



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

Date d'examen par la Commission : 30 novembre 2016

eltrombopag

REVOLADE 25 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 (CIP : 34009 374 585 8 0)

B/ 28 (CIP : 34009 374 586 4 1)

REVOLADE 50 mg, comprimé pelliculé

B/ 14 (CIP : 34009 374 588 7 0)

B/ 28 (CIP : 34009 374 589 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC (2015)	B02BX05 (antihémorragiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Revolade est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) 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 (voir rubrique 5.1). »</p> <p>Pour le renouvellement d'inscription dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements, se reporter à un avis séparé.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale</u> (procédure centralisée) : 11/03/2010 dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez l'adulte splénectomisé et comme traitement de seconde intention chez l'adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée</p> <p>puis <u>extensions d'indications dans le traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 19/09/2013 : de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le VHC, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (extension d'indication faisant l'objet du présent avis) - 25/08/2015 : de l'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 - 28/01/2016 : du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez les adultes non splénectomisés 04/04/2016 : du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) à partir de un an - 04/04/2016 : du PTI chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) à partir de l'âge de un an. <p>Du fait du profil de tolérance, un Plan de Gestion de Risques (PGR) européen a été mis en place et comprend, en complément de la pharmacovigilance classique, la mise en place des registres de patients, d'autres études de sécurité ainsi que des mesures de minimisation du risque qui ont été déclinées au plan national.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes et services hématologie, hépatologie/gastro-entérologie, infectiologie, médecine interne et pédiatrie.</p>
Classification ATC	<p>2016</p> <p>B Sang et agents hématopoïétiques</p> <p>B02 Antihémorragiques</p> <p>B02B Vitamine K et autres antihémorragiques</p> <p>B02BX Autres hémostatiques systémiques</p> <p>B02BX05 Eltrombopag</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/12/2010 par arrêté du 10/12/2010 (JO du 16/10/2012) pour les dosages à 25 et 50 mg.

Depuis le 19/09/2013, REVOLADE dispose d'une extension d'indication dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le VHC, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron. Cette indication n'a pas été évaluée par la Commission jusqu'à présent dans la mesure où le laboratoire n'en avait pas sollicité le remboursement. Cependant, dans le cadre du renouvellement d'inscription, en vertu des articles R.163-4, R.163-3 et R.163-1 à 18 du code de la sécurité sociale, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur :

- l'évaluation de l'extension d'indication dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une **infection chronique par le VHC**, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron,
- le renouvellement d'inscription dans le traitement de **l'aplasie médullaire acquise** sévère chez les adultes 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.

Pour le renouvellement d'inscription dans le traitement un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) chez le patient de un an et plus, se reporter à un avis séparé.

Le laboratoire a également demandé l'inscription de deux compléments de gamme (comprimé dosé à 75 mg et poudre pour suspension buvable à 25 mg) qui font également l'objet d'un avis séparé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Revolade est indiqué chez le patient âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

Revolade est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) 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 (voir rubrique 5.1). »

03.2 Posologie

3.2.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

Dans la thrombopénie du patient adulte ayant une infection chronique par la VHC et lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron, « Le schéma posologique d'eltrombopag doit être individualisé sur la base du taux plaquettaire du patient. L'objectif du traitement par eltrombopag n'est pas de normaliser le taux plaquettaire. »

« Lors de l'administration d'eltrombopag en association avec des traitements antiviraux, les Résumés des Caractéristiques des Produits de chacun des médicaments co-administrés doivent servir de référence pour obtenir l'ensemble des informations relatives à la sécurité ou les contre-indications.

Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont en général commencé à augmenter dans la première semaine après l'initiation du traitement par eltrombopag.

L'objectif du traitement par eltrombopag est d'obtenir le niveau minimum du taux de plaquettes nécessaire pour initier un traitement antiviral, en accord avec les recommandations de pratique clinique. Pendant le traitement antiviral, l'objectif du traitement par eltrombopag est de maintenir un taux plaquettaire à un niveau prévenant le risque de complications hémorragiques, normalement autour de 50 000 – 75 000/ μ l. Les taux plaquettaires > 75 000/ μ l doivent être évités. La dose la plus faible d'eltrombopag nécessaire à l'obtention du taux plaquettaire cible doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires.

