

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REVOLADE (eltrombopag), agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge de l'aplasie médullaire acquise sévère, réfractaire et inéligible à l'allogreffe

L'essentiel

- ▶ REVOLADE a désormais l'AMM chez les adultes ayant une aplasie médullaire acquise sévère qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ En l'absence de donnée de survie, ce traitement est à visée non curative. Il représente néanmoins un progrès thérapeutique mineur dans cette nouvelle indication.

Indications préexistantes*

REVOLADE a également l'AMM dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun chronique et dans le traitement de la thrombopénie lors d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'aplasie médullaire acquise sévère fait appel soit à la greffe de cellules souches hématopoïétiques soit à un traitement immunosuppresseur par sérum anti-lymphocytaire associé à la ciclosporine ainsi que les soins de supports (transfusions de globules rouges et de plaquettes, traitements anti-infectieux). Le choix entre la greffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement immunosuppresseur intensif dépend de l'âge, des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur.

En dehors de l'indication de l'allogreffe, le traitement de référence repose sur l'association de sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine. En l'absence de réponse, sont discutés un deuxième traitement par sérum anti-lymphocytaire et de la ciclosporine ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non apparentée en présence d'un donneur phéno-identique 10/10^{ème}.

D'autres traitements peuvent aussi être utilisés (hors AMM) tels que l'alemtuzumab, notamment en cas de toxicité importante de la ciclosporine et les androgènes.

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

Dans le cadre de l'aplasie médullaire acquise sévère, REVOLADE est un traitement à visée non curative qui a une place limitée aux adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique. En l'absence de donnée sur la survie, ce médicament ne peut conduire à la guérison puisqu'il ne participe pas à la logique d'une transplantation allogénique, ni à l'induction d'une immunosuppression pouvant réduire le *primum movens* auto-immun de cette maladie.

REVOLADE ne doit pas être instauré en présence d'anomalies cytogénétiques du chromosome 7.

Données cliniques

- Les données dans cette nouvelle indication sont issues d'une étude de phase II non comparative réalisée chez 43 patients âgés en moyenne de 45,5 ans et ayant une aplasie médullaire sévère :
 - soit considérée comme réfractaire (c'est-à-dire sans réponse préalable adéquate à un traitement immunosuppresseur) dans trois quarts des cas (33/43) ;
 - soit avec une réponse plaquettaire insuffisante aux traitements antérieurs (10/43).

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

A l'inclusion, le nombre moyen de plaquettes était de 20 G/L. La quasi-totalité des patients avait reçu des transfusions de plaquettes (91%) et/ou de globules rouges (86%) au cours du mois précédant l'inclusion.

Les données préliminaires ont montré que parmi les 43 patients traités par REVOLADE, une réponse hématologique sur au moins l'une des 3 lignées cellulaires hématopoïétiques et/ou une réduction des besoins transfusionnels (critère de jugement principal) a été obtenue, à 3 ou 4 mois, chez 17 patients (40%) avec une durée médiane de suivi de 8,9 mois. Cette réduction des besoins transfusionnels est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins.

Environ la moitié des patients (22/43) ont arrêté le traitement pour inefficacité après 3 ou 4 mois de traitement.

- Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 5 des 43 patients (12%) traités par eltrombopag. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) ont été : nausées (33%), fatigue (30%), toux (23%), diarrhées (21%) et céphalées (21%). Un tiers des patients (14/43) a présenté au moins un événement indésirable grave, principalement : neutropénies fébriles (14% ; 6/43), sepsis (5% ; 2/43) et infections virales (5% ; 2/43). Des anomalies cytogénétiques ont été détectées chez 8 (19%) des 43 patients (dont 5 modifications du chromosome 7), avec un délai médian d'apparition de 3,1 mois. Du fait du faible recul et de par l'évolution naturelle de la maladie, des incertitudes existent concernant une potentielle association entre l'utilisation de REVOLADE et le risque de survenue d'anomalies cytogénétiques clonales ou d'évolution vers une leucémie ou un syndrome myélodysplasique à plus ou moins long terme.
- Au total, les données d'efficacité et de tolérance de REVOLADE sont limitées et rendent difficilement appréciable son apport thérapeutique sur les critères cliniquement pertinents tels que la qualité de vie, les besoins transfusionnels, les hémorragies ou les épisodes infectieux. Les données à long terme, notamment de survie et de tolérance, sont encore plus limitées (9 patients traités pendant plus d'un an).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services hématologie, hépatologie/gastro-entérologie, infectiologie et médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REVOLADE est important.
- Compte tenu
 - des données limitées en termes d'efficacité,
 - des incertitudes sur la tolérance,
 - mais considérant le besoin identifié en pratique clinique à ce stade évolutif et peu fréquent, REVOLADE apporte une amélioration mineure du service médical rendu** (ASMR IV) dans sa nouvelle indication.
- Avis favorable à la prise en ville et à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 septembre (CT-15134) disponible sur www.has-sante.fr

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

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