

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrNplate^{MD}
romiplostim pour injection

Poudre lyophilisée pour solution
250 mcg/0,5 mL et 500 mcg/1 mL

Norme reconnue

Protéine stimulant la thrombopoïèse

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga (Ontario)
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :
19 février 2009

Date de révision :
4 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243699

© 2009-2021 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1)	08/2021
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS (7)	08/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées..... 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique..... 5

4.3 Reconstitution..... 7

4.4 Administration..... 8

4.5 Dose oubliée..... 8

5 SURDOSAGE 9

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 10

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement..... 13

7.1.3 Enfants..... 13

7.1.4 Personnes âgées..... 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES..... 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques..... 15

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	47
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	47
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants	47
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	47
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	47
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	47
9.1	Interactions médicamenteuses graves	47
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	47
9.3	Interactions médicament-comportement	47
9.4	Interactions médicament-médicament	47
9.5	Interactions médicament-aliment	47
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	48
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	48
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	48
10.1	Mode d'action	48
10.2	Pharmacodynamie	48
10.3	Pharmacocinétique	48
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	49
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	50
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		51
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	51
14	ESSAIS CLINIQUES	52
14.1	Essais cliniques par indication	52
	Thrombocytopénie immunitaire (TPI)	52
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	70
14.3	Immunogénicité	70
15	MICROBIOLOGIE	71
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	71
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		81

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Nplate^{MD} (romiplostim pour injection) est indiqué pour augmenter le nombre de plaquettes chez les adultes atteints de thrombocytopénie immunitaire (TPI) :

- n'ayant pas subi de splénectomie et présentant une réponse inadéquate ou une intolérance aux corticostéroïdes, aux immunoglobulines, ou aux deux;
- ayant subi une splénectomie et n'ayant pas répondu de façon satisfaisante à celle-ci.

NPLATE a été utilisé seul ou en association avec d'autres traitements anti-TPI comme les corticostéroïdes, l'azathioprine ou le danazol.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NPLATE dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées. Par conséquent, Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, aucune différence n'a été observée globalement entre les personnes âgées (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du médicament (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

NPLATE (romiplostim) est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant, ou qui ont des antécédents de sensibilité ou d'allergie à un produit dérivé de la bactérie *E. coli*. Pour obtenir la liste complète, voir la section 6, **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- NPLATE peut être utilisé chez des patients présentant un syndrome myélodysplasique uniquement dans le cadre d'études de recherche clinique, en raison du risque d'apparition d'une leucémie myéloïde chez de tels patients (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse**).
- Des saignements graves peuvent survenir durant le traitement par NPLATE; c'est pourquoi les patients doivent être suivis étroitement tout au long de celui-ci (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Saignements**). Il se peut que des traitements de secours, y compris des transfusions de plaquettes, se révèlent nécessaires, en particulier chez les patients dont le nombre de plaquettes est instable (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Saignements chez les sujets présentant un nombre de plaquettes variable [nombre de plaquettes instable]**).
- Des cas de récurrence de la thrombocytopénie, avec des taux parfois bien en deçà de ceux enregistrés avant le traitement, et des cas d'hémorragie grave menaçant le pronostic vital ou se soldant même par un décès ont été signalés après l'arrêt du traitement par NPLATE (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Récurrence de la thrombocytopénie et hémorragie après l'arrêt du traitement**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement doit être prescrit et le suivi doit être assuré uniquement par des professionnels de la santé qualifiés.

NPLATE (romiplostim) est administré par voie sous-cutanée (s.-c.).

Il faut utiliser la dose la plus faible de NPLATE permettant d'obtenir et de maintenir un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. NPLATE est administré par injection s.-c. hebdomadaire, et la dose est ajustée selon la réponse (nombre de plaquettes). NPLATE ne doit pas être utilisé pour normaliser le nombre de plaquettes.

Comme la dose de NPLATE prescrite peut représenter un très faible volume (par exemple, 0,15 mL), il peut être nécessaire d'utiliser une seringue graduée en centièmes de millilitres (0,01 mL).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Dose initiale recommandée

La dose initiale recommandée de NPLATE est de 1 mcg/kg de poids corporel réel et est administrée 1 fois par semaine par injection s.-c. Tous les calculs de la dose doivent être fondés sur le poids corporel réel au moment de l'instauration du traitement.

Ajustements posologiques

Utiliser le poids corporel réel à l'instauration du traitement, puis ajuster la dose hebdomadaire de NPLATE par paliers de 1 mcg/kg jusqu'à l'obtention d'un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$. Procéder à une numération plaquettaire hebdomadaire jusqu'à l'obtention d'un nombre stable de plaquettes ($\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 4 semaines sans ajustement de la dose), puis tous les mois. Il ne faut pas administrer plus de 10 mcg/kg de NPLATE par semaine.

Lignes directrices pour l'ajustement de la dose :

- Si le nombre de plaquettes est $< 50 \times 10^9/L$, augmenter la dose de 1 mcg/kg toutes les 1 à 2 semaines.
- Si le nombre de plaquettes est $> 200 \times 10^9/L$ pendant 2 semaines consécutives, réduire la dose de 1 mcg/kg toutes les 2 semaines.
- Si le nombre de plaquettes est $> 400 \times 10^9/L$, interrompre le traitement en poursuivant la surveillance hebdomadaire du nombre de plaquettes. Reprendre le traitement par NPLATE une fois le nombre de plaquettes $< 200 \times 10^9/L$, tout en réduisant la dose de 1 mcg/kg.

Arrêt du traitement

Il y a un risque de récurrence de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Récurrence de la thrombocytopénie et hémorragie après l'arrêt du traitement). Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation clinique périodique et la poursuite du traitement doit être déterminée au cas par cas par le médecin traitant.

Il faut cesser NPLATE si le nombre de plaquettes n'atteint pas une concentration de $50 \times 10^9/L$ ou une concentration suffisante pour éviter un saignement important sur le plan clinique après 4 semaines de traitement à la dose hebdomadaire la plus élevée, soit 10 mcg/kg. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient atteint de TPI. Au cours des essais contrôlés par placebo, la dose médiane la plus fréquemment administrée pour obtenir un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ a été de 3 mcg/kg (25^e et 75^e centiles : 1 et 4 mcg/kg), tant chez les patients ayant subi une splénectomie que chez ceux n'en ayant pas subi. Dans le cadre d'un essai ouvert comportant un seul groupe de patients atteints de TPI récemment diagnostiquée et persistante qui avaient obtenu une réponse insuffisante à un traitement antérieur, la dose médiane la plus fréquemment administrée pour obtenir un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ a été de 2,0 mcg/kg (25^e et 75^e centiles : 0 et 4 mcg/kg). Dans le cadre d'un essai ouvert mené chez des patients atteints de TPI réfractaires au traitement chez qui de nombreux traitements anti-TPI avaient échoué, la dose de 7 mcg/kg (25^e et 75^e centiles : 5 et 9,5 mcg/kg) a été la dose médiane la plus fréquemment administrée pour obtenir ce même nombre de plaquettes. Par conséquent, bien qu'une dose supérieure à 7 mcg/kg ne soit pas requise pour la plupart des patients, un sous-groupe des patients les plus gravement malades pourrait bénéficier de doses maximales plus élevées; il ne faut cependant pas dépasser 10 mcg/kg.

Utilisation de NPLATE en association avec d'autres traitements anti-TPI

Les traitements pharmacologiques anti-TPI utilisés dans le cadre d'essais cliniques avec NPLATE ont été, entre autres, les corticostéroïdes, le danazol, l'azathioprine, l'immunoglobuline par voie i.v. et l'immunoglobuline anti-D. Administrés en association avec NPLATE, les corticostéroïdes, le danazol et l'azathioprine ont dû faire l'objet d'un ajustement posologique à la baisse ou être abandonnés (voir la section 14, **ESSAIS CLINIQUES**). Si le nombre de plaquettes du patient est $\geq 50 \times 10^9/L$, il faut réduire ou cesser les traitements pharmacologiques anti-TPI.

Le fait que les médecins connaissaient la réponse plaquettaire peut avoir eu une incidence sur les écarts observés dans le cadre des essais cliniques en ce qui concerne la réduction de la dose des médicaments concomitants et l'administration des traitements de secours.

L'administration de traitements de secours, comme une transfusion de plaquettes, peut être nécessaire lors d'un traitement par NPLATE.

4.3 Reconstitution

NPLATE est offert en 2 formats : un flacon de 375 mcg et un flacon de 625 mcg. Chaque flacon contient assez de produit pour fournir une dose administrable de 250 mcg et de 500 mcg, respectivement, lorsque la reconstitution est faite conformément aux directives (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Le contenu du flacon à usage unique de NPLATE à 250 mcg (375 mcg de poudre pour solution injectable) doit être mélangé à 0,72 mL d'eau stérile pour injection, USP, ce qui permet d'obtenir une solution d'une concentration de 500 mcg/mL (dose totale extractible par flacon : 250 mcg dans 0,5 mL). Chaque flacon contient un surplus afin de s'assurer que 250 mcg de romiplostim seront administrés (Tableau 1).

Le contenu du flacon à usage unique de NPLATE à 500 mcg (625 mcg de poudre pour solution injectable) doit être mélangé à 1,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, ce qui permet d'obtenir une solution d'une concentration de 500 mcg/mL (dose totale extractible par flacon : 500 mcg dans 1,0 mL). Chaque flacon contient un surplus afin de s'assurer que 500 mcg de romiplostim seront administrés (Tableau 1).

Directives pour la reconstitution

NPLATE doit être reconstitué uniquement avec de l'eau stérile pour injection. Il ne faut pas utiliser de la solution saline ou de l'eau bactériostatique pour reconstituer le produit. NPLATE doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie.

NPLATE ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux ni être administré en perfusion. Aucun autre médicament ne doit être ajouté à la solution de NPLATE, et il ne faut pas diluer NPLATE dans d'autres diluants.

Tableau 1. Reconstitution du contenu des flacons à usage unique de NPLATE

Flacon à usage unique de NPLATE	Contenu total du flacon de NPLATE		Volume d'eau stérile pour injection		Volume du produit administrable	Concentration finale
250 mcg	375 mcg	ajouter	0,72 mL	=	250 mcg dans 0,5 mL	500 mcg/mL
500 mcg	625 mcg	ajouter	1,2 mL	=	500 mcg dans 1 mL	500 mcg/mL

Lors de la reconstitution, le flacon peut être remué doucement ou inversé, mais il faut éviter de l'agiter excessivement ou vigoureusement. **NE PAS AGITER.** En général, la dissolution de NPLATE nécessite moins de 2 minutes. La solution reconstituée de NPLATE doit être limpide et incolore. Inspecter visuellement la solution reconstituée pour s'assurer qu'elle ne contient aucune particule et qu'elle n'est pas décolorée. Ne pas administrer NPLATE si des particules ou une décoloration sont visibles.

Le produit reconstitué contenu dans le flacon doit être administré dans les 24 heures parce qu'il ne contient aucun agent de conservation. Le produit reconstitué peut rester à la température ambiante, soit 25 °C (77 °F), ou être réfrigéré à une température allant de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F) pour une période maximale de 24 heures avant son administration. Le produit reconstitué doit être conservé à l'abri de la lumière.

Le produit reconstitué peut être conservé dans une seringue pendant une période maximale de 4 heures; il est toutefois recommandé d'utiliser le produit immédiatement après sa reconstitution. La stérilité du produit après reconstitution repose sur l'usage de techniques d'asepsie et dépend de l'environnement dans lequel la dose a été préparée. La seringue contenant la solution reconstituée NPLATE doit être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C (77 °F), à l'abri de la lumière.

4.4 Administration

NPLATE doit être administré par injection sous-cutanée.

Pour déterminer le volume de l'injection à administrer, il faut d'abord établir la dose totale pour le patient en microgrammes en suivant les renseignements sur la posologie (voir la section **4.2, Dose recommandée et modification posologique**). Il faut ensuite calculer le volume de la solution de NPLATE à administrer au patient en divisant la dose en microgrammes par la concentration de la solution reconstituée de NPLATE (500 mcg/mL) :

Volume à administrer (mL) = Dose individuelle du patient (mcg) / 500 mcg/mL
(Arrondir le volume au centième de mL près)

Par exemple, la dose d'un patient de 75 kg qui commence un traitement à raison de 1 mcg/kg sera de 75 mcg. Pour ce patient, la dose de 75 mcg est divisée par 500 mcg/mL, ce qui donne un volume d'injection de 0,15 mL.

Comme le volume d'injection pourrait être très faible, il faut utiliser une seringue graduée en centièmes de millilitre (0,01 mL).

Il faut jeter toute portion inutilisée du produit et ne pas mettre ensemble les portions inutilisées des flacons. Il ne faut pas prendre plus de 1 dose par flacon.

Précautions à prendre lors de l'administration

La prudence s'impose durant la préparation de NPLATE : la dose doit être calculée avec soin et la quantité appropriée d'eau stérile pour injection doit être utilisée lors de la reconstitution. Il faut veiller tout particulièrement à prélever la quantité adéquate de NPLATE du flacon pour l'administration s.-c. (voir les sections **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Erreurs dans l'administration du médicament et **5, SURDOSAGE**).

4.5 Dose oubliée

Si une dose de NPLATE a été oubliée, administrer l'injection dès que possible, en ajustant la dose selon la réponse plaquettaire. Les doses hebdomadaires suivantes devront être administrées en fonction de cette date, et ajustées selon la réponse plaquettaire.

5 SURDOSAGE

Au cours des premiers essais cliniques, la dose maximale de NPLATE (romiplostim) utilisée était de 30 mcg/kg. Elle a ensuite été ramenée à 10 mcg/kg en raison de l'absence de bienfaits cliniques additionnels des doses supérieures.

Aucun effet indésirable n'a été observé chez les singes qui ont reçu une dose unique de 5 000 mcg/kg (500 fois la dose clinique maximale de 10 mcg/kg).

En cas de surdosage, le nombre de plaquettes pourrait augmenter au-dessus des valeurs normales. Il faut alors cesser d'administrer NPLATE et procéder à une numération plaquettaire. Le traitement par NPLATE peut être réinstauré par la suite en suivant les recommandations sur la posologie et l'administration (voir les sections **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Poudre lyophilisée pour solution injectable 250 mcg/0,5 mL et 500 mcg/1 mL	Acide chlorhydrique dilué, L-histidine, mannitol (E421), polysorbate 20 et saccharose

NPLATE (romiplostim) est fourni sous forme de poudre compacte blanche stérile lyophilisée, sans agent de conservation, à reconstituer et renfermant 375 mcg ou 625 mcg de NPLATE dans un flacon à usage unique. Le résultat obtenu après la reconstitution de NPLATE est une solution iso-osmotique limpide et incolore.

Chaque flacon de NPLATE à 250 mcg contient 375 mcg de romiplostim, 1,2 mg de L-histidine, 30 mg de mannitol, 15 mg de saccharose, 0,03 mg de polysorbate 20 et de l'acide chlorhydrique dilué (pour ajuster le pH).

Chaque flacon de NPLATE à 500 mcg contient 625 mcg de romiplostim, 1,9 mg de L-histidine, 50 mg de mannitol, 25 mg de saccharose, 0,05 mg de polysorbate 20 et de l'acide chlorhydrique dilué (pour ajuster le pH).

Chaque flacon possède un bouchon de caoutchouc, un sceau d'aluminium et un capuchon de plastique amovible.

NPLATE est fourni dans un emballage de distribution contenant 1 flacon.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section 3, **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Les mises en garde et les précautions ci-dessous concernent des effets observés ou théoriques de la classe des agonistes du récepteur de la TPO.

Généralités

Le traitement par NPLATE (romiplostim) doit être prescrit et surveillé uniquement par des professionnels de la santé qualifiés.

NPLATE ne doit être utilisé que par des patients atteints de TPI dont le degré de thrombocytopénie et l'état de santé augmentent le risque de saignement.

NPLATE ne doit pas être utilisé pour tenter de normaliser le nombre de plaquettes.

Absence ou diminution de la réponse à NPLATE

Si l'administration d'une dose de NPLATE comprise dans la gamme posologique recommandée entraîne une faible réponse ou que le nombre de plaquettes ne peut être maintenu, il faut en rechercher la cause, entre autres une immunogénicité et une augmentation possible de la réticuline dans la moelle osseuse (voir les sections 14, **ESSAIS CLINIQUES, Immunogénicité** et 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de myélofibrose**). Cesser le traitement par NPLATE si le nombre de plaquettes demeure $< 50 \times 10^9/L$ ou s'il n'est pas suffisamment élevé pour éviter un saignement cliniquement important après 4 semaines de traitement à la dose hebdomadaire maximale, soit 10 mcg/kg (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Arrêt du traitement**).

Erreurs dans l'administration du médicament

Des erreurs lors de l'administration du médicament, notamment l'injection d'une dose trop forte ou trop faible, ont été signalées chez des patients traités par NPLATE. Une surdose peut provoquer une hausse excessive de la numération plaquettaire associée à des complications thrombotiques et thromboemboliques. Si le nombre de plaquettes augmente de manière excessive, il faut cesser l'administration de NPLATE et surveiller la numération plaquettaire. Le traitement par NPLATE sera réintroduit conformément aux recommandations relatives à la posologie et à l'administration. Une dose insuffisante pourrait abaisser le nombre de plaquettes en deçà du seuil prévu et être associée à un risque de saignement. La numération plaquettaire doit être surveillée chez les patients traités par NPLATE (voir les sections 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et 5, **SURDOSAGE**).

Cancérogenèse et mutagenèse

La stimulation du récepteur de la TPO à la surface des cellules hématopoïétiques peut augmenter le risque d'apparition d'une hémopathie maligne. Des cas d'hémopathie maligne ont été signalés dans le cadre des essais cliniques sur NPLATE. Au cours des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints de TPI, la fréquence des hémopathies malignes a été de 1,2 % chez les patients traités par NPLATE comparativement à 2,4 % chez les patients ayant reçu le placebo. Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de patients atteints du syndrome myélodysplasique (SMD), des cas d'évolution vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalés. De plus, des hausses passagères de blastes n'ayant pas évolué vers

une LMA ont été observées dans quelques cas. NPLATE n'est pas indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie secondaire à un SMD ni à aucune affection autre que la TPI.

Dans l'essai de prolongation de longue durée sur la TPI (essai S5), 36 patients ont signalé des événements indésirables néoplasiques et 15 autres, des événements indésirables néoplasiques cutanés. Dans l'essai ouvert (essai S4), 14 patients du groupe traité par NPLATE contre 5 patients du groupe ayant reçu le traitement de référence ont signalé des événements indésirables néoplasiques, tandis que 6 patients contre 0, respectivement, ont signalé des événements indésirables néoplasiques cutanés (des patients d'au moins 18 ans n'ayant pas subi de splénectomie ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1, puis ils ont reçu NPLATE ou le traitement de référence).

Il faut envisager la possibilité de procéder à une ponction de la moelle osseuse et à une biopsie tout au long de la maladie et du traitement, notamment chez les patients âgés de plus de 60 ans et ceux présentant des symptômes généraux ou des signes d'anomalies.

Hématologie

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de myélofibrose

L'administration de NPLATE augmente le risque d'apparition ou d'accumulation de dépôts de fibres de réticuline dans la moelle osseuse. D'après les événements indésirables survenus au cours des essais cliniques (n = 1046), la présence de réticuline a été observée dans la moelle osseuse de 16 patients adultes (1,5 %), dont 1 qui avait des antécédents de TPI et d'anémie hémolytique. La présence de tels dépôts a commandé l'arrêt du traitement par NPLATE chez certains patients. D'après les événements indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques, du collagène a été découvert dans la moelle osseuse de 1 patient.

D'après les événements indésirables, des dépôts de réticuline ont été observés dans la moelle osseuse de 16 patients. L'un d'entre eux présentait une leucopénie juste avant l'événement, en plus de la thrombocytopénie et/ou de la TPI sous-jacentes. Les 16 patients présentant des dépôts de réticuline dans la moelle osseuse avaient tous reçu des doses de NPLATE ≥ 5 mcg/kg et 8 d'entre eux avaient reçu des doses ≥ 10 mcg/kg.

Les essais cliniques n'ont pas permis d'exclure le risque de myélofibrose accompagnée d'une cytopénie suivant l'administration de NPLATE.

Une fois la dose stable de NPLATE établie, il faut demander un examen des frottis de sang périphérique et un hémogramme tous les mois afin de détecter l'aggravation ou l'apparition d'anomalies morphologiques (p. ex. globules rouges nucléés ou en forme de larme, ou globules blancs immatures) ou encore une cytopénie. Si les anomalies morphologiques s'aggravent ou si de nouvelles anomalies apparaissent, ou s'il y a présence d'une cytopénie chez le patient, il faut cesser le traitement par NPLATE et envisager de pratiquer une biopsie de la moelle osseuse aux fins d'analyses pouvant comprendre une épreuve par coloration afin de détecter une fibrose.

Le risque à long terme d'évolution vers une myélofibrose demeure inconnu.

Récidive de la thrombocytopénie et hémorragie après l'arrêt du traitement

Il y a un risque de récidive de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement par NPLATE. D'autre part, le risque d'hémorragie après l'arrêt de NPLATE est accru si le patient prend un anticoagulant ou un agent antiplaquettaire. Il faut assurer un suivi étroit pour détecter la diminution du nombre de plaquettes et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées afin d'éviter une hémorragie lors de l'arrêt de NPLATE. À l'arrêt du traitement par

NPLATE, il est recommandé d'obtenir une numération plaquettaire hebdomadaire pendant au moins 2 semaines et de réinstaurer le traitement anti-TPI conformément au protocole en vigueur. Les autres mesures thérapeutiques peuvent comprendre l'arrêt de l'anticoagulant ou de l'agent antiplaquettaire, ou des deux, l'inversion de l'anticoagulation ou l'administration de plaquettes.

Sur les 1046 patients adultes atteints de TPI et traités par NPLATE dans le cadre d'essais cliniques, 263 ont abandonné le traitement par NPLATE. Vingt-quatre de ces derniers (9,1 %) ont présenté une thrombocytopénie d'un grade plus élevé qu'avant de recevoir NPLATE.

Complications thrombotiques et thromboemboliques

Des complications thrombotiques et thromboemboliques peuvent survenir si le nombre de plaquettes est trop élevé. Ainsi, une dose excessive de NPLATE, administrée par erreur ou non, peut entraîner une thrombocytose ou des complications thrombotiques et thromboemboliques. Des cas de thrombocytose ont été observés au cours des essais cliniques sur NPLATE. Au cours des essais cliniques contrôlés, la fréquence des complications thrombotiques et thromboemboliques a été de 2,4 % tant avec NPLATE qu'avec le placebo (les principaux types de complications thrombotiques et thromboemboliques apparues en cours de traitement et signalées lors des essais cliniques comprennent la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde et la thrombophlébite). Pour réduire au minimum le risque de thrombocytose, il ne faut pas utiliser NPLATE pour « normaliser » le nombre de plaquettes. Il faut suivre les lignes directrices concernant l'ajustement posologique afin d'obtenir et de maintenir un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Des événements thrombotiques et thromboemboliques ont été constatés après la commercialisation du médicament (voir la section **8, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Il convient de faire preuve de prudence lorsque NPLATE est administré à des patients présentant des facteurs de risque connus d'accidents thromboemboliques, y compris, sans toutefois s'y limiter, des facteurs de risque héréditaires (p. ex. la thrombophilie par mutation du facteur V de Leiden) ou acquis (p. ex. un déficit en antithrombine III, le syndrome des antiphospholipides), ou encore lorsque le produit est administré à des patients d'âge avancé, immobilisés sur une longue période, atteints d'un cancer, recevant un traitement contraceptif ou un traitement hormonal de substitution, ayant subi une chirurgie ou un traumatisme, obèses ou fumeurs.

Des cas d'événements thromboemboliques, dont la thrombose de la veine porte, ont été observés chez des patients atteints d'une hépatopathie chronique et recevant NPLATE. Il convient de faire preuve de prudence lorsque NPLATE est utilisé chez ces patients.