Schéma posologique à l'initiation du traitement

Le traitement par eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC, originaires de l'Asie de l'Est ou ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). »

3.2.2 Aplasie médullaire acquise sévère

Dans l'aplasie médullaire acquise sévère des adultes 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, cf RCP.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle de REVOLADE.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant une indication identique à celle de REVOLADE.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

5.1.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

L'efficacité et la tolérance d'eltrombopag, en association au peginterféron et à la ribavirine, dans le traitement de la thrombopénie chez les patients ayant une infection par le VHC ont été évaluées dans deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo : ENABLE 1 et ENABLE 2.

Principaux critères d'inclusion :

Patients adultes infectés par le VHC (génotype 1 à 6) ayant :

- un taux de plaquettes < 75 000/ μ L,
- un taux d'Hb \geq 11 g/dL pour les hommes et \geq 10 g/dL pour les femmes avec une clairance de la créatinine \geq 50 mL/min (critère pour l'initiation de la ribavirine),
- un nombre absolu de neutrophile \geq 750/ mm^3 (critère pour l'instauration du peg-IFN).

La randomisation a été stratifiée en fonction :

- du taux plaquettaire (< 50 000/ μ l et de \geq 50 000/ μ l à < 75 000/ μ l),
- de la charge virale à l'inclusion (ARN du VHC < 800 000 UI/ml et \geq 800 000 UI/ml) et
- du génotype du VHC (génotype 2/3 et génotype 1/4/6).

Les études comportaient deux phases :

- une phase préalable au traitement antiviral, en ouvert au cours de laquelle les sujets ont reçu eltrombopag (une prise par jour) afin d'augmenter le taux de plaquettes \geq 90 000/ μ l pour ENABLE 1 et \geq 100 000/ μ l pour ENABLE 2. Le temps médian pour obtenir le taux cible de plaquettes \geq 90 000/ μ l (ENABLE 1) ou \geq 100 000/ μ l (ENABLE 2) a été de 2 semaines.
- une phase de traitement antiviral + eltrombopag ou placebo, en double aveugle :
 - ENABLE 1 : peginterféron (peg-IFN) alfa-2a (180 μ g une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 et pendant 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1 200 mg par jour en 2 doses séparées) ;
 - ENABLE 2 : peginterféron alfa-2b (1,5 μ g/kg une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 et pendant 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1 400 mg en 2 doses séparées).

Le critère d'efficacité principal était une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme le pourcentage de patients sans ARN-VHC détectable à 24 semaines après la fin de la période prévue de traitement.

Principaux critères de jugement secondaires :

- proportion de patients arrêtant prématurément le traitement antiviral,
- proportion de patients nécessitant une diminution de la dose de traitement antiviral.

Résultats :

Les caractéristiques des malades à l'inclusion étaient similaires dans les deux études et étaient celles attendues d'une population de patients infectés par le VHC avec une cirrhose compensée. La majorité des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (64%) et avaient une fibrose en pont/cirrhose. Trente et un pour cent des patients avaient précédemment été traités avec des traitements contre le VHC, principalement l'interféron pégylé associé à la ribavirine. Le taux initial médian de plaquettes était de 59 500/ μ l dans les deux groupes de traitement : 0,8% des patients inclus avaient une numération plaquettaire < 20 000/ μ l, 28% une numération plaquettaire < 50 000/ μ l et 72% une numération plaquettaire \geq 50 000/ μ l.

Au cours de la phase préalable au traitement antiviral, en ouvert, 95% (680/715) des patients de l'étude ENABLE 1 et 94% (759/805) de l'étude ENABLE 2 ont obtenu le taux plaquettaire cible et ont débuté un traitement antiviral (en double aveugle).

Résultat sur le critère de jugement principal :

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue à la 24^{ème} semaine de suivi a été [eltrombopag (peg-IFN/ribavirine) versus placebo (peg-IFN/ribavirine)] :

- dans l'étude ENABLE 1 : 23% (n=104/450) versus 14% (n=33/232), p<0,05
- dans l'étude ENABLE 2 : 19% (n=97/506) versus 13% (n=32/253), p<0,05.

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

La proportion de patients ayant arrêté prématurément le traitement antiviral (peg-IFN/ribavirine) a été de (eltrombopag versus placebo) :

- dans l'étude ENABLE 1 : 41% versus 56% (p=0,0001)
- dans l'étude ENABLE 2 : 48% versus 65% (p<0,0001).

