

SOCIETE ALGERIENNE
d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

le Romiplostim dans le traitement du PTI

« de la théorie à la pratique »

Réda Garidi
Service Onco-Hématologie
Centre Hospitalier de Saint Quentin



Alger 26 Mai 2016



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

PNDS

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

**Purpura thrombopénique immunologique
de l'enfant et de l'adulte**

Protocole national de diagnostic et de soins

Octobre 2009

PNDS, <http://www.has-sante.fr>

Purpura Thrombopénique Immunologique : Epidémiologie.

- Femme 3F/1H
- Jeune (25-35 ans)
- 10/100.000 hab aux USA*

- 4000 nouveaux cas/an en France pour adultes
- 400 nouveaux cas/an pour enfants

**SEGAL JB. J Thromb Haemost. 2006 Nov;4(11):2377-83. Epub 2006 Jul 27.*

PTI: définition et généralités

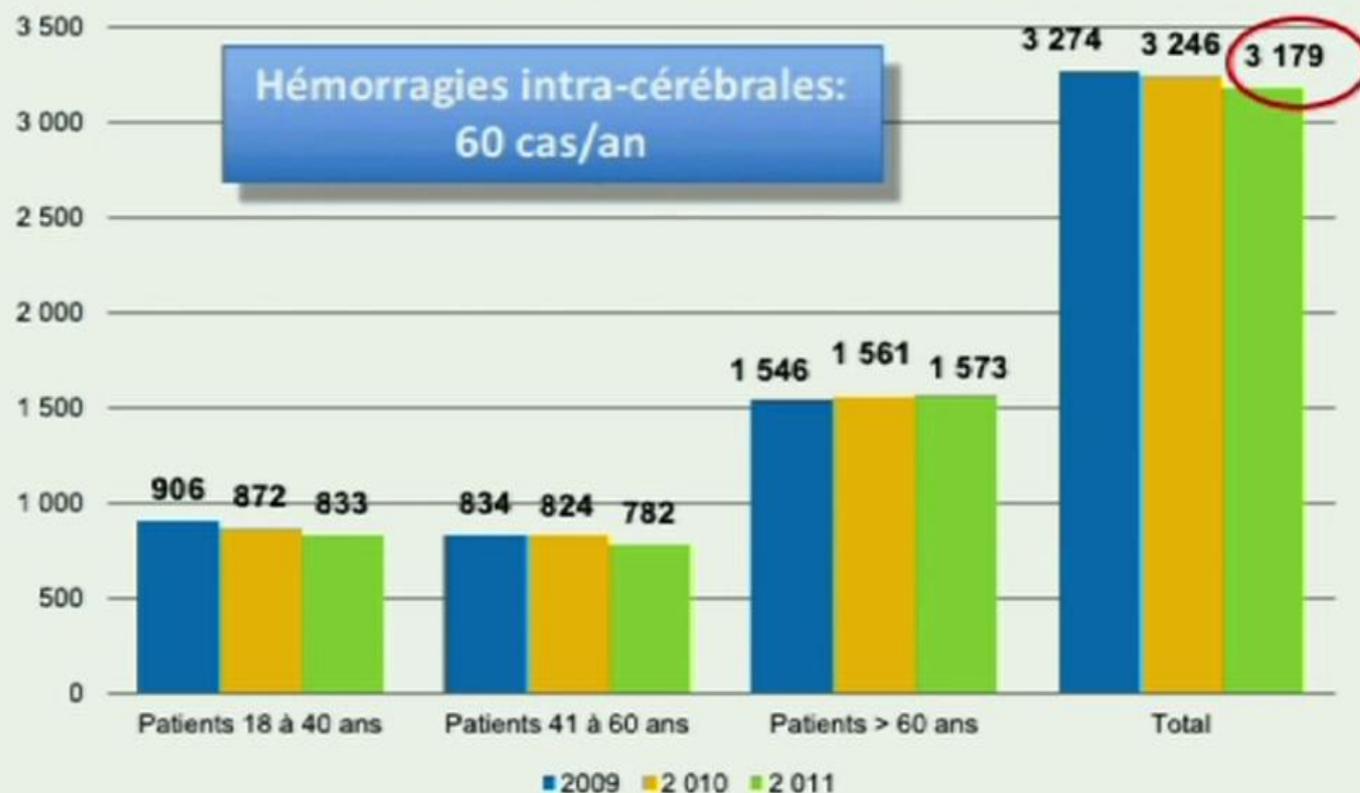
- Maladie orpheline
- Thrombopénie isolée « périphérique »
- Complications hémorragiques (inconstantes)
- Evolution chronique chez l'adulte
- **Mortalité < 2 %**
- **Mortalité > 10 % chez les rares malades réfractaires à la splénectomie**

PTI maladie bénigne

Evolution du nombre de patients PTI hospitalisés entre 2009 et 2011

3179 patients adultes ont été hospitalisés pour la prise en charge de leur PTI en 2011 en France

Nombre de patients PTI adultes



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

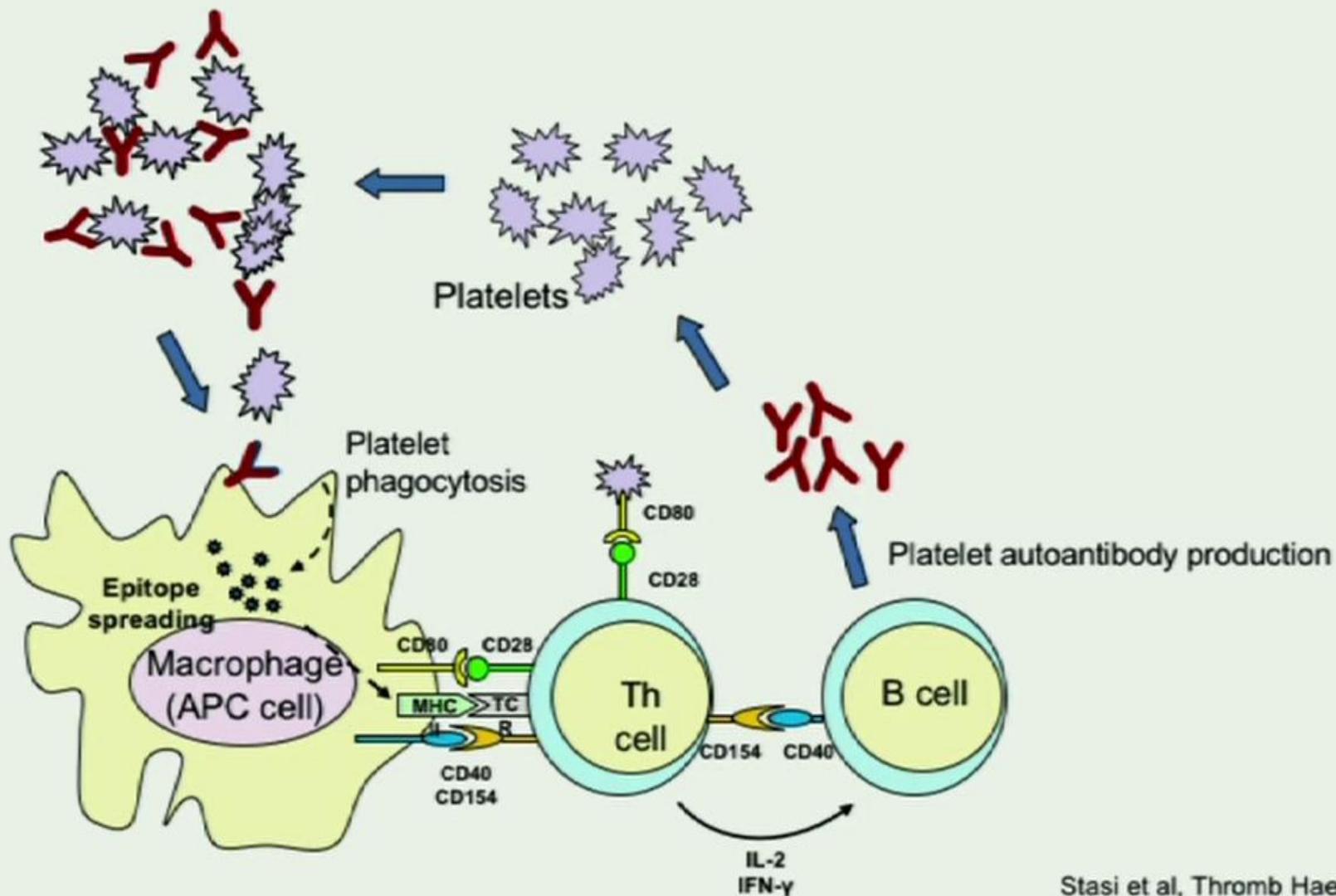
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

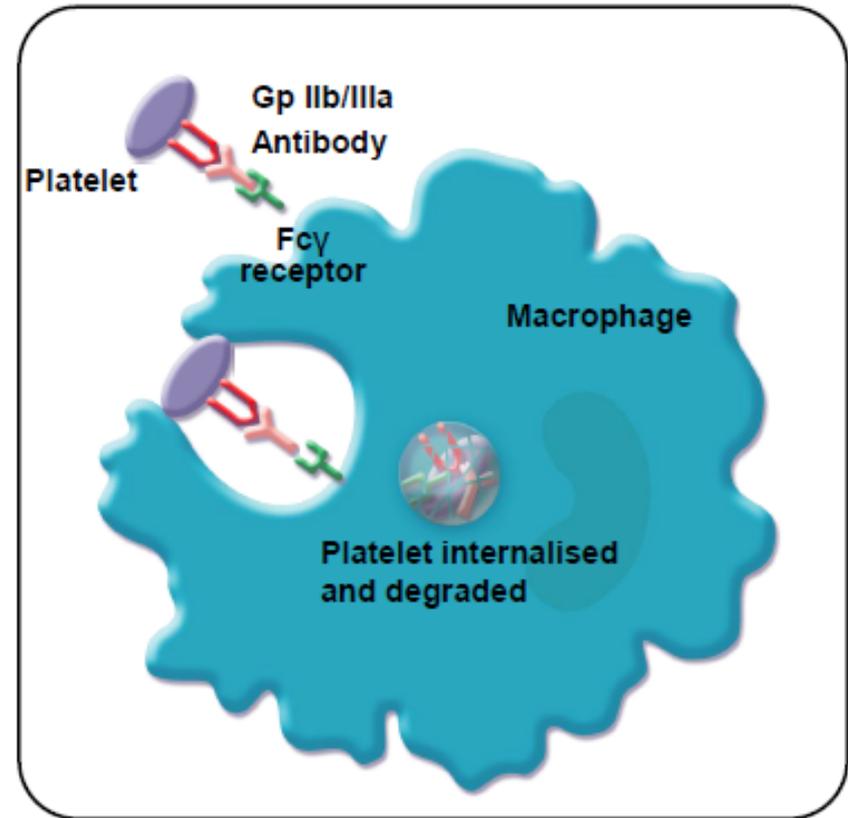
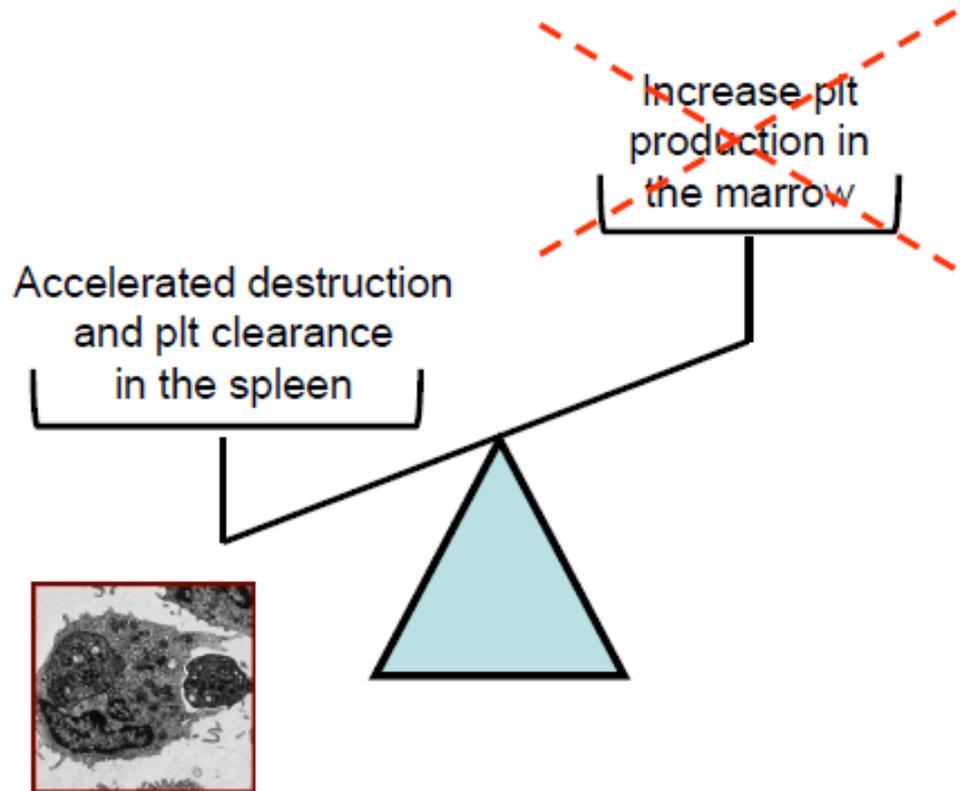
Recommandations

Conclusions

ITP Pathogenesis



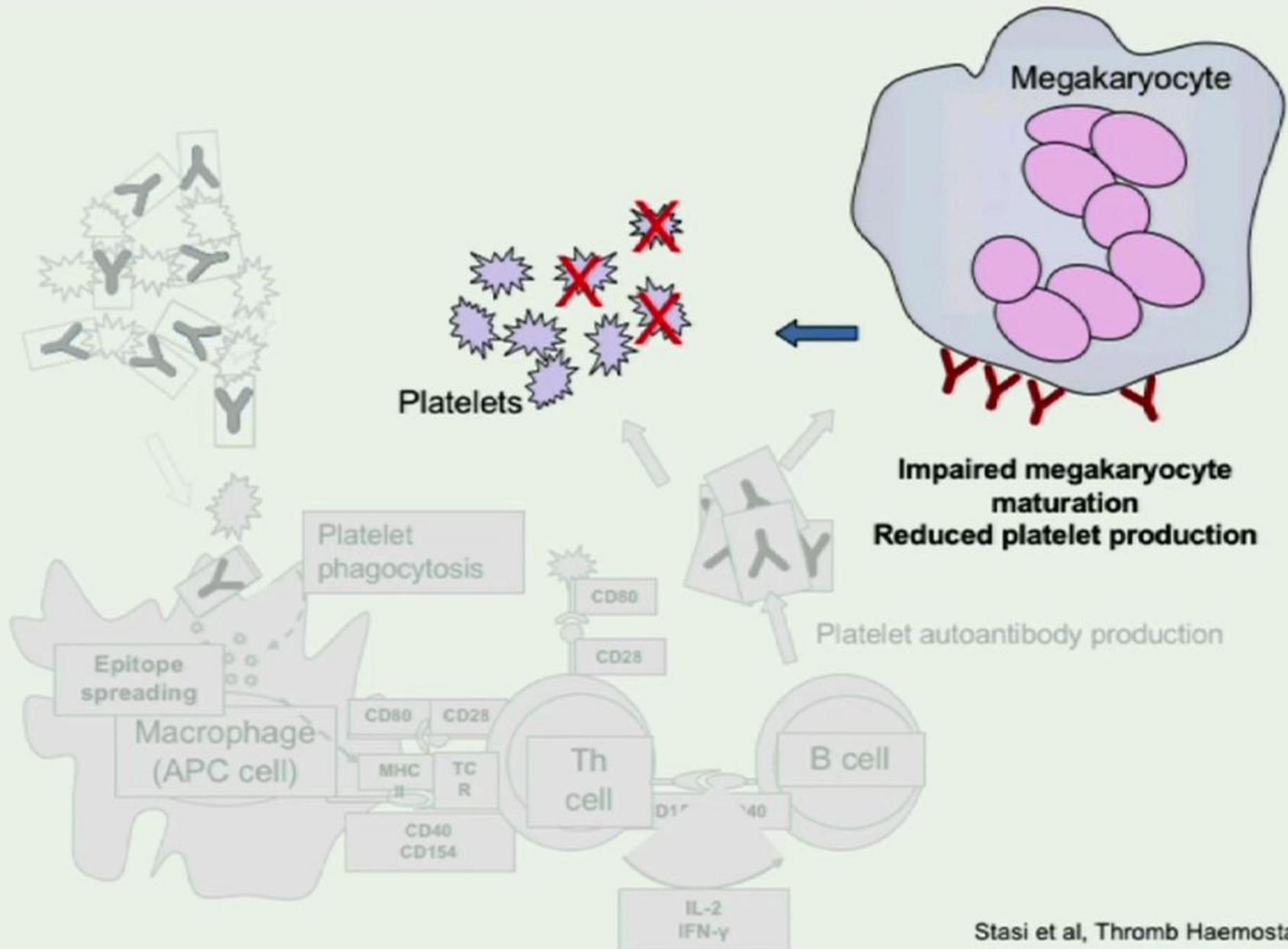
Le PTI, un problème uniquement de destruction de plaquettes en périphérie ? Un vieux dogme revisité



IgG, Immunoglobulin G

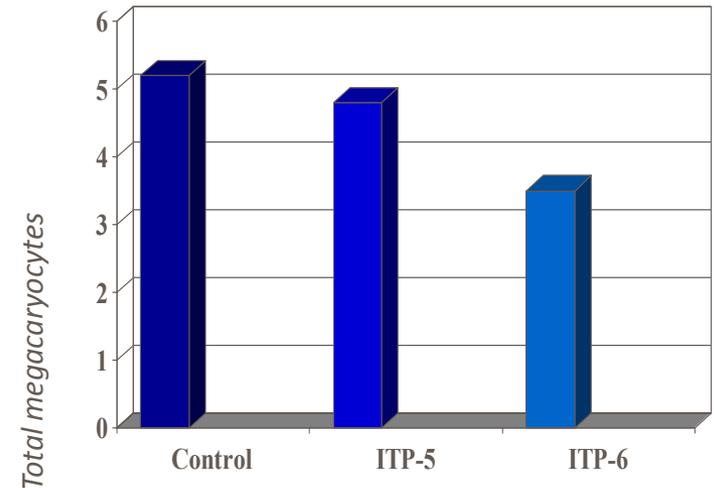
1. Cooper N, et al. *Br J Haematol* 2006; 133: 364–74;
2. Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008;
3. Provan D, et al. *Blood* 2010 115: 168–86; Figure adapted with permission from Cines D, Blanchette V. *N Engl J Med* 2002; 346: 995–1008

ITP Pathogenesis

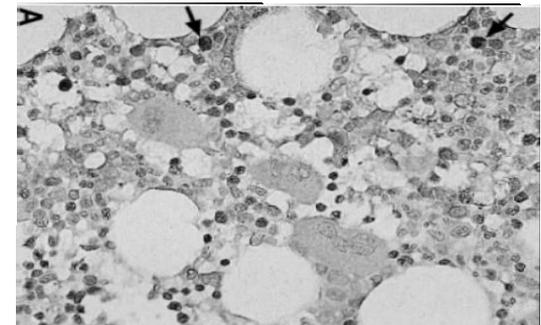


PTI: défaut de production ?