Parmi les 1046 patients adultes qui ont reçu NPLATE dans le cadre d'essais cliniques sur la TPI, le taux d'événements thrombotiques et thromboemboliques ajusté en fonction de la durée des essais chez les sujets âgés de 65 ans ou plus était de 10 par 100 sujets-années, comparativement à 3,6 par 100 sujets-années dans le groupe des sujets âgés de moins de 65 ans (voir la section **7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Peu d'études ont été réalisées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique; c'est pourquoi NPLATE doit être utilisé avec prudence chez ce groupe de patients.

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller l'hémogramme, y compris le nombre de plaquettes, au moment de l'instauration du traitement par NPLATE ainsi que pendant et après le traitement. Avant d'administrer la première dose de NPLATE, il faut examiner les résultats de la formule leucocytaire du sang périphérique afin d'établir l'étendue des anomalies des globules blancs et des globules rouges au départ. Un hémogramme, y compris une numération plaquettaire, doit être obtenu hebdomadairement au cours de la phase d'ajustement de la dose de NPLATE, puis mensuellement après l'établissement d'une dose stable de NPLATE. À la suite de l'arrêt du traitement par NPLATE, il faut obtenir un hémogramme, y compris une numération plaquettaire, hebdomadairement pendant au moins 2 semaines.

Fonction rénale

Peu d'études ont été réalisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale; c'est pourquoi NPLATE doit être utilisé avec prudence chez ce groupe de patients.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de NPLATE chez les femmes enceintes n'ont pas été établies. NPLATE ne doit pas être utilisé durant la grossesse sauf si les avantages escomptés du traitement pour la mère l'emportent sur les risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction, comme une migration à travers la membrane placentaire et un accroissement du nombre de plaquettes chez les fœtus du rat.

7.1.2 Allaitement

Il n'a pas été établi si NPLATE passe ou non dans le lait maternel humain. Toutefois, son excrétion est probable, et les risques pour le nourrisson ne peuvent pas être exclus. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence lorsque NPLATE est administré à une femme qui allaite. Comme NPLATE est associé à un risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson, la femme qui allaite et son médecin doivent prendre une décision en tenant compte de l'ensemble des bienfaits et des risques relatifs de NPLATE tant pour la mère que pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de NPLATE dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants.

Dans une étude exploratoire de détermination de la dose de phases I et II réalisée chez 22 enfants (17 traités par NPLATE et 5 ayant reçu le placebo), le profil d'innocuité s'est révélé semblable à celui de la population adulte durant la période de traitement de 12 semaines. Toutefois, des saignements se sont produits chez 12 sujets (70,6 %) du groupe NPLATE contre 2 sujets (40,0 %) du groupe placebo. Un patient du groupe NPLATE a subi 3 événements de saignement modéré (grade 2 de l'échelle CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]) (épistaxis, contusion, pétéchies). Les saignements signalés par les autres patients étaient légers (grade 1 de l'échelle CTCAE). Dans le groupe placebo, tous les saignements se sont produits lorsque le nombre de plaquettes était $< 30 \times 10^9/L$. Dans le groupe NPLATE, la

majorité des saignements indésirables se sont produits durant les 6 premières semaines de la période de traitement, et la plupart des événements (14 sur 17) sont survenus en corrélation avec une numération plaquettaire $< 30 \times 10^9/L$; aucun événement hémorragique ne s'est produit lorsque le nombre de plaquettes était $\geq 50 \times 10^9/L$. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence étant donné la taille restreinte de l'échantillon.

7.1.4 Personnes âgées

Des 1046 patients adultes ayant reçu NPLATE au cours des essais cliniques sur la TPI, 283 (27,1 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 120 (11,5 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence n'a été observée globalement entre ces patients et les patients plus jeunes en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité du médicament.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données concernant l'innocuité de NPLATE proviennent de l'ensemble de la population de patients atteints de TPI ayant participé aux essais cliniques (n = 1046). Les patients étaient âgés de 18 à 93 ans, et 62 % d'entre eux étaient des femmes.

Les effets indésirables graves associés à NPLATE qui ont été relevés dans le cadre des essais cliniques ont été le dépôt de réticuline dans la moelle osseuse et l'aggravation de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement par NPLATE. Il y a un risque de récurrence de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement par NPLATE (romiplostim). Il faut donc assurer un suivi étroit pour détecter la diminution du nombre de plaquettes et mettre en œuvre les mesures thérapeutiques appropriées afin d'éviter une hémorragie. Une augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse a été observée chez certains patients atteints de TPI traités par NPLATE. Ce phénomène peut être soupçonné en présence de modifications morphologiques des cellules du sang périphérique et confirmé au moyen d'une biopsie de la moelle osseuse. Un nombre de plaquettes supérieur à la normale étant associé à un risque théorique de complications thrombotiques et thromboemboliques, il commande un ajustement de la dose conformément aux lignes directrices établies (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Complications thrombotiques et thromboemboliques).

NPLATE a fait l'objet de 2 essais à double insu, contrôlés par placebo et à répartition aléatoire. Les essais s'appuyaient tous deux sur une méthodologie identique, sauf pour ce qui est du type de patient : les patients de l'essai S1 (Tableau 2 et Tableau 4) n'avaient pas subi de splénectomie, alors que les patients de l'essai S2 (Tableau 3 et Tableau 5) avaient subi cette intervention. Au cours des essais de phase III contrôlés par placebo, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : céphalées, arthralgie, étourdissements, insomnie, myalgie, douleur aux extrémités, douleur abdominale, douleur à l'épaule, dyspepsie et paresthésie. Chez les patients non splénectomisés, des céphalées ont été signalées par 26 % des patients recevant NPLATE et 30 % des patients recevant le placebo. Chez les patients splénectomisés, des céphalées ont été signalées par 43 % des patients recevant NPLATE et 33 % des patients recevant le placebo. Les céphalées ont été généralement d'intensité légère à modérée.

Les données présentées incluent aussi celles d'un essai ouvert comportant un seul groupe de patients atteints de TPI chez qui le diagnostic avait été établi dans les 6 mois précédant l'admission à l'étude et qui avaient obtenu une réponse insuffisante au traitement de première intention (essai S3), de même que celles d'un essai ouvert comportant un seul groupe (essai S5) au cours duquel les patients ont reçu un traitement de longue durée par NPLATE. Dans l'essai S3 (n = 75), les événements indésirables observés correspondaient au profil

d'innocuité connu de NPLATE. Les événements indésirables survenus au cours du traitement les plus fréquents (incidence par sujet ≥ 10 %) étaient les céphalées, l'arthralgie, la rhinopharyngite et les hématomes. La fréquence des événements indésirables graves survenus au cours du traitement était de 22,7 % (17 sujets sur 75). La fréquence des événements indésirables survenus au cours du traitement et menant à l'abandon du traitement par NPLATE était de 5,3 % (4 sujets sur 75). Aucun cas d'événement indésirable survenu au cours du traitement et menant au décès du patient n'a été signalé pendant l'étude.

Le profil d'innocuité de NPLATE a été semblable chez l'ensemble des patients, quel que soit le temps écoulé depuis l'apparition de la TPI. Plus précisément, dans l'analyse intégrée des cas de TPI d'une durée maximale de 12 mois ($n = 311$), sur l'ensemble des participants de 9 études portant sur la TPI, 277 patients adultes atteints de TPI depuis un maximum de 12 mois et ayant reçu au moins une dose de NPLATE ont été inclus. Dans cette analyse intégrée, les effets indésirables suivants (fréquence d'au moins 5 % et fréquence supérieure d'au moins 5 % chez les patients traités par NPLATE comparativement à ceux recevant le placebo ou le traitement de référence) sont survenus chez des patients atteints de TPI depuis un maximum de 12 mois qui recevaient NPLATE, mais n'ont pas été observés chez des patients adultes atteints de TPI depuis plus de 12 mois : bronchite (8,3 %), sinusite (5,4 %) et vomissements (7,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Effets indésirables survenus au cours des essais de phase III contrôlés par placebo portant sur la TPI et l'administration de NPLATE (essais S1 et S2)

Le Tableau 2 et le Tableau 3 présentent les effets indésirables observés dans le cadre des 2 essais de phase III contrôlés par placebo (essai S1 et essai S2; $N = 125$) à une fréquence ≥ 1 %. La majorité de ces effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée. Le Tableau 4 et le Tableau 5 présentent les événements indésirables dont la fréquence variait de ≥ 2 % entre les groupes (NPLATE contre placebo) chez les sujets non splénectomisés (essai S1) et les sujets splénectomisés (essai S2).

Tableau 2. Effets indésirables du médicament observés à une fréquence ≥ 1 % durant l'essai S1 (patients non splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 20) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des effets indésirables suivants	10 (50,0)	29 (69,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	7 (35,0)	18 (42,9)
Arthralgie	5 (25,0)	10 (23,8)
Douleur aux extrémités	2 (10,0)	8 (19,0)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	5 (11,9)
Myalgie	1 (5,0)	3 (7,1)
Troubles du système nerveux	6 (30,0)	17 (40,5)
Céphalées	6 (30,0)	11 (26,2)
Étourdissements	0 (0,0)	7 (16,7)
Paresthésie	0 (0,0)	2 (4,8)
Troubles gastro-intestinaux	0 (0,0)	7 (16,7)
Douleur abdominale	0 (0,0)	5 (11,9)
Dyspepsie	0 (0,0)	2 (4,8)
Troubles psychiatriques	2 (10,0)	5 (11,9)
Insomnie	2 (10,0)	5 (11,9)

* Remarque : Parmi les patients affectés au hasard au groupe placebo dans l'essai S1 (212), 1 a en fait reçu NPLATE et est inclus dans le groupe NPLATE.

Tableau 3. Effets indésirables du médicament observés à une fréquence ≥ 1 % durant l'essai S2 (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des effets indésirables suivants	9 (42,9)	32 (76,2)
Troubles du système nerveux	7 (33,3)	21 (50,0)
Céphalées	7 (33,3)	18 (42,9)
Étourdissements	0 (0,0)	7 (16,7)
Paresthésie	0 (0,0)	3 (7,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3 (14,3)	17 (40,5)
Arthralgie	3 (14,3)	12 (28,6)
Myalgie	0 (0,0)	9 (21,4)
Douleur aux extrémités	0 (0,0)	3 (7,1)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	2 (4,8)
Troubles psychiatriques	1 (4,8)	8 (19,0)
Insomnie	1 (4,8)	8 (19,0)
Troubles gastro-intestinaux	0 (0,0)	7 (16,7)
Douleur abdominale	0 (0,0)	4 (9,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	4 (9,5)
Troubles sanguins et lymphatiques	0 (0,0)	1 (2,4)
Trouble médullaire ^a	0 (0,0)	1 (2,4)

^a La fréquence réelle est inconnue étant donné que les biopsies de la moelle osseuse n'ont pas été effectuées de façon systématique; voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de myélofibrose.

Tableau 4. Événements indésirables survenus durant l'essai S1 à une fréquence différant d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients non splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 20) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables suivants	7 (35,0)	40 (95,2)
Troubles gastro-intestinaux	2 (10,0)	19 (45,2)
Nausées	2 (10,0)	6 (14,3)
Saignement gingival	1 (5,0)	5 (11,9)
Douleur abdominale	0 (0,0)	5 (11,9)
Dyspepsie	0 (0,0)	2 (4,8)
Flatulence	0 (0,0)	2 (4,8)
Fissure anale	0 (0,0)	1 (2,4)
Constipation	0 (0,0)	1 (2,4)
Gastrite	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie gastro-intestinale	0 (0,0)	1 (2,4)
Hématochézie	0 (0,0)	1 (2,4)
Hernie hiatale	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie labiale	0 (0,0)	1 (2,4)
Hernie ombilicale	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	3 (15,0)	18 (42,9)
Douleur aux extrémités	2 (10,0)	8 (19,0)
Dorsalgie	1 (5,0)	6 (14,3)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	5 (11,9)
Myalgie	1 (5,0)	3 (7,1)
Arthrite	0 (0,0)	1 (2,4)
Douleur osseuse	0 (0,0)	1 (2,4)
Coccydynie	0 (0,0)	1 (2,4)
Raideur articulaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Faiblesse musculaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Douleur thoracique musculosquelettique	0 (0,0)	1 (2,4)
Douleur musculosquelettique	0 (0,0)	1 (2,4)
Raideur musculosquelettique	0 (0,0)	1 (2,4)
Tendinite	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 4. Événements indésirables survenus durant l'essai S1 à une fréquence différant d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients non splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 20) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	3 (15,0)	14 (33,3)
Épistaxis	3 (15,0)	11 (26,2)
Sinusite allergique	0 (0,0)	1 (2,4)
Dysphonie	0 (0,0)	1 (2,4)
Dyspnée à l'effort	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémoptysie	0 (0,0)	1 (2,4)
Épanchement pleural	0 (0,0)	1 (2,4)
Infections et infestations	2 (10,0)	13 (31,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (10,0)	6 (14,3)
Infection à <i>Herpes simplex</i>	0 (0,0)	2 (4,8)
Conjonctivite infectieuse	0 (0,0)	1 (2,4)
Carie dentaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Otite	0 (0,0)	1 (2,4)
Gastro-entérite virale	0 (0,0)	1 (2,4)
Mycose génitale	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection buccale	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection virale	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du système nerveux	0 (0,0)	13 (31,0)
Étourdissements	0 (0,0)	7 (16,7)
Dysarthrie	0 (0,0)	2 (4,8)
Paresthésie	0 (0,0)	2 (4,8)
Sensation de brûlure	0 (0,0)	1 (2,4)
Accident vasculaire cérébral	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie intracrânienne	0 (0,0)	1 (2,4)
Léthargie	0 (0,0)	1 (2,4)
Sciatique	0 (0,0)	1 (2,4)
Céphalées dues à la sinusite	0 (0,0)	1 (2,4)
Tremblements	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles généraux et affections au point d'administration	1 (5,0)	9 (21,4)
Ecchymose au point d'injection	1 (5,0)	5 (11,9)
Douleur thoracique	0 (0,0)	1 (2,4)
Affection pseudogrippale	0 (0,0)	1 (2,4)
Gêne au point d'injection	0 (0,0)	1 (2,4)
Douleur au point d'injection	0 (0,0)	1 (2,4)
Douleur thoracique non cardiaque	0 (0,0)	1 (2,4)
Œdème périphérique	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 4. Événements indésirables survenus durant l'essai S1 à une fréquence différant d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients non splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 20) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	0 (0,0)	7 (16,7)
Excoriation	0 (0,0)	3 (7,1)
Traumatisme crânien	0 (0,0)	1 (2,4)
Claquage musculaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Accident de la route	0 (0,0)	1 (2,4)
Éraflure	0 (0,0)	1 (2,4)
Fracture du sternum	0 (0,0)	1 (2,4)
Brûlure thermique	0 (0,0)	1 (2,4)
Plaie	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	0 (0,0)	7 (16,7)
Prurit	0 (0,0)	3 (7,1)
Érythème	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypotrichose	0 (0,0)	1 (2,4)
Coloration anormale de la peau	0 (0,0)	1 (2,4)
Peau chaude	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles rénaux et urinaires	0 (0,0)	6 (14,3)
Hydronéphrose	0 (0,0)	2 (4,8)
Douleur vésicale	0 (0,0)	1 (2,4)
Pollakiurie	0 (0,0)	1 (2,4)
Sténose des artères rénales	0 (0,0)	1 (2,4)
Retard de la miction	0 (0,0)	1 (2,4)
Anomalie de l'urine	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles sanguins et lymphatiques	0 (0,0)	5 (11,9)
Anémie	0 (0,0)	3 (7,1)
Splénomégalie	0 (0,0)	2 (4,8)
Troubles oculaires	0 (0,0)	3 (7,1)
Prurit oculaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Kératoconjonctivite sèche	0 (0,0)	1 (2,4)
Vision trouble	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles psychiatriques	0 (0,0)	3 (7,1)
Dépression	0 (0,0)	2 (4,8)
État confusionnel	0 (0,0)	1 (2,4)
Idées suicidaires	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 4. Événements indésirables survenus durant l'essai S1 à une fréquence différant d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients non splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 20) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Troubles vasculaires	0 (0,0)	3 (7,1)
Bouffées de chaleur	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypertension	0 (0,0)	1 (2,4)
Crise hypertensive	0 (0,0)	1 (2,4)
Examens	0 (0,0)	2 (4,8)
Hausse de la tension artérielle	0 (0,0)	1 (2,4)
Bruit carotidien	0 (0,0)	1 (2,4)
Gain pondéral	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0,0)	2 (4,8)
Diabète	0 (0,0)	1 (2,4)
Augmentation de l'appétit	0 (0,0)	1 (2,4)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	0 (0,0)	2 (4,8)
Lymphome à cellules B	0 (0,0)	1 (2,4)
Carcinome basocellulaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles cardiaques	0 (0,0)	1 (2,4)
Épanchement péricardique	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	0 (0,0)	1 (2,4)
Congestion auriculaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles endocriniens	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypothyroïdie	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles hépatobiliaires	0 (0,0)	1 (2,4)
Stéatose hépatique	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du système immunitaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypersensibilité	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 5. Événements indésirables survenus durant l'essai S2 à une fréquence différent d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables suivants	18 (85,7)	42 (100,0)
Troubles généraux et affections au point d'administration	8 (38,1)	27 (64,3)
Fatigue	5 (23,8)	13 (31,0)
Douleur	2 (9,5)	6 (14,3)
Pyrexie	0 (0,0)	6 (14,3)
Œdème périphérique	2 (9,5)	5 (11,9)
Asthénie	1 (4,8)	5 (11,9)
Douleur au point d'injection	1 (4,8)	4 (9,5)
Ecchymose au point d'injection	1 (4,8)	3 (7,1)
Frissons	0 (0,0)	3 (7,1)
Œdème	0 (0,0)	2 (4,8)
Œdème facial	0 (0,0)	1 (2,4)
Affection pseudogrippale	0 (0,0)	1 (2,4)
Enflure au point d'injection	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du système nerveux	7 (33,3)	25 (59,5)
Céphalées	7 (33,3)	18 (42,9)
Étourdissements	0 (0,0)	7 (16,7)
Paresthésie	0 (0,0)	3 (7,1)
Migraine	0 (0,0)	2 (4,8)
Trouble de l'attention	0 (0,0)	1 (2,4)
Dysgueusie	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypoesthésie	0 (0,0)	1 (2,4)
Absence épileptique (petit mal)	0 (0,0)	1 (2,4)
Hyperactivité psychomotrice	0 (0,0)	1 (2,4)
Syncope	0 (0,0)	1 (2,4)
Céphalées de tension	0 (0,0)	1 (2,4)
Anomalie du champ visuel	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5 (23,8)	25 (59,5)
Arthralgie	3 (14,3)	12 (28,6)
Myalgie	0 (0,0)	9 (21,4)
Spasmes musculaires	2 (9,5)	5 (11,9)
Douleur thoracique musculosquelettique	0 (0,0)	3 (7,1)
Douleur aux extrémités	0 (0,0)	3 (7,1)

Tableau 5. Événements indésirables survenus durant l'essai S2 à une fréquence différent d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Douleur osseuse	0 (0,0)	2 (4,8)
Faiblesse musculaire	0 (0,0)	2 (4,8)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	2 (4,8)
Protrusion d'un disque intervertébral	0 (0,0)	1 (2,4)
Raideur musculosquelettique	0 (0,0)	1 (2,4)
Tendinite	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles gastro-intestinaux	5 (23,8)	24 (57,1)
Diarrhée	2 (9,5)	9 (21,4)
Nausées	2 (9,5)	5 (11,9)
Vésicules sur la muqueuse buccale	2 (9,5)	5 (11,9)
Vomissements	1 (4,8)	4 (9,5)
Douleur abdominale	0 (0,0)	4 (9,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	4 (9,5)
Douleur abdominale haute	0 (0,0)	2 (4,8)
Hématochézie	0 (0,0)	2 (4,8)
Stomatite aphteuse	0 (0,0)	1 (2,4)
Mauvaise haleine	0 (0,0)	1 (2,4)
Constipation	0 (0,0)	1 (2,4)
Vésicule labiale	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie buccale	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie rectale	0 (0,0)	1 (2,4)
Malaise gastrique	0 (0,0)	1 (2,4)
Coloration anormale des dents	0 (0,0)	1 (2,4)
Infections et infestations	4 (19,0)	22 (52,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (14,3)	8 (19,0)
Grippe	1 (4,8)	3 (7,1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0 (0,0)	3 (7,1)
Bronchite	0 (0,0)	2 (4,8)
Candidose	0 (0,0)	2 (4,8)
Acarodermatite	0 (0,0)	1 (2,4)
Appendicite	0 (0,0)	1 (2,4)
Teigne sur le corps	0 (0,0)	1 (2,4)
Cellulite	0 (0,0)	1 (2,4)
Mycose	0 (0,0)	1 (2,4)
Gastroentérite	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection gastro-intestinale	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 5. Événements indésirables survenus durant l'essai S2 à une fréquence différent d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Infection à <i>Herpes simplex</i>	0 (0,0)	1 (2,4)
Candidose orale	0 (0,0)	1 (2,4)
Pharyngite	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection cutanée	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection dentaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Infection virale	0 (0,0)	1 (2,4)
Mycose vulvovaginale	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	8 (38,1)	21 (50,0)
Épistaxis	7 (33,3)	16 (38,1)
Toux	3 (14,3)	7 (16,7)
Douleur pharyngolaryngée	0 (0,0)	6 (14,3)
Rhinite allergique	0 (0,0)	3 (7,1)
Hémoptysie	0 (0,0)	2 (4,8)
Congestion nasale	0 (0,0)	2 (4,8)
Syndrome d'apnée du sommeil	0 (0,0)	2 (4,8)
Sinusite allergique	0 (0,0)	1 (2,4)
Sécheresse de la gorge	0 (0,0)	1 (2,4)
Dysphonie	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypersécrétion des sinus paranasaux	0 (0,0)	1 (2,4)
Épanchement pleural	0 (0,0)	1 (2,4)
Coloration anormale des expectorations	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1 (4,8)	13 (31,0)
Alopécie	1 (4,8)	3 (7,1)
Acné	0 (0,0)	2 (4,8)
Hémorragie cutanée	0 (0,0)	2 (4,8)
Œdème angioneurotique	0 (0,0)	1 (2,4)
Kyste dermique	0 (0,0)	1 (2,4)
Sécheresse de la peau	0 (0,0)	1 (2,4)
Croissance anormale des poils	0 (0,0)	1 (2,4)
Trouble unguéal	0 (0,0)	1 (2,4)
Réaction de photosensibilité	0 (0,0)	1 (2,4)
Prurigo	0 (0,0)	1 (2,4)
Éruption papuleuse	0 (0,0)	1 (2,4)
Lésion cutanée	0 (0,0)	1 (2,4)
Odeur anormale de la peau	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 5. Événements indésirables survenus durant l'essai S2 à une fréquence différent d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	3 (14,3)	12 (28,6)
Contusion	3 (14,3)	8 (19,0)
Excoriation	0 (0,0)	1 (2,4)
Chute	0 (0,0)	1 (2,4)
Lésion des tissus mous	0 (0,0)	1 (2,4)
Lésion à la langue	0 (0,0)	1 (2,4)
Plaie	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles psychiatriques	1 (4,8)	9 (21,4)
Insomnie	1 (4,8)	8 (19,0)
Cauchemar	0 (0,0)	1 (2,4)
Tentative de suicide	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles vasculaires	0 (0,0)	8 (19,0)
Hématome	0 (0,0)	4 (9,5)
Bouffées vasomotrices	0 (0,0)	2 (4,8)
Bouffées de chaleur	0 (0,0)	2 (4,8)
Embolie périphérique	0 (0,0)	1 (2,4)
Ischémie périphérique	0 (0,0)	1 (2,4)
Examens	0 (0,0)	7 (16,7)
Gain pondéral	0 (0,0)	3 (7,1)
Hausse de la tension artérielle	0 (0,0)	2 (4,8)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	0 (0,0)	1 (2,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	0 (0,0)	1 (2,4)
Accélération de la fréquence cardiaque	0 (0,0)	1 (2,4)
Positivité pour les anticorps de l'hépatite C	0 (0,0)	1 (2,4)
Perte pondérale	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	0 (0,0)	7 (16,7)
Ménorragie	0 (0,0)	2 (4,8)
Métrorragie	0 (0,0)	2 (4,8)
Dysménorrhée	0 (0,0)	1 (2,4)
Gynécomastie	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie postménopausique	0 (0,0)	1 (2,4)
Polype utérin	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie vaginale	0 (0,0)	1 (2,4)

Tableau 5. Événements indésirables survenus durant l'essai S2 à une fréquence différent d'au moins 2 % (NPLATE c. placebo) (patients splénectomisés)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Placebo (N = 21) n (%)	NPLATE (N = 42) n (%)
Troubles oculaires	0 (0,0)	5 (11,9)
Larmolement accru	0 (0,0)	2 (4,8)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Hémorragie sclérotique	0 (0,0)	1 (2,4)
Trouble visuel	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles sanguins et lymphatiques	0 (0,0)	4 (9,5)
Thrombocytopénie	0 (0,0)	2 (4,8)
Trouble médullaire	0 (0,0)	1 (2,4)
Purpura thrombocytopénique idiopathique	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 (0,0)	4 (9,5)
Déshydratation	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypokaliémie	0 (0,0)	1 (2,4)
Hypovolémie	0 (0,0)	1 (2,4)
Carence en vitamine B ₁₂	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles cardiaques	0 (0,0)	3 (7,1)
Angine de poitrine	0 (0,0)	2 (4,8)
Insuffisance cardiaque congestive	0 (0,0)	1 (2,4)
Extrasystoles	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	0 (0,0)	2 (4,8)
Hémorragie à l'oreille	0 (0,0)	1 (2,4)
Acouphène	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles du système immunitaire	0 (0,0)	2 (4,8)
Hypersensibilité	0 (0,0)	1 (2,4)
Allergie saisonnière	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles endocriniens	0 (0,0)	1 (2,4)
Goitre	0 (0,0)	1 (2,4)
Troubles hépatobiliaires	0 (0,0)	1 (2,4)
Cholélithiase	0 (0,0)	1 (2,4)

Essai ouvert comportant un seul groupe de patients adultes atteints de TPI récemment diagnostiquée et persistante (essai S3)

Un essai ouvert de phase II comportant un seul groupe (essai 20080435) a été mené auprès de 75 sujets adultes atteints de TPI depuis 0 à 6 mois et ayant obtenu une réponse insuffisante à un traitement antérieur, qui ont tous reçu au moins 1 dose de NPLATE. Chez les 75 sujets adultes inclus dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité, la durée médiane du traitement était de

52 semaines (écart type : 22 semaines; plage : de 0,1 à 72 semaines). Le Tableau 6 présente les événements indésirables survenus au cours du traitement dont la fréquence était $\geq 2\%$ pour toute la durée de l'étude.

