HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. NPLATE – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED] nous présente ce dossier. Les associations de patients ont apporté une contribution.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour ce dossier, M. Daubert ne peut pas participer.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'inscription sécurité sociale et collective d'une nouvelle spécialité dosée à 12,5 µg de romiplostim, NPLATE, dans le purpura thrombopénique auto-immun de l'enfant.

Les spécialités NPLATE 125 µg, 250 µg et 500 µg, solutions injectables, sont inscrites dans l'indication chez l'adulte depuis le 6 octobre 2009.

NPLATE est indiqué chez les patients âgés d'un an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun chronique, réfractaire aux autres traitements (corticoïdes et immunoglobulines)

Concernant le produit, c'est une administration une fois par semaine en injection sous-cutanée, surveillée par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.

La dose hebdomadaire de romiplostim est augmentée par palier de 1 µg/kg jusqu'à ce que le patient atteigne un taux de plaquette de 50 000 plaquettes/mm³. C'est évalué toutes les semaines jusqu'à atteindre un taux stable, c'est-à-dire pendant au moins quatre semaines. Ce taux de plaquettes devra par la suite être évalué mensuellement chez les patients.

Il est mentionné dans le RCP que la réapparition d'une thrombopénie est probable à l'interruption du traitement.

Concernant le besoin médical, les traitements de deuxième ligne s'adressent aux patients qui ne répondent pas ou insuffisamment à l'utilisation séquentielle des corticoïdes ou immunoglobulines et/ou qui présentent des baisses récurrentes du taux de plaquettes avec un recours trop fréquent à ces traitements.

L'objectif de ces traitements de deuxième ligne est de maintenir durablement un taux de plaquettes supérieur à 30 000 plaquettes/mm³, voire supérieur à 50 000 en cas de traitement ou anticoagulant concomitant et/ou chez le sujet âgé, en particulier en cas de comorbidités majorant les risques hémorragiques.

En l'absence d'essais randomisés comparant directement les options disponibles (immunomodulateurs, rituximab, agonistes du R-TPO) ou de biomarqueurs pour guider le choix du traitement, la stratégie thérapeutique repose sur les facteurs liés au risque hémorragique. La qualité de vie du patient et les effets indésirables des différents traitements deviennent prépondérants pour guider le choix du traitement.

La stratégie thérapeutique du PTI persistant et du PTI chronique (le persistant, depuis la classification de 2009, c'est les PTI d'au moins trois mois, entre trois mois et 12 mois, le PTI chronique étant supérieur à 12 mois) est non consensuelle eu égard au manque de données comparatives et les traitements seront choisis au cas par cas en fonction notamment de l'âge, de la réponse préalable aux traitements de première ligne, des antécédents et comorbidités du patient, et/ou des contre-indications à la splénectomie, traitement de dernier recours chez l'enfant.

Parmi les comparateurs médicamenteux, l'eltrombopag, REVOLADE, qui a le même mécanisme d'action et est indiqué dans les mêmes situations cliniques que le romiplostim, est retenu comme le comparateur le plus pertinent, mais dans le PTI chronique du enfant réfractaire au traitement de première ligne, les immunosuppresseurs et le rituximab sont les traitements retenus dans le PNDS 2017 (en annexe du document préparatoire).

S'agissant des données, à l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de deux études randomisées contrôlées versus placebo, l'étude de recherche de dose de phase II et l'étude pivot de phase III.

La phase III, c'est une supériorité versus placebo. Elle est multicentrique, randomisée, double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo. Elle a été effectuée entre 2012 et 2015. Il s'agissait d'enfants âgés de 1 à 18 ans avec un diagnostic de PTI d'au moins six mois avant la visite de pré-inclusion. Ils étaient splénectomisés ou non. C'était des patients réfractaires à un traitement antérieur du PTI, c'est-à-dire ayant rechuté après au moins un traitement antérieur ou non éligible à d'autres traitements du PTI. Nous pouvons mentionner que le traitement antérieur pouvait être un traitement de première ligne.

La dose initiale était 1 µg/kg. Elle était augmentée de 1 µg/kg par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux de plaquette supérieur ou égal à 50 000 plaquettes/mm³ puis était adaptée à des taux de plaquette par la suite.