- TPO inadaptée
- Inhibition de la pousse mégacaryocytaire par autoAc
- Anomalies morphologiques Médullaires (para-apoptose)



Suppression of megakaryocyte production by IgG from ITP plasma



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique : Clinique.

- Début brutal ou insidieux
- Pas de Manifestation hémorragique si
Plaquettes $> 50 \times 10^9/L$
- Rate de taille normale +++

Purpura / thrombopénie



- Extravasation sous cutanée de sang
- Plan
- Ne s'efface pas à la vitropression
 - Déclive
 - Pétéchial
 - Ecchymotique

Purpura Ecchymotique



PTI et Muqueuses

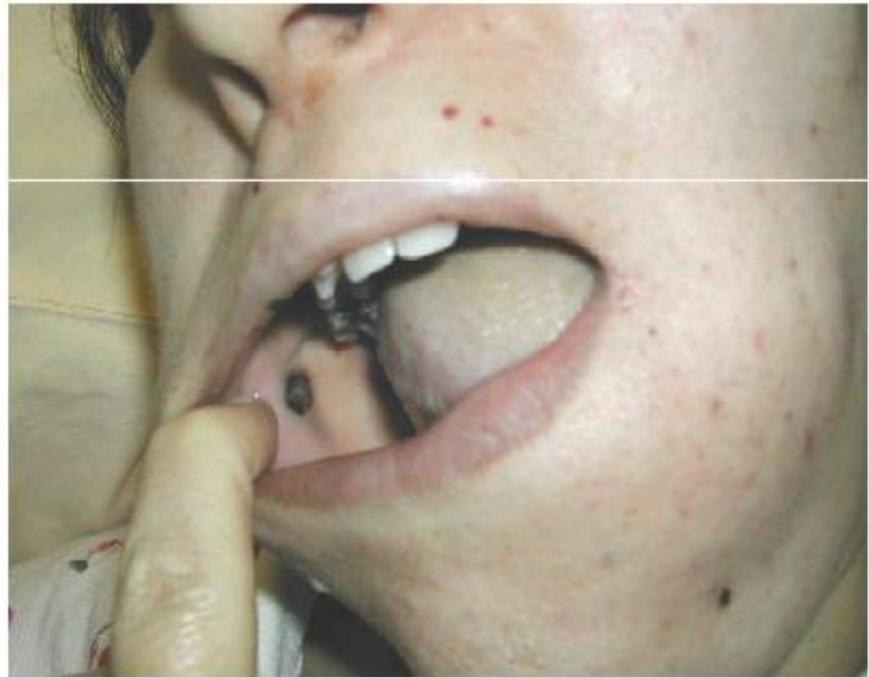
Bulles endobuccales+++

Gingivorragies

Pétéchies du voile

Epistaxis

Métrorragies...



PTI et organes

Hématurie
Melaena...

Saignement intracrânien

- Rare
- Presque toujours annoncé
- Par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux important



Qualité de vie et PTI ?

- 5 études “cross-sectional”
- > 3000 patients – essentiellement des membres d’association de patients
- Comparateurs: autres groupes de l’étude ou population issues d’autres études
- Outils de mesure de la qualité de vie
- Short Form-36 (SF-36)
 - Peur de saignement / questions sur les désagréments des tt
 - Score de fatigue (fatigue ~ 10 fois plus importante que dans la pop. général)
 - ITP-Patient Assessment Questionnaire (PAQ)
 - Autres:
- Toutes les études montrent un **qualité de vie réduite** comparée à la population générale / contrôles sains

Zhou et al. *Eur J Haematol* 2007;78:518–23; McMillan et al. *Am J Hematol* 2008;83:150–4;

Snyder et al. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2767–76; Sarpatwari et al. *Br J Haematol* 2010;151:189–91;

Newton et al. *Eur J Haematol* 2011;86:420–9; Brown et al. *BMC Blood Dis* 2012;12:2–8

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Purpura Thrombopénique Immunologique: Diagnostic.

PTI

=

Diagnostic d'élimination +++

PTI

Comment faire le diagnostic ?

- Ancienneté de la thrombopénie?
- Médicaments?
- Histoire familiale?
- **Organomégalie** ?
- Anomalie des **autres lignées**?
- Aspect du **frottis**? (schizocytes ?)
- **Hémostase** (TP TCA Fg)
- **Myélogramme** (facultatif)

Myélogramme et PTI

- **non systématique** si le tableau clinique et biologique est typique, mais **indispensable** si :
 - ✓ Age supérieur à 60 ans
 - ✓ Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin
 - ✓ Organomégalie (splénomégalie, ganglions)
 - ✓ Absence de réponse franche aux corticoïdes ou aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV)
 - ✓ *Pour certains, avant splénectomie (pas de consensus)*

Examens à demander devant une thrombopénie

Systematiques :

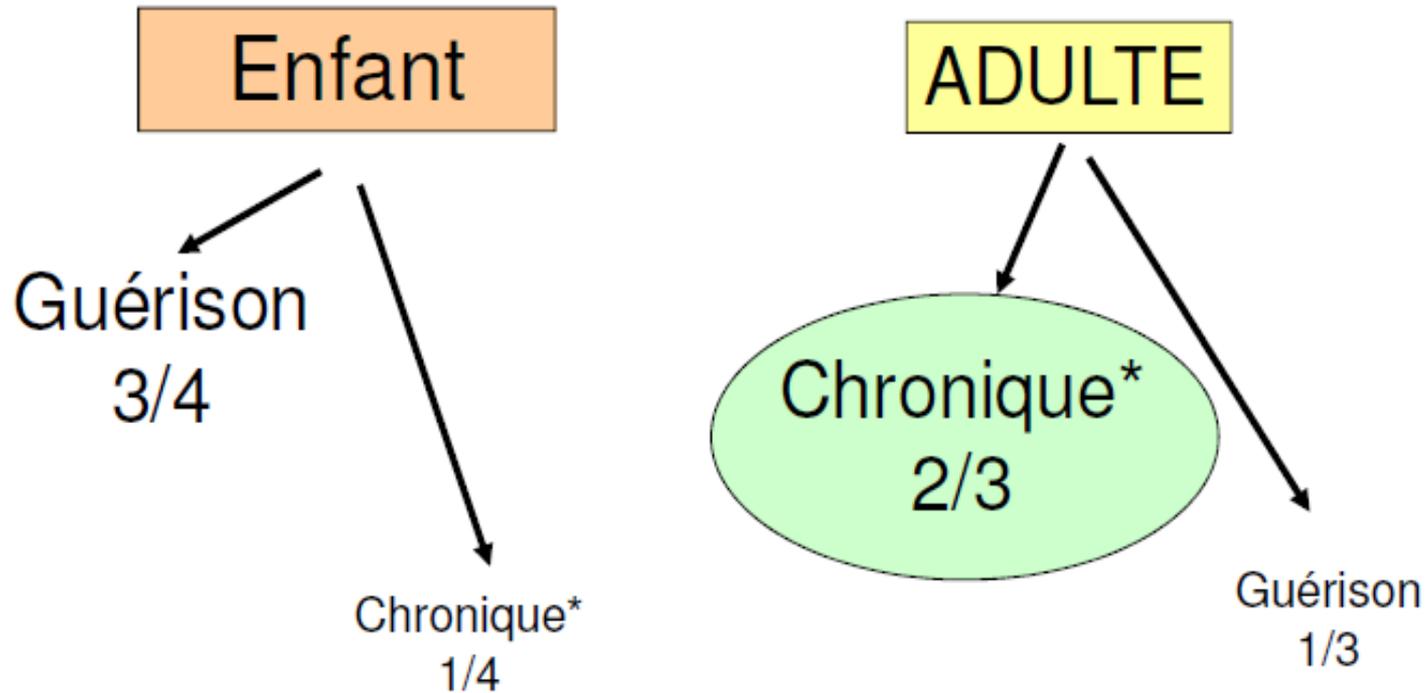
- NFS+plaquettes, frottis sang, EPS ou dosage pondéral Ig
- Sérologies HIV, Hépatites B et C, BH, Ac antiNx,
- Créatinine, TP/TCA/fibrinogène, Groupe sanguin et RAI, test de Coombs

En fonction du contexte :

- Myélogramme, ACC, Ac anticardiolipides, Coombs
- Recherche Helicobacter Pylori par Breath-test
- Échographie abdominale
- Immunophénotype lymphocytaire, IEPS
- Durée de vie isotopique des plaquettes
- MAIPA

Test aux corticoïdes si doute diagnostique

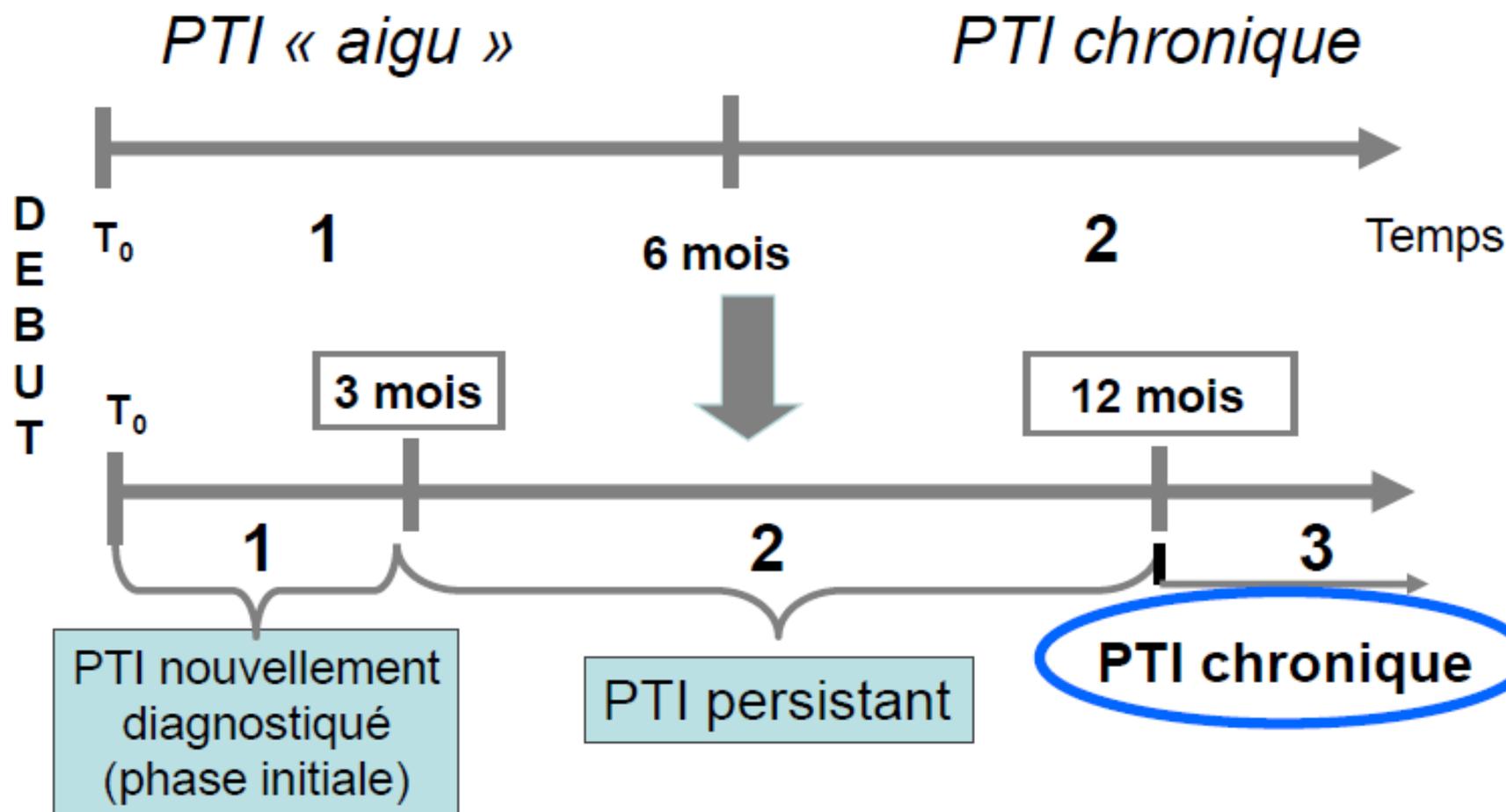
Purpura Thrombopénique Immunologique: évolution.



**Chronique = 12 mois d'évolution*

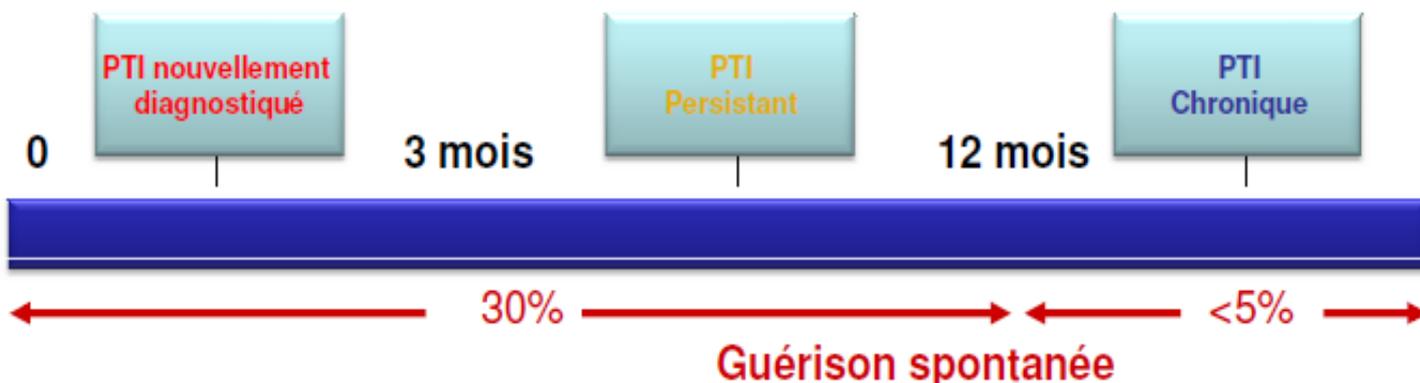
PTI: 3 phases évolutives de la maladie

(Rodeghiero F et al. Blood 2009)



Nouvelle terminologie du PTI

Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group



- PTI (ou ITP) = Thrombopénie Immune ou Immune ThrombocytoPenia
Thrombopénie < 100G/L
Thrombopénie Immune **primaire** = isolée
Thrombopénie Immune **secondaire** = ex PTI-LLC
- PTI réfractaire = échec de splénectomie
- Rémission complète : Plaquettes > 100G/L, **partielle** > 30G/L + 2 x base

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Objectifs thérapeutiques

- **Phase initiale (« aigue »):** obtenir de façon **rapide** un taux de plaquettes $\geq 20-30$ G/L afin de prévenir la survenue d'une complication hémorragique (< 1% Hémorragie intra-crânienne)
- **Phase persistante ou chronique:** maintenir **durablement** un taux de plaquettes $> 20-30$ G/L (surtout **chez les patients symptomatiques ++**)

Abstention thérapeutique avec surveillance

Si :

- plaquettes $> 30 \times 10^9/L$
- et PTI asymptomatique

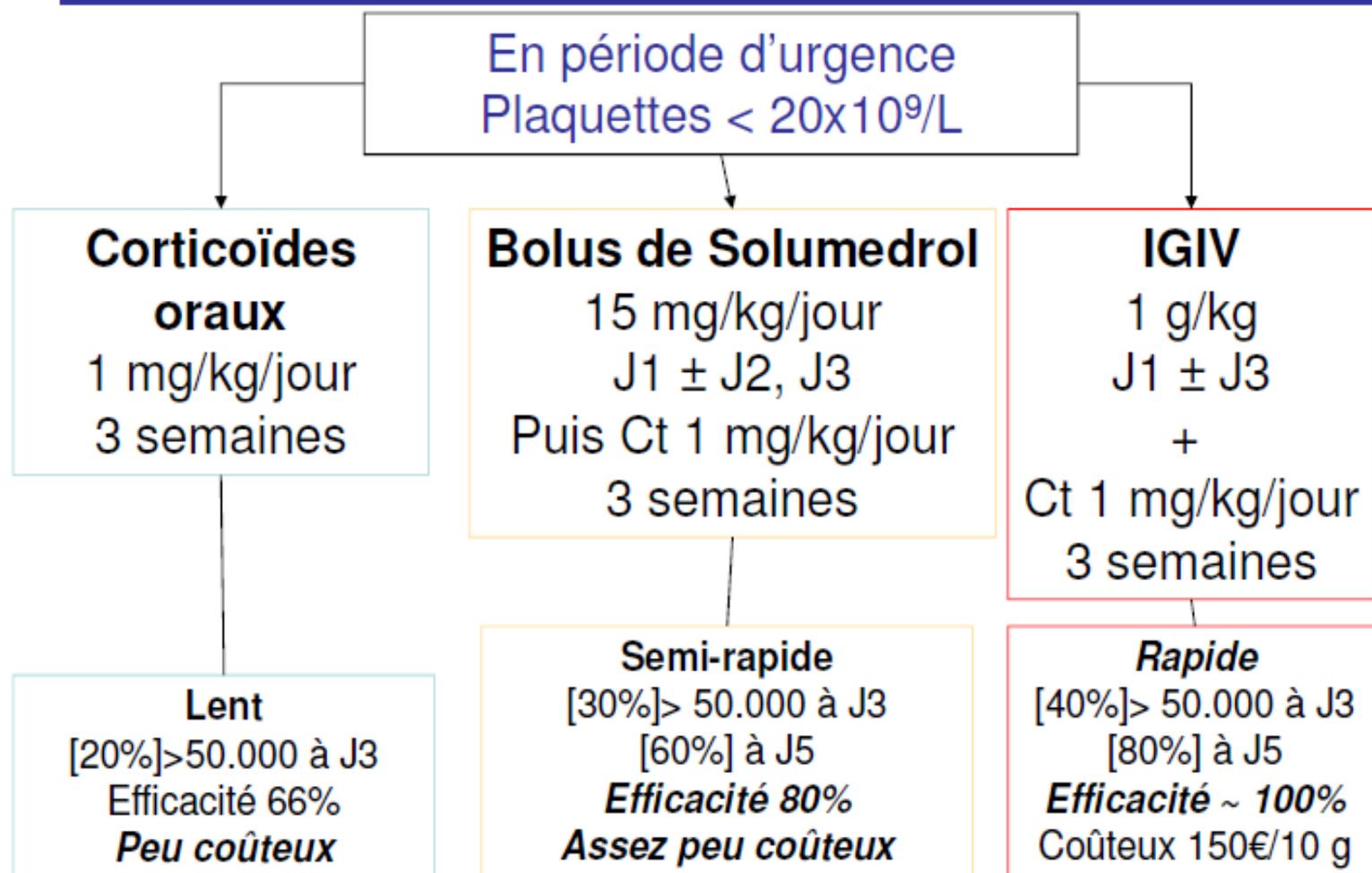
– **Seuil variable en cas de :**

- comorbidité
- Prise (antiagrégant , anticoagulant)
- sujet âgé (sup 75ans)
- nécessité d'acte chirurgical
- fin de grossesse

Recommandations du nombre de plaquettes nécessaires pour les actes de chirurgie ¹

Détartrage dentaire	$\geq 20-30 \times 10^9/L$
Extractions dentaires	$\geq 30 \times 10^9/L$
Anesthésie dentaire régionale	$\geq 30 \times 10^9/L$
Chirurgie mineure	$\geq 50 \times 10^9/L$
Chirurgie majeure	$\geq 80 \times 10^9/L$
Neurochirurgie majeure	$\geq 100 \times 10^9/L$

Purpura Thrombopénique Immunologique: traitement de l'urgence.