Tableau 6. Événements indésirables* survenus à une fréquence $\geq 2\%$ au cours de l'essai S3 (population adulte)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 75) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables suivants	56 (74,7)
Infections et infestations	32 (42,7)
Rhinopharyngite	10 (13,3)
Grippe	7 (9,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (8,0)
Rhinite	4 (5,3)
Otite	3 (4,0)
Folliculite	3 (4,0)
Pharyngite	2 (2,7)
Infection des voies respiratoires	2 (2,7)
Infection des voies urinaires	2 (2,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	17 (22,7)
Arthralgie	11 (14,7)
Myalgie	4 (5,3)
Douleur aux extrémités	3 (4,0)
Douleur osseuse	2 (2,7)
Spasmes musculaires	2 (2,7)
Ostéoporose	2 (2,7)
Troubles du système nerveux	15 (20,0)
Céphalées	13 (17,3)
Étourdissements	4 (5,3)
Sciatique	2 (2,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	14 (18,7)
Toux	7 (9,3)
Épistaxis	6 (8,0)
Douleur oropharyngée	2 (2,7)
Troubles vasculaires	14 (18,7)
Hématome	8 (10,7)
Hypertension	6 (8,0)
Troubles gastro-intestinaux	12 (16,0)
Diarrhée	4 (5,3)
Douleur abdominale	3 (4,0)

Tableau 6. Événements indésirables* survenus à une fréquence ≥ 2 % au cours de l'essai S3 (population adulte)

Classification par appareil, système et organe	NPLATE (N = 75) n (%)
Terme privilégié	
Nausées	3 (4,0)
Dyspepsie	2 (2,7)
Intoxication alimentaire	2 (2,7)
Reflux gastro-œsophagien	2 (2,7)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	12 (16,0)
Pétéchies	7 (9,3)
Prurit	4 (5,3)
Éruption cutanée	4 (5,3)
Troubles généraux et affections au point d'administration	10 (13,3)
Fatigue	6 (8,0)
Asthénie	5 (6,7)
Troubles psychiatriques	6 (8,0)
Anxiété	3 (4,0)
Insomnie	3 (4,0)
Troubles sanguins et lymphatiques	5 (6,7)
Purpura thrombocytopénique idiopathique	3 (4,0)
Thrombocytopénie	2 (2,7)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	4 (5,3)
Vertiges	4 (5,3)
Troubles oculaires	4 (5,3)
Conjonctivite	4 (5,3)
Examens	3 (4,0)
Baisse de la numération plaquettaire	2 (2,7)
Hausse de la numération plaquettaire	2 (2,7)
Troubles cardiaques	2 (2,7)
Palpitations	2 (2,7)
Troubles du système immunitaire	2 (2,7)
Hypersensibilité	2 (2,7)

Tableau 6. Événements indésirables* survenus à une fréquence ≥ 2 % au cours de l'essai S3 (population adulte)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 75) n (%)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	2 (2,7)
Contusion	2 (2,7)

* Événements indésirables = Tous les événements indésirables survenus au cours du traitement

N = Nombre de sujets inclus dans l'ensemble d'analyse

L'ensemble d'analyse de l'innocuité comprend tous les sujets qui ont reçu au moins une dose de romiplostim.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 16.1.

Essai ouvert (essai S4)

Au cours de la période de traitement globale, des données ont été recueillies sur 156 sujets qui ont reçu NPLATE et 73 sujets qui ont reçu le traitement de référence.

Dans le groupe NPLATE, les événements indésirables survenus à une fréquence ≥ 10 % ont été les suivants : céphalées (34,6 %), fatigue (27,6 %), rhinopharyngite (23,1 %), épistaxis (19,2 %), pétéchies (16,0 %), nausées (16,0 %), arthralgie (16,0 %), toux (16,0 %), contusions (14,7 %), douleur aux extrémités (14,1 %), étourdissements (13,5 %), diarrhée (13,5 %), infection des voies urinaires (12,2 %), douleur oropharyngée (12,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,5 %), dorsalgie (11,5 %), myalgie (10,9 %), constipation (10,3 %), prurit (10,3 %) et œdème périphérique (10,3 %). En outre, la fréquence de l'insuffisance rénale a été de 12,8 %, celles de la leucocytose et de l'anémie, de 5,1 %, et celle des événements thrombotiques ou thromboemboliques, de 3,8 %.

Dans le groupe qui a reçu le traitement de référence, les événements indésirables survenus à une fréquence ≥ 10 % ont été les suivants : épistaxis (23,3 %), fatigue (21,9 %), céphalées (19,2 %), rhinopharyngite (19,2 %), contusions (17,8 %), pétéchies (17,8 %) et infection des voies urinaires (11,0 %). En outre, la fréquence de l'insuffisance rénale a été de 11,0 %, celle des événements thrombotiques ou thromboemboliques, de 4,1 %, et celles de la leucocytose et de l'anémie, de 1,4 %.

Des événements indésirables graves ont été signalés par 36 sujets (23,1 %) du groupe NPLATE et 28 sujets (38,4 %) du groupe qui a reçu le traitement de référence.

Des événements indésirables ayant entraîné le retrait de l'étude ont été signalés par 6 sujets (3,8 %) du groupe NPLATE et 3 sujets (4,1 %) du groupe qui a reçu le traitement de référence.

Sept événements thrombotiques ou thromboemboliques graves ont été signalés chez 5 sujets (3,2 %) du groupe NPLATE, tandis qu'aucun événement thrombotique ou thromboembolique grave n'a été signalé dans le groupe ayant reçu le traitement de référence. Aucun cas de myélofibrose ni de dépôt de réticuline dans la moelle osseuse n'a été signalé dans les groupes qui ont reçu NPLATE ou le traitement de référence. Six sujets sont morts au cours de cette étude, dont 1 dans le groupe NPLATE et 5 dans le groupe ayant reçu le traitement de référence. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement. Deux des 5 décès survenus dans le groupe qui a reçu le traitement de référence ont été attribués à des événements cardiaques. Onze sujets (7,1 %) du groupe NPLATE ont subi des événements indésirables cardiaques, et 9 sujets (12,3 %) du groupe ayant reçu le traitement de référence en ont fait autant. Il n'y a pas suffisamment de données pour conclure à un lien de causalité entre NPLATE et le risque de trouble cardiaque et d'aggravation des troubles préexistants.

Essai de prolongation de longue durée sur la TPI (essai S5)

Une analyse a été effectuée sur des sujets ayant mené à terme un essai sur la TPI (8 essais en tout) avant de s'engager dans l'essai de prolongation ouvert 20030213. Au total, 292 sujets adultes ont été sélectionnés et 291 sujets adultes ont reçu au moins 1 dose de NPLATE. La durée médiane de la participation à l'essai pour les 291 sujets adultes faisant l'objet de l'analyse de l'innocuité a été de 78 semaines (écart type : 72,7 semaines; plage de 1 à 277 semaines).

Les événements indésirables dont la fréquence était $\geq 10\%$ ont été les suivants : céphalées (37,5 %), rhinopharyngite (34,4 %), fatigue (32,0 %), contusions (30,6 %), infection des voies respiratoires supérieures (26,1 %), diarrhée (25,1 %), épistaxis (25,1 %), toux (24,1 %), nausées (24,1 %), arthralgie (23,7 %), douleur aux extrémités (19,2 %), pétéchies (18,9 %), dorsalgie (18,6 %), étourdissements (17,5 %), douleur oropharyngée (17,2 %), éruption cutanée (15,8 %), vomissements (15,8 %), saignement gingival (15,5 %), insomnie (14,1 %), œdème périphérique (14,1 %), hématome (13,1 %), pyrexie (13,1 %), sinusite (13,1 %), infection des voies urinaires (12,4 %), myalgie (12,0 %), douleur abdominale (11,7 %), purpura thrombocytopénique idiopathique (11,7 %), thrombocytopénie (11,3 %), douleur (11,0 %) et congestion nasale (10,3 %). Des événements indésirables graves ont été observés chez 117 sujets adultes (40,2 %). Des événements indésirables ayant mené au retrait de l'étude ont été observés chez 23 sujets adultes (7,9 %).

Dix-huit événements thrombotiques ou thromboemboliques graves ont été signalés chez 14 des 291 sujets (4,8 %). Des événements thrombotiques ou thromboemboliques ont été signalés chez 19 sujets adultes (6,5 %). Des cas de fibrose ou de présence de réticuline dans la moelle osseuse ont été signalés chez 9 sujets. De plus, des cas de réticuline dans la moelle osseuse ont été notés dans les rapports sur les événements indésirables manifestés par 5 autres sujets. Une insuffisance rénale a été signalée chez 10 sujets adultes (3,4 %). Seize sujets adultes sont morts au cours de cette étude. Deux événements mortels, 1 cas d'infarctus du myocarde et 1 cas d'angine de poitrine instable, ont été considérés comme liés au traitement. Dans les deux cas, les sujets présentaient des facteurs de risque préexistants de ces événements fatals. Huit des 16 décès étaient dus à des événements cardiaques. Quarante sujets (13,7 %) ont subi des événements indésirables de nature cardiaque. Toutefois, il n'y a pas suffisamment de données pour conclure à un lien de causalité entre le traitement par NPLATE et le risque de trouble cardiaque et d'aggravation des troubles préexistants.

Le Tableau 7, le Tableau 8, le Tableau 9 et le Tableau 10 portent sur l'essai de prolongation de longue durée sur la TPI et présentent, respectivement : les effets indésirables du médicament dont la fréquence est $\geq 1\%$; les événements indésirables dont la fréquence est $\geq 2\%$; la fréquence des événements indésirables graves; et la fréquence des événements indésirables ayant mené au retrait de l'étude.

Tableau 7. Effets indésirables du médicament ayant une fréquence ≥ 1 % dans l'essai S5 (population adulte)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des effets indésirables suivants	195 (67,0)
Troubles du système nerveux	134 (46,0)
Céphalées	109 (37,5)
Étourdissements	51 (17,5)
Paresthésie	28 (9,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	116 (39,9)
Arthralgie	69 (23,7)
Douleur aux extrémités	56 (19,2)
Myalgie	35 (12,0)
Troubles gastro-intestinaux	49 (16,8)
Douleur abdominale	34 (11,7)
Dyspepsie	20 (6,9)
Troubles psychiatriques	41 (14,1)
Insomnie	41 (14,1)
Troubles sanguins et lymphatiques	5 (1,7)
Trouble médullaire	5 (1,7)

Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5 (population adulte)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables suivants	278 (95,5)
Infections et infestations	202 (69,4)
Rhinopharyngite	100 (34,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	76 (26,1)
Sinusite	38 (13,1)
Infection des voies urinaires	36 (12,4)
Bronchite	24 (8,2)
Grippe	23 (7,9)
Gastroentérite	14 (4,8)
Pharyngite	14 (4,8)
Pneumonie	12 (4,1)
Otite	11 (3,8)

**Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Infection des voies respiratoires	11 (3,8)
Rhinite	11 (3,8)
Cellulite	10 (3,4)
Zona	9 (3,1)
Abcès dentaire	9 (3,1)
Infection dentaire	8 (2,7)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	7 (2,4)
Cystite	6 (2,1)
Infection de l'œil	6 (2,1)
Infection à <i>Helicobacter</i>	6 (2,1)
Laryngite	6 (2,1)
Herpès oral	6 (2,1)
Troubles gastro-intestinaux	170 (58,4)
Diarrhée	73 (25,1)
Nausées	70 (24,1)
Vomissements	46 (15,8)
Saignement gingival	45 (15,5)
Douleur abdominale	34 (11,7)
Constipation	26 (8,9)
Douleur abdominale haute	22 (7,6)
Hémorragie buccale	22 (7,6)
Dyspepsie	20 (6,9)
Malaise abdominal	17 (5,8)
Mal de dents	17 (5,8)
Hémorragie rectale	12 (4,1)
Distension abdominale	9 (3,1)
Stomatite	9 (3,1)
Hémorroïdes	7 (2,4)
Douleur abdominale basse	6 (2,1)
Hémorragie gastro-intestinale	6 (2,1)
Reflux gastro-œsophagien	6 (2,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	163 (56,0)
Arthralgie	69 (23,7)
Douleur aux extrémités	56 (19,2)
Dorsalgie	54 (18,6)

**Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Myalgie	35 (12,0)
Douleur musculosquelettique	29 (10,0)
Spasmes musculaires	28 (9,6)
Œdème articulaire	16 (5,5)
Arthrite	13 (4,5)
Douleur thoracique musculosquelettique	10 (3,4)
Arthrose	10 (3,4)
Douleur osseuse	9 (3,1)
Raideur musculosquelettique	8 (2,7)
Douleur cervicale	7 (2,4)
Douleur au flanc	6 (2,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	160 (55,0)
Épistaxis	73 (25,1)
Toux	70 (24,1)
Douleur oropharyngée	50 (17,2)
Congestion nasale	30 (10,3)
Rhinorrhée	26 (8,9)
Dyspnée	24 (8,2)
Vésicules dans l'oropharynx	20 (6,9)
Dyspnée à l'effort	11 (3,8)
Congestion des voies respiratoires	9 (3,1)
Congestion sinusale	9 (3,1)
Asthme	7 (2,4)
Dysphonie	7 (2,4)
Trouble respiratoire	6 (2,1)
Irritation de la gorge	6 (2,1)
Troubles du système nerveux	154 (52,9)
Céphalées	109 (37,5)
Étourdissements	51 (17,5)
Paresthésie	28 (9,6)
Migraine	16 (5,5)
Hypoesthésie	12 (4,1)
Céphalées dues à la sinusite	10 (3,4)
Sciatique	9 (3,1)
Tremblements	9 (3,1)

**Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Léthargie	7 (2,4)
Neuropathie périphérique	7 (2,4)
Somnolence	6 (2,1)
Troubles généraux et affections au point d'administration	153 (52,6)
Fatigue	93 (32,0)
Œdème périphérique	41 (14,1)
Pyrexie	38 (13,1)
Douleur	32 (11,0)
Asthénie	23 (7,9)
Douleur thoracique	17 (5,8)
Hématome au point d'injection	15 (5,2)
Frissons	12 (4,1)
Douleur au point d'injection	12 (4,1)
Malaise thoracique	9 (3,1)
Affection pseudogrippale	9 (3,1)
Hémorragie des muqueuses	7 (2,4)
Malaise	6 (2,1)
Œdème	6 (2,1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	148 (50,9)
Pétéchies	55 (18,9)
Éruption cutanée	46 (15,8)
Ecchymose	26 (8,9)
Prurit	23 (7,9)
Bulle hémorragique	19 (6,5)
Lésion cutanée	18 (6,2)
Urticaire	13 (4,5)
Érythème	12 (4,1)
Purpura	12 (4,1)
Eczéma	11 (3,8)
Dermatite	7 (2,4)
Psoriasis	7 (2,4)
Acné	6 (2,1)
Alopécie	6 (2,1)
Hyperhidrose	6 (2,1)
Enflure de la face	6 (2,1)

**Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	125 (43,0)
Contusion	89 (30,6)
Chute	19 (6,5)
Lacération de la peau	18 (6,2)
Douleur liée à une intervention	17 (5,8)
Entorse	11 (3,8)
Excoriation	10 (3,4)
Traumatisme oculaire	7 (2,4)
Plaie	7 (2,4)
Morsure d'arthropode	6 (2,1)
Brûlure thermique	6 (2,1)
Troubles sanguins et lymphatiques	67 (23,0)
Purpura thrombocytopénique idiopathique	34 (11,7)
Thrombocytopénie	33 (11,3)
Anémie	19 (6,5)
Troubles vasculaires	65 (22,3)
Hématome	38 (13,1)
Hypertension	17 (5,8)
Hémorragie	11 (3,8)
Bouffées de chaleur	7 (2,4)
Troubles psychiatriques	64 (22,0)
Insomnie	41 (14,1)
Anxiété	22 (7,6)
Dépression	19 (6,5)
Troubles oculaires	41 (14,1)
Hémorragie conjonctivale	8 (2,7)
Conjonctivite	8 (2,7)
Hyperémie oculaire	8 (2,7)
Vision trouble	8 (2,7)
Déficiência visuelle	7 (2,4)
Sécheresse oculaire	6 (2,1)
Douleur oculaire	6 (2,1)

**Tableau 8. Événements indésirables ayant une fréquence ≥ 2 % dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	35 (12,0)
Perte d'appétit	15 (5,2)
Déshydratation	9 (3,1)
Hypokaliémie	9 (3,1)
Hyperglycémie	6 (2,1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	28 (9,6)
Ménorragie	14 (4,8)
Hémorragie vaginale	14 (4,8)
Troubles du système immunitaire	27 (9,3)
Allergie saisonnière	16 (5,5)
Hypersensibilité	12 (4,1)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	26 (8,9)
Mal d'oreille	13 (4,5)
Acouphène	9 (3,1)
Vertiges	9 (3,1)
Troubles cardiaques	20 (6,9)
Insuffisance cardiaque congestive	7 (2,4)
Palpitations	7 (2,4)
Tachycardie	7 (2,4)
Examens	20 (6,9)
Baisse de la numération plaquettaire	8 (2,7)
Perte pondérale	6 (2,1)
Gain pondéral	6 (2,1)
Troubles rénaux et urinaires	20 (6,9)
Dysurie	15 (5,2)
Pollakiurie	8 (2,7)
Interventions chirurgicales et médicales	11 (3,8)
Extraction dentaire	11 (3,8)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	6 (2,1)
Carcinome basocellulaire	6 (2,1)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables graves suivants	117 (40,2)
Troubles sanguins et lymphatiques	33 (11,3)
Thrombocytopénie	23 (7,9)
Purpura thrombocytopénique idiopathique	7 (2,4)
Trouble médullaire	4 (1,4)
Anémie	3 (1,0)
Bicytopénie	1 (0,3)
Myélofibrose (réticuline)	1 (0,3)
Syndrome d'Evans	1 (0,3)
Anémie hémolytique	1 (0,3)
Leucocytose	1 (0,3)
Neutropénie	1 (0,3)
Infections et infestations	27 (9,3)
Pneumonie	8 (2,7)
Bronchite	3 (1,0)
Cellulite	3 (1,0)
Appendicite	2 (0,7)
Infection liée à un cathéter	2 (0,7)
Urosepsie	2 (0,7)
Abcès anal	1 (0,3)
Bactériémie	1 (0,3)
Candidose	1 (0,3)
Bactériémie sur cathéter	1 (0,3)
Infection liée à un dispositif	1 (0,3)
Épiglottite	1 (0,3)
Gastroentérite	1 (0,3)
Infection d'un hématome	1 (0,3)
Sepsie à <i>Klebsiella</i>	1 (0,3)
Infection localisée	1 (0,3)
Méningite à <i>Listeria</i>	1 (0,3)
Rhinopharyngite	1 (0,3)
Parotidite	1 (0,3)
Sepsie pneumococcique	1 (0,3)
Pneumonie streptococcique	1 (0,3)
Cellulite postinterventionnelle	1 (0,3)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive	1 (0,3)
Sepsie	1 (0,3)
Thrombophlébite suppurée	1 (0,3)
Abcès dentaire	1 (0,3)
Troubles gastro-intestinaux	25 (8,6)
Hémorragie gastro-intestinale	4 (1,4)
Douleur abdominale	2 (0,7)
Colite	2 (0,7)
Saignement gingival	2 (0,7)
Hémorragie rectale	2 (0,7)
Distension abdominale	1 (0,3)
Douleur abdominale basse	1 (0,3)
Douleur abdominale haute	1 (0,3)
Fistule anale	1 (0,3)
Ascite	1 (0,3)
Colite ischémique	1 (0,3)
Diarrhée	1 (0,3)
Dyspepsie	1 (0,3)
Hernie fémorale	1 (0,3)
Hématémèse	1 (0,3)
Syndrome du côlon irritable	1 (0,3)
Kyste buccal	1 (0,3)
Hémorragie buccale	1 (0,3)
Ulcère buccal	1 (0,3)
Nausées	1 (0,3)
Parodontite	1 (0,3)
Occlusion de l'intestin grêle	1 (0,3)
Dent enclavée	1 (0,3)
Perte dentaire	1 (0,3)
Hémorragie gastro-intestinale haute	1 (0,3)
Vomissements	1 (0,3)
Troubles cardiaques	18 (6,2)
Insuffisance cardiaque congestive	5 (1,7)
Infarctus du myocarde	5 (1,7)
Insuffisance cardiaque	4 (1,4)
Infarctus aigu du myocarde	3 (1,0)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Fibrillation auriculaire	3 (1,0)
Angine de poitrine instable	2 (0,7)
Coronaropathie	2 (0,7)
Arrêt cardiaque	1 (0,3)
Tamponnade cardiaque	1 (0,3)
Hémorragie péricardique	1 (0,3)
Bloc trifasciculaire	1 (0,3)
Troubles du système nerveux	15 (5,2)
Accident vasculaire cérébral	2 (0,7)
Convulsion	2 (0,7)
Syncope	2 (0,7)
Accident ischémique transitoire	2 (0,7)
Algodystrophie sympathique réflexe	1 (0,3)
Céphalées	1 (0,3)
Anévrisme intracrânien	1 (0,3)
Perte de connaissance	1 (0,3)
Migraine	1 (0,3)
Rechute de sclérose en plaques	1 (0,3)
Présyncope	1 (0,3)
Thrombose du sinus transverse	1 (0,3)
Troubles généraux et affections au point d'administration	13 (4,5)
Pyrexie	4 (1,4)
Douleur thoracique	3 (1,0)
Hernie obstructive	2 (0,7)
Effet indésirable du médicament	1 (0,3)
Asthénie	1 (0,3)
Décès	1 (0,3)
Fatigue	1 (0,3)
Œdème généralisé	1 (0,3)
Hernie	1 (0,3)
Douleur herniaire	1 (0,3)
Hyperpyrexie	1 (0,3)
Complication mécanique associée à un implant	1 (0,3)
Œdème périphérique	1 (0,3)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Troubles hépatobiliaires	11 (3,8)
Cholélithiase	3 (1,0)
Cholécystite	2 (0,7)
Insuffisance hépatique	2 (0,7)
Colique biliaire	1 (0,3)
Cholécystite aiguë	1 (0,3)
Stéatose hépatique	1 (0,3)
Hépatite	1 (0,3)
Thrombose de la veine porte	1 (0,3)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	11 (3,8)
Fracture de la hanche	2 (0,7)
Complication au siège d'une fistule artérioveineuse	1 (0,3)
Contusion	1 (0,3)
Fracture du sacrum	1 (0,3)
Traumatisme crânien	1 (0,3)
Fracture de l'humérus	1 (0,3)
Hernie incisionnelle	1 (0,3)
Complication liée à un dispositif médical	1 (0,3)
Lésion du ménisque	1 (0,3)
Fracture du bassin	1 (0,3)
Hémorragie sous-durale	1 (0,3)
Fracture d'un membre supérieur	1 (0,3)
Plaie	1 (0,3)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	11 (3,8)
Tumeur maligne du foie	2 (0,7)
Cancer du sein	1 (0,3)
Leucémie lymphoïde chronique	1 (0,3)
Récidive du cancer du côlon	1 (0,3)
Néoplasme pulmonaire malin	1 (0,3)
Lymphome	1 (0,3)
Métastases au système nerveux central	1 (0,3)
Myélome multiple	1 (0,3)
Myélofibrose	1 (0,3)
Tumeur de l'orbite	1 (0,3)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Adénocarcinome rénal	1 (0,3)
Carcinome à cellules transitionnelles	1 (0,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	11 (3,8)
Dyspnée	4 (1,4)
Épistaxis	3 (1,0)
Insuffisance respiratoire	2 (0,7)
Œdème pulmonaire aigu	1 (0,3)
Asthme	1 (0,3)
Toux	1 (0,3)
Hémoptysie	1 (0,3)
Douleur pleurétique	1 (0,3)
Embolie pulmonaire	1 (0,3)
Hémorragie pulmonaire	1 (0,3)
Arrêt respiratoire	1 (0,3)
Troubles vasculaires	9 (3,1)
Thrombose veineuse profonde	2 (0,7)
Anévrisme aortique	1 (0,3)
Sténose de l'artère fémorale	1 (0,3)
Hématome	1 (0,3)
Hémorragie	1 (0,3)
Phlébite	1 (0,3)
Hématome sous-galéal	1 (0,3)
Thrombose	1 (0,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	8 (2,7)
Déshydratation	4 (1,4)
Hyperkaliémie	2 (0,7)
Perte d'appétit	1 (0,3)
Hypokaliémie	1 (0,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	8 (2,7)
Arthrose	3 (1,0)
Arthrite	1 (0,3)
Protrusion d'un disque intervertébral	1 (0,3)
Ostéonécrose	1 (0,3)
Douleur aux extrémités	1 (0,3)
Rhabdomyolyse	1 (0,3)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Troubles rénaux et urinaires	7 (2,4)
Insuffisance rénale	3 (1,0)
Insuffisance rénale aiguë	2 (0,7)
Insuffisance rénale chronique	1 (0,3)
Polype vésical	1 (0,3)
Rétention urinaire	1 (0,3)
Examens	6 (2,1)
Baisse de la numération plaquettaire	3 (1,0)
Hausse de la numération plaquettaire	2 (0,7)
Hausse du nombre de mégacaryocytes	1 (0,3)
Troubles psychiatriques	6 (2,1)
Anxiété	2 (0,7)
Altération de l'état mental	2 (0,7)
Agitation	1 (0,3)
État confusionnel	1 (0,3)
Idées suicidaires	1 (0,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	6 (2,1)
Pétéchies	2 (0,7)
Éruption cutanée	2 (0,7)
Cloque	1 (0,3)
Ecchymose	1 (0,3)
Psoriasis	1 (0,3)
Purpura	1 (0,3)
Éruption cutanée due au lupus érythémateux disséminé	1 (0,3)
Urticaire	1 (0,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	5 (1,7)
Hémorragie vaginale	2 (0,7)
Ménorragie	1 (0,3)
Métrorragie	1 (0,3)
Kyste de l'ovaire	1 (0,3)

