-15 ans)	5 (50%)	25 mois (19-42)	Suivi prolongé, rétrospectif
Bussel, 2015	22	2,4 ans (1-14)	21 (95%)	167 semaines (max 4,7 ans)	Phase d'extension étude 2011
Tarantino, 2016	42	PTIP>6 mois PTIC	22 (52%)	24 mois	Posologie médiane 5,5ug/kg Réponse moins bonne 1-6 ans 3% splenectomisés

### Eltrombopag- principales études

Référence	Nb patients	Durée médiane d'évolution du PTI (années)	Réponse aux dernières nouvelles	Suivi médian (mois)	commentaires
Bussel, 2015 Etude 'PETIT'	45	PTIC	28 (62%)	8 semaines	
Grainger, 2015 Etude 'PETIT2'	63	PTIC	25 (52%)	24 semaines	Diminution des signes hémorragiques cliniques grade 2-4 identiques dans les 2 groupes versus placebo..

## Deux études du CEREVANCE ont étudié l'intérêt des ARTPO chez les enfants atteints de PTI :

### Pour le PTIC (Pasquet, BJH 2013)

#### *Efficacité*

En septembre 2018, 1326 enfants étaient inscrits dans la cohorte prospective française OBS'CEREVANCE. Parmi eux, **30 patients** ont été traités par ARTPO (romiplostim et/ou eltrombopag) pour un PTI chronique réfractaire à au moins une première ligne thérapeutique.

Cette étude rétrospective confirme l'efficacité initiale des ARTPO dans le traitement du PTI chronique réfractaires, avec 60% de réponse initiale (18/30). Les patients traités par romiplostim ont eu **un taux de RC plus élevé (73%)** que ceux traités par eltrombopag (**29%**), de manière significative (**p<0,05**) ; il n'y avait pas de différence significative sur la durée médiane du traitement (p=0,66), ni en termes de taux de RP et de NR. Pour les patients traités par ARTPO pour un PTI chronique (n=9) le **taux de R persistante plus de 6 mois après l'arrêt du traitement est de 77,8%**.

#### *Sécurité*

Le profil de tolérance des ARTPO est bon dans cette étude. Des effets indésirables liés au traitement ont été signalés chez 4 patients (13,3%) :

- **céphalées** transitoires (n=1) sous romiplostim
- **douleurs abdominales** sans mouvements des enzymes hépatiques sous romiplostim ( n=1)
- **douleurs locales** au site d'injection sous romiplostim (n=2)
- **cytolyse hépatique** >5N (n=1) sous eltrombopag de résolution progressive après arrêt

Aucun patient n'a arrêté le traitement pour un effet indésirable et aucun événement indésirable de grade > 3 n'a été déclaré. Aucun événement thrombotique n'a été signalé. Aucun décès n'est survenu. Dans la surveillance, aucun patient n'a eu de myélogramme de contrôle à la recherche de myelodysplasie dans son suivi après le traitement par ARTPO.

### Pour le PTI ND (Nolla, Blood, 2020)

Entre 2009 et 2019, 15 patients, âge médian 4.3 ans (1.2-14.2) ont été traités par ARTPO dans un délai médian de 20 jours après le diagnostic (1-71), sans effets indésirables.

Pour 8 patients, le romiplostim a été utilisé en urgence dans un délai médian de 6 jours (1-25) après le diagnostic, pour un syndrome hémorragique sévère (Buchanan  $\geq 4$ , plaquettes <10 G/L, transfusion) Posologie médiane : 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ , nombre médian d'injections SC : 1 (1-20). Traitement concomitant IgIV et corticoïdes pour tous, vinblastine (n=2) ou rituximab (n=1)

Une réponse clinique a été observée pour tous les patients, et hématologique à J15 (75%RC, 25%RP) dans un délai médian de 4 jours (1-7). A 3 et 6 mois, les patients étaient en RC (n=7) ou RP (n=1) sans traitement.

Pour 7 patients, l'eltrombopag (n=4) ou le romiplostim (n=3) ont été introduits dans un délai médian de 37 jours (20-71) après le diagnostic, pour syndrome hémorragique persistant (Buchanan 1-3) et plaquettes <20G/L. Durée d'exposition médiane aux ARTPO 99 jours (43-107). Traitement concomitant IgIV et corticoïdes pour tous, vinblastine (n=3), azathioprine (n=1).

Réponse à J15 (romiplostim 1/3, eltrombopag 0/4), à 3 mois (romiplostim 1/3 and eltrombopag 3/4), aux dernières nouvelles (romiplostim and 2/4 for eltrombopag).

## **Bibliographie**

Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2011;118:28–36.

Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol* 2011;90:1341–4.

Pasquet M, Aladjidi N, Guiton C, Courcoux M-F, Munzer M, Auvrignon A, et al. Romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): the French experience. *Br J Haematol* 2014;164:266–71.

Bussel JB, Hsieh L, Buchanan GR, Stine K, Kalpatthi R, Gnarr DJ, et al. Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP): Romiplostim in Pediatric ITP. *Pediatric Blood & Cancer* 2015;62:208–13.

Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015;2:e315-325

Pasquet M, Aladjidi N, Guitton C, Leblanc T, Pérel Y, Leverger G. Recommandations d'utilisation des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine dans le purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adolescent. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique* 2015;3:4–12.

Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Donyush E, Pongtanakul B, Komvilaisak P, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1649–58.

Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, Despotovic J, Bennett C, Raj A, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:45–54.

Neunert C, Despotovic J, Haley K, Lambert MP, Nottage K, Shimano K, et al. Thrombopoietin Receptor Agonist Use in Children: Data From the Pediatric ITP Consortium of North America ICON2 Study. *Pediatric Blood & Cancer* 2016;63:1407–13.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3:3780–817.

Grainger J, Bussel JB, Tarantino MD, et al. Updated results for the single-arm, open-label, long-term efficacy and safety study of subcutaneous (SC) romiplostim in children with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2019; 134: 1095.

Nolla M, Aladjidi N, Leblanc TM, Fernandes H, Ducassou S, Fahd M, et al. Thrombopoietin receptor agonists as an emergency treatment of severe newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. *Blood* 2020; 2021 Jan 7;137(1):138-141