Purpura Thrombopénique Immunologique: traitement de l'urgence.

En période d'urgence

PTI

Quel traitement pour les urgences?

- Indications à la réanimation rares

- Saignements graves prévisibles

- Valeur pronostique pour la survenue d'une hémorragie
– De l'importance du syndrome hémorragique
– Du terrain
• Âge
• Co-morbidité
– De la prise en compte de l'hémostasie

Le chiffre de plaquettes interprété isolément est un très mauvais facteur pronostique

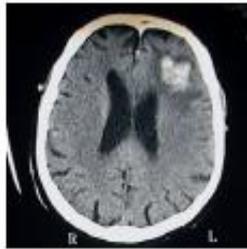
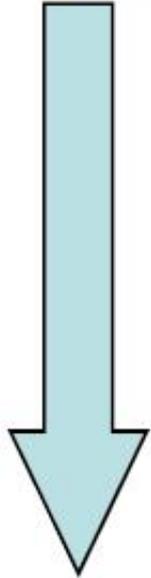
Peu coûteux

Assez peu coûteux

Coûteux 150€/10 g

Traitement de 1ere ligne (plaq < 30 G/L)

Urgence
vitale



- IVIg (2g/kg) + Methylprednisolone (15 mg/kg J1-J3) + Transfusions plaq. +/- vinblastine, vincristine +/- Facteur VII activé

Agoniste
TPO ?



- IVIg (1 à 2 g/kg)
- Methylprednisolone (Solumedrol® i.v)
15 mg/kg/jour
- ou Prednisone 1 mg/kg/jour
- Dexamethasone (40 mg/j J1-J4)

Score
Hémorragique

Sd hémorragique
mineur ou absent



- Prednisone 1 mg/kg/jour po x 3 semaines

Score hémorragique

Age

Age > 65 ans	2
Age > 75 ans	5

Muqueuses

Epistaxis unilatérale*	2
Bulles hémorragiques endobuccales et/ou gingivorragies	5
Epistaxis bilatérale*	3
Lésion purpurique intrabuccale isolée	2

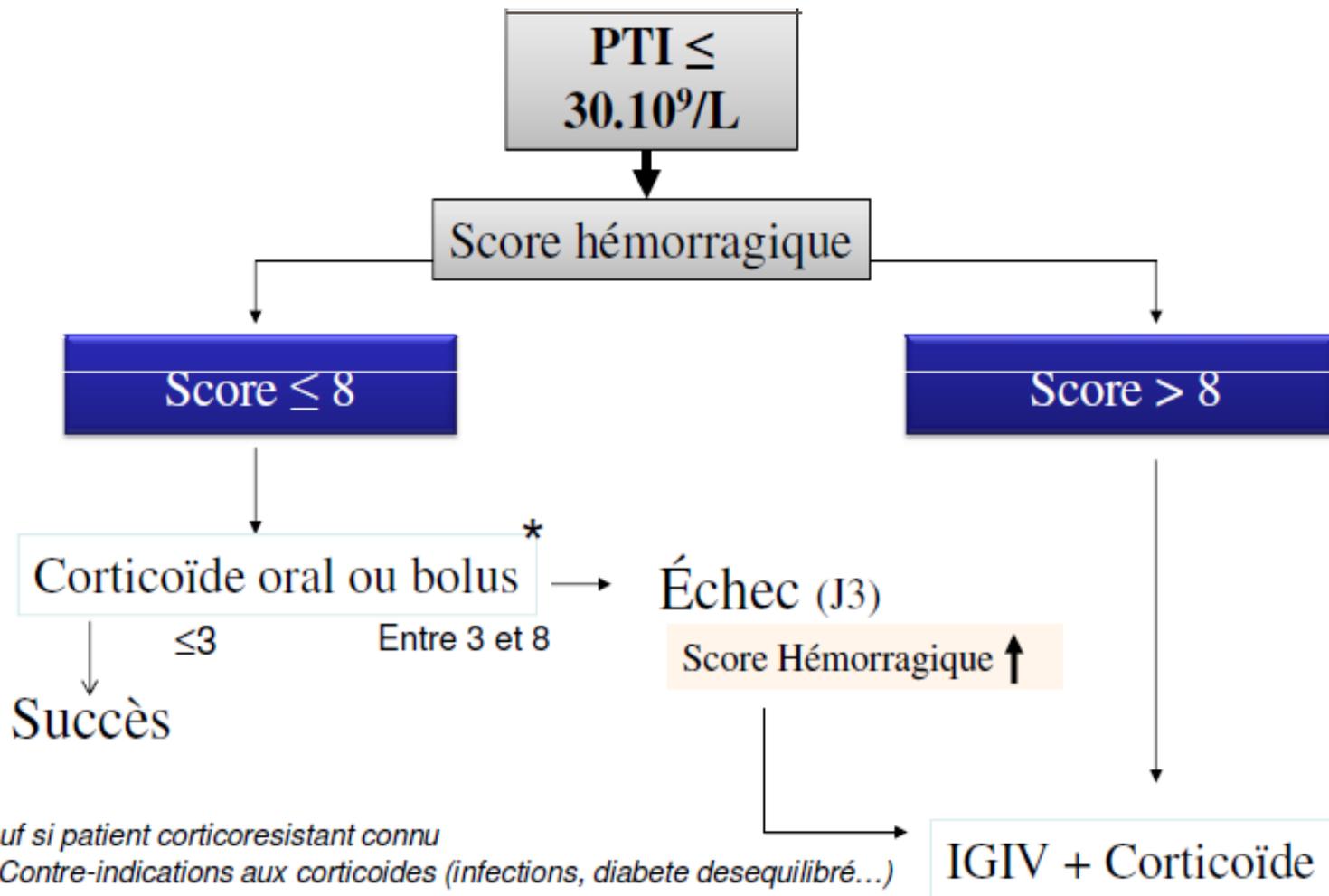
Peau

Purpura cutané localisé*	1
Purpura ecchymotique localisé*	2
Purpura pétéchiial 2 localisations (ex : Thorax+jambes)*	2
Purpura généralisé ou extensif sous traitement*	3
Purpura ecchymotique diffus*	4

Organes

Métrorragies sans déglobulisation	4
Métrorragies avec-2 g d'Hb*	10
Hémorragie digestive sans perte Hb	5
Hémorragie digestive avec-2g Hb ou choc*	15
Saignement au fond d'œil	5
Hémorragie cerebromeningée	15

Traitement en fonction du score hémorragique



* Sauf si patient corticoresistant connu
Si Contre-indications aux corticoïdes (infections, diabete desequilibré...)

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Objectif des traitements de seconde ligne

- PTI persistant (3 - 12 mois d'évolution) ou chronique (> 12 mois d'évolution),
- et numération plaquettaire < $30 \times 10^9/L$
- et saignements ou risque hémorragique,
- et inefficacité de l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou des Ig IV



Traitement de 2^{ème} ligne

Objectif : plaquettes > $30 \times 10^9/L$ (cas général)

plaquettes > $50 \times 10^9/L$

- si antiagrégants/anticoagulants concomitants
- chez le sujet âgé, en particulier si comorbidité

Objectif des traitements de seconde ligne

- PTI persistant (3 - 12 mois d'évolution) ou chronique (> 12 mois d'évolution)

Messages

Eviter les sur-traitements

Si Corticoïde (brève pour les situations d'urgence mais pas longtemps)

Objectif - plaquettes > $50 \times 10^9/L$ (cas général)

plaquettes > $50 \times 10^9/L$

- si antiagrégants/anticoagulants concomitants
- chez le sujet âgé, en particulier si comorbidité

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

2^{ème} étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

3^{ème} étage : Grand moyen

Splénectomie

Traitement de fond

Trois niveaux

1^{er} Etage : Petits moyens

Danatrol (danazol)

Disulone(dapsone)

Plaquenil

2^{ème} étage : Moyens intermédiaires

Mabthéra

3^{ème} étage : Grand moyen

Splénectomie

Agoniste
TPO ?

Traitement de 2^e ligne

International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan,¹ Roberto Stasi,² Adrian C. Newland,¹ Victor S. Blanchette,³ Paula Bolton-Maggs,⁴ James B. Busnel,⁵ Beng H. Chong,⁶ Douglas B. Cines,⁷ Terry B. Gernsheimer,⁸ Bertrand Godeau,⁹ John Grainger,¹⁰ Ian Greer,¹¹ Beverley J. Hunt,¹² Paul A. Imbach,¹³ Gordon Lyons,¹⁴ Robert McMillan,¹⁵ Francesco Rodeghiero,¹⁶ Miguel A. Sanz,¹⁷ Michael Tarantino,¹⁸ Shirley Watson,¹⁹ Joan Young,²⁰ and David J. Kuter²¹

Recommended treatment strategy	Approximate response rate
Azathioprine 1-2 mg/kg (maximum: 150 mg/d)	Up to two-thirds of patients; 40% in anecdotal reports
Cyclosporin A 5 mg/kg/d for 6 d then 2.5-3 mg/kg/d (titration to blood levels of 100-200 ng/mL)	Dose-dependent. High response rate (~50%-80%) in small series
Cyclophosphamide (1-2 mg/kg orally daily for at least 16 wk) or IV (0.3-1 g/m ² for 1-3 doses every 2-4 wk)	24%-85% of patients
Danazol 200 mg 2-4 times daily	67% complete or partial response; 40% in anecdotal reports
Dapsone 15-100 mg	Response in up to 50% of patients
Mycophenolate mofetil 1000 mg twice daily for at least 3-4 wk	Up to 75% of patients; complete response in up to 45%

Recommended treatment strategy	Approximate response rate
Rituximab 375 mg/m ² weekly x4 (lower doses may also be effective)	60% of patients: complete response in 40% of patients
Splenectomy	80% of patients respond; approximately two-thirds achieve a lasting response
TPO receptor agonist: eltrombopag 25-75 mg orally daily	Platelet responses (platelet count > 50 × 10 ⁹ /L on d 43 of study): 70% receiving 50-mg dose, 81% receiving 75-mg dose
TPO receptor agonist: romiplostim Doses 1-10 µg/kg subcutaneously weekly	Overall platelet response rate: non-splenectomized, 88%; splenectomized, 79%

Modalités de traitement disponibles

Administrées une fois dans le but d'obtenir une rémission à long terme :

- Splénectomie
- Rituximab

Hors AMM

En administration continue/chronique :

- Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Autres :

- Dapsone(Disulone)
- Danazol(Danatrol)
- Azathioprine(Imurel)
- Cyclophosphamide
- Ciclosporine
- Alcaloïdes de la pervenche
(vincristine,vinblastine)

Hors
AMM

Les mieux évaluées

- Peu de données
- Réservées aux malades présentant une thrombopénie sévère, compliquée de syndrome hémorragique, en échec des traitements précédents

Pas de consensus

Hélicobacter et PTI ?

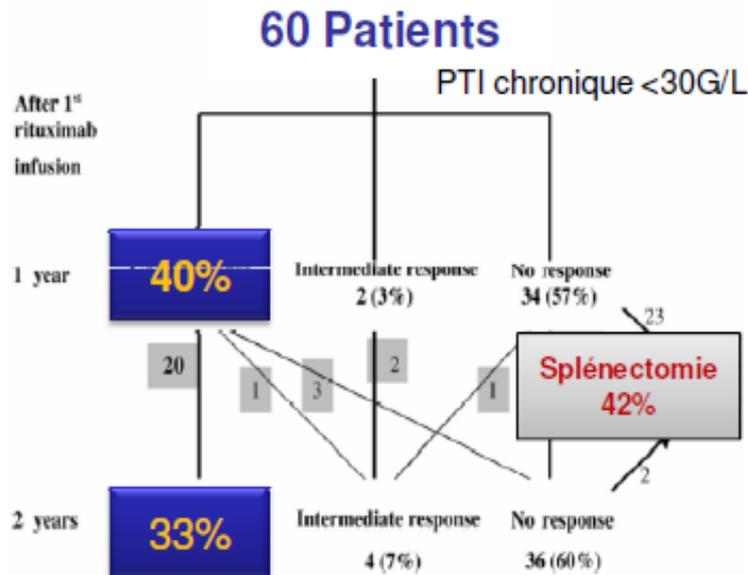
Helicobacter pylori infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles

Giovanni Emilia,¹ Mario Luppi,¹ Patrizia Zuochini,¹ Monica Morselli,¹ Leonardo Potenza,¹ Fabio Forghieri,¹ Francesco Volzone,¹ Gordana Jovic,¹ Giovanna Leonardi,¹ Amedea Donelli,¹ and Giuseppe Torelli¹

- HP à l'origine du PTI ?
- Éradication d'HP = rémission du PTI...
- Résultats controversés
- Test à l'urée au diagnostic ?

Mabthera° (rituximab)

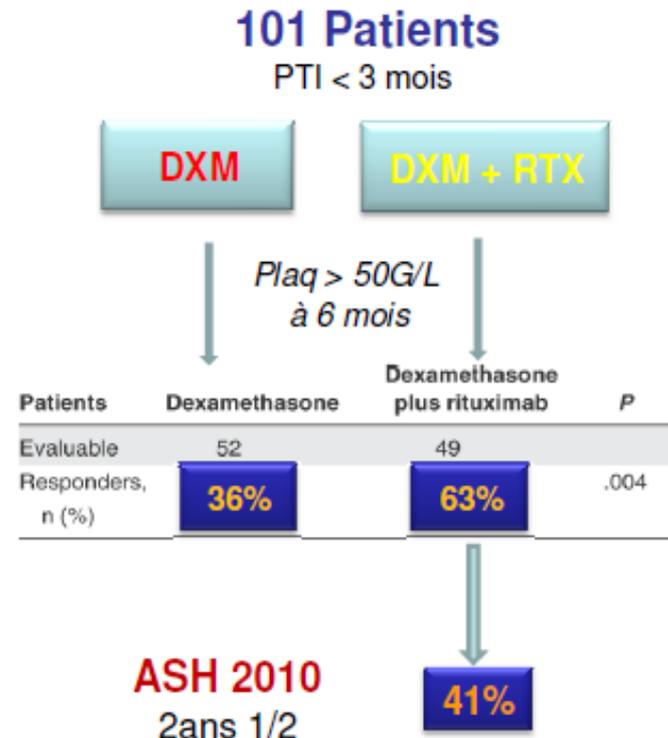
375 mg/m² x 4 cures



Efficacité dans les 2 mois
25% à 4 ans de guérison†

Godeau et al, Blood 2008,112(4):999-1004.

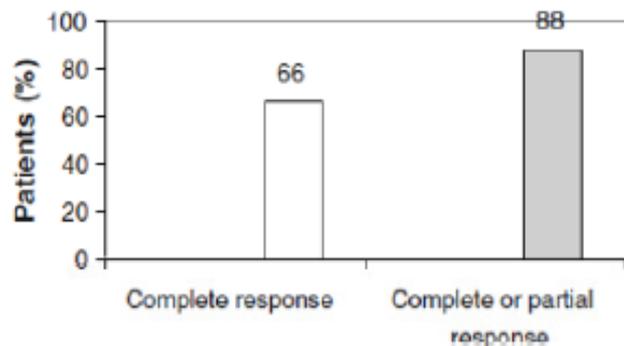
†Mahevas et al, Congres Toulouse SNFMI 2009.



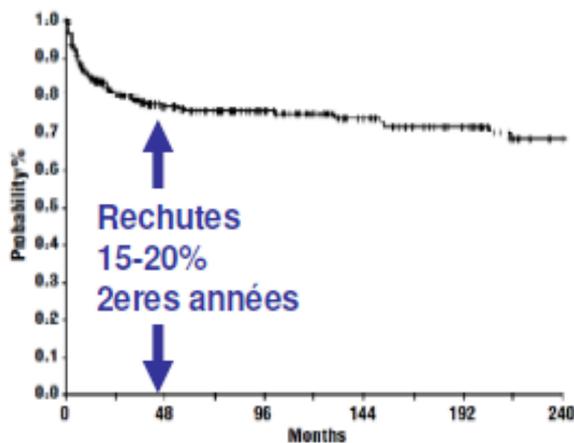
Zaja et al, Blood 2010;115(14):2755-62.

Splénectomie

Efficacité



Stasi et al, *Ann Hematol* 2010; 89(12):1185-95.



Vianelli et al, *Haematologica* 2005;90(1):72-7.

Toxicité

- Infections à pneumocoque (0.73/1000 patients / an)
 - vaccination avant la splénectomie
 - oracilline pendant 2 ans après
 - éducation des patients +++
- Thrombose, HTAP,
- Morbidité et Mortalité liée à la procédure

→ Laparotomie vs Laparoscopie

- 12% vs 9.6%
- 1.0% vs 0.2%

Kojouri et al, *Blood* 2004;104:2623-34.