La proportion de patients ne nécessitant aucune diminution de la dose de traitement antiviral (peg-IFN/ribavirine) a été de 43% dans le groupe eltrombopag versus 28% dans le groupe placebo (p=0,0029) dans l'étude ENABLE 1 et de 46% versus 27% (p<0,0001) dans l'étude ENABLE 2.

Conclusion :

Outre des réserves sur le rationnel consistant à stimuler la production de plaquettes chez des patients ayant une cirrhose, les données disponibles fondées sur l'administration de REVOLADE dans le cadre d'une association à l'interféron et à la ribavirine ne permettent pas d'apprécier son intérêt thérapeutique dans la prise en charge actuelle du VHC. En effet, l'association du peginterféron et de la ribavirine a été très majoritairement remplacée par les nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) qui ont profondément modifié la stratégie thérapeutique.

5.1.2 Aplasie médullaire acquise sévère

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie depuis l'évaluation de cette indication par la Commission de la Transparence dans son avis du 07/09/2016.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

5.2.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

► Les données de tolérance issues du RCP sont les suivantes :

Les effets indésirables de tout grade observés très fréquemment (>10%) dans les études cliniques dans le VHC ont été : anémie, diminution de l'appétit, insomnie, céphalées, toux, nausées, diarrhée, prurit, alopecie, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome pseudo-grippal, asthénie, frissons, œdème périphérique.

Les effets indésirables graves les plus importants identifiés dans les études ont été l'hépatotoxicité et les événements thrombotiques/thrombo-emboliques.

► Les principales mises en garde sont les suivantes dans le cadre du VHC :

Association avec des agents antiviraux à action directe

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies en association aux antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C.

Risque d'hépatotoxicité

Dans 2 études cliniques réalisées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportés chez 34% et 38% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant eltrombopag en association au peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie

indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN a été rapporté chez 76% et 50% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo.

Décompensation hépatique (utilisation avec l'interféron)

L'attention est particulièrement attirée dans le RCP sur le risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques potentiellement d'issue fatale, chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC avec une maladie hépatique chronique avancée, définie par un taux bas d'albumine ≤ 35 g/l ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal « Model for End Stage Liver Disease » (MELD) ≥ 10 , lorsqu'ils sont traités par eltrombopag en association à un traitement à base d'interféron. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe.

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent un traitement par interféron alfa. Dans 2 études réalisées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC, une décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) a été rapportée plus fréquemment dans le groupe eltrombopag (11%) que dans le groupe placebo (6%). Chez les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou un score « MELD » ≥ 10 à l'initiation, il y avait un risque trois fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale par rapport aux patients avec une maladie hépatique moins avancée.

Complications thrombotiques/thrombo-emboliques (ETE)

Dans les études contrôlées réalisées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement à base d'interféron (n=1 439), 38 des 955 sujets (4%) traités par eltrombopag et 6 des 484 sujets (1%) du groupe placebo ont présenté des événements thrombo-emboliques (ETE). Les complications thrombotiques/thrombo-emboliques rapportées comprenaient des événements à la fois veineux et artériels. La majorité des ETE étaient non graves et étaient résolus à la fin de l'étude. La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent dans les deux groupes de traitement (2% chez les patients traités par eltrombopag *versus* < 1% pour le placebo). Aucune relation temporelle spécifique entre le début du traitement et la survenue de l'ETE n'a été observée. Les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 avaient un risque deux fois plus élevé d'ETE que ceux avec des taux plus élevés d'albumine, les patients âgés de ≥ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes.

Risque de saignement après arrêt d'eltrombopag

Dans les études réalisées dans le VHC, une incidence plus élevée des saignements gastro-intestinaux, incluant des cas graves et d'issue fatale, a été rapportée suite à l'arrêt du peginterféron, de la ribavirine et d'eltrombopag.

Troubles oculaires

Dans les études chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement par interféron (n=1 439), la progression de cataracte(s) pré-existante(s) au moment de l'initiation ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8% des patients du groupe eltrombopag et 5% du groupe placebo. Des hémorragies rétinienne, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et eltrombopag (2% dans le groupe eltrombopag et 2% dans le groupe placebo). Les hémorragies sont survenues sur la surface de la rétine (pré-rétiniennes), sous la rétine (sous-rétiniennes) ou dans le tissu rétinien.

