

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REVOLADE (eltrombopag), agoniste des récepteurs à la thrombopoïétine

Progrès thérapeutique modéré dans le purpura thrombopénique auto-immun chronique en échec aux traitements habituels chez l'enfant ≥ 1 an

L'essentiel

- ▶ REVOLADE a désormais l'AMM dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements chez l'enfant ≥ 1 an.
- ▶ Une présentation galénique sous forme de poudre pour suspension buvable permet une administration adaptée, en particulier à l'enfant < 6 ans.
- ▶ Chez l'enfant > 1 an, les données d'efficacité sont à très court terme mais dans cette population le besoin médical est important.

Indications préexistantes^{*}

REVOLADE a déjà l'AMM chez l'adulte ayant un PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).

Stratégie thérapeutique

La prise en charge habituelle du PTI en pédiatrie fait principalement appel aux traitements suivants :

- en situation de PTI aigu : selon le risque hémorragique, perfusions d'immunoglobulines ou corticoïdes ou abstention ;
- en situation de PTI persistant : selon le risque hémorragique de chaque épisode : perfusions d'immunoglobulines ou corticoïdes ou abstention thérapeutique. D'autres traitements en 2^e ligne peuvent être envisagés : rituximab dans le cadre d'une RTU en cours de validation, immunosuppresseurs ;
- en situation de PTI chronique : même stratégie qu'au stade persistant et en cas de PTI réfractaire, la splénectomie peut être envisagée.
- en situation d'urgence hémorragique absolue (très rare) : immunoglobulines polyvalentes, et/ou corticoïdes et/ou les transfusions plaquettaires ;

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

Dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire, après échec des médicaments de 1^e ligne (corticoïdes, immunoglobulines) et d'un traitement de 2^e ligne (immunosuppresseur, rituximab dans le cadre d'une RTU), REVOLADE a une place restreinte compte tenu de la rareté du PTI chronique chez les enfants de un an et plus chez lesquels les rémissions spontanées sont possibles même après plusieurs années d'évolution. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées et absentes à long terme, la durée de traitement de REVOLADE ne devrait pas dépasser 6 voire 12 mois en pédiatrie. Comme chez l'adulte, un suivi particulier est nécessaire.

De par l'activité suspensive sur la thrombopénie, une utilisation ponctuelle de REVOLADE dans des situations temporaires pourrait s'envisager (sur avis d'experts) :

- en cas de PTI avec syndrome hémorragique sévère : en association aux thérapeutiques d'efficacité documentée dans ce cadre (corticoïdes, perfusions d'immunoglobulines voire transfusions plaquettaires)
- en cas de PTI chronique avec thrombopénie marquée, à l'occasion d'un challenge hémorragique (intervention chirurgicale programmée)
- lorsque les 3 critères suivants sont réunis : thrombopénie marquée (10G/L) réfractaire aux traitements de première ligne (corticoïdes et immunoglobulines) et avec retentissement sévère (score hémorragique de Buchanan ≥ 3) et réfractaire/en contre-indication/en attente d'efficacité d'un traitement de deuxième ou plus.

^{*} Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- Les données pédiatriques sont principalement issues d'une étude de phase III randomisée en double-aveugle versus placebo pendant 13 semaines suivie d'une période de traitement par eltrombopag en ouvert pendant 24 semaines. Cette étude a évalué l'efficacité de l'eltrombopag, éventuellement en association aux traitements concomitants du PTI à dose stable (corticoïdes ou azathioprine), chez 92 enfants d'âge médian 9 ans, ayant un PTI chronique de sévérité variable : soit réfractaire, soit en rechute après un traitement antérieur ou plus, soit ayant arrêté leurs autres traitements pour le PTI pour une raison médicale. Parmi les 63 enfants randomisés dans le groupe eltrombopag et les 29 dans le groupe placebo, plus de 60% (57/92) avait un nombre de plaquettes à l'inclusion ≤ 15 G/L. Les enfants étaient majoritairement (96%) non splénectomisés (4 enfants splénectomisés). Les enfants randomisés dans le groupe eltrombopag ont reçu des traitements concomitants du PTI dans 21% (13/63) des cas et dans 3% (1/29) des cas dans le groupe placebo. La majorité des patients avait reçu au moins 2 traitements antérieurs pour le PTI : 73% (46/63) dans le groupe eltrombopag et 90% (26/29) dans le groupe placebo.
- A 3 mois, le pourcentage d'enfants ayant atteint un taux de plaquettes ≥ 50 G/L pendant au moins 6 des 8 semaines entre les semaines 5 et 12 de la phase randomisée, en l'absence de traitement de secours (critère principal), a été de 40% (25/63) dans le groupe eltrombopag versus 3% (1/29) dans le groupe placebo, OR=18 IC95% [2,3 - 141,9], $p < 0,001$.
- La différence de pourcentage de recours à un traitement de secours a été modeste : 19% (12/63) dans le groupe eltrombopag et de 24% (7/29) dans le groupe placebo ($p=0,032$). Il n'y a pas eu de différence sur la proportion de saignements cliniquement significatifs : 33% (21/63) dans le groupe eltrombopag et 41% (12/29) dans le groupe placebo, NS. Des données évaluant le maintien de la réponse à long terme ne sont pas disponibles. Les données de tolérance sont limitées et le risque de myélofibrose n'a pas été évalué.
 - L'impact au-delà de 6 à 12 mois de traitement n'a pas été évalué. Aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REVOLADE est important.
- REVOLADE (eltrombopag) apporte une amélioration modérée du service médical rendu (ASMR III) dans la prise en charge du PTI chronique et réfractaire de l'enfant de un an et plus.
- Avis favorable à la prise en charge en ville et à l'hôpital dans ces indications.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 février 2017 (CT-15376) 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 »