Valeur prédictive de la scintigraphie
aux plaquettes marquées ?

Splénique pure	Mixte ou hépatique
87%†	35%†

†%Rémission complète après splénectomie
Sarpawari et al, *BJH* 2010;151(5):477-87.

La splénectomie

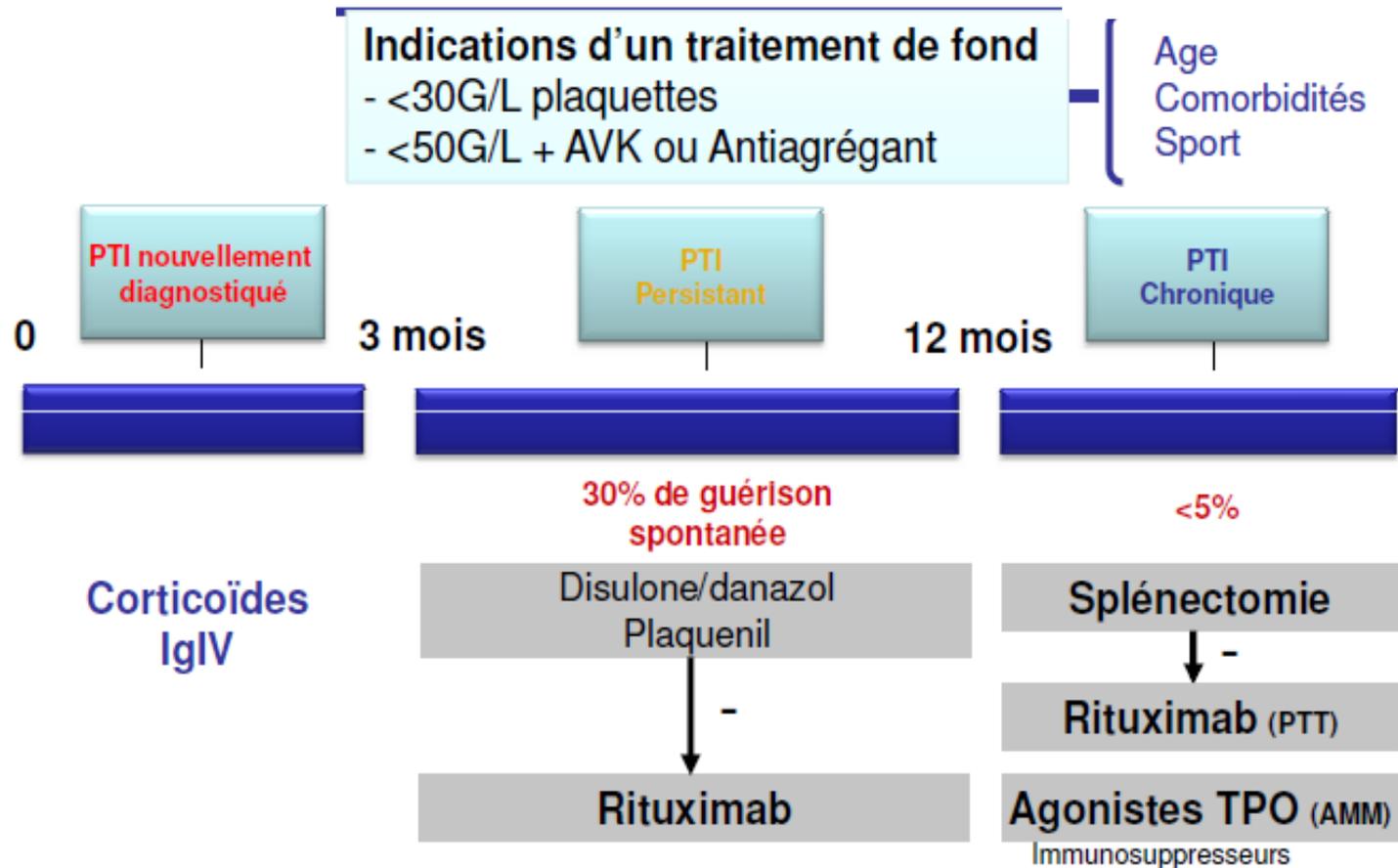
- **Sujet âgé :**
- Contre-indication à la splénectomie
- *severe comorbidities*

TPO-r agonists

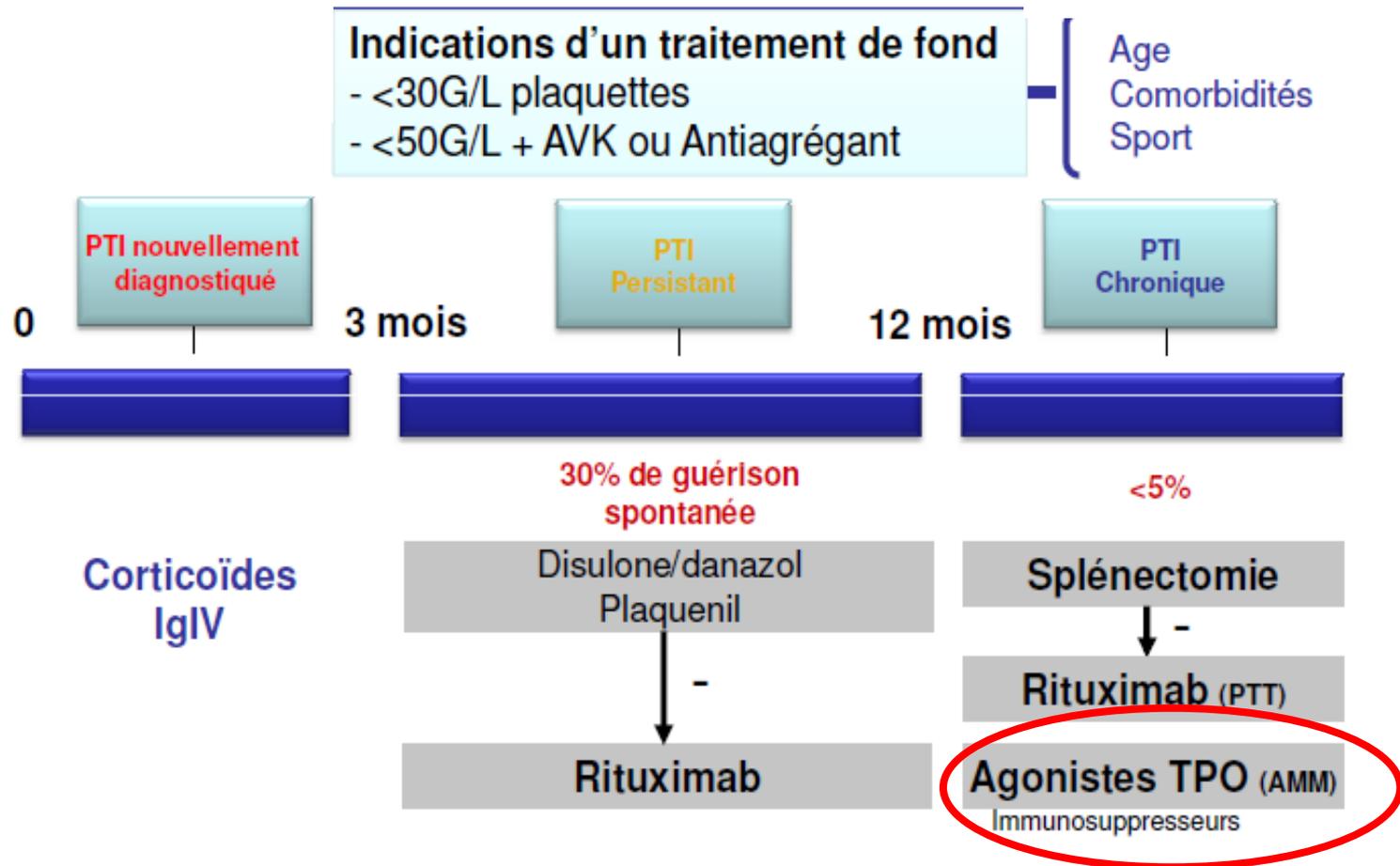
- **Patients jeunes**
- Splenic or hepato/splenic sequestration

Splénectomie

Traitements de fond (2eme ligne)

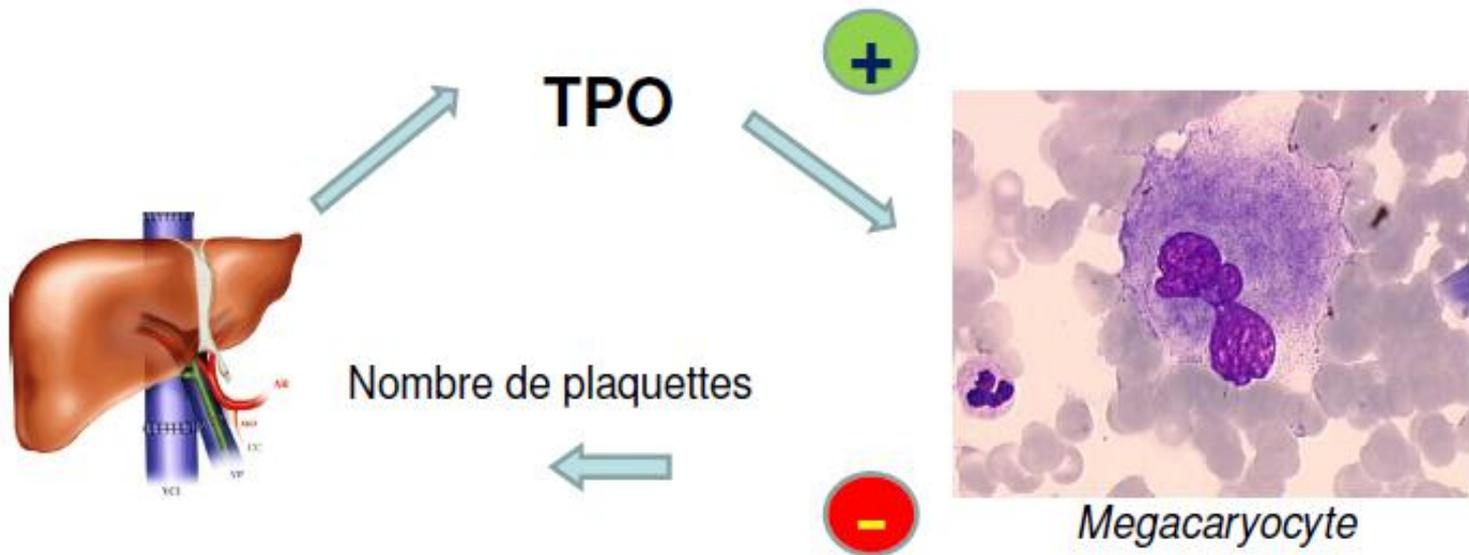


Traitements de fond (2eme ligne)



Thrombopoïétine

- ✓ Glycopeptide de 332 Acides aminés
- ✓ Synthétisée par le Foie

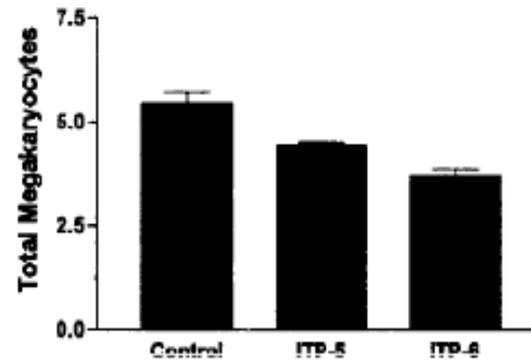


Rationnel TPO/PTI

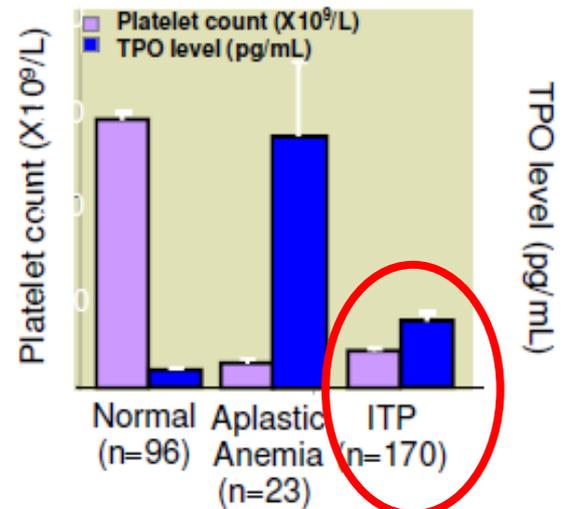
→ Inhibition de la pousse mégacaryocytaire par les anticorps antiplaquettes sur culture de megacaryocyte

→ $[TPO]_e$ basse dans le PTI ↑ clearance de la TPO ?

PTI => aussi 1 problème de production de plaquettes



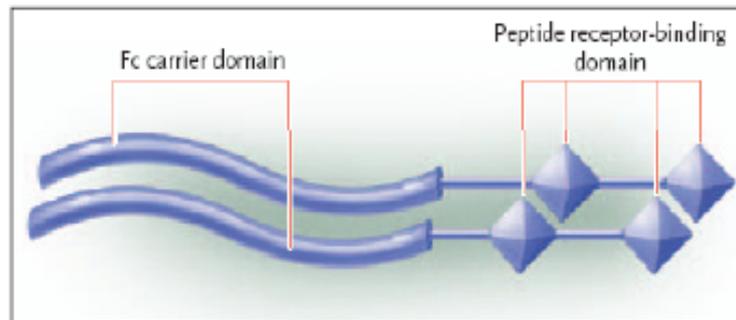
McMilan Blood 2004;103,4



TPO-r agonistes

Romiplostim (Amgen®)

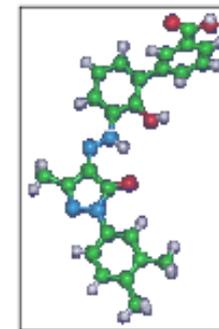
AMG 531



Partie Fc ↑ la demi-vie de la molécule
Voie sous-cutanée 1 fois par semaine
Dosage 1 µg/kg à 10 µg/kg

AKR501

Eltrombopag (GSK®)

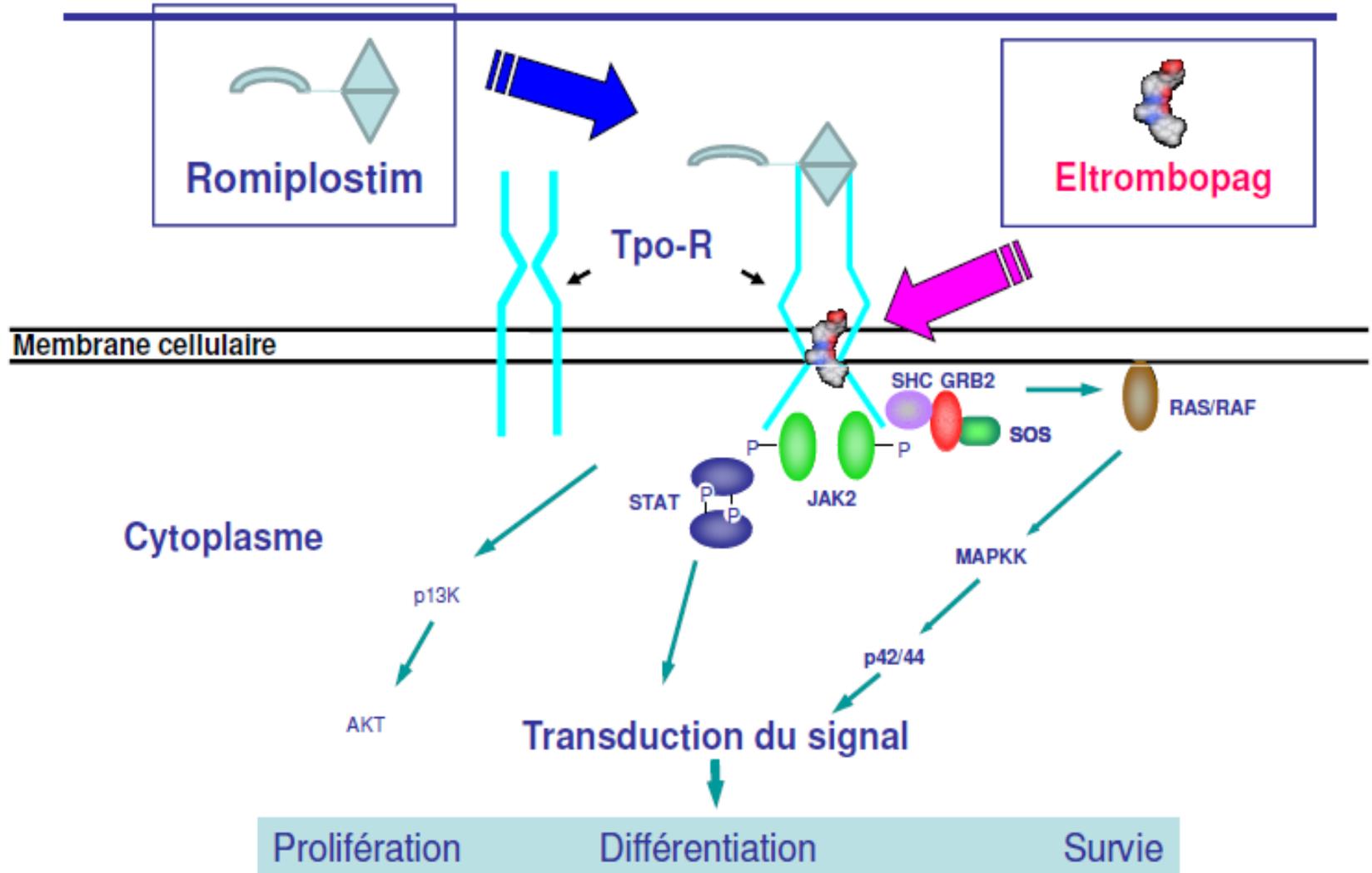


Voie orale quotidienne
Dosage 50 ou 75 mg

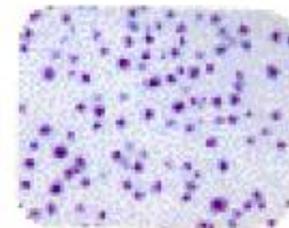
***Pas d'homologie
avec TPO endogène***

Romiplostim/Eltrombopag

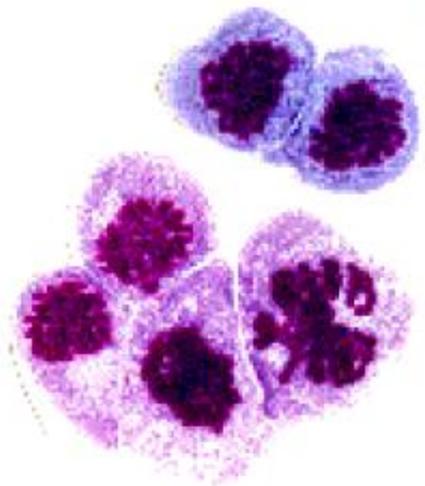
mécanisme d'action



cellules progénitrices



Plaquettes

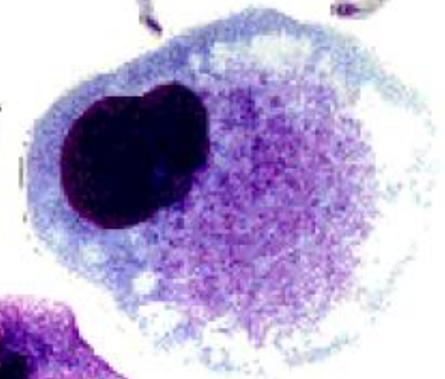
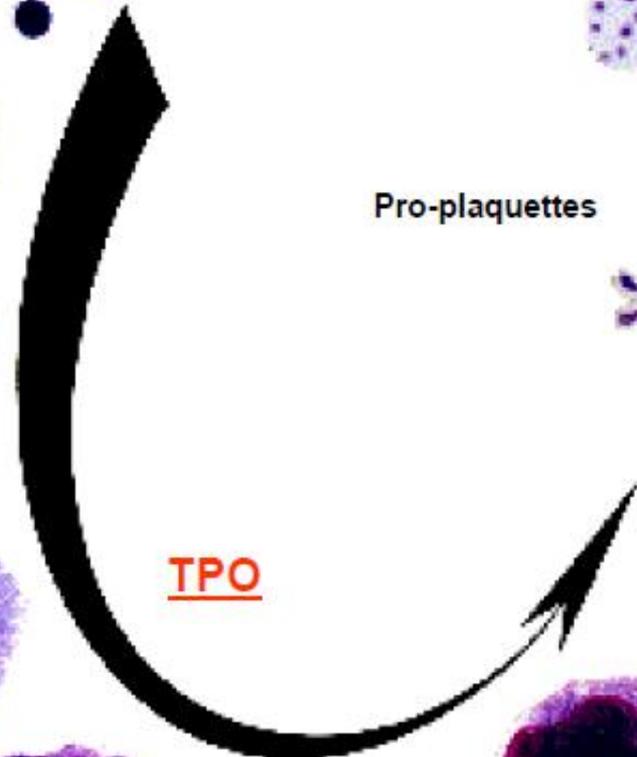