**Tableau 9. Fréquence des événements indésirables graves dans l'essai S5
(population adulte)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Interventions chirurgicales et médicales	5 (1,7)
Arthroplastie du genou	2 (0,7)
Cholécystectomie	1 (0,3)
Chirurgie non urgente	1 (0,3)
Chirurgie esthétique	1 (0,3)
Intervention dermocosmétique	1 (0,3)
Pose d'une endoprothèse	1 (0,3)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	3 (1,0)
Vertiges	2 (0,7)
Trouble vestibulaire	1 (0,3)
Troubles oculaires	2 (0,7)
Cécité	1 (0,3)
Hémorragie conjonctivale	1 (0,3)
Œdème papillaire	1 (0,3)
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	1 (0,3)
Communication interauriculaire	1 (0,3)
Grossesse, affections puerpérales et périnatales	1 (0,3)
Avortement spontané	1 (0,3)

Tableau 10. Fréquence des événements indésirables survenus pendant l'essai S5 et ayant mené au retrait de l'étude (population adulte)

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	NPLATE (N = 291) n (%)
Nombre de sujets ayant signalé au moins 1 des événements indésirables suivants ayant mené au retrait de l'étude	23 (7,9)
Troubles cardiaques	7 (2,4)
Infarctus du myocarde	3 (1,0)
Angine de poitrine instable	1 (0,3)
Arrêt cardiaque	1 (0,3)
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,3)
Tamponnade cardiaque	1 (0,3)
Infections et infestations	4 (1,4)
Méningite à <i>Listeria</i>	1 (0,3)
Sepsie pneumococcique	1 (0,3)
Pneumonie streptococcique	1 (0,3)
Thrombophlébite suppurée	1 (0,3)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	4 (1,4)
Tumeur maligne du foie	1 (0,3)
Lymphome	1 (0,3)
Myélome multiple	1 (0,3)
Myélofibrose	1 (0,3)
Troubles sanguins et lymphatiques	2 (0,7)
Trouble médullaire	2 (0,7)
Troubles généraux et affections au point d'administration	1 (0,3)
Décès	1 (0,3)
Examens	1 (0,3)
Baisse de la numération plaquettaire	1 (0,3)
Troubles rénaux et urinaires	1 (0,3)
Insuffisance rénale	1 (0,3)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (0,3)
Hémorragie vaginale	1 (0,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	1 (0,3)
Éruption cutanée due au lupus érythémateux disséminé	1 (0,3)
Troubles vasculaires	1 (0,3)
Thrombose veineuse profonde	1 (0,3)

Saignements

Dans l'ensemble du programme d'essais cliniques sur la TPI, des saignements sont survenus chez 362 des 1046 sujets adultes (34,6 %) alors que le nombre de plaquettes était $< 30 \times 10^9/L$. Des saignements de grade ≥ 2 sont survenus chez 203 sujets adultes sur 1046 (19,4 %) alors que le nombre de plaquettes était $< 50 \times 10^9/L$.

Lors de deux essais pivots de phase III sur la TPI chez les adultes, la relation entre le nombre de saignements et le nombre de plaquettes a été inversement proportionnelle. Dans le cadre de ces essais de phase III, 9 patients ont signalé un saignement pouvant être considéré comme grave (5 [6,0 %] dans le groupe NPLATE, 4 [9,8 %] dans le groupe placebo). Une fois ajustés en fonction de la durée de l'essai, les taux de saignements graves ont été respectivement de 16,6 et de 26,9 par 100 patients-années dans le groupe NPLATE et dans le groupe placebo.

Le taux de saignements de grade 2 ou plus rapportés chez les patients traités par NPLATE a été de 15 %, et de 34 % chez les patients ayant reçu le placebo. Ajustés en fonction de la durée de l'essai, ces taux ont été respectivement de 118,4 et de 134,4 par 100 patients-années.

Dans le cadre de l'essai ouvert comportant un seul groupe de patients (S3), des saignements ont été signalés chez 23 sujets adultes (30,7 %). Dans l'essai ouvert (S4), des saignements ont été signalés chez 81 sujets (51,9 %) du groupe NPLATE et 40 sujets (54,8 %) du groupe ayant reçu le traitement de référence. Dans le cadre de l'essai de prolongation de longue durée (S5), des saignements ont été signalés chez 166 sujets adultes (57,0 %).

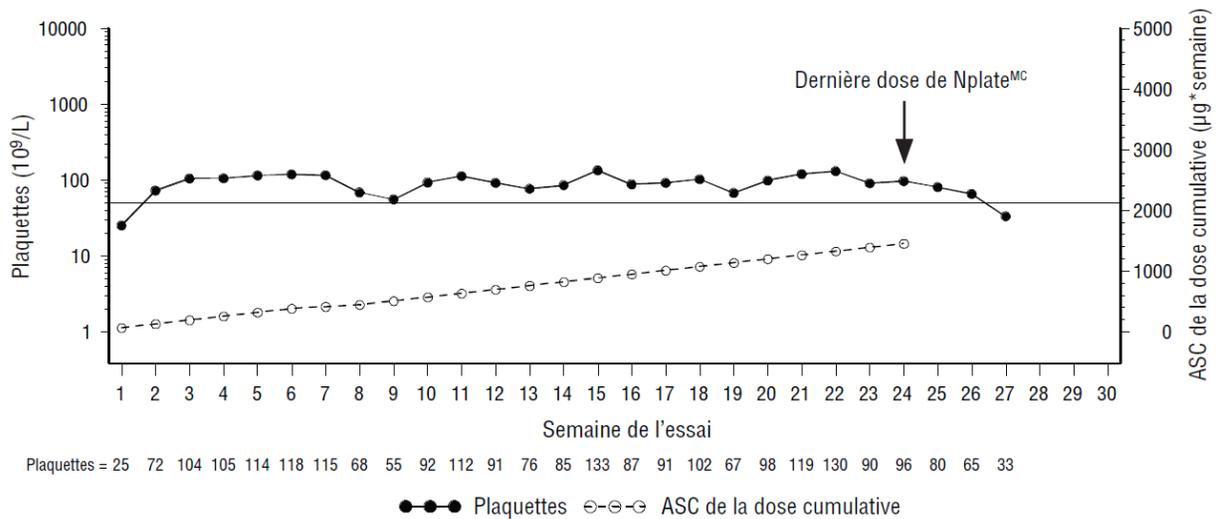
Saignements chez les sujets présentant un nombre de plaquettes variable (nombre de plaquettes instable)

Dans le cadre des essais pivots, 9 sujets (7 %) ont présenté une augmentation ou une diminution extrême du nombre de leurs plaquettes dans un court laps de temps; ces sujets ont souvent eu besoin de multiples traitements de secours et de nombreux ajustements de leur dose de NPLATE. Parmi ces 9 sujets, 6 recevaient NPLATE et 3 recevaient le placebo. D'autre part, 7 de ces 9 sujets avaient subi une splénectomie. Les sujets traités par NPLATE ont présenté des plages de numération plaquettaire plus étendues dont les limites supérieures étaient plus élevées, comparativement aux sujets qui ont reçu le placebo. Ces effets peuvent être attribuables à la prise de NPLATE seul ou à la synergie de l'association de ce médicament et d'un traitement de secours.

En conséquence des nombreux déclinis importants du nombre de plaquettes, les sujets ont subi de nombreux saignements, dont certains sévères ou graves, et une hémorragie menaçant le pronostic vital. Ces 9 sujets témoignent de la variabilité interindividuelle de la TPI et des défis que représente la prise en charge de patients dont le nombre de plaquettes ne peut être stabilisé, par opposition aux sujets dont la réponse est stable.

La Figure 1 et la Figure 2 illustrent, respectivement, la réponse de 2 patients traités par NPLATE, l'un présentant un nombre stable de plaquettes et l'autre un nombre instable.

**Figure 1. Numération plaquettaire et dose cumulative avec le temps :
réponse plaquettaire durable**

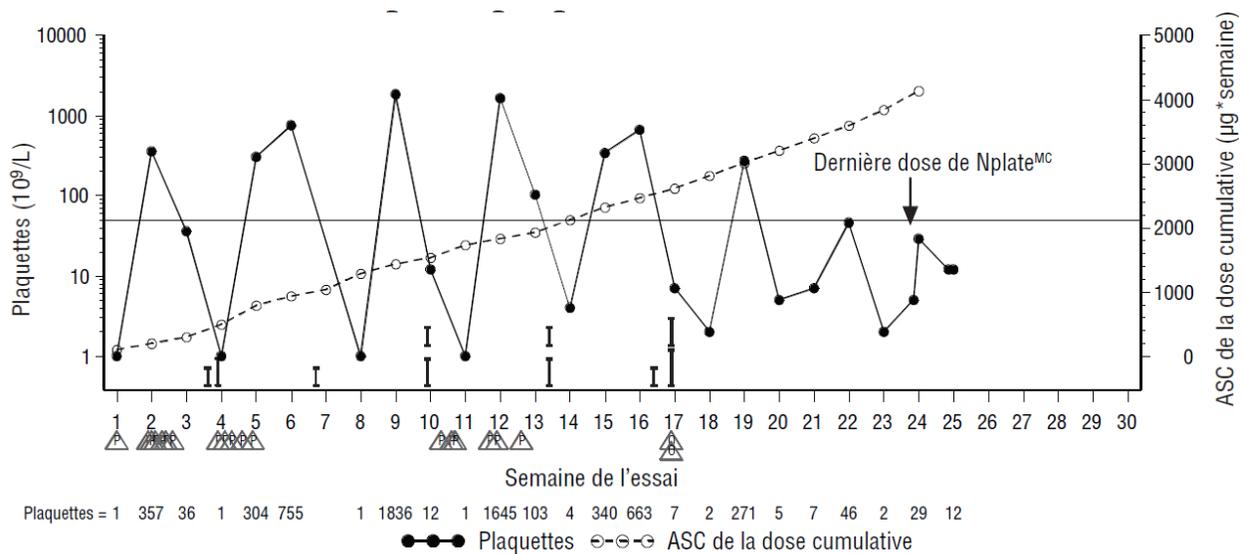


ASC : aire sous la courbe

Seuls les traitements de secours utilisés durant les semaines 1 à 24 ont été inclus.

Les traitements de secours sont désignés par les abréviations suivantes : P = prednisone, I = immunoglobulines, B = plaquettes ou sang humain, O = autre.

**Figure 2. Numération plaquettaire et dose cumulative avec le temps :
réponse plaquettaire non durable**



ASC : aire sous la courbe

Seuls les traitements de secours utilisés durant les semaines 1 à 24 ont été inclus.

Le degré de gravité des saignements est indiqué par la longueur du trait vertical.

Les traitements de secours sont désignés par les abréviations suivantes : P = prednisone, I = immunoglobulines, B = plaquettes ou sang humain, O = autre.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des événements mentionnés précédemment, les effets indésirables ci-dessous ont été observés chez les patients ayant reçu NPLATE après sa commercialisation :

- Érythromélgie
- Réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et anaphylaxie
- Événements thrombotiques et thromboemboliques

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été identifiée.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée pour NPLATE.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec des comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude officielle sur les interactions que pourrait avoir NPLATE (romiplostim) avec d'autres médicaments n'a été effectuée à ce jour.

Les traitements pharmacologiques anti-TPI utilisés avec NPLATE dans le cadre d'essais cliniques ont été, entre autres, les corticostéroïdes, le danazol, l'azathioprine, les immunoglobulines par voie intraveineuse (i.v.) et l'immunoglobuline anti-D. Lorsqu'un autre médicament anti-TPI est administré en association avec NPLATE, il faut surveiller le nombre de plaquettes et corriger toute anomalie inattendue (voir la section **4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

NPLATE (romiplostim), un agent de la classe des mimétiques de la thrombopoïétine (TPO), est une protéine de fusion peptide-Fc (peptidorps) qui stimule la production de plaquettes en activant la voie de transcription intracellulaire par l'intermédiaire du récepteur de la TPO (aussi appelé cMpl). Son mode d'action est semblable à celui de la thrombopoïétine endogène (TPOe). NPLATE ne possède toutefois aucune séquence d'acides aminés en commun avec la TPOe.

10.2 Pharmacodynamie

Parmi l'ensemble des patients atteints de TPI qui ont été traités par NPLATE dans le cadre de l'essai S1 (2003012) et de l'essai S2 (20030105), la durée moyenne (écart type) de la réponse plaquettaire (nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ sans traitement de secours dans les 8 semaines suivant l'administration du médicament) durant la période de traitement de 24 semaines a été de 15 semaines (7,5) pour les sujets non splénectomisés et de 12 semaines (7,9) pour les sujets splénectomisés (voir le Tableau 13).

10.3 Pharmacocinétique

Au cours d'un essai de prolongation de longue durée mené chez des patients atteints de TPI ($n = 20$) recevant NPLATE par voie s.-c. hebdomadairement, les paramètres pharmacocinétiques de NPLATE administré selon le schéma posologique de 3 à 15 mcg/kg (voir le Tableau 11) ont indiqué que les concentrations sériques maximales observées sont survenues environ 7 à 50 heures après l'administration de la dose (médiane : 14 heures) et les demi-vies ont varié de 1 à 34 jours (médiane : 3,5 jours). Les concentrations sériques variaient d'un patient à l'autre et elles n'étaient pas proportionnelles à la dose administrée. L'élimination du NPLATE sérique dépend en partie du récepteur de la TPO sur les plaquettes. Par conséquent, pour une dose donnée chez un patient, si le nombre de plaquettes est élevé, la concentration sérique sera faible et vice versa. La relation entre l'exposition (ASC ou C_{max}) et le nombre de plaquettes avant l'administration d'une dose n'a pas été linéaire. La relation sur une échelle logarithmique a toutefois été approximativement linéaire. Dans le cadre d'un autre essai clinique mené chez des patients atteints de TPI, aucune augmentation des concentrations sériques n'a été constatée après 6 doses hebdomadaires de NPLATE (3 mcg/kg). La possibilité d'augmentation à des doses de NPLATE plus élevées n'est pas connue.

Tableau 11. Paramètres pharmacocinétiques de NPLATE à la suite de l'administration s.-c. de 2 doses hebdomadaires consécutives aux sujets atteints de TPI ayant suivi un traitement hebdomadaire prolongé dans le cadre de l'essai de prolongation de longue durée

Sujet	Dose mcg/kg	ASC _{0-7 jours} (pg*h/mL)		C _{max} (pg/mL)		t _{max} (heure)		t _{1/2} (heure)		Nombre de plaquettes avant l'administration de la dose (× 10 ⁹ /L)	
		Sem. 1	Sem. 2	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 1	Sem. 2	Sem. 1	Sem. 2
1	3	2 970	n.d.	37,8	n.d.	24	n.d.	47	n.d.	304	216
2	4	8 880	9 400	71,8	90,8	36	24	826	207	195	84
3	4	6 240	6 830	45,1	56	23	23	172	102	144	99
4	4	— ^a	—	—	—	—	—	—	—	194	131
5	4	14 500	7 180	289	124	12	11	24	38	124	151
6	5	18 800	18 900	390	338	12	12	53	131	99	94
7	5	11 700	21 400	192	303	8	24	183	60	131	104
8	5	10 400	4 830	162	52,4	12	24	145	29	102	144
9	5	5 040	5 090	94,3	67,2	11	24	415	51	257	326
10	7	7 290	5 260	105	37,1	7	24	39	153	100	333
11	8	117 000	94 100	1 510	1 310	12	11	67	91	74	74
12	8	13 700	8 660	197	74,2	12	36	115	127	37	115
13	8	12 400	10 400	149	88,5	24	24	70	125	182	214
14	10	66 300	18 300	1 440	159	24	22	78	124	78	152
15	15	305 000	209 000	8 580	7 550	12	12	68	109	5	5

^a Tous les échantillons de ce sujet étaient sous la limite de quantification.

Les données de 5 sujets n'ont pas été incluses, car le profil concentrations/temps n'était pas complet ou la dose a été modifiée; ASC_{0-7 jours} = aire sous la courbe du rapport concentrations sériques-temps de NPLATE sur une période de 7 jours; C_{max} = concentration sérique maximale; t_{max} = délai avant l'obtention de la C_{max}; t_{1/2} = demi-vie (représente probablement le taux d'absorption dû à la cinétique en bascule); n.d. = donnée non disponible.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

La poudre lyophilisée NPLATE doit être conservée au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F); les flacons doivent être conservés dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière avant d'être utilisés. Ne pas congeler. La poudre lyophilisée NPLATE peut également être conservée à la température ambiante, jusqu'à un maximum de 25 °C (77 °F), dans l'emballage d'origine; toutefois, dans de telles conditions, elle doit être utilisée dans un délai de 30 jours. Si NPLATE n'est pas utilisé dans un délai de 30 jours, jeter le produit.

Conserver NPLATE à l'abri de la lumière directe et ne pas l'exposer à des températures dépassant 25 °C (77 °F).

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

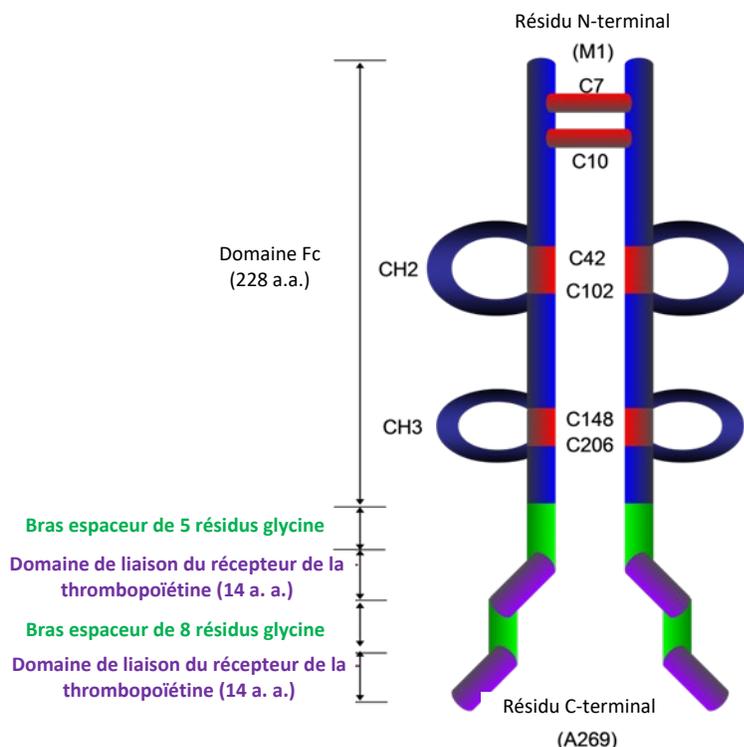
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Romiplostim

Formule moléculaire et masse moléculaire : Le poids moléculaire du romiplostim est d'environ 59 kDA.

Formule de structure : Le peptidocorps est formé d'un domaine Fc de l'immunoglobuline humaine IgG1 dont les 2 sous-unités à chaîne simple sont chacune liées de façon covalente à une chaîne peptidique par le résidu C-terminal. Chacune de ces chaînes peptidiques possède 2 domaines de liaison au récepteur de la TPO.



Propriétés physicochimiques : Nplate^{MD} (romiplostim pour injection) est une poudre blanche lyophilisée et stérile, sans agent de conservation, présentée dans une fiole à usage unique pour reconstitution. Après reconstitution, NPLATE est une solution limpide, incolore et iso-osmotique.