Le critère de jugement principal, c'est l'incidence des réponses plaquettaires durables, définie par des numérations plaquettaires supérieures ou égales à 50 000 plaquettes/mm³ pendant au moins six semaines. Parmi les critères secondaires, on a également le nombre d'épisodes hémorragiques (critère combiné décrit dans le document préparatoire).

Au total, 62 patients ont été randomisés, 42 dans le groupe romiplostim, 20 dans le groupe placebo. La moyenne d'âge était de 9,6 ans. Ces patients avaient antérieurement reçu des corticoïdes et des immunoglobulines, donc peu de traitements antérieurs de deuxième ligne, excepté rituximab (30 % de patients dans l'étude).

Il y avait cinq critères de jugement hiérarchisés avec le critère principal et les quatre autres critères de jugement secondaire. Pour le critère principal, nous avons obtenu 10 % dans le groupe placebo et 52 % dans le groupe romiplostim de réponses durables.

S'agissant de la moyenne du nombre de semaines avec un taux supérieur à 50 000, nous avons une moyenne de 3,7 dans le groupe placebo et 11,9 dans le groupe romiplostim.

Par contre, les traitements de recours, critère de jugement secondaire hiérarchisé, ne sont pas significativement différents entre les deux groupes : 45 % et 40,5 % de traitement de recours.

Sur l'incidence des événements hémorragiques, dans le groupe romiplostim, on avait 83 % et 64 % dans le groupe placebo (essentiellement, épistaxis, pétéchies, hémorragie buccale, saignement gingival).

Concernant les données de tolérance, j'ai mentionné les données de tolérance sur les 83 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose du produit. C'était des patients issus de la phase II et III et d'études non comparatives de suivi. Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont céphalées, épistaxis et contusion.

Le PGR mentionne les risques importants identifiés (PGR de 2017), réapparition de la thrombopénie après l'arrêt du romiplostim, augmentation de la réticuline de la moelle osseuse, risque de saignement, notamment chez les patients présentant des numérations plaquettaires variables et complications thrombotiques et thromboemboliques.

La portée des résultats est limitée par l'absence de données d'efficacité versus les comparateurs actifs utilisés dans l'indication. Dans l'étude pivot, les résultats de la réponse plaquettaire sont en faveur du romiplostim, on peut cependant noter que dans le groupe des enfants âgés de 1 an à 6 ans, le pourcentage de répondants sous romiplostim est apparu moins élevé (37 %) et l'utilisation d'un médicament de secours est apparue plus fréquente (50 %) que dans les deux autres groupes d'enfants.

Une association entre la présence d'anticorps neutralisants interagissant avec la TPO endogène et des événements hémorragiques ne peut être exclue. Le risque de myélofibrose résultant de l'augmentation de la réticuline au niveau de la moelle osseuse reste à préciser (c'est le RCP qui le dit).

Sur la place dans la stratégie thérapeutique, nous parlons de façon plus générale des agonistes du R-TPO. Plusieurs médicaments peuvent être proposés chez l'enfant et chez l'adulte. Peu de ces traitements ont été évalués dans des études contrôlées randomisées. En l'absence de stratégie thérapeutique consensuelle des PTI persistants et des PTI chroniques, le choix du traitement est discuté au cas par cas.

La place des agonistes du R-TPO dans la stratégie d'utilisation des différents traitements de deuxième ligne reste à préciser. L'effet de ces médicaments n'est le plus souvent que suspensif. Le taux de plaquettes peut s'avérer instable chez certains patients et nécessiter un traitement de secours. L'innocuité de ces facteurs de croissance plaquettaire reste à établir en cas d'administration prolongée.

J'ai demandé à Jean-Christophe Mercier de regarder ce dossier. Puis, peut-être qu'Étienne aura un petit mot à dire.

M. LE PRÉSIDENT. - D'abord Jean-Christophe puis Étienne.

M. Le P^r MERCIER. - Merci pour votre confiance.

La deuxième chose, c'est qu'effectivement la problématique est un peu complexe pour plusieurs raisons. Un, l'incidence du PTI est quand même relativement faible, mais la majorité de ces enfants avec PTI sont pris en charge finalement dans les services d'urgence pédiatrique. Ce n'est que lorsque nous étions dans une évolution – nous allons dire – « chronique », avec des rechutes, que nous appelions nos collègues hématologiques, notamment Thierry Leblanc, qui était spécialiste de cette affaire et qui a publié.