Mégacaryocytes
Intermédiaires

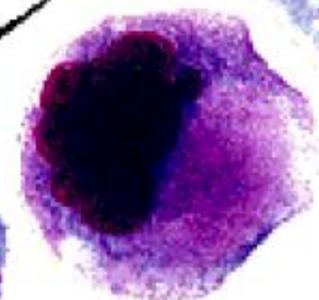
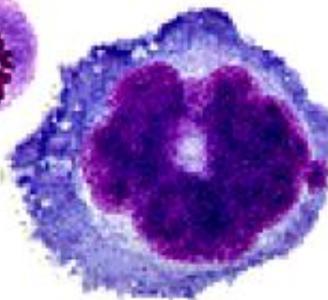
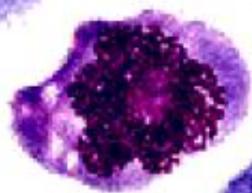
Pro-plaquettes



TPO

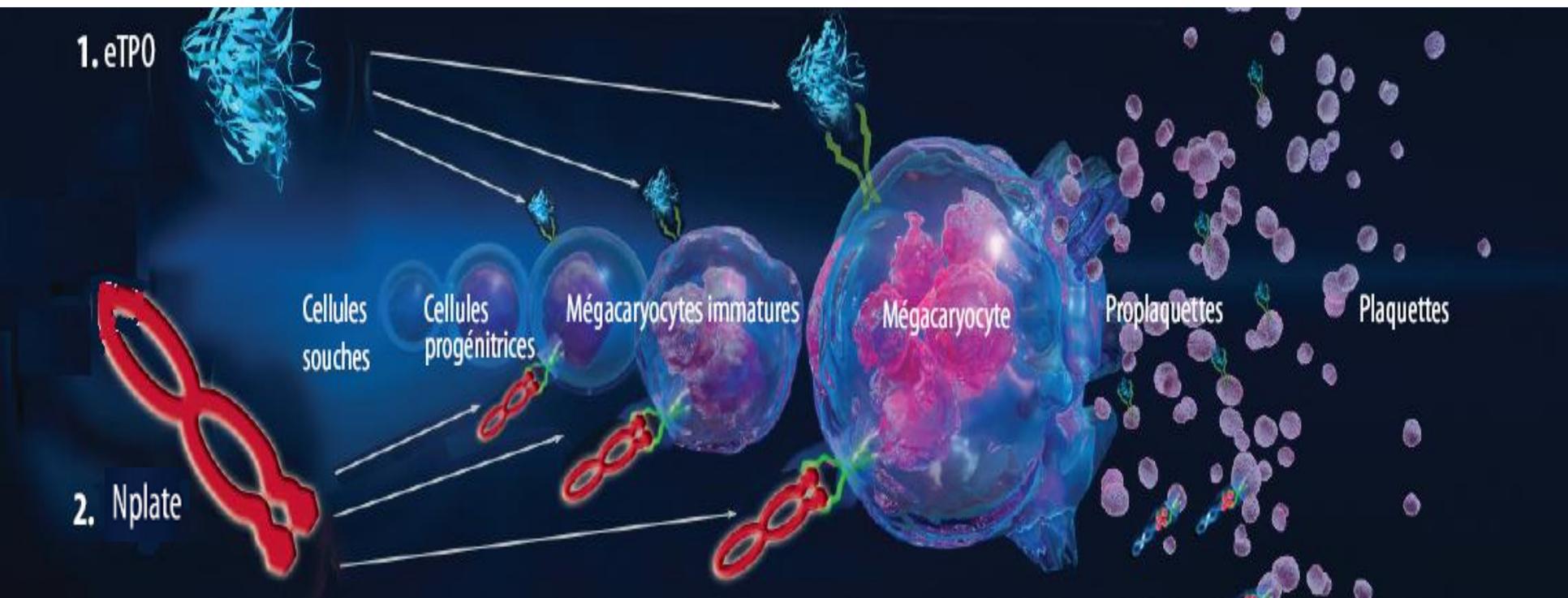


Mégacaryocytes



Nplate[®] : un mode d'action nouveau et unique

Stimulation du développement des mégacaryocytes et des plaquettes



Romiplostim 1ers essais

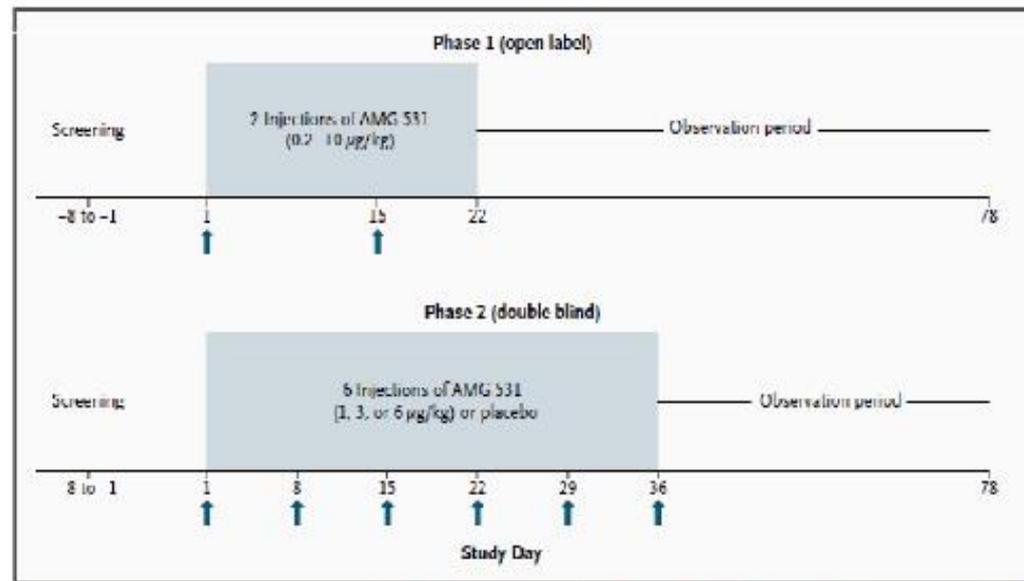
24 PTI >6mois
[Plaq]<20G/L
Splénectomie 79%
2 ou 6 injections
par semaine

1
3
6
10 } $\mu\text{g/kg/sem}$

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
2006; 335: 1672-81

ORIGINAL ARTICLE

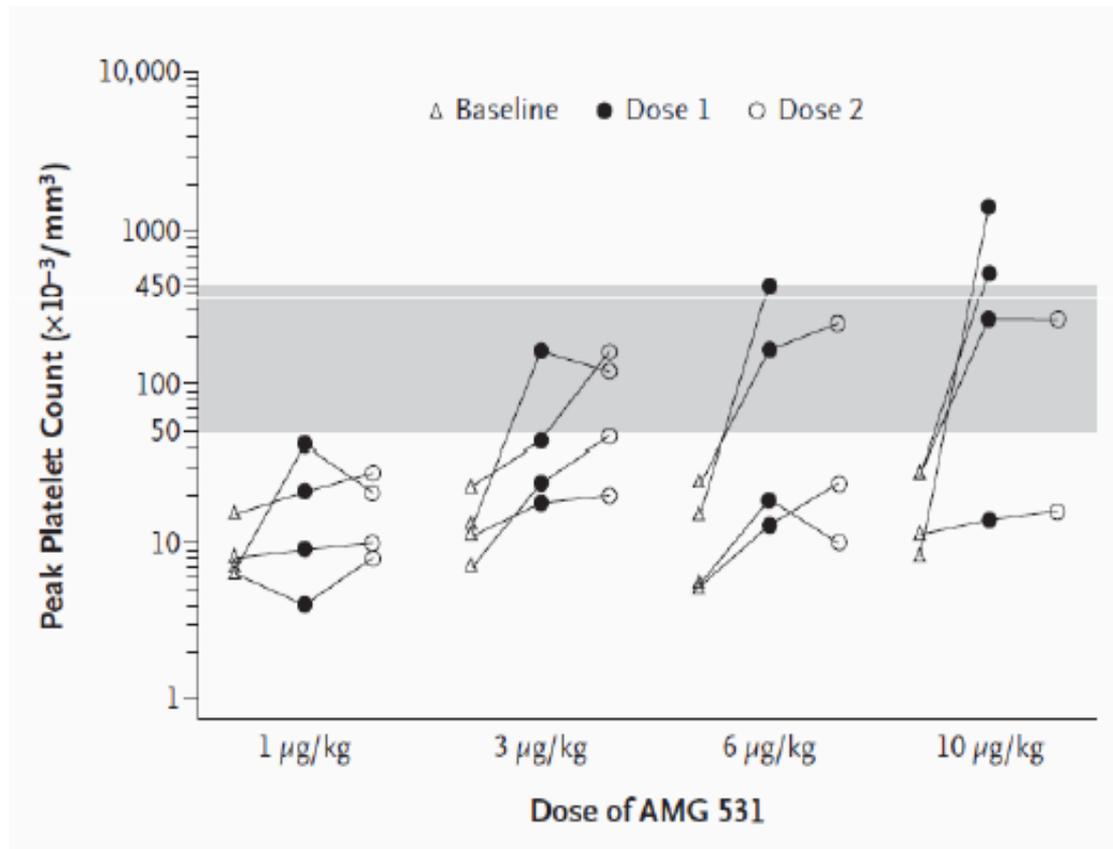
AMG 531, a Thrombopoiesis-Stimulating Protein, for Chronic ITP



BUSSEL J, N Engl J Med 355:16, 2006

Romiplostim 1ers essais

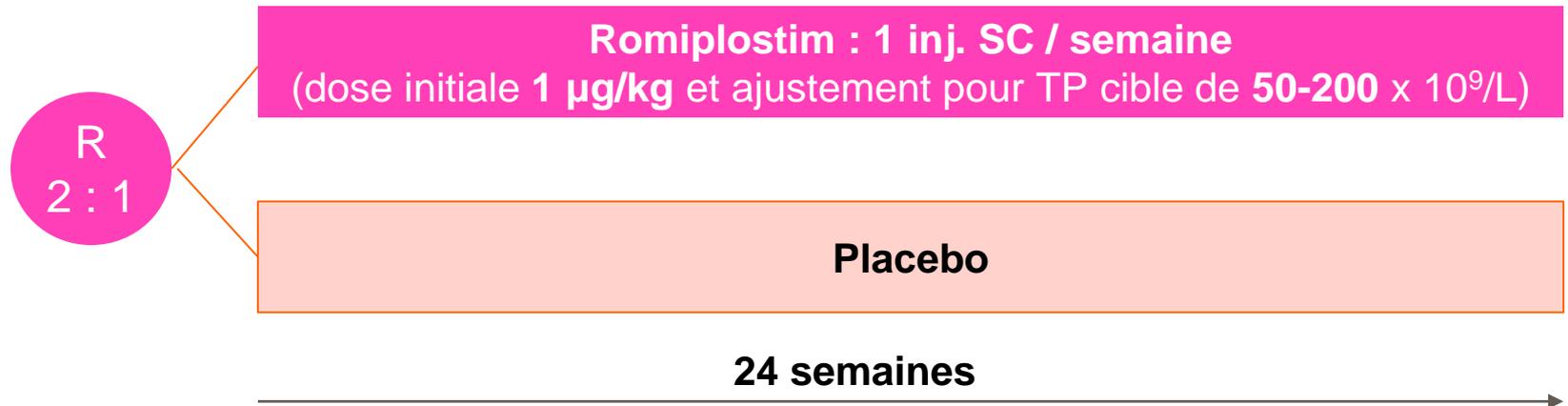
AMG 531



Schema de l' étude

Méthodologie

- **2 études de phase III** à même méthodologie : randomisées, en double-aveugle contrôlées *versus* placebo, d'une durée de 6 mois



- **Critère principal** d'évaluation :
pourcentage de patients atteignant une **réponse plaquettaire durable**

Données cliniques : Patients

Étude S1

- ≥ 18 ans
- PTI
- **Non splénectomisés**
- ≥ 1 traitement antérieur du PTI
- Réponse non satisfaisante ou intolérance aux traitements précédents

Étude S2

- ≥ 18 ans
- PTI
- **Splénectomisés**
- Thrombopénie
- ≥ 1 traitement antérieur du PTI

Caractéristiques à l'inclusion	Étude S1 (n=62)	Étude S2 (n=63)
Délai depuis le diagnostic de PTI	2 ans	8 ans
TP médian à l'inclusion	19 x 10 ⁹ /L	14 x 10 ⁹ /L
Traitements médicamenteux antérieurs		
Nombre, médiane (intervalle)	3 (1-7)	6 (3-10)
Corticoïdes, %	90	98
Ig IV, %	76	97
Rituximab, %	29	71
Cytotoxiques, %	21	68
Danazol, %	11	37
Azathioprine, %	5	24

Données cliniques : Résultats d'efficacité

	Étude S1 (patients non splénectomisés)		Étude S2 (patients splénectomisés)		Études S1 et S2 combinées	
	Romiplostim (n=41)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=83)	Placebo (n=42)
Réponse plaquettaire durable	25 (61%)	1 (5%)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
IC 95%	45 % - 76 %	0 % - 24 %	24 % - 54 %	0 % - 16 %	38 % - 61 %	0 % - 13 %
p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Réponse plaquettaire globale	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
IC 95%	74 % - 96 %	3 % - 36 %	63 % - 90 %	0 % - 16 %	73 % - 91 %	2 % - 20 %
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Données cliniques : Résultats d'efficacité

	Étude S1 (patients non splénectomisés)		Étude S2 (patients splénectomisés)		Études S1 et S2 combinées	
	Romiplostim (n=41)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=83)	Placebo (n=42)
Réponse plaquettaire durable	25 (61%)	1 (5%)	16 (38 %)	0 (0 %)	41 (50 %)	1 (2 %)
IC 95%	45 % - 76 %	0 % - 24 %	24 % - 54 %	0 % - 16 %	38 % - 61 %	0 % - 13 %
p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Réponse plaquettaire globale	36 (88 %)	3 (14 %)	33 (79 %)	0 (0 %)	69 (83 %)	3 (7 %)
IC 95%	74 % - 96 %	3 % - 36 %	63 % - 90 %	0 % - 16 %	73 % - 91 %	2 % - 20 %
p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Données cliniques : Résultats d'efficacité

	Étude S1 (patients non splénectomisés)		Étude S2 (patients splénectomisés)		Études S1 et S2 combinées	
	Romiplostim (n=41)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=83)	Placebo (n=42)
Semaines avec réponse plaquettaire	15	1	12	0	14	1
SD	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Recours à un traitement d'urgence	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
IC 95%	9 % - 35 %	38 % - 82 %	14 % - 42 %	34 % - 78 %	14 % - 33 %	43 % - 74 %
p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Réponse plaquettaire durable à dose stable	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
	35 % - 67 %	0 % - 16 %	18 % - 47 %	0 % - 16 %	30 % - 52 %	0 % - 8 %
p	0,0001		0,0046		<0,0001	