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

Caractéristiques du produit : NPLATE est produit à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir de la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Thrombocytopénie immunitaire (TPI)

Tableau 12. Aperçu des essais cliniques sur l'efficacité (sujets atteints de TPI)

Numéro et type d'essai	Description	Paramètre d'évaluation principal	Sujets répartis aléatoirement, nombre/ traitement	Âge min. et max. (années)	Race et sexe	Schéma posologique
Essais pivots contrôlés par placebo						
Essai S1 (20030212)	Essai de phase III à double insu (2:1, NPLATE:placebo) portant sur l'innocuité et l'efficacité du romiplostim chez des sujets de ≥ 18 ans n'ayant pas subi de splénectomie; stratifiés selon les traitements anti-TPI administrés concurremment. Ajustement de la dose pour maintenir le nombre de plaquettes entre 50 et $200 \times 10^9/L$. À la semaine 24, l'administration du médicament à l'étude a été suspendue; les sujets étaient considérés comme ayant terminé l'essai lorsque le nombre de leurs plaquettes devenait $\leq 50 \times 10^9/L$ ou à la semaine 36 si le nombre de leurs plaquettes atteignait $> 50 \times 10^9/L$.	Fréquence de la réponse plaquettaire durable, définie comme l'obtention de ≥ 6 réponses hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines sans traitement de secours	62 sujets : NPLATE, 41; placebo, 21	De 21 à 88	Blancs : 49 Noirs : 4 Autres : 5 Asiatiques : 3 Autochtones d'Hawaï ou autres insulaires du Pacifique : 1 Hommes : 19 Femmes : 43	Dose hebdomadaire de 1 à 15 mcg/kg par voie s.-c., ajustée selon le nombre de plaquettes, pendant 24 semaines
Essai S2 (20030105)	Essai de phase III à double insu (2:1, NPLATE:placebo) portant sur l'innocuité et l'efficacité du romiplostim chez des sujets de	Fréquence de la réponse plaquettaire durable, définie comme l'obtention de	63 sujets : NPLATE, 42; placebo, 21	De 26 à 88	Blancs : 53 Noirs : 5 Hispaniques : 3 Asiatiques : 2	Dose hebdomadaire de 1 à 15 mcg/kg par voie s.-c., ajustée selon le

Tableau 12. Aperçu des essais cliniques sur l'efficacité (sujets atteints de TPI)

Numéro et type d'essai	Description	Paramètre d'évaluation principal	Sujets répartis aléatoirement, nombre/ traitement	Âge min. et max. (années)	Race et sexe	Schéma posologique
	≥ 18 ans réfractaires à la splénectomie; stratifiés selon les traitements anti-TPI administrés concurremment. Ajustement de la dose pour maintenir le nombre de plaquettes entre 50 et 200 × 10 ⁹ /L. À la semaine 24, l'administration du médicament à l'étude a été suspendue; les sujets étaient considérés comme ayant terminé l'essai lorsque le nombre de leurs plaquettes devenait ≤ 50 × 10 ⁹ /L ou à la semaine 36 si le nombre de leurs plaquettes atteignait > 50 × 10 ⁹ /L.	≥ 6 réponses hebdomadaires au cours des 8 dernières semaines sans traitement de secours			Hommes : 25 Femmes : 38	nombre de plaquettes, pendant 24 semaines
Essai ouvert comportant un seul groupe						
Essai S3 (20080435)	Essai d'intervention ouvert de phase II, comportant un seul groupe et visant à évaluer la réponse plaquettaire chez des sujets de ≥ 18 ans dont le diagnostic de TPI primaire avait été établi au maximum 6 mois avant leur admission à l'essai et qui avaient présenté une réponse insuffisante au traitement anti-TPI de première intention.	Nombre de mois où un sujet a obtenu une réponse plaquettaire (≥ 50 × 10 ⁹ /L) au cours de la période de traitement de 12 mois	75 sujets : NPLATE, 75	De 19 à 85	Blancs : 72 Noirs : 1 Asiatiques : 1 Inconnu : 1 Hommes : 31 Femmes : 44	Dose hebdomadaire de 1 à 10 mcg/kg par voie s.-c., ajustée selon le nombre de plaquettes, pendant 52 semaines
Essai ouvert						
Essai S4 (20060131)	Essai à répartition aléatoire, contrôlé, ouvert et visant à évaluer l'efficacité et la tolérabilité de l'AMG 531 par rapport à celles	Deux paramètres principaux 1. Nombre de sujets	234 sujets : NPLATE, 157; traitement de	De 18 à 90	Blancs : 206 Hispaniques et latino-	Dose hebdomadaire de 3,0 mcg/kg par voie s.-c., ajustée selon le nombre de

Tableau 12. Aperçu des essais cliniques sur l'efficacité (sujets atteints de TPI)

Numéro et type d'essai	Description	Paramètre d'évaluation principal	Sujets répartis aléatoirement, nombre/ traitement	Âge min. et max. (années)	Race et sexe	Schéma posologique
	du traitement médical de référence, en traitement de longue durée, chez des sujets non splénectomisés atteints de PTI.	subissant une splénectomie durant la période de traitement de 52 semaines, par groupes de traitement 2. Nombre de sujets dont le traitement échoue durant la période de traitement de 52 semaines, par groupes de traitement	référence, 77		américains : 14 Noirs et afro-américains : 6 Asiatiques : 6 Amérindiens et autochtones d'Alaska : 1 Autre : 1 Hommes : 103 Femmes : 131	plaquettes, pendant 52 semaines
Essai de prolongation de longue durée						
Essai S5 (20030213)	Essai de prolongation ouvert conçu pour évaluer la durabilité des augmentations du nombre de plaquettes chez les sujets déjà parvenus au terme d'un essai sur le traitement anti-TPI par NPLATE.	Fréquence des événements indésirables, entre autres : changements d'importance clinique dans les résultats des épreuves de laboratoire et fréquence de la formation d'anticorps	292 sujets : NPLATE, 291	De 19 à 90	Blancs : 246 Noirs : 13 Hispaniques : 21 Asiatiques : 9 Japonais : 1 Amérindiens et autochtones d'Alaska : 1 Autochtones d'Hawaï ou autres insulaires : 1 Hommes : 108 Femmes : 184	Dose hebdomadaire de 1 à 30 mcg/kg par voie s.-c., ajustée selon le nombre de plaquettes; dose maximale ramenée à 15, puis à 10 mcg/kg

L'innocuité et l'efficacité de NPLATE (romiplostim) chez les adultes ont été évaluées dans le cadre de deux essais de phase III contrôlés par placebo et menés à double insu (essais S1 et S2), d'un essai ouvert de phase II comportant un seul groupe (essai S3), ainsi que d'un essai de phase III, à répartition aléatoire, contrôlé et ouvert mené chez des adultes atteints de TPI (essai S4). Le Tableau 12 présente un aperçu des caractéristiques démographiques des patients et de la conception des essais.

Essais contrôlés par placebo (essais S1 et S2)

Les essais S1 et S2 ont été menés auprès d'adultes atteints de TPI qui avaient reçu au moins un traitement complet avant leur admission à l'essai.

L'essai S1 (20030212) a été mené auprès de patients non splénectomisés qui avaient présenté une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements précédents. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic de TPI était d'environ 2,1 ans (plage de 0,1 à 31,6 ans) au moment de l'admission des patients à l'essai. Ces patients avaient reçu un nombre médian de 3 traitements anti-TPI (plage de 1 à 7) avant d'entreprendre l'essai. Parmi les traitements préalablement suivis figuraient les corticostéroïdes (90 % de tous les patients), les immunoglobulines (76 %), le rituximab (29 %), les traitements cytotoxiques (21 %), le danazol (11 %) et l'azathioprine (5 %). La numération plaquettaire médiane chez ces patients était de $19 \times 10^9/L$ au moment d'entreprendre l'essai.

L'essai S2 (20030105) portait sur des patients qui avaient subi une splénectomie et qui présentaient toujours une thrombocytopénie. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic de TPI était d'environ 8 ans (plage de 0,6 à 44,8 ans) au moment de l'admission des patients à l'essai. Outre le fait qu'ils avaient subi une splénectomie, ces patients avaient reçu un nombre médian de 6 traitements anti-TPI (plage de 3 à 10) avant le début de l'essai. Parmi ces traitements figuraient les corticostéroïdes (98 % de tous les patients), les immunoglobulines (97 %), le rituximab (71 %), le danazol (37 %), les traitements cytotoxiques (68 %) et l'azathioprine (24 %). La numération plaquettaire médiane chez ces patients était de $14 \times 10^9/L$ au moment d'entreprendre l'essai.

Dans ces 2 essais contrôlés par placebo, les critères d'admission ont été les mêmes à ceci près que les patients participant à l'essai S1 n'avaient pas subi de splénectomie, alors que les patients admis à l'essai S2 étaient réfractaires à la splénectomie. Les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans et avoir reçu un diagnostic de TPI conforme aux lignes directrices de l'American Society of Hematology (ASH). Les patients devaient avoir déjà suivi au moins 1 traitement anti-TPI et avoir eu, durant les périodes de sélection et de prétraitement et à 3 reprises en moyenne, un nombre de plaquettes $\leq 30 \times 10^9/L$, sans qu'aucun de ces résultats ne soit $> 35 \times 10^9/L$. Au moment de l'admission à l'essai, les patients ne devaient recevoir aucun traitement anti-TPI, à l'exception des corticostéroïdes, de l'azathioprine ou du danazol administrés selon une dose et un schéma thérapeutique constants. Un taux d'hémoglobine d'au moins 9,0 g/dL était exigé en début d'essai, et les patients âgés de plus de 60 ans devaient présenter des antécédents documentés de TPI chronique avec évaluation de la moelle osseuse à l'appui du diagnostic. Ont été exclus les patients présentant des antécédents connus de troubles des cellules souches de la moelle osseuse. Dans le cadre de l'essai S2, la splénectomie devait avoir été effectuée au moins 4 semaines avant le début de l'essai.

Dans le cadre de l'essai S2, seulement 16,6 % (7/42) des patients traités par NPLATE avaient subi une splénectomie au cours des 6 mois précédant le recrutement; aucun (0/21) des patients du groupe placebo n'avait subi une splénectomie au cours des 6 mois précédant le recrutement.

Le Tableau 12 fournit un aperçu des données démographiques des patients et des méthodologies utilisées dans les 2 essais de phase III contrôlés par placebo ainsi que dans l'essai de prolongation de longue durée.

Résultats des essais

La même méthodologie a été suivie pour les 2 essais contrôlés par placebo. Des patients âgés d'au moins 18 ans ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 2 à 1, en 2 groupes, l'un devant recevoir NPLATE à raison de 1 mcg/kg initialement et l'autre, un placebo. Les patients ont reçu une injection s.-c. hebdomadaire durant 24 semaines. Les doses ont été ajustées de manière à maintenir le nombre de plaquettes entre 50 et $200 \times 10^9/L$.

Les 2 essais ont évalué l'efficacité du traitement en fonction de l'augmentation de la proportion de patients traités par le romiplostim qui présentaient une réponse plaquettaire durable (réponse définie comme un nombre hebdomadaire de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ lors d'au moins 6 mesures au cours des 8 dernières semaines de traitement et ce, en l'absence de traitement de secours à n'importe quel moment de la période de traitement), comparativement aux patients recevant le placebo. La dose hebdomadaire administrée le plus souvent durant les semaines 17 à 24 de ces essais aux patients ayant subi la splénectomie a varié de 2 à 7 mcg/kg (25^e et 75^e centiles respectivement; médiane de 3 mcg/kg); chez les patients n'ayant pas subi cette intervention, la dose a varié de 1 à 3 mcg/kg (25^e et 75^e centiles respectivement; médiane de 2 mcg/kg). Comme le montre le Tableau 13, le traitement par NPLATE a donné lieu, selon une analyse « en intention de traiter », à des améliorations significatives comparativement au placebo dans le cadre des 2 essais cliniques et ce, pour tous les paramètres d'évaluation de l'efficacité et chez tous les patients recrutés.

Après l'arrêt de NPLATE dans les essais S1 et S2, 7 patients ont maintenu une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ jusqu'à la semaine 36, sans devoir reprendre le traitement par NPLATE, et n'ont donc pas été inscrits à l'essai de prolongation de longue durée.

Tableau 13. Résumé des résultats sur l'efficacité obtenus dans le cadre des essais contrôlés par placebo

	Essai S1 (20030212) Patients n'ayant pas subi de splénectomie		Essai S2 (20030105) Patients ayant subi une splénectomie	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable ^a (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>	25 (61 %) (45 - 76 %)	1 (5 %) (0 - 24 %)	16 (38 %) (24 - 54 %)	0 (0 %) (0 - 16 %)
	< 0,0001		0,0013	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire transitoire ^b (IC à 95 %)	11 (27 %) (14 - 43 %)	2 (10 %) (1 - 30 %)	17 (41 %) (26 - 57 %)	0 (0 %) (0 - 16 %)
Nombre moyen de semaines de la réponse plaquettaire ^c Écart type Valeur de <i>p</i>	15 7,5	1 3,5	12 7,9	0 0,5
	< 0,0001		< 0,0001	
Nombre (%) de patients ayant eu besoin de traitements de secours ^d (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>	8 (20 %) (9 - 35 %)	13 (62 %) (38 - 82 %)	11 (26 %) (14 - 42 %)	12 (57 %) (34 - 78 %)
	0,001		0,0175	
Nombre (%) de patients présentant une réponse plaquettaire durable grâce à une dose stable ^e (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>	21 (51 %) (35 - 67 %)	0 (0 %) (0 - 16 %)	13 (31 %) (18 - 47 %)	0 (0 %) (0 - 16 %)
	0,0001		0,0046	

^a Une réponse plaquettaire durable équivaut à un nombre hebdomadaire de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ lors d'au moins 6 mesures pendant les semaines 18 à 25 des essais et ce, en l'absence de traitement de secours durant cette période ainsi qu'à tout moment durant la période de traitement.

^b Une réponse plaquettaire transitoire équivaut à l'atteinte du nombre hebdomadaire de plaquettes lors d'au moins 4 mesures entre les semaines 2 à 25 des essais, mais sans réponse plaquettaire durable.

^c Le nombre de semaines de la réponse plaquettaire équivaut au nombre de semaines durant lesquelles le nombre de plaquettes a été $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant la période des semaines 2 à 25 des essais. Les patients peuvent ne pas avoir présenté de réponse hebdomadaire dans les 8 semaines suivant l'administration de n'importe quel traitement de secours.

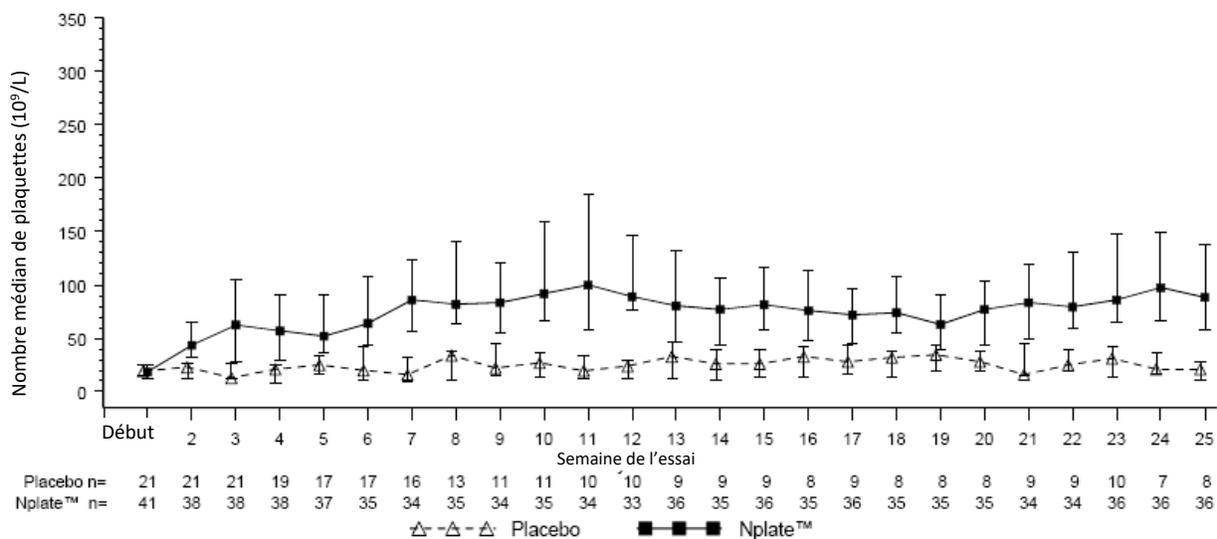
^d Un traitement de secours est défini comme tout traitement administré en vue d'élever le nombre de plaquettes. Les patients ayant eu besoin d'un traitement de secours n'ont pas été pris en considération pour la réponse plaquettaire durable. Les traitements de secours autorisés dans le cadre des essais étaient l'immunoglobuline i.v., les transfusions de plaquettes, l'immunoglobuline anti-D et les corticostéroïdes. Le fait que les médecins connaissent la réponse plaquettaire peut avoir eu une incidence sur les écarts observés dans le cadre des essais cliniques en ce qui concerne la réduction de l'administration des traitements de secours.

^e Une dose stable est une dose inchangée à ± 1 mcg/kg durant les 8 dernières semaines de traitement.

Dans le cadre des 2 essais de phase III contrôlés par placebo (essais S1 et S2), de 50 à 70 % des patients ont maintenu un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ dès la semaine 6 du traitement de 24 semaines. Dans le groupe placebo, de 0 à 7 % des patients ont pu obtenir une réponse plaquettaire durant les 6 mois de traitement. La Figure 3 illustre le nombre hebdomadaire

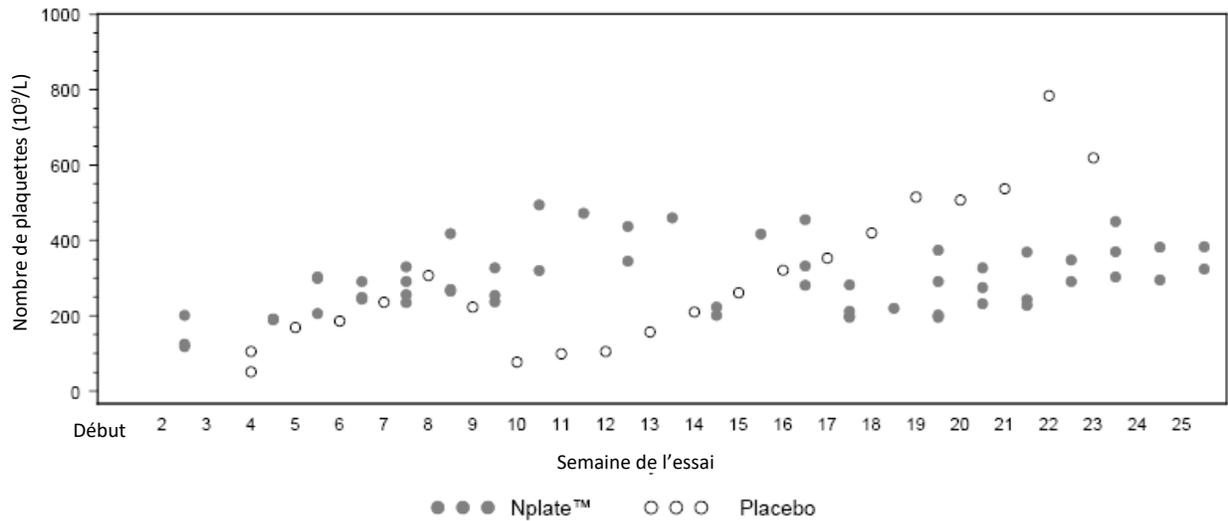
médian (1^{er} et 3^e quartiles) de plaquettes chez les sujets traités par NPLATE n'ayant pas subi de splénectomie, tandis que la Figure 4 et la Figure 5 illustrent le nombre hebdomadaire de plaquettes, sous forme de boîtes à moustache, de ces mêmes sujets. La Figure 6 illustre le nombre hebdomadaire médian (1^{er} et 3^e quartiles) de plaquettes chez les sujets splénectomisés traités par NPLATE, tandis que la Figure 7 et la Figure 8 illustrent le nombre hebdomadaire de plaquettes, sous forme de boîtes à moustache, de ces mêmes sujets.

Figure 3. Nombre hebdomadaire médian de plaquettes (1^{er} et 3^e quartiles) chez les sujets n'ayant pas subi de splénectomie



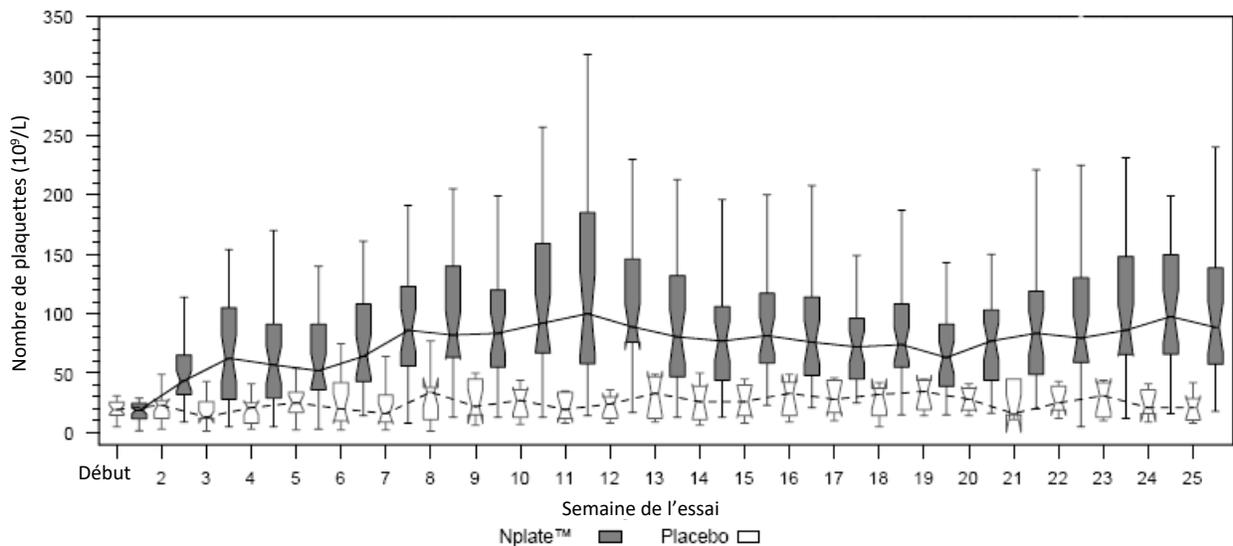
Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours. Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Figure 4. Boîte à moustaches représentant le nombre hebdomadaire de plaquettes chez les sujets n'ayant pas subi de splénectomie (valeurs aberrantes)



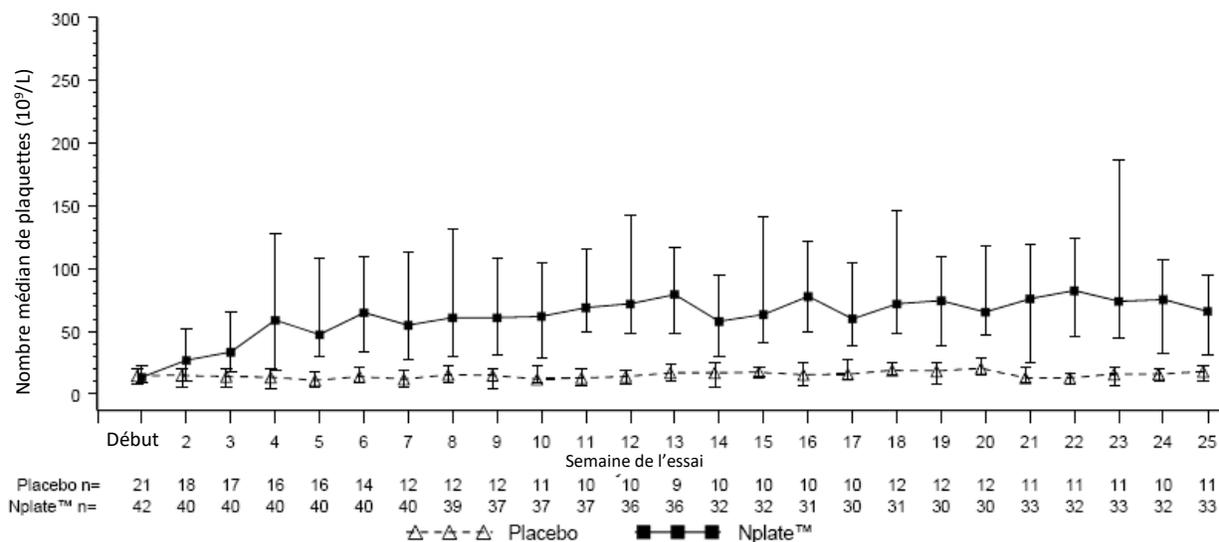
Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours. Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Figure 5. Boîte à moustaches représentant le nombre hebdomadaire de plaquettes chez les sujets n'ayant pas subi de splénectomie