Dans les études contrôlées réalisées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement par interféron (n=1 439), la progression de cataracte(s) pré-existante(s) au moment de l'instauration ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8% des patients du groupe eltrombopag et 5% des patients du groupe placebo. Des hémorragies rétinienne, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients infectés par le VHC recevant

de l'interféron, de la ribavirine et eltrombopag (2% dans le groupe eltrombopag et 2% dans le groupe placebo). Les hémorragies sont survenues sur la surface de la rétine (pré-rétiniennes), sous la rétine (sous-rétiniennes) ou dans le tissu rétinien.

Prolongation du QT/QTc

La prolongation de l'intervalle QTc a été rapportée dans les études cliniques chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC. La pertinence clinique de ces événements de prolongation du QTc n'est pas connue.

5.2.2 Aplasie médullaire acquise sévère

Depuis l'évaluation par la Commission dans son avis du 07/09/2016, aucune modification du RCP concernant l'aplasie médullaire sévère n'a été réalisée.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2016), REVOLADE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

05.4 Stratégie thérapeutique

5.4.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

La mise sur le marché des antiviraux d'action directe (AAD) a profondément modifié la stratégie de traitement des malades infectés par le virus de l'hépatite C. L'efficacité et la tolérance de REVOLADE n'ont pas été évaluées en association aux antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C. Or, la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C chronique repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron¹.

En effet, d'une manière générale, dans les indications des AMM, les études disponibles avec les différentes combinaisons d'AAD montrent une efficacité virologique importante supérieure à 90% chez la plupart des groupes de patients, avec un bon profil de tolérance et des durées de traitement variant de 8 à 24 semaines selon les cas.

Au total, compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec la mise à disposition de combinaisons à base d'AAD ne nécessitant pas l'adjonction d'interféron, la place de REVOLADE n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique actuelle reposant sur des combinaisons d'AAD sans interféron.

5.4.2 Aplasie médullaire acquise sévère

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 07/09/2016, la place de REVOLADE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. Disponible sur www.has-sante.fr/

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

06.1 Service Médical Rendu

6.1.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

- ▶ La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner à long terme une cirrhose, une insuffisance hépatocellulaire ou un carcinome hépatocellulaire.
- ▶ REVOLADE, qui augmente le nombre de plaquettes chez l'adulte ayant une infection chronique par le VHC, entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ L'efficacité et la tolérance de REVOLADE ont été évaluées en association au peginterféron et à la ribavirine. Son rapport efficacité/effets indésirables n'est plus établi.
- ▶ Aucun médicament ne dispose d'une AMM superposable à celle de REVOLADE.
- ▶ Dans la stratégie thérapeutique évolutive et avec la mise à disposition de combinaisons à base d'AAD ne nécessitant pas l'adjonction d'interféron (et de moins en moins de ribavirine), la place de REVOLADE n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique actuelle reposant principalement sur des combinaisons d'AAD sans interféron.
 - ▶ Intérêt de santé publique
Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique qui repose sur les combinaisons à base d'AAD, sans interféron, REVOLADE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du VHC.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE est insuffisant dans l'indication de l'AMM au regard de la stratégie thérapeutique actuelle.

6.1.2 Aplasie médullaire acquise sévère

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 07/09/2016 n'ont pas à être modifiées ;

- ▶ L'aplasie médullaire sévère est caractérisée par une pancytopenie, qui peut mettre en jeu le pronostic vital par le risque infectieux et hémorragique.
- ▶ REVOLADE (eltrombopag), n'est pas un traitement spécifique de la maladie, et de ce fait, peut être considéré comme un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen en raison de la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (étude de phase II, faible effectif, données de qualité de vie parcellaires) et du peu de recul en termes de tolérance.
- ▶ REVOLADE (eltrombopag) est un traitement à visée non curative de l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement prétraités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ Dans ces situations cliniques, il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée par l'AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REVOLADE (eltrombopag) reste important dans cette indication.

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

06.3 Population cible

Sans objet

06.4 Recommandations de la Commission

6.4.1 Thrombopénie des adultes ayant une infection chronique par le VHC

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de la thrombopénie chez l'adulte ayant une infection chronique par le VHC, lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

6.4.2 Aplasie médullaire acquise sévère

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de l'aplasie médullaire acquise sévère chez les adultes 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.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements :

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.