Données cliniques : Résultats d'efficacité

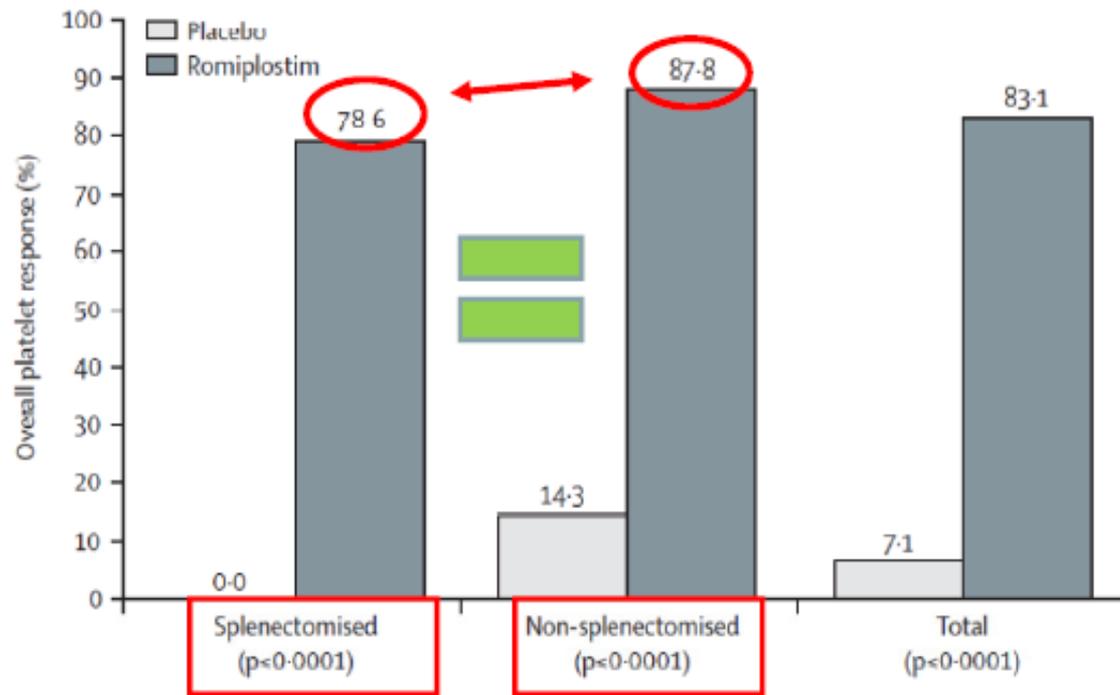
	Étude S1 (patients non splénectomisés)		Étude S2 (patients splénectomisés)		Études S1 et S2 combinées	
	Romiplostim (n=41)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=83)	Placebo (n=42)
Semaines avec réponse plaquettaire	15	1	12	0	14	1
SD	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
Recours à un traitement d'urgence	8 (20 %)	13 (62 %)	11 (26 %)	12 (57 %)	19 (23 %)	25 (60 %)
IC 95%	9 % - 35 %	38 % - 82 %	14 % - 42 %	34 % - 78 %	14 % - 33 %	43 % - 74 %
p	0,001		0,0175		< 0,0001	
Réponse plaquettaire durable à dose stable	21 (51 %)	0 (0 %)	13 (31 %)	0 (0 %)	34 (41 %)	0 (0 %)
	35 % - 67 %	0 % - 16 %	18 % - 47 %	0 % - 16 %	30 % - 52 %	0 % - 8 %
p	0,0001		0,0046		<0,0001	

Romiplostim

125 PTI chroniques
[Plaq]<20G/L
Splénectomie 50%
Randomisés 2:1
1 inj SC 24 semaines

Efficacité

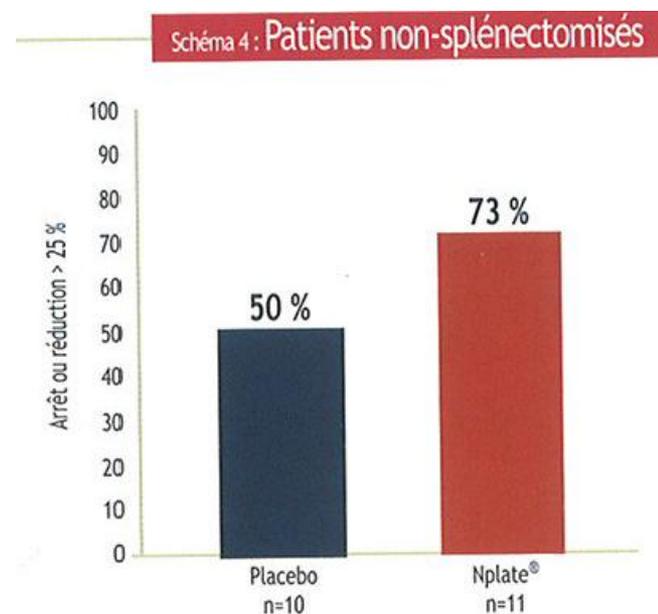
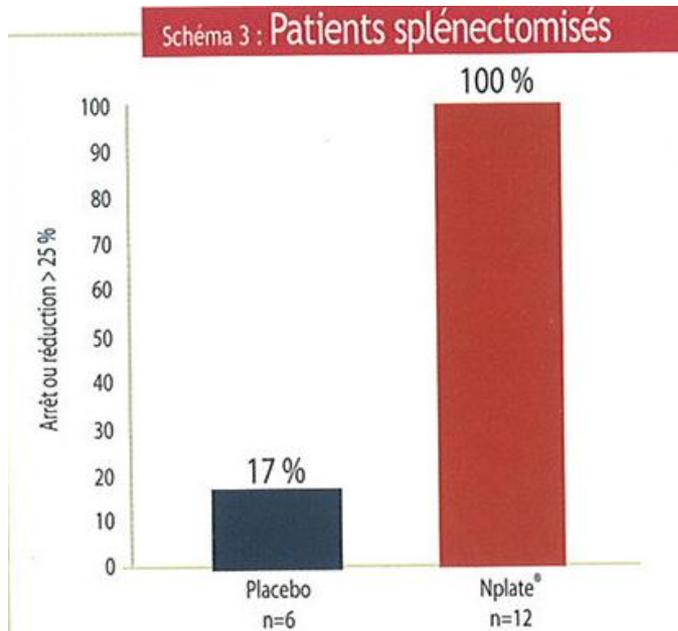
Plaquettes > 50x10⁹/L
Et [plaq]_{base} x2



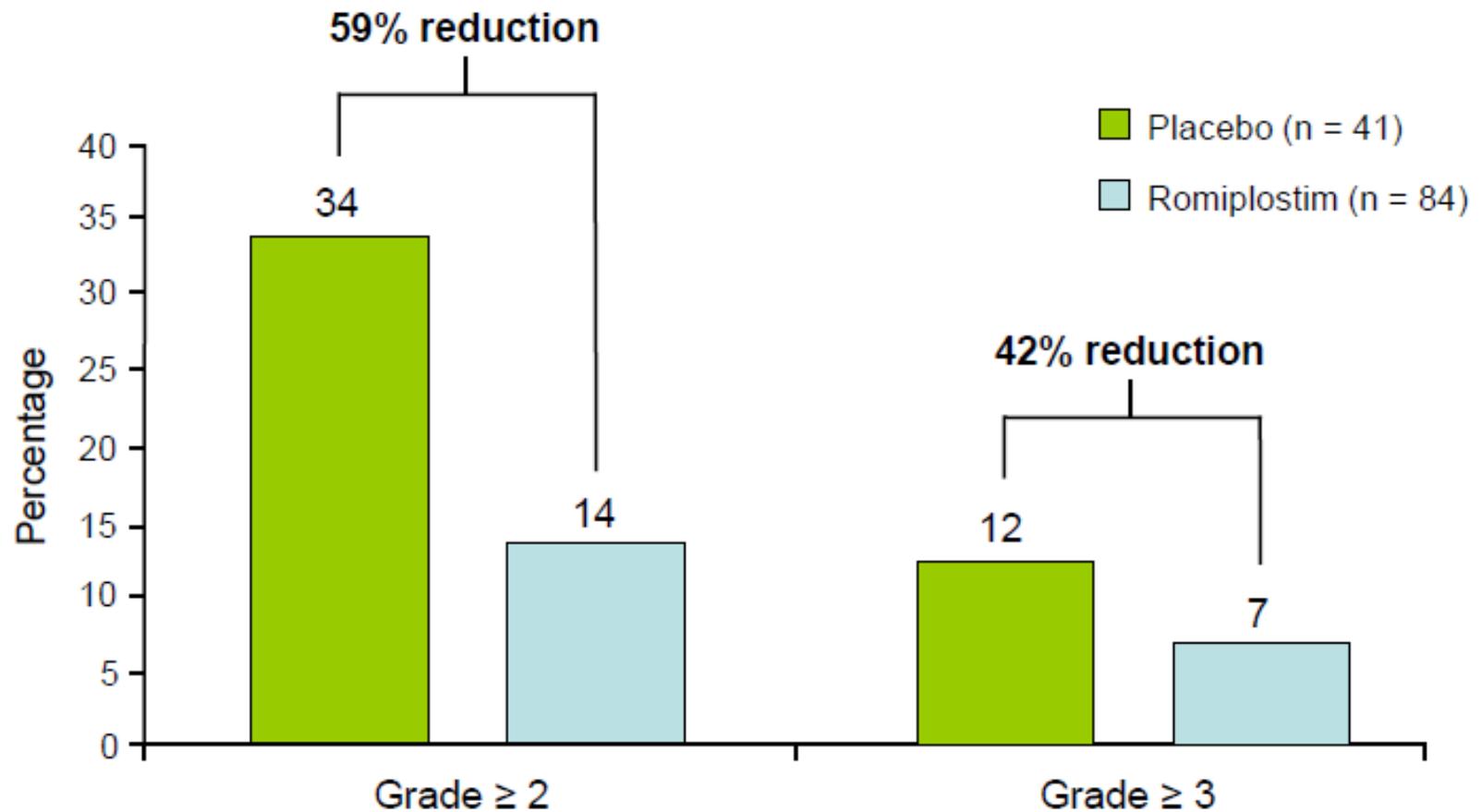
Kuter, Lancet 2008;371:395-403

Données cliniques : Résultats d'efficacité (études S1 et S2)

- Réduction des traitements concomitants du PTI
 - 21 patients non-splénectomisés et 18 splénectomisés recevaient des traitements concomitants du PTI (surtout corticostéroïdes).
 - A la fin de la période de traitement, arrêt ou réduction de la dose de plus de 25 % des traitements concomitants du PTI



Manifestations hémorragiques ?



Severity grades according to MedDRA 9.0 definition

Adapted from Lyons *et al* 2007

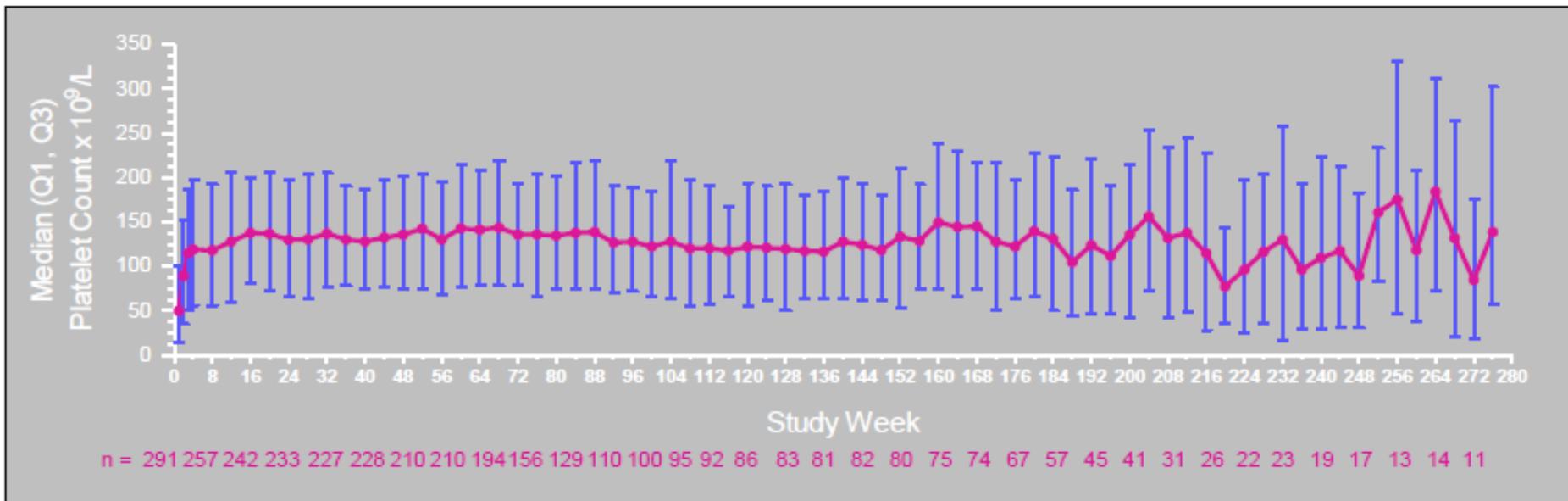
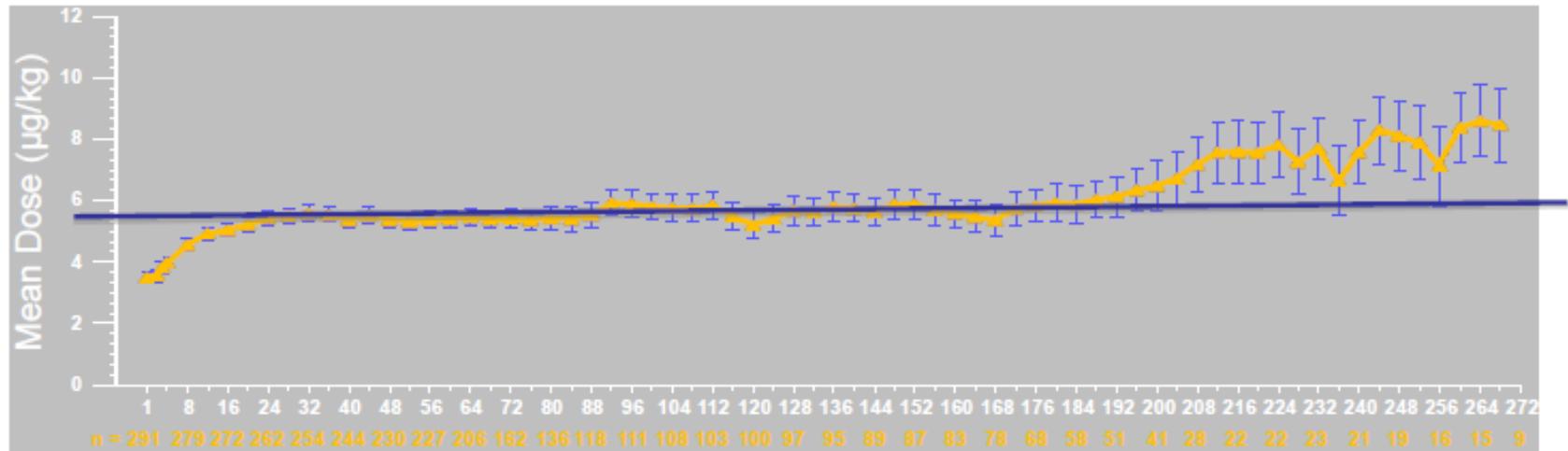
Incidence des événements fatals – incidence moindre dans le bras romiplostim

	Placebo (n = 41) n (%)	Romiplostim (n = 84) n (%)
Total number of reported fatal adverse events	3 (7.3)	1 (1.2)
Intracranial hemorrhage	0 (0)	1 (1.2)
Cerebral hemorrhage	1 (2.4)	0 (0)
Pneumonia primary atypical	1 (2.4)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (2.4)	0 (0)

Incidence des événements fatals – incidence moindre dans le bras romiplostim

	Placebo (n = 41) n (%)	Romiplostim (n = 84) n (%)
Total number of reported fatal adverse events	3 (7.3)	1 (1.2)
Intracranial hemorrhage	0 (0)	1 (1.2)
Cerebral hemorrhage	1 (2.4)	0 (0)
Pneumonia primary atypical	1 (2.4)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (2.4)	0 (0)

Stabilité du taux de plaquettes et de la dose de Romiplostim en fonction du temps



Données cliniques : Résultats de tolérance

- Études S1 (212) et S2 (105)

	Romiplostim (n=84)	Placebo (n=41)
EI liés au traitement	40,5 %	26,8 %
EI les plus fréquents (> 5%) liés au romiplostim :		
Céphalée	19 %	7,3 %
Myalgie	8,3 %	0,0 %
Fatigue	6,0 %	2,4 %
Arthralgie	6,0 %	0,0 %

Romiplostim: données d'efficacité des essais de phase 3 (PTI de l'adulte)

Chez les patients non splénectomisés*:

- **88% de réponse globale, 61% de réponse durable**
- Maintien de la réponse sur 24 mois
- Moindre recours aux tt de “rescue” (vs placebo)
- 73% des patients sous romiplostim diminuent ou arrêtent les tt concomittants (corticoïdes, azathioprine, danazol)

Chez les patients splénectomisés*:

- **79% de réponse globale, 38% de réponse durable**
- Maintien de la réponse sur 24 semaines
- Moindre recours aux tt de “rescue”
- Réduction ou arrêt des tt concomittants chez tous les patients

Une étude ouverte de phase 3 romiplostim vs “standard of care” chez patients non splénectomisés** => 11% d'échec (romipl.) vs 30%

*Kuter D. et al. *Lancet* 2008;371:395–403

**Kuter D et al. *N Engl J Med.* 2010 Nov 11;363(20):1889-99

Agonistes du récepteur de la TPO

Sécurité d'emploi

- Thrombose ?**
- Fibrose médullaire réticulinique ?**
- Rebond de la thrombopénie à l'arrêt ?**

Thrombose / Anticorps neutralisants

Thrombose

7/142 patients ~ 4.9%*

12 événements thrombotiques

- Phlébite profonde
- Infarctus Myocarde
- Accident Ischémique transitoire



8/12 [plaq]<400x10⁹/L

6/7 patients 1 FdR de thrombose

% Thrombose \equiv PTI (5%)**

* *Bussel J, Blood 2009;113:2161-71*

***Pierrot-Deseilligny C, Br J Haematol 2008, 142:638-43*

Anticorps neutralisants

1 patient/142 ac anti-romiplostim

Pas d'effet sur les plaquettes

Pas d'effet anti-TPOe

Bussel J, Blood 2009;113:2161-71

25/236 (10.5%) ac anti-romiplostim

1 patient anticorps neutralisant

Effet transitoire sans conséquence clinique

Jawa V Abstract 3425 ASH 2008

TPO-Agoniste et thrombose

Situations à risque?