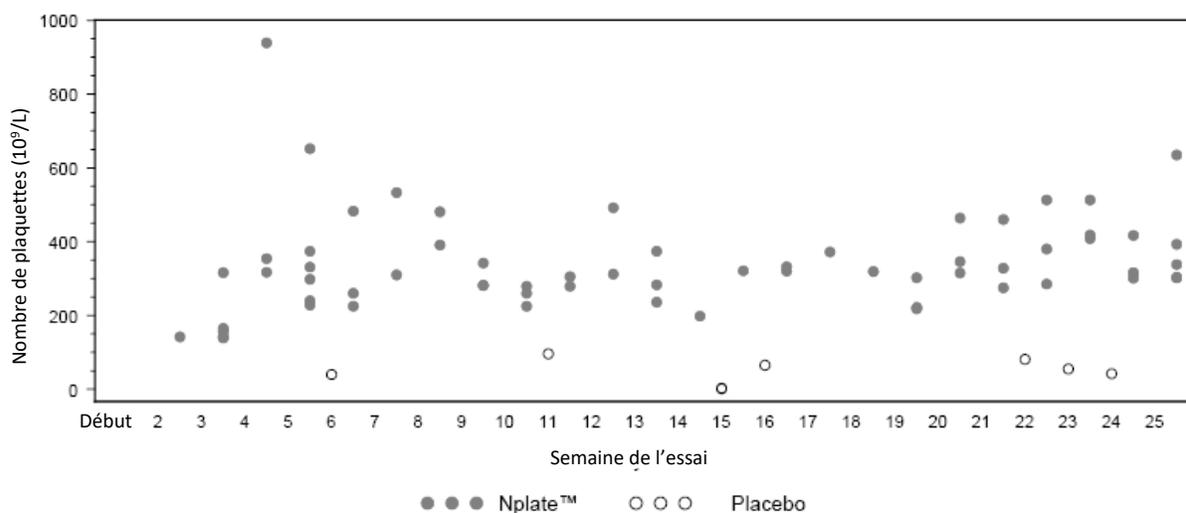
Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours. Les moustaches représentent les valeurs inférieures et supérieures adjacentes; l'espace compris entre le bas et le haut de la boîte représente la plage interquartile. Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Figure 6. Nombre hebdomadaire médian de plaquettes (1^{er} et 3^e quartiles) chez les sujets ayant subi une splénectomie



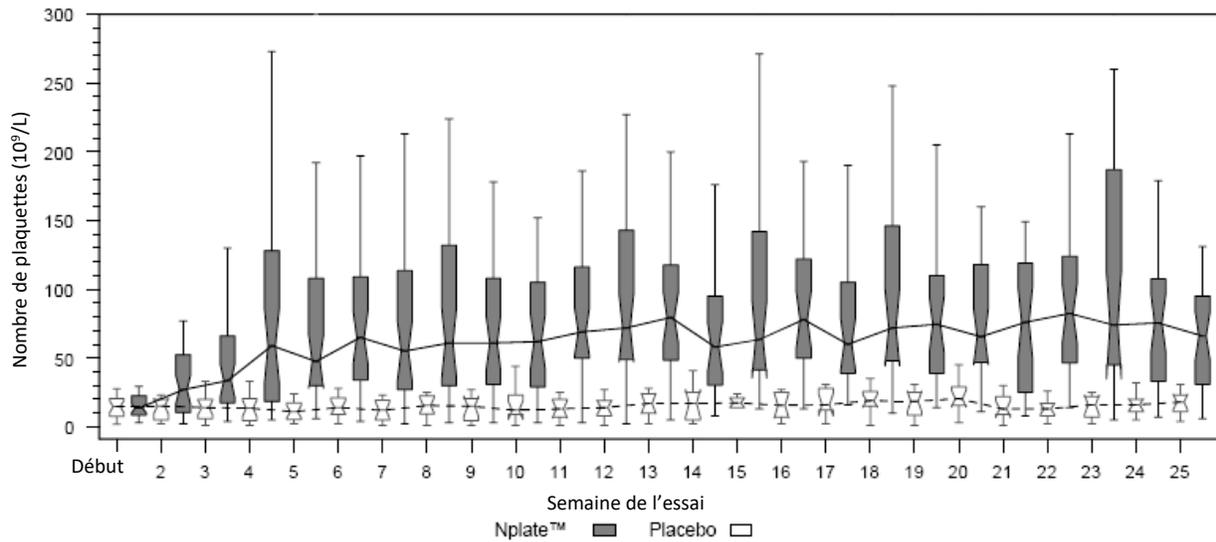
Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours.
 Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Figure 7. Boîte à moustaches représentant le nombre hebdomadaire de plaquettes chez les sujets ayant subi une splénectomie (valeurs aberrantes)



Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours.
 Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Figure 8. Boîte à moustaches représentant le nombre hebdomadaire de plaquettes chez les sujets ayant subi une splénectomie



Tient compte de tous les patients répartis aléatoirement entre les groupes de traitement et exclut les nombres de plaquettes mesurés dans les 8 semaines suivant l'administration d'un traitement de secours.

Les moustaches représentent les valeurs inférieures et supérieures adjacentes; l'espace compris entre le bas et le haut de la boîte représente la plage interquartile.

Le nombre de plaquettes au début de l'essai correspond à la moyenne des nombres de plaquettes 8 jours et 2 jours avant l'administration du médicament et au jour 1 avant l'administration de la dose.

Le nombre de plaquettes de chaque sujet varie davantage au fil du temps que ne le montre le tracé des médianes (1^{er} et 3^e quartiles), particulièrement chez les patients dont le nombre de plaquettes ne peut être stabilisé.

NPLATE a été administré seul ou en association avec d'autres traitements anti-TPI comme les corticostéroïdes, l'azathioprine ou le danazol.

Les patients ayant subi une splénectomie avaient reçu un plus grand nombre de traitements antérieurs, étaient plus nombreux à recevoir un traitement anti-TPI concomitant au début des essais et ont eu tendance à avoir besoin d'une dose plus élevée de NPLATE pour obtenir une réponse. Ils ont aussi semblé présenter une plus grande variabilité de réponse à NPLATE que les patients n'ayant pas subi de splénectomie.

Essai ouvert comportant un seul groupe (essai S3)

L'essai S3 (20080435) était un essai ouvert comportant un seul groupe de patients adultes qui étaient atteints de TPI depuis 0 à 6 mois au moment de leur admission à l'essai, et qui avaient obtenu une réponse insuffisante (nombre de plaquettes $\leq 30 \times 10^9/L$) au traitement de première intention. Chez les 75 patients admis à l'essai, l'âge médian était de 39 ans (plage de 19 à 85 ans), et 59 % étaient des femmes.

La médiane du temps écoulé entre le diagnostic de TPI et l'admission à l'essai était de 2,2 mois (plage de 0,1 à 6,6 mois). Les patients étaient atteints de TPI depuis < 3 mois dans 60 % des cas, et depuis ≥ 3 mois dans 40 % des cas. La numération plaquettaire médiane au moment de la sélection était de $20 \times 10^9/L$. Les traitements anti-TPI antérieurs comprenaient les corticostéroïdes, les immunoglobulines et l'immunoglobuline anti-D. Les patients qui recevaient déjà un traitement anti-TPI étaient autorisés à poursuivre ce traitement pendant toute la durée de l'essai. Les traitements de secours (c.-à-d. corticostéroïdes, immunoglobuline par voie i.v., transfusions de plaquettes, immunoglobuline anti-D, dapsons, danazol et azathioprine) étaient autorisés.

Le Tableau 12 fournit un aperçu des données démographiques des patients et de la méthodologie utilisée dans l'essai S3.

Résultats de l'essai

Les patients ont reçu des injections s.c. hebdomadaires de NPLATE pendant 12 mois (période de traitement). Les doses étaient ajustées individuellement de façon à maintenir le nombre de plaquettes entre 50 et $200 \times 10^9/L$. Au cours de l'essai, la dose hebdomadaire médiane de NPLATE a été de 3 mcg/kg (25^e et 75^e centiles : 2 et 4 mcg/kg).

Parmi les 75 patients admis à l'essai S3, 70 (93 %) ont obtenu une réponse plaquettaire, soit un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$, au cours de la période de traitement de 12 mois. Le nombre moyen de mois pendant lesquels les patients obtenaient une réponse plaquettaire, au cours de la période de traitement de 12 mois, a été de 9,2 mois (IC à 95 % : 8,3-10,1 mois), et le nombre médian, de 11 mois (IC à 95 % : 10-11 mois). L'estimation, selon la méthode de Kaplan-Meier, du temps médian écoulé avant la réponse plaquettaire initiale était de 2,1 semaines (IC à 95 % : 1,1-3,0 semaines). Une rémission soutenue sans traitement, définie par le maintien d'un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement par NPLATE et en l'absence de tout médicament anti-TPI (médicament concomitant ou traitement de secours), a été observée chez 24 patients (32 %); la médiane du temps écoulé avant l'obtention d'un nombre de plaquettes se maintenant à $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 6 mois a été de 27 semaines (plage de 6 à 57 semaines). Une analyse par sous-groupes a montré que les 24 patients ayant obtenu une rémission avaient eu une réponse moyenne plus longue du taux de plaquettes (moyenne de 11,4 mois) que les patients qui n'avaient pas obtenu de rémission (moyenne de 8,2 mois).

Essai ouvert (essai S4)

L'essai S4 (20060131) était un essai ouvert à répartition aléatoire de 52 semaines mené auprès de sujets qui recevaient NPLATE ou le traitement médical de référence. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic de TPI était de 2 ans (plage de 0,01 à 44,2 ans) au moment de l'admission des patients à l'essai. Le traitement médical de référence, entre autres l'attente sous surveillance, était choisi et prescrit par le chercheur en fonction des normes de pratique de l'établissement ou des lignes directrices thérapeutiques. L'essai portait sur des patients non splénectomisés atteints de TPI et dont la numération plaquettaire était $< 50 \times 10^9/L$. NPLATE a été administré par injection s.-c. 1 fois par semaine, d'abord à une dose de 3 mcg/kg; la dose a ensuite été ajustée entre 1 et 10 mcg/kg durant l'étude de manière à maintenir la numération plaquettaire entre 50 et $200 \times 10^9/L$.

Résultats de l'essai

Des patients non splénectomisés (≥ 18 ans) ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 et ont reçu NPLATE ou un traitement médical de référence pour la TPI si leur numération plaquettaire était $< 50 \times 10^9/L$ ou chutait à $< 50 \times 10^9/L$ durant ou après une réduction progressive ou un arrêt, l'un ou l'autre indiqué sur le plan clinique, du traitement courant pour la TPI. NPLATE a été administré par injection s.-c. 1 fois par semaine, à une dose initiale de 3 mcg/kg; la dose a ensuite été ajustée, au besoin, jusqu'à un maximum de 10 mcg/kg durant l'étude de manière à maintenir la numération plaquettaire entre 50 et $200 \times 10^9/L$.

Sur les 157 sujets affectés au hasard au traitement par NPLATE, la durée médiane de l'exposition a été de 52,0 semaines (plage de 2 à 53). La dose hebdomadaire médiane de NPLATE a été de 3 mcg/kg (25^e et 75^e centiles : 3 et 5).

**Tableau 14. Données démographiques
(ensemble des données analysées)**

	TDR (N = 77)	NPLATE (N = 157)	Total (N = 234)
Groupe d'âge en années, n (%)			
18 - 29	9 (11,7)	20 (12,7)	29 (12,4)
30 - 39	8 (10,4)	18 (11,5)	26 (11,1)
40 - 49	14 (18,2)	21 (13,4)	35 (15,0)
50 - 59	10 (13,0)	28 (17,8)	38 (16,2)
60 - 69	15 (19,5)	30 (19,1)	45 (19,2)
70 - 79	14 (18,2)	30 (19,1)	44 (18,8)
≥ 80	7 (9,1)	10 (6,4)	17 (7,3)
≥ 65	29 (37,7)	54 (34,4)	83 (35,5)
≥ 75	13 (16,9)	29 (18,5)	42 (17,9)
Âge (années)			
n	77	157	234
Moyenne	54,7	54,8	54,7
Écart type	19,3	18,8	18,9
Médiane	57,0	58,0	57,0
1 ^{er} et 3 ^e quartiles	42,0, 70,0	42,0, 70,0	42,0, 70,0
Min. - max.	18 - 86	18 - 90	18 - 90
Sexe, n (%)			
Femmes	46 (59,7)	85 (54,1)	131 (56,0)
Hommes	31 (40,3)	72 (45,9)	103 (44,0)
Race, n (%)			
Blancs	69 (89,6)	137 (87,3)	206 (88,0)
Noirs ou afro-américains	0 (0,0)	6 (3,8)	6 (2,6)
Hispaniques ou latino-américains	5 (6,5)	9 (5,7)	14 (6,0)
Asiatiques (p. ex. Chinois, Bangladais, Indiens, Pakistanais)	1 (1,3)	5 (3,2)	6 (2,6)
Japonais	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amérindiens ou autochtones d'Alaska	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Autochtones d'Hawaï ou autres insulaires du Pacifique	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autochtones	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Autre	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,4)
Poids (kg)			
n	74	155	229
Moyenne	81,7	81,5	81,6
Écart type	22,9	19,4	20,6
Médiane	77,0	77,5	77,0
1 ^{er} et 3 ^e quartiles	67,3, 90,5	68,2, 94,0	68,2, 92,0
Min. - max.	45 - 183	49 - 143	45 - 183

TDR = traitement de référence

L'analyse a porté sur les données de tous les sujets répartis aléatoirement entre les groupes de traitement.

Les pourcentages sont basés sur N.

**Tableau 15. Antécédents de traitement de la TPI
(ensemble des données analysées)**

	TDR (N = 77)	NPLATE (N = 157)	Total (N = 234)
Années écoulées depuis le diagnostic de TPI^a			
n	77	157	234
Moyenne	4,566	4,304	4,390
Écart type	5,669	6,135	5,974
Médiane	2,260	2,080	2,090
1 ^{er} et 3 ^e quartiles	0,400, 6,540	0,460, 5,340	0,450, 5,890
Min. - max.	0,01 - 33,22	0,02 - 44,22	0,01 - 44,22
Nombre de traitements antérieurs de la TPI^b, n (%)			
1	17 (22,1)	47 (29,9)	64 (27,4)
2	28 (36,4)	53 (33,8)	81 (34,6)
3	16 (20,8)	35 (22,3)	51 (21,8)
≥ 4	16 (20,8)	22 (14,0)	38 (16,2)

TDR = traitement de référence

L'analyse a porté sur les données de tous les sujets répartis aléatoirement entre les groupes de traitement.

Les pourcentages sont basés sur N.

^a Les années sont calculées comme suit : (date de la répartition aléatoire - date du diagnostic de TPI)/365,25. Les dates de diagnostic de TPI partielles sont fixées au 15 du mois s'il ne manque que le jour et au 1^{er} juillet s'il manque le mois et le jour.

^b Les traitements de la TPI comprennent, entre autres : corticostéroïde, anticorps anti-D, gammaglobuline i.v., vincristine-vinblastine, danazol, cyclophosphamide, azathioprine et rituximab.

**Tableau 16. Antécédents médicaux et chirurgicaux
(ensemble des données analysées)**

	TDR (N = 77) n (%)	NPLATE (N = 157) n (%)	Total (N = 234) n (%)
Sujets ayant des antécédents relatifs à l'une des catégories suivantes :			
Organe des sens	11 (14,3)	28 (17,8)	39 (16,7)
Appareil cardiovasculaire	46 (59,7)	81 (51,6)	127 (54,3)
Peau	18 (23,4)	34 (21,7)	52 (22,2)
Système endocrinien et métabolisme	34 (44,2)	61 (38,9)	95 (40,6)
Appareil digestif	42 (54,5)	79 (50,3)	121 (51,7)
Appareil génito-urinaire et reproducteur	31 (40,3)	63 (40,1)	94 (40,2)
Système sanguin et lymphatique	28 (36,4)	39 (24,8)	67 (28,6)
Foie et vésicule biliaire	21 (27,3)	32 (20,4)	53 (22,6)
Système immunitaire	12 (15,6)	21 (13,4)	33 (14,1)
Appareil musculosquelettique	41 (53,2)	82 (52,2)	123 (52,6)
Système nerveux et santé mentale	30 (39,0)	49 (31,2)	79 (33,8)
Rein	10 (13,0)	21 (13,4)	31 (13,2)
Appareil respiratoire	26 (33,8)	51 (32,5)	77 (32,9)
Autre	38 (49,4)	62 (39,5)	100 (42,7)

TDR = traitement de référence

L'analyse a porté sur les données de tous les sujets répartis aléatoirement entre les groupes de traitement.

Les pourcentages sont basés sur N.

Les sujets peuvent avoir des antécédents dans plusieurs catégories; toutefois, dans chaque catégorie, ils ne sont comptés qu'une fois.

Les intervalles médians jusqu'à la splénectomie et l'échec thérapeutique n'ont pas été atteints. Selon les analyses de l'efficacité réalisées a posteriori, les estimations du taux de splénectomie ou de décès à la fin du traitement d'après la méthode de Kaplan-Meier sont de 42,1 % dans le groupe qui a reçu un traitement de référence et de 2,1 % dans le groupe NPLATE. Les estimations, selon la méthode de Kaplan-Meier, du taux d'échec thérapeutique ou de décès à la fin du traitement sont de 28,5 % dans le groupe qui a reçu un traitement de référence et de 4,8 % dans le groupe NPLATE. Toutefois, les données révèlent qu'une proportion des patients ayant reçu le traitement de référence (19 patients; 24,7 %) n'ont fait l'objet d'aucune intervention thérapeutique durant toute l'étude, et que des déséquilibres quant aux caractéristiques des patients et à l'utilisation des médicaments de secours ont été observés entre les 2 groupes. Pour ces motifs et en raison du caractère ouvert de cet essai et de l'ajout d'analyses de l'efficacité a posteriori, les données devraient être interprétées avec prudence.

Saignements chez les sujets présentant un nombre de plaquettes variable (nombre de plaquettes instable)

Dans le cadre des essais pivots, 9 sujets (7 %) ont présenté une augmentation ou une diminution extrême du nombre de leurs plaquettes dans un court laps de temps; ces sujets ont souvent eu besoin de multiples traitements de secours et de nombreux ajustements de leur dose de NPLATE. Afin de quantifier et de caractériser ces sujets, la définition de « sujet dont le nombre de plaquettes est variable » a été élaborée rétrospectivement. Elle désignait tout sujet ayant présenté, durant le traitement de 25 semaines, au moins 5 variations (à la baisse ou à la hausse) de son nombre de plaquettes de l'ordre de plus de $100 \times 10^9/L$ au cours d'une même

semaine, tout en franchissant la valeur de $50 \times 10^9/L$ (voir la section 8, **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Saignements chez les sujets présentant un nombre de plaquettes variable [nombre de plaquettes instable]**).

Arrêt des traitements anti-TPI administrés en concomitance

Dans le cadre des 2 essais à double insu de phase III contrôlés par placebo (essais S1 et S2), les patients recevant déjà des traitements anti-TPI selon une posologie constante ont été autorisés à continuer à recevoir ces traitements (c.-à-d. corticostéroïde, danazol ou azathioprine) tout au long de l'essai. Au total, 21 patients n'ayant pas subi de splénectomie et 18 patients ayant subi cette intervention ont reçu des traitements anti-TPI concomitants (essentiellement des corticostéroïdes) au début de l'essai. De ces patients, 67 % de ceux ayant subi une splénectomie qui recevaient NPLATE ont pu arrêter le traitement anti-TPI administré concurremment avant la fin de la période de traitement et 36 % de ceux n'ayant pas subi cette intervention qui recevaient NPLATE ont pu faire de même. Le Tableau 17 présente le nombre de patients participant aux essais de phase III S1 (20030212) et S2 (20030105) qui, à la semaine 25 (fin du traitement), avaient pu arrêter le traitement anti-TPI qu'ils recevaient au début de l'essai.

Tableau 17. Traitements anti-TPI utilisés en concomitance

	Essai S1 Patients n'ayant pas subi de splénectomie		Essai S2 Patients ayant subi une splénectomie	
	NPLATE (n = 41)	Placebo (n = 21)	NPLATE (n = 42)	Placebo (n = 21)
Nombre de patients qui recevaient un traitement concomitant en début d'essai	11	10	12	6
Nombre (%) de patients qui avaient cessé leur traitement concomitant à la semaine 25^{a, b, c}	4 (36 %)	3 (30 %)	8 (67 %)	0 (0 %)

^a Le pourcentage a été calculé selon le nombre de patients recevant un traitement anti-TPI concomitant en début d'essai.

^b Dans le cas d'un retrait prématuré de l'essai, le dernier résultat obtenu pour le traitement anti-TPI concomitant pris en début d'essai a été retenu.

^c Dans le cas de l'administration concomitante, en début d'essai, de multiples traitements anti-TPI, tous les traitements devaient avoir été abandonnés.

Le fait que les médecins connaissaient la réponse plaquettaire peut avoir eu une incidence sur les écarts observés dans le cadre des essais cliniques en ce qui concerne la réduction de la dose des médicaments concomitants.

Recours aux traitements de secours

Le recours aux traitements de secours (c.-à-d. corticostéroïde, immunoglobuline par voie i.v., transfusion de plaquettes et immunoglobuline anti-D) à la discrétion du médecin traitant était permis en présence de saignements et de purpura exsudatif ou si le patient présentait un risque imminent d'hémorragie. La fréquence totale du recours aux traitements de secours a été considérablement plus élevée dans le groupe de patients recevant le placebo que dans le groupe de ceux traités par NPLATE, qu'ils aient subi une splénectomie préalable ou non (voir le Tableau 18 et le Tableau 19).

Tableau 18. Fréquence du recours aux traitements de secours (sujets n'ayant pas subi de splénectomie)

	NPLATE (N = 41) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)
Sujets ayant reçu un traitement de secours	8 (19,5)	13 (61,9)
IMMUNOGLOBULINE ANTI-D	0 (0,0)	1 (4,8)
CYCLOSPORINE ^a	1 (2,4)	0 (0,0)
DEXAMÉTHASONE	3 (7,3)	1 (4,8)
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ANTI-RH	2 (4,9)	3 (14,3)
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE	1 (2,4)	4 (19,0)
IMMUNOGLOBULINES	3 (7,3)	3 (14,3)
MÉTHYLPREDNISOLONE	1 (2,4)	0 (0,0)
SUCCINATE SODIQUE DE MÉTHYLPREDNISOLONE	1 (2,4)	1 (4,8)
PLAQUETTES, SANG HUMAIN	1 (2,4)	2 (9,5)
PREDNISONE	3 (7,3)	4 (19,0)
RITUXIMAB ^a	0 (0,0)	1 (4,8)

^a Entorse au protocole – Le protocole des essais interdisait l'administration de cyclosporine et de rituximab à titre de traitement de secours.

L'analyse a porté sur les données de tous les sujets répartis aléatoirement entre les groupes de traitement.

Les pourcentages ont été obtenus à partir de toutes les données analysées.

Les traitements de secours étaient définis comme tout traitement administré dans le but d'obtenir une augmentation du nombre de plaquettes.

Tous les traitements de secours administrés durant les 24 semaines de traitement des essais ont été inclus.