- Lupus, SAPL : absence de données**
- Splénectomie**
- IGV**
- Sujets âgés + 65 ans**
- ATCD de thrombose**

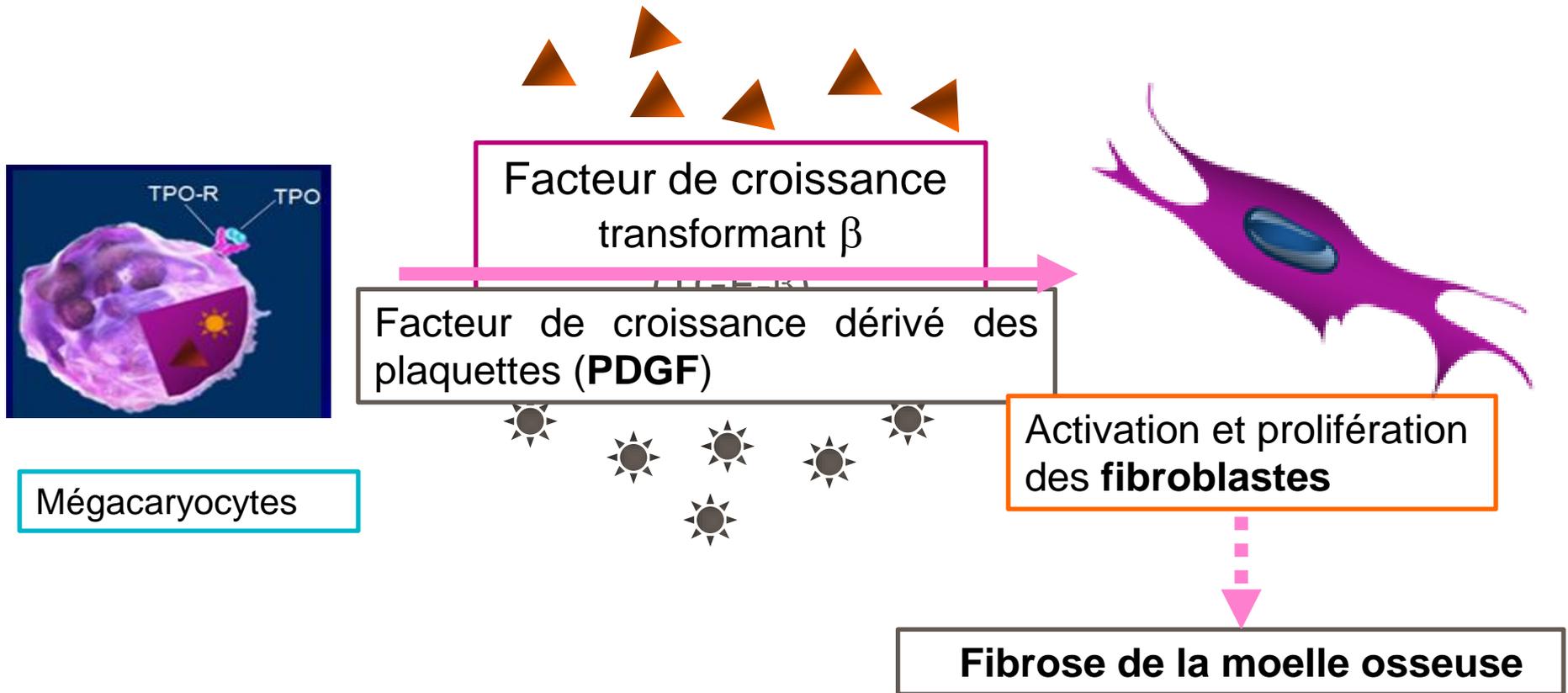
En pratique

- **La prudence est recommandée** chez les patients avec des atcds d'évènements thrombo-emboliques et/ou de facteurs de thrombophilie avérés tels que:
 - Déficit en AT, mutation Hoz du FV...
 - Ac. Anticardiolipides et/ou **ACC de type lupique +**
 - L'utilisation de Tpo-RA dans ce contexte doit reposer sur une **évaluation stricte du rapport bénéfice/risque à l'échelon individuel**

En cas de thrombose, que faire ?

- L'interruption brutale du tt peut entraîner un risque hémorragique ce d'autant que le patient est sous AC +
- Un tt de rescue par IgIV peut avoir un effet pro-thrombotique
- Si PTI réfractaire, dans un premier temps, mieux vaut ne pas arrêter de façon intempestive l'agoniste et mettre en route le tt anti-coagulant.
- A discuter au cas par cas à l'échelon individuel
(rapport bénéfice / risques)

Formation de réticuline



TPO = thrombopoïétine; TPO-R = récepteur de la thrombopoïétine

1. Stepan D, et al. *Blood*. 2005;106:361a. Abstract 1240. 4. Schmitt A, et al. *Blood*. 2000;96:1342-1347.

Dépôts réticuliniques ?

142 PTI > 6 mois
Romiplostim 18 mois (max 3 ans)

9 patients volontaires pour Biopsie
ostéomédullaire M0, M3, M9



6 BOM évaluables
5/6 normales
1/6 normale → fibrose modérée M3

8/142 ~ 5% de Dépôts réticuliniques

FdR : splénectomie, traitements multiples du PTI
Fortes doses de TPO, mauvaise réponse plaquettaire

Bussel J, Blood 2009;113:2161-71

67 EXTEND Study Update: Safety and Efficacy
of Eltrombopag In Adults with
Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)
From June 2006 to February 2010.



150 BOM évaluées
À 1 an → pas de dépôts
réticuliques

ASH 2010

Saleh M et al, Atlanta, USA.



Protocole multicentrique en cours
(150 patients) BOM à 1 et 2 ans

Augmentation de la réticuline osseuse

Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur les frottis sanguins :



- Administration de Nplate[®] doit **être interrompue**
- Un examen clinique doit être effectué
- **Une biopsie de la moelle osseuse** doit être envisagée

Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim

David J. Kuter, Ghulam J. Mufti, Barbara J. Bain, Robert P. Hasserjian, Wende Davis and Mark Rutstein

Romiplostim is a thrombopoietin receptor agonist that increases platelet counts in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Thrombopoietin receptor agonists are reported to increase the risk for reticulin fiber deposition within bone marrow. This report describes bone marrow findings from romiplostim-treated rats, a retrospective analysis of reticulin observed in romiplostim ITP clinical trials, and a prospective clinical study of the effects of romiplostim on bone marrow morphology. In rats, romiplostim pro-

duced a dose-dependent increase in bone marrow fibrosis that resolved after treatment withdrawal. Of 271 ITP patients in romiplostim clinical trials, 10 were reported to have reticulin deposition; reticulin grade was increased in 4 of 5 patients with both pretreatment and on-treatment bone marrow results. Reticulin grade often decreased soon after romiplostim discontinuation. In the prospective study, reticulin grade during romiplostim treatment remained within the normal range for all patients and was increased in only

1 of 6 patients with pretreatment and on-treatment bone marrow results. This report suggests that romiplostim produces reversible, dose-dependent bone marrow changes in rats and produces modest increases in bone marrow reticulin in some ITP patients that decrease when therapy is discontinued. These studies were registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT00102323, #NCT00102336, #NCT00861224, and #NCT00116688. (Blood. 2009;114:3748-3756)

Facteurs de risque ?

Durée d'évolution + longue
nombreuses lignes thérapeutiques
Atcd de splénectomie
fortes doses de romiplostim
réponse plaquettaire minime

Coût de la prise en charge des patients atteints de Thrombopénie Immune (PTI)

M Khellaf ¹, L Eckert², P Poitrinal³, C Francesconi ², A Haddad³,
L Riou-França², R Deuson³, R Launois², B Godeau¹

(1) Service de Médecine Interne - Pr Godeau, Hôpital Henri Mondor, Créteil, FRANCE; (2) Economie de la Santé, Réseau d'Évaluation, Paris, FRANCE; (3) Laboratoire Amgen - Europe, Amgen, Paris, France.



Centre de Référence des Cytopénies
Auto Immunes de l'Adulte
CHU Henri MONDOR, Créteil
www.pti-ahai.fr

Résultats

57 Patients

Coût global/ patient = 7 294€

**27 patients
Hospitalisés**

Sous groupe 1

Part du cout %

IgIV	33%
------	-----

Rituximab	14%
-----------	-----

Coût par patient = 15 334€

**12 Patients
Hospitalisés + IgIV**

Sous groupe 2

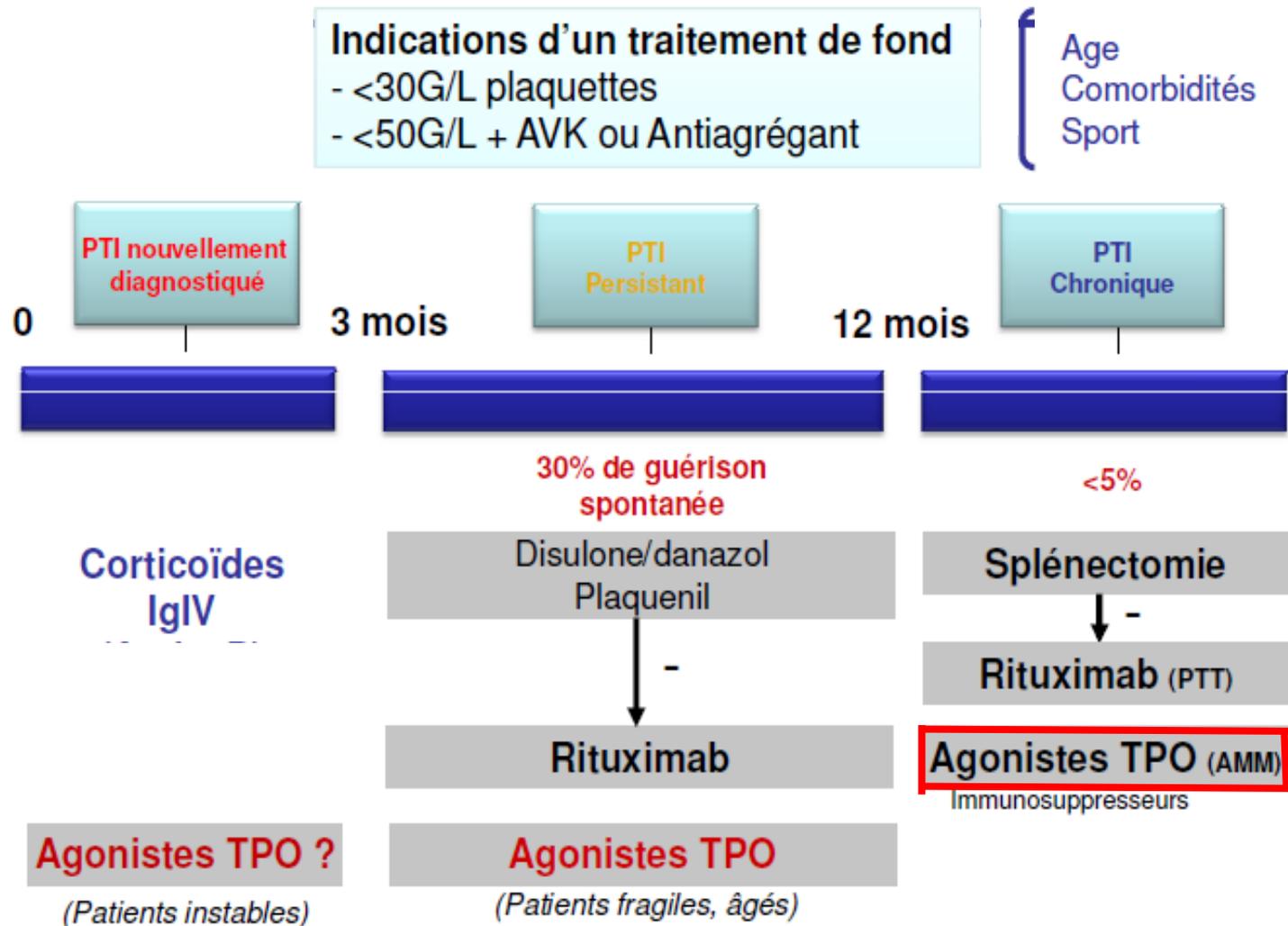
Part du cout %

IgIV	43%
------	-----

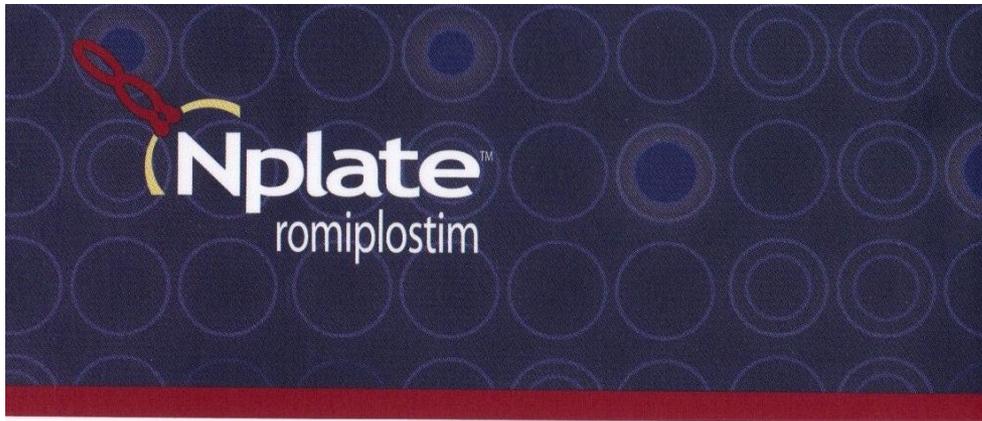
Rituximab	9%
-----------	----

Coût par patient = 26 581€

Traitements de fond (2eme ligne)



Le romiplostim en pratique : Quand et Comment ?



- ✓ Romiplostim mise sur le Marché aux USA, en France en 2009
- Indication : Échec 1ere ligne de traitement (corticoïdes ou IgIV)
- Indication : Échec de la splénectomie ou Échec corticoïdes ou IgIV et CI à la splénect

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Romiplostim (NPlate®) Posologie et mode d'administration

- Une fois par semaine en injection sous-cutanée
- Dose initiale : 1 µg/kg de poids corporel
- Ajustements de posologie :
 - par paliers hebdomadaires de 1 µg/kg jusqu'à un taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$

Taux de plaquettes	Action
< 50	↗ la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	↘ la dose hebdomadaire de 1 µg/kg.
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient $< 150 \times 10^9/l$, reprendre le traitement hebdomadaire avec la dernière posologie en la diminuant de 1 µg/kg.

- Dose maximale hebdomadaire : 10 µg/kg
- Arrêt du traitement si, après 4 semaines de traitement à la posologie hebdomadaire maximale de 10 µg/kg, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter des hémorragies cliniquement importantes

Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO)

Romiplostim (NPlate®)



Principales mises en garde et précautions d'emploi

Risque de réapparition de la thrombopénie et saignements après l'interruption du traitement

Reprendre le traitement du PTI ± prise en charge médicale supplémentaire (arrêt des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes)

Augmentation de la réticuline de la moelle osseuse

- **Si perte d'efficacité** et anomalies cytologiques sur les frottis sanguins : **interruption de Nplate®** + examen clinique + **biopsie médullaire** .

Complications thrombotiques / thromboemboliques

- Précautions si **facteurs de risque** connus de thromboembolie
- Précautions si **maladie hépatique** chronique

TIRER

Nplate®
romiplostim
Poudre et solvant
pour solution injectable

Calcul des volumes à injecter

La table ci-dessous vous permet de calculer rapidement le volume de solution à injecter, en fonction de la posologie et du poids du patient.

TIRER

Nplate®
romiplostim
Poudre et solvant
pour solution injectable

Poids du patient (kg)	Dose (µg/kg)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
40	0.08	0.16	0.24	0.32	0.4	0.48	0.56	0.64	0.72	0.8

Volume total à injecter (ml) nécessaire pour administrer la totalité de la dose

Dose totale pour un patient en µg = poids initial du patient en kg x dose en µg/kg

Volume à injecter (ml) = $\frac{\text{dose totale pour un patient (µg)}}{500 \text{ µg/ml}}$

Le volume d'injection peut être très faible. Utiliser une seringue avec des graduations de 0,01 ml

■ = 1 flacon de 250 µg	■ = 2 flacons de 500 µg
■ = 1 flacon de 500 µg	■ = 2 flacons de 500 µg + 1 flacon de 250 µg
■ = 1 flacon de 500 µg + 1 flacon de 250 µg	■ = 3 flacons de 500 µg

Calcul de la dose initiale :

- La posologie initiale de Nplate® est de 1 µg/kg, selon le poids du patient à l'initiation du traitement.
- Il convient de déterminer le poids du patient en kg.
- Se référer à la fenêtre ci-dessus pour déterminer le volume total à injecter.

Calcul des posologies hebdomadaires ultérieures :

- Déterminer le taux plaquettaire du patient et la dose hebdomadaire précédente. Ne pas ajuster la dose ultérieure en fonction des variations de poids corporel.
- Consulter le tableau ci-dessous pour ajuster la posologie en µg/kg en fonction du taux de plaquettes.
- Consulter le tableau ci-dessus pour calculer le volume total à injecter en fonction du poids du patient.
- Le taux de plaquettes doit être évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable ($\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 4 semaines à la même posologie). Ensuite le taux de plaquettes doit être évalué mensuellement.

Taux de plaquettes ($\times 10^9/L$)	Action
< 50	Augmenter la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 150 pendant 2 semaines consécutives	Diminuer la dose hebdomadaire de 1 µg/kg
> 250	Interrompre le traitement, continuer à évaluer le taux de plaquettes de façon hebdomadaire. Quand le taux de plaquettes redevient < 150 $\times 10^9/L$, reprendre le traitement hebdomadaire avec la dernière posologie en la diminuant de 1 µg/kg

En raison de la variabilité interindividuelle de la réponse plaquettaire, le taux de plaquettes chez certains patients peut chuter brusquement en dessous de $50 \times 10^9/L$ après réduction de dose ou une interruption de traitement. Dans ce 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 ($200 \times 10^9/L$) et pour interrompre le traitement ($400 \times 10^9/L$).

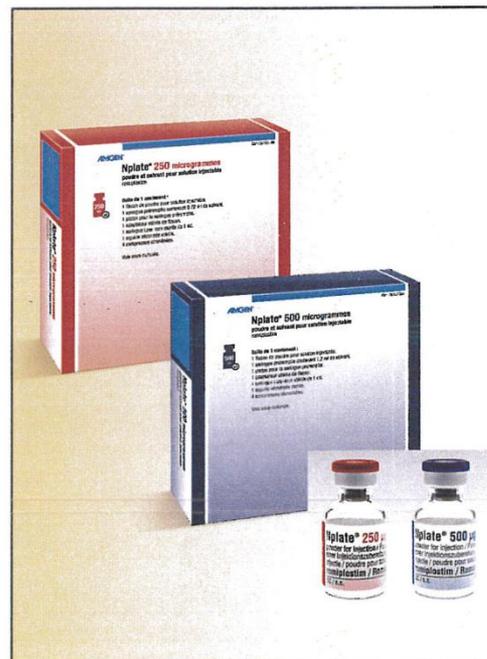
Ne pas dépasser une dose hebdomadaire maximum de 10 µg/kg.

Nplate® est une protéine administrée par voie sous-cutanée, sous un faible volume.

Nplate® est disponible aux dosages 250 µg ou 500 µg.

Nplate® est présenté en poudre et solvant pour solution injectable contenant un flacon de poudre pour solution pour injection et une seringue préremplie contenant l'eau pour préparations injectables pour la reconstitution.

Nplate® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.



Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit, ci-joint.

Quand ?

Bonnes indications

- Patient réfractaire (après splénectomie)
- Patients âgés et fragiles avec comorbidités : diabète, AVK, insuffisance rénale...
- Traitement court avant splénectomie, extraction dentaire, chirurgie programmée
- Traitement court d'attente du PTI *de novo*
- Thrombopénie et Hépatite C sous traitement

Mauvaise indication

- Traitement au long cours d'un patient jeune sans être passé par toutes les étapes habituelles du Traitement du PTI y compris la splénectomie

Comment ?

Romiplostim

- RCP produit: début à 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puis augmenter par paliers de 1 μg toutes les 2 semaines jusqu' à dose max 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$

En pratique

- Sd hémorragique absent ou minime: début à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puis paliers de 2 μg toutes les 2 semaines
- Saignements muqueux et sensibilité nulle ou faible à corticoïdes et IgIV: début d' emblée à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
- Mise en jeu du pronostic vital: d' emblée à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ puis ensuite adaptation à la baisse si réponse ++
- **Eviter les changements de dose** trop fréquents en cas de fluctuations des plaquettes

TPO mimétiques en pratique....

- Utilisable pendant la grossesse? **NON**
- Utilisable si insuffisance rénale? **OUI**
- Utilisable si hépatopathie? **ATTENTION (thrombose porte)**
- Comment les arrêter: **PROGRESSIVEMENT**
- Que faire si ATCD de thrombose: **NON (+/-)**
- Bonne option pour Lupus et SAPL: **NON (+/-)**
- Bonne option pour les urgences: **OUI et NON**
- Bonne option en gériatrie: **Pourquoi pas**

Romiplostim et PTI: résumé

o **Avantages**

- **Efficacité ++** même chez patients réfractaires (!)
- Réduit les manifestations hémorragiques
- Permet l'arrêt ou la diminution des tt concomittants (épargne cortisonique)
- Efficacité persiste sous tt
- Induction potentielle de RC durable (10-15% des PTI chroniques ?)
- Délai d'action relativement rapide
- Non immunogène
- Bonne tolérance à court/moyen terme
- Améliore la qualité de vie
- Non immunosupresseur.
- Prise hebdomadaire
- **AMM**

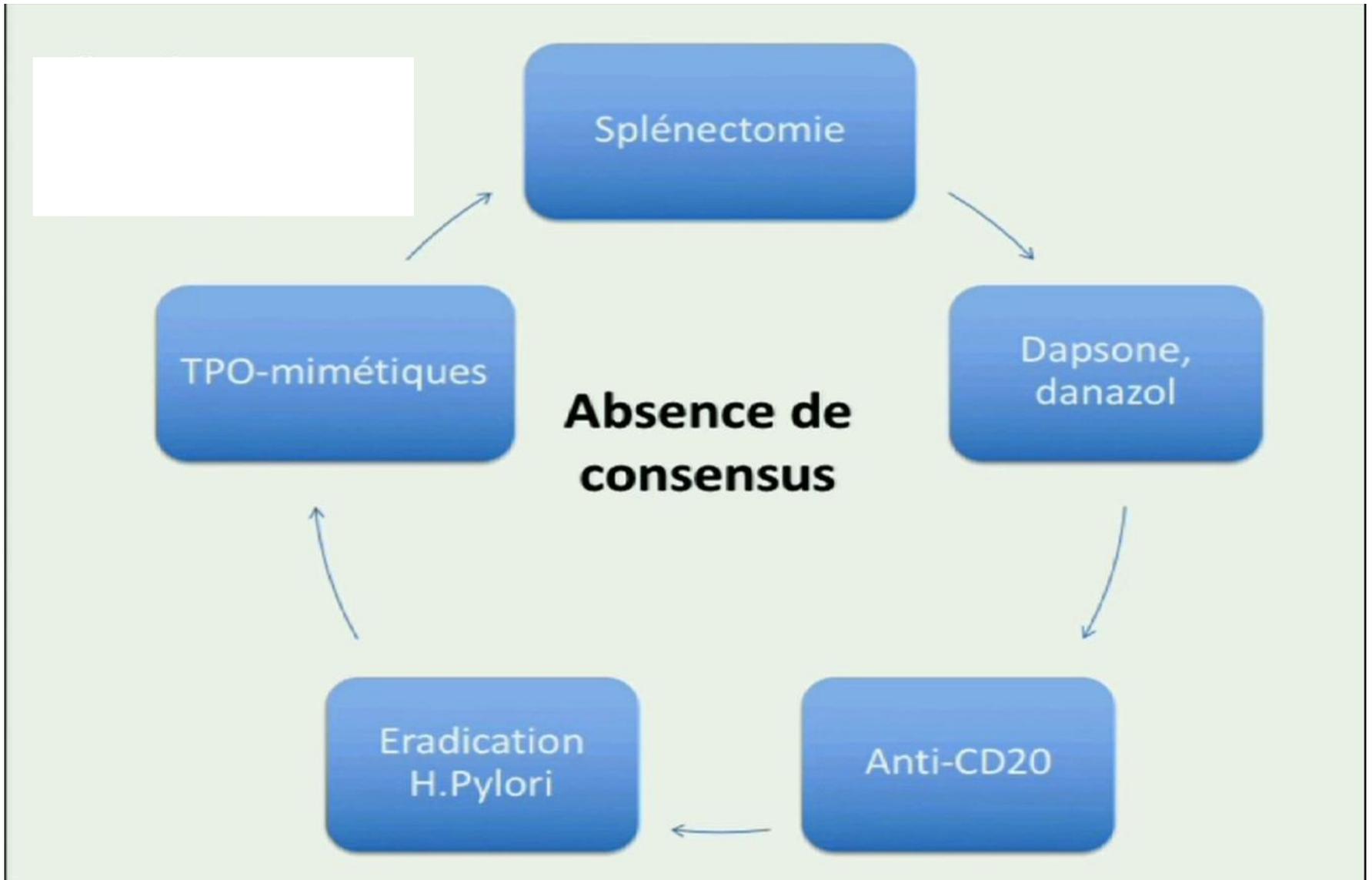
Inconvénients / limites

- **Coût ++**
- Voie s.c
- **Tt avant tout suspensif**
- => rechute à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas
- Fluctuations de plaquettes sous dose stable chez ~ 10% des patients
- Risque de thrombose (?)
- Fibrose réticulinique

Autres messages

- Switch possible en l'absence de réponse avec l'un des 2 agonistes disponibles
- Causes des échecs ?
- Réponse à long terme possible?

Quel Traitement de 2ème ligne?



Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

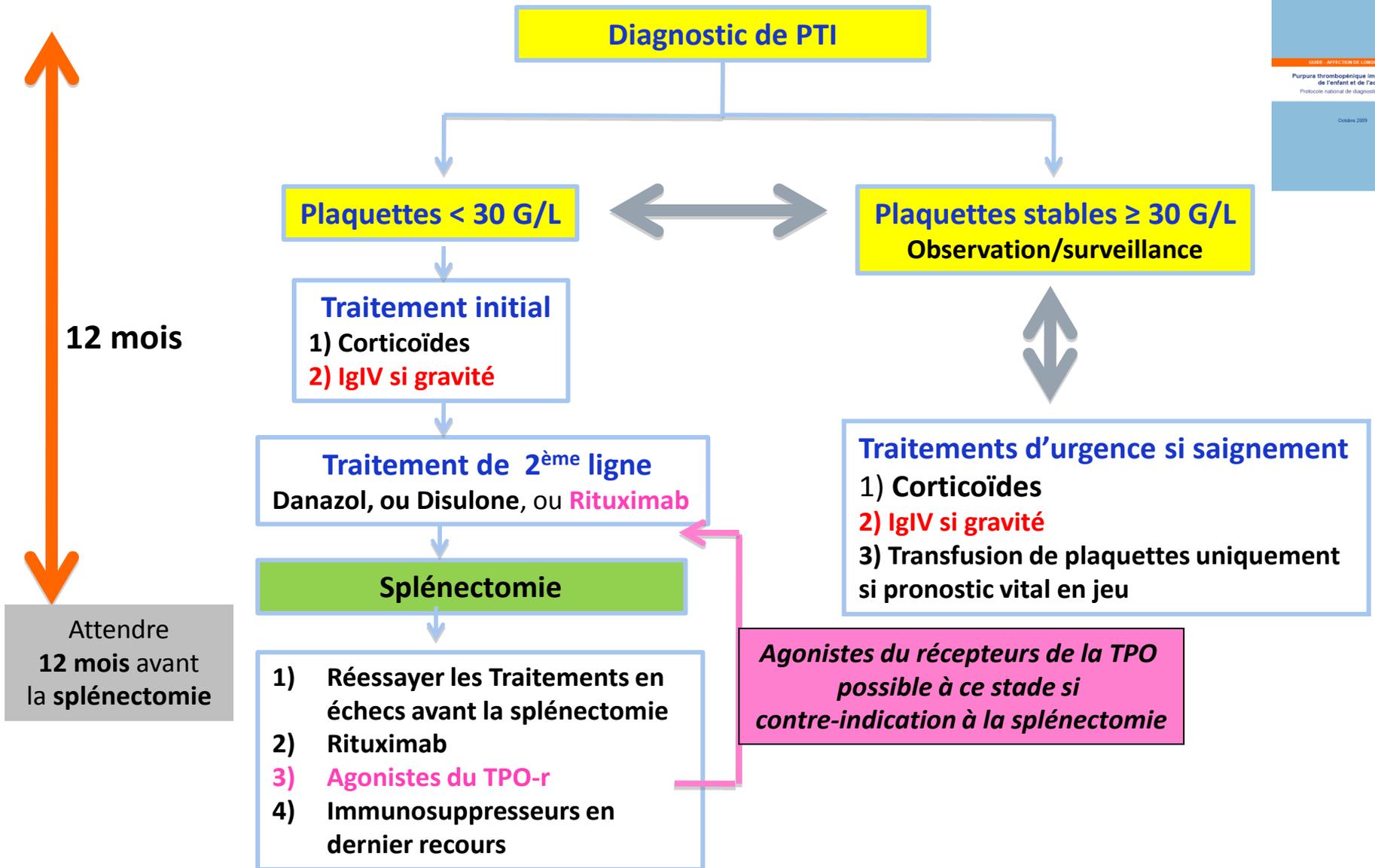
Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

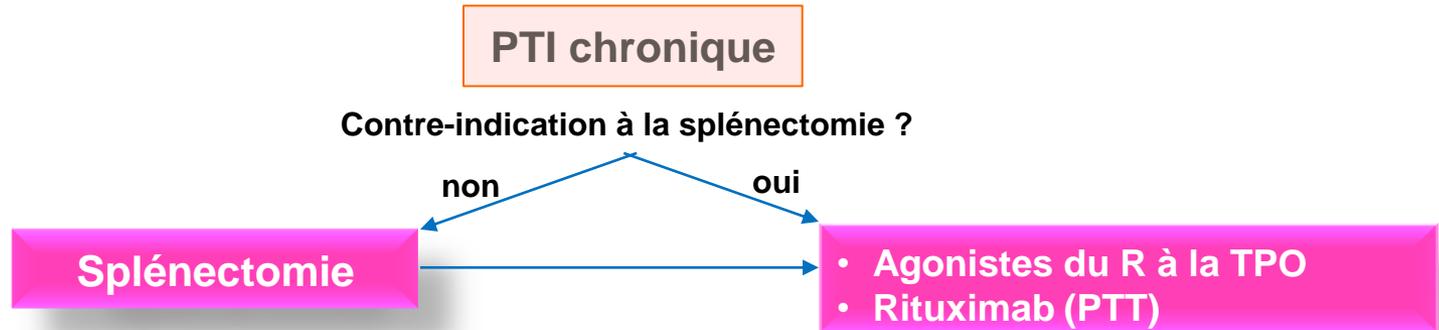
Conclusions

Options thérapeutiques au cours du PTI de l'adulte



Stratégie de 2^{ème} ligne

– HAS 2009



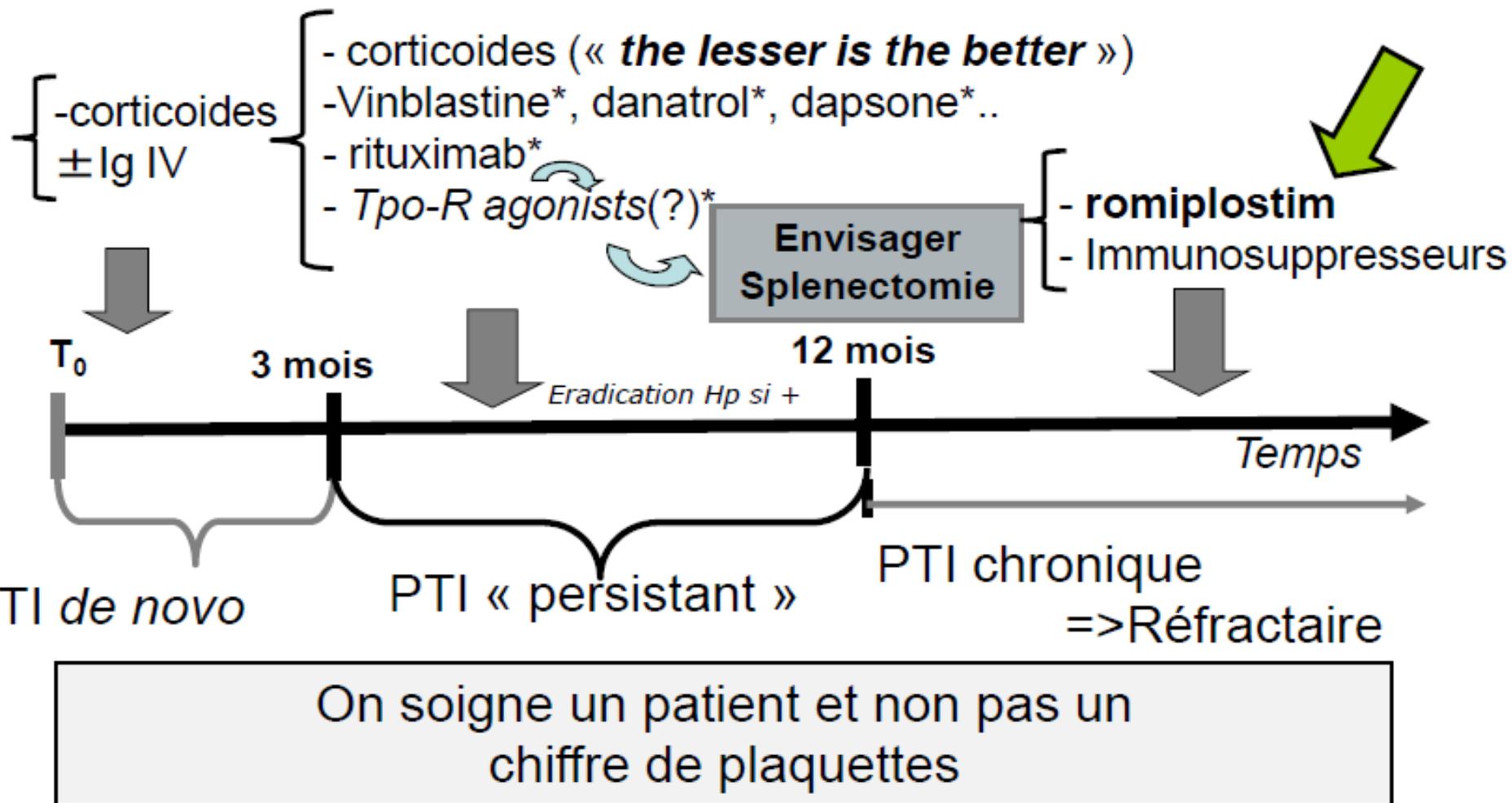
– ASH 2011 : après échec des corticoïdes

- recommandation = splénectomie
- Options : rituximab ou agonistes du récepteur de la TPO

– Consensus international 2010 :

- Pas plus de poids à la splénectomie qu'aux autres traitements

Prise en charge du PTI et place du romiplostim: résumé



Questions ?

- Identifier les patients susceptibles de répondre durablement après un tt transitoire par Tpo-RA
- **Intérêt association Tpo-RA + DXM / ritux ou + immunosuppresseur ?**
- **Intérêt des doses > à celles recommandées dans l'AMM ?**
- Intérêt d'associer les 2 Tpo-RA dans les PTI graves multi-réfractaires ?

Autres indications potentielles des agonistes du récepteur de la TPO ?

- **PTI secondaire (LLC, Lupus, VHC....)**
- **Thrombopénie des hépatopathies**
- **Thrombopénie des syndromes myélodysplasiques**
- **Thrombopénie de sortie de greffe de moelle**
- **Thrombopénie des chimiothérapies**

Purpura Thrombopénique Immunologique

Généralités (PNDS)

Physiopathologie

Clinique

Diagnostique

Traitement de première ligne

Traitement de deuxième ligne

Recommandations

Conclusions

Actualités du PTI

- Les agonistes de la TPO
- Le rituximab à la phase précoce du PTI
- La recherche et l'éradication *d'Helicobacter pylori*

Actualités du PTI

- Les agonistes de la TPO
- Le rituximab à la phase précoce du PTI
- La recherche et l'éradication *d'Helicobacter pylori*

Conclusion

1/ PTI = diagnostic d'élimination

- éliminer les urgences autres que le PTI
- myélogramme non systématique

2/ Corticothérapie

- 1ere ligne de traitement
- traitement court

3/ IgIV si saignement important (score>8)

4/ Traitement du PTI Chronique : adapter le traitement à chaque situation

5/ TPO traitement révolutionnaire ? Rituximab + tot ?

Rechercher *Helicobacter Pylori* ?

Conclusions

Traitement du PTI

- ❖ Plus de possibilités , plus de complexité !

Facteurs influençant notre choix ?

- ❖ Pas seulement le chiffre de plaquettes:

- Phase du PTI
- Sévérité des signes hémorragiques
- Co-morbidité, âge
- Qualité de vie, fatigue
- Préférences du patient et du médecin

Traitement personnalisé

- ❖ Coût

- ❖ Restrictions des autorités de santé

Objectifs pour le futur

Meilleure connaissance de la physiopathologie

Identifier des facteurs pronostiques

- Evolution vers la chronicité au moment du diagnostic
- Réponses aux traitements



Merci