Tableau 19. Fréquence du recours aux traitements de secours (sujets ayant subi une splénectomie)

	NPLATE (N = 42) n (%)	Placebo (N = 21) n (%)
Sujets ayant reçu un traitement de secours	11 (26,2)	12 (57,1)
AZATHIOPRINE	0 (0,0)	1 (4,8)
TRANSFUSION DE SANG (PRODUITS DÉRIVÉS)	1 (2,4)	0 (0,0)
DEXAMÉTHASONE	1 (2,4)	2 (9,5)
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE	2 (4,8)	2 (9,5)
IMMUNOGLOBULINES	5 (11,9)	9 (42,9)
SUCCINATE SODIQUE DE MÉTHYLPREDNISOLONE	1 (2,4)	1 (4,8)
PLAQUETTES, SANG HUMAIN	4 (9,5)	4 (19,0)
SULFOBENZOATE SODIQUE DE PREDNISOLONE	1 (2,4)	0 (0,0)
PREDNISONE	4 (9,5)	5 (23,8)

L'analyse et les pourcentages sont basés sur les données de tous les sujets répartis aléatoirement entre les groupes de traitement.

Les traitements de secours étaient définis comme tout traitement administré dans le but d'obtenir une augmentation du nombre de plaquettes.

Tous les traitements de secours administrés durant les 24 semaines de traitement des essais ont été inclus.

Le fait que les médecins connaissaient la réponse plaquettaire peut avoir eu une incidence sur les écarts observés dans le cadre des essais cliniques en ce qui concerne la réduction de la dose des médicaments concomitants et l'administration des traitements de secours.

Essai de prolongation de longue durée sur la TPI (essai S5)

L'essai S5 (20030213) était une étude de prolongation de longue durée ouverte dont l'objectif secondaire était d'évaluer la durabilité de l'augmentation du nombre de plaquettes chez des sujets qui avaient mené à terme un essai antérieur sur le traitement de la TPI par NPLATE (y compris les essais S1 et S2). À raison de 1 fois par semaine, ces patients ont reçu par voie s.-c. une dose de départ correspondant à la dose de NPLATE qu'ils recevaient à la fin du traitement de l'essai précédent (sujets qui avaient reçu NPLATE) ou une dose de départ de 1 mcg/kg (sujets qui avaient reçu un placebo). Les sujets admis à l'essai de prolongation qui avaient cessé de prendre le médicament à l'étude depuis plus de 24 semaines ont commencé à une dose de départ de 1 mcg/kg.

Les sujets qui ont participé à l'essai de prolongation de longue durée ont continué de recevoir le traitement 1 fois par semaine; des ajustements posologiques en fonction de la numération plaquettaire ont été effectués au besoin. La capacité d'autoadministration de NPLATE des sujets qui ont présenté une réponse et qui recevaient une dose stable depuis au moins 3 semaines a été évaluée par les médecins. Les sujets capables de s'autoadministrer NPLATE sous supervision clinique ont obtenu la permission de s'administrer eux-mêmes le médicament, à la discrétion du médecin. Le suivi mensuel de ces patients a été maintenu.

En tout, 292 sujets adultes ayant préalablement mené à terme un essai sur NPLATE ont été sélectionnés pour participer à l'essai de prolongation S5 (20030213), et 291 sujets ont reçu au moins 1 dose de NPLATE. Dans la troisième semaine après l'administration de NPLATE, la majorité des sujets (73 %) avaient obtenu une réponse plaquettaire (numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ sans médicament de secours au cours des 8 dernières semaines). Les réponses

se sont généralement maintenues pendant le reste de l'étude, la durée médiane du traitement par NPLATE étant de 78 semaines (plage de 1 à 277 semaines).

En tout, 156 des 282 sujets adultes (55,3 %) ont été capables de maintenir leur dose à plus ou moins 2 mcg/kg de la dose la plus fréquente après la période initiale d'ajustement posologique (12 semaines). La fréquence globale d'utilisation d'un médicament de secours par les sujets adultes a été de 33,3 %. Environ 13 % (37/291) des sujets adultes recevaient un traitement concomitant pour la TPI lorsqu'ils ont commencé à participer à cette étude. De ces derniers, 20 (54,1 %) avaient cessé leur traitement concomitant à la fin de l'étude. Chez les 38 sujets (13 %) qui ont subi une biopsie de moelle osseuse, aucune présence de collagène de type I n'a été constatée; toutefois, le nombre de sujets ayant subi une biopsie de moelle osseuse est faible et la coloration trichrome du collagène de type I n'a pas été effectuée de manière systématique sur les échantillons.

Compte tenu du fait que cet essai comportant un seul groupe a été mené en mode ouvert et que la population incluse dans l'essai était hétérogène en ce qui a trait aux critères d'admission, aux caractéristiques de la maladie présentées au début de l'essai, aux antécédents de traitement, à la prise de médicaments concomitants, à la dose de NPLATE reçue et à la durée du traitement, il faut faire preuve de prudence en interprétant les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de NPLATE.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, l'organisme des patients peut produire des anticorps contre NPLATE. L'immunogénicité de NPLATE a été évaluée chez les patients à l'aide du test immunologique par biocapteur basé sur la méthode Biacore. Ce test permet de détecter des anticorps ayant une affinité de liaison élevée ou faible à NPLATE et démontrant une réaction croisée avec la TPO. Les échantillons des patients qui présentaient des anticorps de liaison ont été évalués de manière plus approfondie à l'aide d'un test biologique à base de cellules pour déterminer la puissance de neutralisation.

Parmi les 1046 sujets adultes atteints de TPI qui ont reçu NPLATE dans les essais cliniques, 35 sujets (3,3 %) présentaient des anticorps de liaison à NPLATE préexistants et 31 sujets (3,0 %) présentaient des anticorps de liaison à la TPO préexistants. Des anticorps liants NPLATE ou la TPO sont apparus aux fréquences de 5,7 % (60/1046) et de 3,2 % (33/1046), respectivement. Des anticorps neutralisants dirigés contre NPLATE et la TPO sont apparus aux fréquences de 0,4 % (4/1046) et de 0 %, respectivement. Sur les 4 sujets qui ont présenté des anticorps neutralisants contre NPLATE, 2 n'ont présenté aucun anticorps neutralisant lors de la dernière évaluation (résultat positif transitoire) et 2 présentaient toujours des anticorps neutralisants lors de la dernière évaluation (anticorps persistants). La fréquence des anticorps neutralisants préexistants dirigés contre NPLATE et contre la TPO était de 0 %. L'apparition d'anticorps neutralisants dirigés contre NPLATE était peu fréquente, par conséquent, les répercussions de ces anticorps sur l'efficacité ou l'innocuité cliniques de NPLATE n'a pas été établie.

Les résultats des tests d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé pour la détection et peuvent être influencés par différents facteurs, y compris la manipulation des échantillons, l'administration concomitante de médicaments et la présence de maladies sous-jacentes. C'est pourquoi la comparaison de la fréquence de formation d'anticorps contre NPLATE à celle d'anticorps contre d'autres produits peut mener à des conclusions erronées.

Si la formation d'anticorps neutralisants est soupçonnée, il est possible de communiquer avec le service d'information médicale d'Amgen Canada au 1-866-502-6436 pour obtenir des renseignements sur les tests de détection des anticorps.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de NPLATE.

Toxicologie générale : Dans le cadre d'une étude sur la toxicité de doses répétées d'une durée de 4 semaines chez les rats, NPLATE a entraîné une hyperostose et une myélofibrose à des doses similaires aux doses cliniques ainsi qu'à des doses supérieures à ces dernières. Ces états pathologiques avaient disparu après une période de récupération post-thérapeutique de 4 semaines (voir le Tableau 20). Aucune étude de longue durée sur le traitement par NPLATE n'a été réalisée chez les rats; par conséquent, il n'a pas été établi si la myélofibrose est réversible après un traitement prolongé chez cette espèce.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : NPLATE n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats ayant reçu des doses de 6 à 10 fois supérieures à la dose la plus élevée que l'on prévoit administrer à l'humain.

Dans le cadre d'études de toxicité développementale réalisées chez le rat et le lapin, aucun signe d'effet néfaste pour le fœtus n'a été observé lors de l'exposition à des doses de NPLATE 11 fois (rats) et 82 fois (lapins) plus élevées que la dose maximale de 10 mcg/kg indiquée chez l'humain (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez les souris exposées à des doses 5 fois plus élevées que la dose maximale indiquée chez l'humain, il y a eu une diminution du poids corporel des mères ainsi que des signes de perte accrue du fœtus après l'implantation (voir le Tableau 20).

Une étude développementale réalisée chez les rats, qui englobait les phases pré- et post-natale, a montré une légère augmentation du taux de mortalité des ratons durant la phase périnatale lors de l'exposition à des doses 11 fois plus élevées que la dose maximale indiquée chez l'humain.

NPLATE traverse la barrière placentaire des rates aux doses pertinentes sur le plan clinique ou aux doses plus élevées.

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
Étude sur une dose unique			
Étude ponctuelle après l'administration d'une dose unique à des rats Sprague-Dawley	Rats Sprague-Dawley n = 20 (5 animaux par groupe) : 0, 100, 300 et 1 000 mcg/kg par voie s.-c.	Dose unique (jour 1); nécropsie le jour 16	NPLATE a été généralement bien toléré, mais a semblé entraîner une légère réduction du gain pondéral à toutes les doses chez les rates. Un rat du groupe à 100 mcg/kg a été retrouvé sans vie au jour 9 peu de temps après le moment du prélèvement sanguin. L'examen à l'œil nu durant la nécropsie n'a révélé aucune anomalie pouvant être associée à NPLATE. Plusieurs changements cliniques pathologiques ont été observés dans les tissus des rats à toutes les doses administrées; des changements microscopiques ont été décelés dans les groupes à 300 mcg/kg et à 1 000 mcg/kg, mais ils correspondaient à ceux qui étaient attendus en regard de l'activité pharmacologique de NPLATE et n'ont pas été jugés indésirables.
Études sur des doses répétées			
Étude de toxicité et de toxicocinétique suivant l'administration de NPLATE à des rats par voie s.-c. ou i.v. durant 4 semaines suivies d'une période de récupération de 4 semaines.	Rats CD n = 130 (65 rats de chaque sexe et 10 ou 15 de chaque sexe par groupe, tel qu'il est indiqué dans la colonne Méthodologie) : 0, 10, 30 et 100 mcg/kg par voie s.-c.; 100 mcg/kg par voie i.v.; 3 f.p.s. durant 4 sem. 1 groupe additionnel de 12 animaux de chaque sexe pour les évaluations toxicocinétiques 1 groupe additionnel de 20 animaux de chaque sexe pour l'étude de l'agrégation plaquettaire	10 rats de chaque sexe par groupe : nécropsie après 1 mois de traitement 5 rats de chaque sexe par groupe (groupes à 0 et à 100 mcg/kg seulement) : nécropsie après 1 mois de traitement suivi de 1 mois de récupération	Il y a eu des décès dans tous les groupes, mais ceux-ci ont été plus fréquents dans le groupe à 100 mcg/kg. Les résultats pharmacodynamiques ont été semblables pour les doses élevées administrées par les voies s.-c. et i.v. Au total, 6 animaux des groupes satellites qui ont eu besoin de plus de soins et qui ont présenté plus de saignements secondaires ont été retrouvés sans vie. Les décès sont survenus environ 2 semaines après le début de l'étude, au moment où le nombre maximal de plaquettes devait être atteint. Le nombre de plaquettes des animaux des groupes à 100 mcg/kg (administration s.-c. et i.v.) retrouvés sans vie était de 3 à 4 fois la normale. Dans les groupes ayant reçu une dose élevée, 4 rats ont présenté des signes de réponse pharmacologique exagérée s'étant manifestée par une hématoïèse extramédullaire, une hyperplasie à mégacaryocytes et une mégacaryocytose touchant les poumons, le foie ou la rate, ou les trois. Une hyperostose du fémur et du sternum et une myélofibrose ont été observées à la nécropsie pratiquée à la fin du traitement. Le fémur, le sternum et la moelle osseuse des animaux ayant bénéficié d'une période de récupération ne présentaient aucun signe d'anomalie. Au jour 10, le nombre de plaquettes des rats qui avaient reçu NPLATE avait été multiplié par un facteur de 2 à 4. Toutes les altérations associées à NPLATE avaient disparu

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
			ou n'étaient plus décelables chez les rats qui avaient bénéficié d'une période de récupération. NPLATE n'a eu aucun effet sur l'agrégation plaquettaire.
Étude sur la toxicité de NPLATE administré à des singes Rhésus par voie s.-c. ou i.v. durant 4 semaines suivies d'une période de récupération de 4 semaines.	Singes Rhésus n = 38 (19 singes de chaque sexe et 3 ou 5 de chaque sexe par groupe, tel qu'il est indiqué sous Méthodologie) : 0 mcg/kg (s.-c. et i.v.); 500 et 1 000 mcg/kg (s.-c.); 5 000 mcg/kg (s.-c. et i.v.); 3 f.p.s. durant 4 sem.	3 singes de chaque sexe par groupe : nécropsie après 1 mois de traitement 2 singes de chaque sexe par groupe (0 mcg/kg et 5 000 mcg/kg par voie s.-c. seulement) : nécropsie après 1 mois de traitement suivi de 1 mois de récupération	Aucun singe n'est décédé durant l'étude. Aucun changement n'a été observé dans le poids corporel, la vision, les tracés de l'ECG et les résultats d'analyse d'urine. Les changements observés dans le sang avec NPLATE ont été semblables à ceux observés dans le cadre d'études antérieures sur des composés du même type administrés à des singes Rhésus et reflétaient l'activité de NPLATE. Tous les singes qui ont reçu NPLATE ont présenté une augmentation du nombre de leurs plaquettes en fonction de la dose reçue. Des diminutions du volume plaquettaire moyen non liées à la dose ont été observées à compter du jour 14. L'examen microscopique des plaquettes dans les frottis de sang périphérique a révélé des plaquettes de grande taille au jour 14 chez tous les singes qui recevaient NPLATE ainsi qu'au jour 28 chez la plupart d'entre eux. Le nombre de plaquettes et le volume plaquettaire moyen sont revenus aux valeurs de départ durant la période de récupération. Constats découlant de l'augmentation du nombre de plaquettes : réduction des indices globulaires; augmentation de la concentration de la lactico-déshydrogénase (LDH) sérique, du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse et de l'agrégation plaquettaire. Le traitement a été associé à une infiltration accrue de cellules mononucléées au point d'injection. Tous les changements liés à NPLATE ont disparu ou n'étaient plus décelables après la période de récupération. Des kystes folliculaires ovariens ont été observés à une fréquence supérieure à celle attendue chez les femelles qui ont reçu NPLATE. Il a été jugé que les lésions ovariennes étaient probablement d'origine physiologique ou développementale, mais il n'a pas été possible d'exclure tout lien avec NPLATE.

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
<p>Étude sur la toxicité de doses répétées de NPLATE administrées par voie s.-c. à des macaques de Buffon femelles et à des singes Rhésus femelles durant 4 semaines.</p>	<p>Macaques de Buffon femelles n = 32 (6 ou 8 femelles par groupe, tel qu'il est indiqué dans la colonne Méthodologie) : 0, 100, 300, 500 et 5 000 mcg/kg par voie s.-c.; 3 f.p.s. durant 4 sem. Singe Rhésus femelles n = 16 (8 femelles par groupe) : 0 et 5 000 mcg/kg par voie s.-c.; 3 f.p.s. durant 4 sem.</p>	<p>Nécropsie de 4 animaux par groupe après 1 mois de traitement (exception : n = 5 dans le groupe à 5 000 mcg/kg); nécropsie de 2 animaux par groupe après 1 mois de traitement suivi d'une période de récupération de 1 mois (exception : n = 3 dans le groupe à 5 000 mcg/kg) Nécropsie de 5 animaux par groupe après 1 mois de traitement; nécropsie de 3 animaux par groupe après 1 mois de traitement suivi d'une période de récupération de 1 mois</p>	<p>Constats dans les ovaires : follicules de De Graaf, follicules secondaires, corps jaune et corps jaune vacuolé observés tant dans les groupes témoins que dans les groupes NPLATE; tous ces constats ont été jugés découler d'un cycle physiologique normal. Une guenon du groupe à 100 mcg/kg a présenté un tératome à l'ovaire gauche, mais ce cas s'est révélé anecdotique et sans aucun lien avec NPLATE. Aucun autre changement ayant une portée toxicologique n'a été observé.</p>
<p>Étude toxicologique de doses répétées de NPLATE administrées par voie s.-c. à des macaques de Buffon durant 3 et 6 mois.</p>	<p>Macaques de Buffon n = 64 (8 animaux de chaque sexe par groupe) : 0, 500, 1 000 et 5 000 mcg/kg par voie s.-c.; toutes les semaines durant 3 ou 6 mois</p>	<p>Nécropsie de 3 animaux de chaque sexe par groupe à la semaine 13 Nécropsie de 3 animaux de chaque sexe par groupe à la semaine 26 Nécropsie de 2 animaux de chaque sexe par groupe à la semaine 34</p>	<p>Aucun animal n'est décédé durant l'étude. Aucun signe clinique ni aucun changement dans le poids corporel, la quantité de nourriture absorbée, les tracés de l'ECG et la vision n'ont été observés en rapport avec NPLATE. NPLATE a produit une thrombocytose évidente dans le sang périphérique, une mégacaryopoïèse de la moelle osseuse des sujets des groupes à 1 000 et à 5 000 mcg/kg, et une mégacaryocytose dans les ganglions sous-maxillaires des sujets du groupe à 1 000 mcg/kg. Le nombre de plaquettes a augmenté jusqu'à environ 4 fois la valeur de départ et le volume plaquettaire moyen a diminué. Les résultats concordaient avec les effets de NPLATE. Une légère infiltration périvasculaire de cellules mononucléées a été observée aux points d'injection. La dose sans effet nocif observable (DSENO) de NPLATE durant l'étude a été de 5 000 mcg/kg. La toxicocinétique de NPLATE a été linéaire aux doses de 500 à 5 000 mcg/kg et semblable chez les mâles et les femelles. Aucune accumulation notable n'a été observée avec l'administration hebdomadaire des doses de NPLATE durant une période maximale de</p>

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
			26 semaines.
Études sur la toxicité pour la reproduction et le développement			
Étude sur la fertilité après l'administration de NPLATE par voie s.-c. à des rats Sprague-Dawley.	Rats Sprague-Dawley n = 240 (30 animaux de chaque sexe par groupe) : 0, 10, 30 et 100 mcg/kg administrés 3 f.p.s. par voie s.-c.	Mâles : traitement instauré 4 sem. avant le début de la cohabitation et se terminant le jour précédant la nécropsie; nécropsie des mâles réalisée après la nécropsie de toutes les femelles Femelles : traitement instauré 2 sem. avant le début de la cohabitation et se terminant le jour précédant la nécropsie; nécropsie réalisée entre le 14 ^e et le 16 ^e jour de gestation ou 14 à 16 jours après la fin de la cohabitation	Le poids corporel moyen, le gain pondéral et la quantité de nourriture consommée ont été moins élevés dans les groupes à 30 et à 100 mcg/kg. Tous les mâles qui ont reçu NPLATE ont présenté un nombre de plaquettes supérieur à celui des témoins, et celui des femelles des groupes 30 et 100 mcg/kg a connu une augmentation. Une hypertrophie de la rate a été observée dans les groupes à 30 et à 100 mcg/kg. NPLATE n'a eu aucun effet sur la fertilité. La dose la plus faible à laquelle des effets indésirables ont été observés a été de 30 mcg/kg (effets sur le poids corporel et la quantité de nourriture consommée). La DSENO a été de 10 mcg/kg.
Étude visant à déterminer les effets de l'administration s.-c. de NPLATE sur le développement embryo-fœtal chez la souris.	Souris CD-1 (femelles accouplées) n = 40 (8 femelles par groupe) : 0, 3, 10, 30 et 100 mcg/kg administrés par voie s.-c.	Dose administrée aux 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e et 15 ^e jours de gestation Euthanasie pratiquée le 18 ^e jour de gestation	Aucune souris n'est décédée durant l'étude. Dans l'ensemble, le gain pondéral des souris gestantes du groupe à 100 mcg/kg a été de 9 % inférieur à celui du groupe témoin du jour 0 au jour 18. La réduction du gain pondéral la plus marquée par rapport aux animaux du groupe témoin a été de 53,8 %; elle a été enregistrée des 6 ^e au 9 ^e jours de gestation dans le groupe à 100 mcg/kg. Il n'y a eu aucune répercussion sur le poids des souris gestantes et les gains de poids jusqu'à la dose de 30 mcg/kg. Sur 8 souris gestantes, 7 ont mis au monde au moins 1 fœtus en vie dans chaque groupe de dose. Il y a eu un plus grand nombre de résorptions dans les groupes à 3 et à 100 mcg/kg (1,5 et 2,3 fois de plus, respectivement, que dans les groupes témoins). La plupart des résorptions se sont produites tôt dans la gestation. La taille moyenne des portées de rats vivants dans le groupe à 100 mcg/kg a été de 16 % inférieure à celle des groupes témoins. Le placenta de toutes les souris a semblé normal. Des augmentations du nombre de plaquettes en lien avec la dose ont été observées. La DSENO

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
			sur les souris et le développement des embryons a été de 30 mcg/kg.
<p>Étude de détermination de la dose d'AMP2 et des effets de son administration s.-c. sur le développement embryo-fœtal et le transfert placentaire chez des rats Sprague-Dawley.</p>	<p>Rats Sprague-Dawley (femelles accouplées) n = 25 (5 femelles par groupe) : 0, 10, 30, 60 et 100 mcg/kg par voie s.-c. Groupes additionnels de 15 femelles (0, 10, 30 et 100 mcg/kg) pour l'évaluation des paramètres toxicocinétiques et de la présence d'anticorps</p>	<p>Doses administrées les 7^e, 9^e, 11^e, 13^e, 15^e, 17^e et 19^e jours de gestation Euthanasie pratiquée le 22^e jour de gestation</p>	<p>NPLATE n'a eu aucun effet sur la mortalité des rates gestantes, les constats cliniques, le poids corporel des rates gestantes, la quantité de nourriture consommée, les constats de l'examen macroscopique, l'état gestationnel, le poids de l'utérus gravide, le nombre de corps jaunes, le nombre et le type d'implantations, le sexe des fœtus, le poids des fœtus et les résultats de l'examen des fœtus hors de l'abdomen. Des concentrations de NPLATE liées à la dose ont été mesurées dans le sang maternel, le sang fœtal et le liquide amniotique. NPLATE a produit une augmentation du nombre de plaquettes des rates gestantes et de leurs fœtus. La DSENO a été de 100 mcg/kg, tant chez les rates gestantes que chez leurs fœtus.</p>
<p>Étude visant à déterminer les effets de l'administration s.-c. de NPLATE sur le développement des embryons et des fœtus de rates Sprague-Dawley.</p>	<p>Rats Sprague-Dawley (femelles accouplées) n = 100 (25 femelles par groupe) : 0, 10, 30 et 100 mcg/kg par voie s.-c.</p>	<p>Doses administrées les 7^e, 9^e, 11^e, 13^e, 15^e, 17^e et 19^e jours de gestation Euthanasie pratiquée le 22^e jour de gestation</p>	<p>NPLATE n'a eu aucun effet sur la mortalité des rates gestantes, les constats cliniques, le poids corporel des rates gestantes, la quantité de nourriture consommée, les constats de l'examen macroscopique, l'état gestationnel, le poids de l'utérus gravide, le nombre de corps jaunes, le nombre et le type d'implantations, le sexe des fœtus et le poids des fœtus. Aucune anomalie touchant l'extérieur du corps, les tissus mous ou le squelette des fœtus et pouvant être liée à NPLATE n'a été constatée. La DSENO a été de 100 mcg/kg, tant chez les rates gestantes que chez leurs fœtus.</p>

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
<p>Étude de l'effet de NPLATE (AMG 531) sur le développement d'embryons et de fœtus de lapins blancs de Nouvelle-Zélande.</p>	<p>Lapins blancs de Nouvelle-Zélande (femelles accouplées)</p> <p>n = 25 (5 femelles par groupe) : 0, 10, 30, 60 et 100 mcg/kg administrés par voie s.-c.</p> <p>Groupes additionnels de 3 femelles (0, 10, 30 et 100 mcg/kg) pour l'évaluation des paramètres toxicocinétiques</p>	<p>Doses administrées les 7^e, 9^e, 11^e, 13^e, 15^e, 17^e et 19^e jours de gestation</p> <p>Euthanasie pratiquée le 30^e jour de gestation</p>	<p>NPLATE n'a eu aucun effet sur la mortalité des rates gestantes, les constats cliniques, le poids corporel des rates gestantes, les constats de l'examen macroscopique, l'état gestationnel, le poids de l'utérus gravide, le nombre de corps jaunes, le nombre et le type d'implantations, le sexe des fœtus, le poids des fœtus et les résultats de l'examen des fœtus hors de l'abdomen. La variation totale du poids corporel ajusté pour tenir compte du poids de l'utérus gravide a été statistiquement moindre chez les lapines du groupe à 100 mcg/kg que chez celles du groupe témoin. La quantité moyenne de nourriture consommée a aussi été sporadiquement plus faible dans ce groupe. Un fœtus d'une lapine du groupe à 100 mcg/kg a présenté des malformations (gastroschisis, ectrodactylie, aplasie ectodermique), mais celles-ci n'avaient aucun lien avec NPLATE. Le nombre de plaquettes des lapines de ce groupe a été de 1 à 1,5 fois supérieur à celui des lapines témoins; celui des fœtus, de 0,8 à 1,9 fois supérieur à celui des fœtus témoins. La fréquence globale de la formation d'anticorps anti-NPLATE a été de 44,4 % et celle de la formation d'anticorps anti-TPO, de 0 %. Aucune accumulation n'a été observée à la suite de l'administration de doses tous les 2 jours aux lapines gestantes. Chez ces dernières, l'augmentation de la C_{max} et de l'ASC a été à peu près proportionnelle à la dose.</p>
<p>Étude sur le développement prénatal et postnatal des ratons et sur les fonctions maternelles des rates après l'administration de NPLATE par voie s.-c.</p>	<p>Rats Sprague-Dawley (femelles)</p> <p>n = 176 (44 femelles par groupe) : 0, 10, 30 et 100 mcg/kg par voie s.-c.</p>	<p>Doses administrées tous les 2 jours à compter du 6^e jour de gestation jusqu'au 20^e ou 21^e jour après la naissance des ratons</p> <p>Évaluation du comportement fonctionnel et de la fonction de l'accouplement chez la génération F1</p>	<p>À la fin de la période post-natale, 4 femelles de la génération F0 sont décédées : 3 ont été retrouvées sans vie, peu de temps après le prélèvement de sang et une autre, le lendemain. Étant donné que toutes ces femelles présentaient un nombre de plaquettes élevé (de 3 à 5 fois celui des femelles témoins), il est possible que ces décès aient été le résultat d'un événement (par exemple, un stress engendré par des manipulations et des prélèvements sanguins multiples) associé à une thrombocytose grave et à une viscosité sanguine accrue. Aucun autre effet notable sur les signes vitaux, le poids corporel ou la quantité de nourriture consommée n'a été observé. Le nombre de plaquettes moyen des femelles de la génération F0 qui n'ont pas produit d'anticorps anti-NPLATE a été d'environ 4 fois celui des femelles témoins. Le nombre de plaquettes moyen des femelles qui ont produit des anticorps neutralisants anti-NPLATE a été semblable à celui des femelles témoins. Parmi les femelles qui ont reçu NPLATE, de</p>

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
			<p>67 à 79 % ont produit des anticorps anti-NPLATE.</p> <p>Le temps de gestation moyen des femelles qui ont reçu NPLATE, sans égard à la dose, a été un peu plus long que celui des femelles témoins, à savoir 22 et 21 jours. Le taux de naissance vivante a été moindre dans le groupe à 100 mcg/kg/jour (de 92,7 à 95 % contre 99 % dans le groupe témoin) et le pourcentage de rats mort-nés a été supérieur (de 4 à 7,3 % contre 0,5 % dans le groupe témoin). Aucun effet notable n'a été observé sur la taille de la portée de rats vivants et la viabilité de ces rats à compter du jour suivant le jour de la naissance. Aucun changement morphologique ou comportemental chez la progéniture des rats qui ont reçu NPLATE, ni aucune différence notable des paramètres de développement physique et fonctionnel, jusqu'à la maturité sexuelle, y compris la fertilité et la fonction reproductive dans son ensemble, n'ont été associés au médicament.</p> <p>Une hypertrophie splénique a été constatée chez la majorité des femelles de la génération F0 du groupe à 100 mcg/kg ainsi que chez 1 de ces femelles affectées au groupe à 30 mcg/kg. Aucune autre différence pouvant être associée à NPLATE n'a été observée à la nécropsie ni en ce qui a trait au poids des organes reproducteurs.</p> <p>La durée de la gestation a été légèrement plus longue chez les femelles de la génération F0 à toutes les doses de NPLATE. Aucune DSENO de NPLATE sur la gestation des femelles de la génération F0 n'a été établie dans le cadre de cette étude. Cependant, compte tenu du taux de mortalité périnatale légèrement plus élevé des rats dont les mères avaient reçu 100 mcg/kg de NPLATE, la DSENO sur le développement physique et fonctionnel prénatal et postnatal de la progéniture a été établie à 30 mcg/kg.</p>

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
Autres études – Innocuité pharmacologique			
Étude des effets pharmacologiques d'une dose unique de NPLATE administrée par voie s.-c. sur le système nerveux central de rats Sprague-Dawley.	Rats Sprague-Dawley n = 64 (8 rats de chaque sexe par groupe) pour l'étude de toxicologie principale n = 16 (2 rats de chaque sexe par groupe) pour l'étude de toxicocinétique 0, 10, 30 et 100 mcg/kg par voie s.-c.	Mesure de signes fonctionnels avant l'administration de NPLATE, 12 et 48 heures après son administration, puis 8 jours après l'administration de la dose Prélèvement de sang à divers moments de l'étude aux fins d'analyses toxicocinétiques	Il n'y a eu aucun décès durant l'étude. La mesure des signes fonctionnels n'a permis d'observer aucun changement associé à NPLATE. Aucun effet n'a été observé sur la température corporelle et l'activité motrice. Dans le groupe à 10 mcg/kg, la concentration de NPLATE n'a pas atteint le seuil quantifiable. L'étude n'a pas permis de produire des profils toxicocinétiques suffisamment caractérisés en raison de l'échantillonnage restreint utilisé.
Évaluation cardiovasculaire chez des macaques de Buffon ayant reçu l'AMP2 en bolus par injection i.v.	Macaques de Buffon n = 12 (3 mâles par groupe) : 0, 500, 1 000 et 5 000 mcg/kg par voie i.v.	Administration d'une dose unique; aucune nécropsie pratiquée	Aucun changement indésirable dans les signes cliniques, le poids corporel et les paramètres cardiovasculaires pouvant être associé à NPLATE n'a été observé. Le nombre de plaquettes a augmenté de 1,8, de 1,6 et de 2,5 fois par rapport aux valeurs de départ dans les groupes à 500, à 1 000 et à 5 000 mcg/kg, respectivement. Le nombre de plaquettes des animaux du groupe à 5 000 mcg/kg a été significativement ($p \leq 0,01$) différent de celui des animaux témoins les jours 7 et 10. Aucun changement dans la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la température corporelle, ni aucune altération de la morphologie, du rythme et des intervalles cardiaques décelable à l'ECG n'ont pu être attribués à NPLATE.
Autres études – Immunogénicité			
Induction de la formation d'anticorps anti-AMP2 chez la souris.	Souris BDF ₁ n = 315 femelles Voir les doses administrées sous Méthodologie	Mesure des anticorps et du nombre de plaquettes dans le cadre des expériences ci-dessous : Doses de 0, de 50 et de 100 mcg/kg administrées par voie s.-c. à intervalles	Les souris ont produit des anticorps qui se sont liés à NPLATE 1 ou 2 semaines après la première exposition. Les interactions sériques les plus fortes se sont produites avec le peptide mimant l'action de la TPO. Le nombre de plaquettes des souris qui ont reçu NPLATE a augmenté après le premier cycle. Une réduction de l'efficacité de NPLATE administré à faibles doses a été constatée au cours des études sur l'exposition subséquente au médicament. Il n'y a eu aucun cas de thrombocytopénie chez les souris qui ont reçu NPLATE.

Tableau 20. Résumé des études de toxicologie portant sur NPLATE

Titre	Espèce et posologie (n)	Méthodologie	Résultats significatifs et conclusions
		d'environ 21 jours durant 4 cycles Dose unique de 50 mcg/kg administrée par voie s.-c. Doses de 50, de 100, de 500 et de 1 000 mcg/kg administrées par voie s.-c. à intervalles d'environ 21 jours durant 6 cycles après l'administration d'une première dose de 50 mcg/kg par voie s.-c.	L'augmentation de la dose a permis de compenser l'effet de la présence des anticorps et n'a produit aucun résultat inattendu.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT

PrNplate^{MD}

romiplostim pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **NPLATE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NPLATE**.

Mises en garde et précautions importantes

- NPLATE ne peut être utilisé chez des patients qui présentent un cancer du sang ou des cellules sanguines précancéreuses, état appelé syndrome myélodysplasique (SMD), sauf dans le cadre d'études de recherche clinique. NPLATE peut aggraver l'état de ces patients et causer prématurément leur décès.
- Des saignements graves peuvent survenir durant le traitement par NPLATE; c'est pourquoi les patients doivent être surveillés étroitement tout au long de celui-ci. Il se peut que des traitements de secours, y compris des transfusions de plaquettes, se révèlent nécessaires, en particulier chez les patients dont le nombre de plaquettes est instable.
- À l'arrêt du traitement par NPLATE, le nombre de plaquettes peut chuter à un niveau plus faible qu'avant le traitement (thrombocytopénie). Une telle chute peut entraîner des saignements graves, voire fatals.

Pourquoi NPLATE est-il utilisé?

NPLATE est une protéine utilisée pour traiter les adultes (18 ans et plus) atteints de thrombocytopénie immunitaire (TPI) dont le nombre de plaquettes sanguines est faible. La TPI est une maladie dans laquelle le système immunitaire détruit les plaquettes sanguines dans l'organisme. Les plaquettes sanguines sont des cellules du sang qui aident l'organisme à assurer la coagulation sanguine et à arrêter le saignement de blessures. Les personnes dont le nombre de plaquettes est trop faible se font facilement des bleus et peuvent saigner longtemps lorsqu'elles se blessent. Un nombre de plaquettes excessivement faible peut entraîner des saignements graves susceptibles de mettre la vie en danger.

NPLATE est utilisé chez les patients qui n'ont pas eu d'ablation (enlèvement) de la rate et qui ne peuvent tolérer les corticostéroïdes et/ou les immunoglobulines ou chez les patients qui ne répondent pas à ces traitements. NPLATE est aussi utilisé chez les patients qui ont subi une ablation de la rate, mais qui n'ont pas répondu au traitement.

Comment NPLATE agit-il?

Votre médecin vous a prescrit NPLATE pour stimuler votre moelle osseuse (la partie des os qui fabrique les cellules du sang) à produire davantage de plaquettes. Ce traitement devrait aider à prévenir les bleus et les saignements.

Quels sont les ingrédients de NPLATE?

Ingrédient médicamenteux : romiplostim

Ingrédients non médicamenteux : acide chlorhydrique dilué, L-histidine, mannitol (E421), polysorbate 20 et saccharose.

NPLATE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

NPLATE est une poudre de couleur blanche qui doit être diluée pour obtenir une solution injectable et est présentée dans un flacon.

Chaque emballage renferme 1 flacon de 625 ou de 375 microgrammes de poudre à diluer pour obtenir une solution injectable.

Ne prenez pas NPLATE si :

- Vous êtes allergique (ou hypersensible) au romiplostim ou à tout autre ingrédient de NPLATE.
- Vous êtes allergique à tout autre produit fabriqué à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant à partir de la bactérie *Escherichia coli*.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NPLATE afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris tout médicament en vente libre.
- Vous avez ou avez eu l'un des problèmes de santé suivants :
 - problème de foie,
 - problème de rein,
 - caillots sanguins, ou si les caillots sanguins sont fréquents dans votre famille (le risque de caillot sanguin peut également augmenter si vous avez un problème de foie, si vous êtes une personne âgée [plus de 65 ans], si vous êtes alité, si vous avez un cancer, si vous prenez un contraceptif oral ou une hormonothérapie substitutive, si vous avez subi une chirurgie ou avez été blessé récemment, si vous êtes obèse [vous avez un excès de poids] ou si vous êtes fumeur).
- Vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. NPLATE n'a fait l'objet d'aucune évaluation chez la femme enceinte.

Il est conseillé de faire preuve de prudence chez les femmes qui allaitent, car il n'a pas été établi si NPLATE passe ou non dans le lait maternel.

Le traitement par NPLATE doit être prescrit et surveillé uniquement par des professionnels de la santé compétents.

NPLATE ne doit être utilisé que par des patients atteints de TPI dont le degré de thrombocytopénie et l'état de santé augmentent le risque de saignement.

NPLATE ne doit pas être utilisé pour tenter de normaliser le nombre de plaquettes.

L'usage à long terme de NPLATE peut entraîner des altérations de la moelle osseuse. Ces altérations peuvent provoquer la formation de cellules sanguines anormales ou amener l'organisme à produire un moins grand nombre de cellules sanguines. Lorsqu'elles sont bénignes, on dit de ces altérations qu'elles constituent une « augmentation de la réticuline ». On ne sait pas si cette augmentation peut se transformer en un état plus grave appelé « fibrose ». La forme bénigne de ces altérations peut ne causer aucun problème de santé, mais la forme grave peut entraîner des problèmes liés au sang susceptibles de mettre la vie en danger. Certaines anomalies dans les résultats des analyses de sang peuvent indiquer que de telles altérations sont survenues dans la moelle osseuse. En présence d'éventuels résultats anormaux de ces analyses, votre médecin déterminera s'il doit demander une analyse de votre moelle osseuse ou cesser votre traitement par NPLATE.

Votre médecin pourrait décider de demander une biopsie de moelle osseuse s'il ou elle croit qu'il est nécessaire de s'assurer que vous présentez une TPI, et non une autre maladie comme le syndrome myélodysplasique (SMD). Si vous présentez un SMD et que vous recevez NPLATE, votre SMD pourrait s'aggraver et évoluer vers une leucémie myéloïde aiguë (un type de cancer du sang), un phénomène qui a été observé dans des essais cliniques sur NPLATE menés chez des adultes.

Si le nombre de vos plaquettes n'a pas augmenté après quelques semaines de traitement par NPLATE, votre médecin pourrait décider de vous faire passer des analyses de sang plus poussées. Il pourrait aussi décider de mettre fin à votre traitement s'il juge que vous n'y répondez pas adéquatement.

Il est probable que le nombre de vos plaquettes redevienne faible (thrombocytopénie) et que vous ayez de nouveau des saignements si vous cessez de prendre NPLATE. Vous devrez vous soumettre à des analyses de sang régulières, y compris à la numération de vos plaquettes. Le cas échéant, votre médecin discutera avec vous des précautions à prendre. Après l'arrêt du traitement par NPLATE, vous pourriez présenter une thrombocytopénie et un risque de saignement plus graves qu'avant le traitement par NPLATE.

Un nombre de plaquettes très élevé accroît le risque de formation de caillots sanguins. Vous pourriez subir de graves complications ou mourir par suite de la formation de certains types de caillots sanguins, comme les caillots qui se logent dans les poumons ou qui provoquent une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Si vous présentez une maladie du foie chronique, des caillots sanguins pourraient se loger dans les veines de votre foie, ce qui pourrait perturber le fonctionnement de votre foie. Votre médecin ajustera votre dose de NPLATE de manière à s'assurer que le nombre de vos plaquettes n'augmente pas trop.

Votre médecin déterminera la dose appropriée de NPLATE que vous devriez recevoir. Si vous recevez une dose trop forte de NPLATE, vous pourriez ne pas avoir de symptômes physiques; par contre, votre taux de plaquettes dans le sang pourrait atteindre un niveau trop élevé, ce qui pourrait accroître le risque de caillots sanguins. Si vous recevez une dose trop faible de NPLATE, vous pourriez ne pas avoir de symptômes physiques; par contre, votre taux de plaquettes dans le sang pourrait devenir trop bas, ce qui pourrait accroître le risque de saignement. Par conséquent, si votre médecin croit que vous avez reçu une dose trop forte ou trop faible de NPLATE, il est recommandé de surveiller les signes ou les symptômes d'effets secondaires et d'administrer un traitement approprié dans les plus brefs délais.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Si vous prenez aussi des médicaments qui préviennent les caillots de sang (anticoagulants ou antiplaquettaires), vous courez un risque plus grand de saignement. Votre médecin discutera de cette situation avec vous.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NPLATE :

- Les interactions de NPLATE avec d'autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Comment faut-il prendre NPLATE?

Le traitement doit être prescrit et surveillé uniquement par des professionnels de la santé compétents.

NPLATE est administré au moyen d'une injection sous la peau (sous-cutanée). Il faut veiller tout particulièrement à prélever du flacon la quantité adéquate de NPLATE.

Reconstitution de NPLATE

NPLATE est un produit stérile à usage unique qui ne contient aucun agent de conservation.

Lors de la préparation de NPLATE, il faut calculer avec soin la dose à administrer et reconstituer le produit avec la quantité appropriée d'eau stérile pour injection.

Chaque flacon de NPLATE à 250 microgrammes de poudre pour solution injectable contient au total 375 microgrammes de romiplostim. Chaque flacon contient un surplus afin que 250 microgrammes de romiplostim puissent être administrés. Après la reconstitution (dissolution) avec 0,72 mL d'eau stérile pour injection, un volume administrable de 0,5 mL de solution renferme 250 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

Chaque flacon de NPLATE à 500 microgrammes de poudre pour solution injectable contient au total 625 microgrammes de romiplostim. Chaque flacon contient un surplus afin que 500 microgrammes de romiplostim puissent être administrés. Après la reconstitution (dissolution) avec 1,2 mL d'eau stérile pour injection, un volume administrable de 1 mL de solution renferme 500 microgrammes de romiplostim (500 microgrammes/mL).

La poudre ne doit pas être mélangée à de la solution saline ni à de l'eau bactériostatique. NPLATE doit être reconstitué dans des conditions d'asepsie. L'eau pour injection doit être injectée lentement dans le flacon de NPLATE. Le flacon peut être remué doucement ou inversé pour dissoudre la poudre, mais il ne doit pas être agité vigoureusement. En général, la dissolution de la poudre NPLATE nécessite moins de 2 minutes. La solution obtenue doit être inspectée avant d'être administrée. Elle doit être limpide et incolore et ne contenir aucune particule. Si tel n'est pas le cas, elle ne doit pas être administrée.

Le produit reconstitué doit être administré dans les 24 heures parce qu'il ne contient aucun agent de conservation. Il peut rester à la température ambiante (25 °C) ou être réfrigéré à une température allant de 2 °C à 8 °C pour une période maximale de 24 heures avant son administration. Le produit reconstitué doit être conservé à l'abri de la lumière.

Toute portion inutilisée du produit et tout matériel utilisé avec celui-ci doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

Dose initiale

Au début du traitement, NPLATE vous sera administré 1 fois par semaine à raison de 1 microgramme par kilogramme de votre poids corporel.

Votre médecin vous indiquera la quantité de NPLATE que vous devrez prendre. NPLATE doit être injecté 1 fois par semaine pour maintenir le nombre de plaquettes à un niveau acceptable.

Votre médecin demandera des analyses régulières de votre sang afin de mesurer le nombre de vos plaquettes et, selon les résultats de ces analyses, il pourra modifier la dose du médicament que vous devrez prendre.

Le médecin continuera de surveiller le nombre de vos plaquettes après que celui-ci se sera stabilisé, et la dose du médicament que vous devrez prendre pourrait être modifiée de nouveau afin de maintenir de façon durable le nombre de vos plaquettes à un niveau acceptable.

Avertissez votre professionnel de la santé si des bleus ou des saignements se produisent pendant votre traitement par NPLATE.

Surdosage

NPLATE est un médicament très puissant et la dose administrée représente un petit volume de solution. Par conséquent, il se peut qu'un volume incorrect soit administré.

Une surdose de NPLATE peut se manifester par une augmentation du nombre de plaquettes au-delà de la plage normale. Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines additionnelles pour surveiller le nombre de vos plaquettes et ajuster votre dose de NPLATE.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de NPLATE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous n'avez pas reçu une dose prévue de NPLATE, votre médecin vous indiquera à quel moment vous devrez recevoir la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NPLATE?

Comme tous les médicaments, NPLATE peut causer des effets indésirables.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez NPLATE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Très courants (observés chez plus de 1 patient sur 10) :

- douleur aux articulations (arthralgie)
- douleur musculaire (myalgie)
- douleur aux extrémités
- étourdissements
- difficulté à dormir (insomnie)

Courants (observés chez plus de 1 patient sur 100, mais chez moins de 1 patient sur 10) :

- douleur abdominale
- douleur aux épaules
- picotement ou engourdissement des mains et des pieds (paresthésie)
- maux d'estomac (dyspepsie)
- vomissements
- hypersensibilité
- inflammation des sinus (sinusite)
- inflammation des conduits qui amènent l'air jusqu'aux poumons (bronchite)
- saignement (hémorragie)

Peu courants (observés chez plus de 1 patient sur 1000, mais chez moins de 1 patient sur 100) :

- rougeur, chaleur et douleur cutanées (érythromélgie)

Fréquence inconnue (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

- réaction allergique grave (réaction anaphylactique) pouvant se manifester entre autres par les symptômes suivants : essoufflement, bouffées vasomotrices (rougeur du visage et du cou s'accompagnant d'une sensation de chaleur), démangeaisons, enflure du visage et enflure généralisée

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet ^a	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Mal de tête Un mal de tête peut être un symptôme de la présence d'un caillot sanguin.		√	
COURANT			
Faible nombre de plaquettes (thrombocytopénie) à l'arrêt du traitement par NPLATE Si vous cessez de prendre NPLATE, le nombre de vos plaquettes peut revenir au nombre que vous aviez avant de commencer ce traitement. Les symptômes de TPI que vous aviez avant de commencer à prendre NPLATE peuvent se manifester de nouveau, y compris les saignements. Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous cessez de prendre NPLATE ou si vos symptômes réapparaissent.		√	
Nombre de plaquettes plus élevé que la normale (thrombocytose) Vous pourriez présenter des symptômes indiquant que vous avez un caillot sanguin. Ces symptômes peuvent comprendre, mais sans s'y limiter : un mal de tête, des picotements des mains ou des pieds, une enflure ou une rougeur sur une région du corps comme le mollet. Si tel est le cas, communiquez immédiatement avec votre médecin.		√	√
PEU COURANT			
Augmentation de la quantité de fibres (réticuline) dans la moelle osseuse (myélofibrose) Cet état peut seulement être diagnostiqué par votre médecin au moyen de tests spéciaux. Le cas échéant, il déterminera si vous pouvez poursuivre votre traitement par NPLATE ou s'il faut envisager une autre solution.		√	
Œdème de Quincke Vous pourriez présenter une enflure sous la peau semblable à de l'urticaire. Si c'est le cas, communiquez immédiatement avec votre médecin.		√	√

^a La fréquence reflète la totalité des événements indésirables (graves ou non)

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

NPLATE doit être conservé au réfrigérateur à une température allant de 2 °C à 8 °C (de 36 °F à 46 °F). Ne pas congeler NPLATE.

Les flacons de NPLATE non reconstitué peuvent également être retirés du réfrigérateur, dans l'emballage original, pour une période ne dépassant pas 30 jours.

- Si ce médicament est retiré du réfrigérateur, il doit être utilisé au cours des 30 jours qui suivent.
- Si NPLATE n'est pas utilisé dans un délai de 30 jours, jeter le produit.

NPLATE doit être conservé dans son emballage original, à l'abri de la lumière. Il ne doit pas être exposé à des températures dépassant 25 °C (77 °F).

NPLATE ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Aucun médicament ne doit être jeté dans un évier ou une toilette, ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien de quelle façon vous devez vous débarrasser de tout médicament dont vous n'avez plus besoin.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de NPLATE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 4 août 2021