Il y a plusieurs points à dire. Le risque hémorragique à la phase aiguë est relativement dissocié du taux de plaquettes. Lorsqu'on a un taux de plaquettes inférieur à 50 000, inférieur à 30 000, on commence à trembler un peu plus à moins de 10 000, c'est sûr. Au fond, on utilise un score hémorragique clinique, score de Buchanan, dans lequel le point qui incite au traitement, c'est la présence de bulles hémorragiques au niveau buccal, laissant penser que non seulement il y a une thrombopénie, mais qu'elle s'exprime par des bulles hémorragiques multiples. C'est surtout là-dessus que se décide une thérapeutique.

Comme tu l'as bien dit, les premières thérapeutiques, c'est d'abord les immunoglobulines qui espèrent bloquer les anticorps antiplaquettaires. Cela peut se jouer aussi bien au niveau des plaquettes que possiblement ou probablement au niveau des mégacaryocytes. Il y a un effet systémique, mais aussi éventuellement médullaire, comme l'a expliqué le *New England* récent avec l'image que j'ai tirée, montrant que les anticorps vont se fixer à la fois sur les plaquettes et sur les mégacaryocytes.

Deuxième point d'attention, quel est le pourcentage des enfants qui vont finalement évoluer « mal », c'est-à-dire vers un PTI chronique ? Au fond, c'est beaucoup moins important que chez l'adulte. Cela explique que les essais ont été plus difficiles à mener et que nous avons peut-être moins besoin des traitements de deuxième et troisième ligne.

Par exemple, six mois après le diagnostic, entre 53 et 77 % des enfants âgés de 4 à 16 ans auront complètement guéri. Ils vont guérir avec des variations de plaquette. Finalement, ils ne demandent rien à personne. À un an d'évolution, 26 % d'enfants supplémentaires seront guéris laissant moins de 10 % des enfants posant cette problématique de PTI chronique.

C'est pourquoi les différentes premières lignes n'ont jamais été validées par des essais randomisés. On utilise des immunoglobulines polyvalentes. À ma connaissance, cela n'a pas été vraiment validé par des essais thérapeutiques. Il y a des immunoglobulines spécifiques anti-D, une corticothérapie, un traitement par azathioprine ou rituximab encore que pour le rituximab il y a un essai avec un follow up d'un an (suivi d'un an) publié.

Il y a de petits éléments. Ce n'est pas si convaincant que cela.

Je rappelle que la Commission de la Transparence a évalué à plusieurs reprises d'une part romiplostim (NPLATE), mais aussi eltrombopag (REVOLADE). Romiplostim s'administre par voie sous-cutanée une fois par semaine et l'autre, c'est un comprimé tous les jours. La voie orale est plus attractive chez les enfants que la voie sous-cutanée.

Dans son avis du 4 février 2015, vous aviez attribué à NPLATE un SMR important et une ASMR de niveau II, ce qui est considérable. Dans l'avis du 22 février 2017, et je devais faire partie de la Commission, NPLATE avait eu un SMR important et une ASMR mineure de niveau IV.

██████████, pour la HAS.- Les deux, c'est chez l'adulte. Le II était chez les patients splénectomisés et l'autre chez les non splénectomisés. Cela explique la différence d'ASMR.

Chez l'enfant, REVOLADE a eu ASMR III dans la même indication.

M. Le P^r MERCIER.- Dans le dossier, nous avons trois essais. Il y a un premier de phase II. Vous l'avez commenté. Il y a peu de patients. Il y a une prolongation de cette étude en ouvert jusqu'à 127 semaines (2,5 ans), ce qui est relativement remarquable. Dans cette extension off label, 20 sur 22 enfants avec PTI auto-immun chronique maintenaient un taux de plaquettes supérieur à 50 000 et il y avait un ajustement des posologies.

Dans la phase III, ce sont des enfants recrutés dans 27 centres aux États-Unis, Canada et Australie. L'essai a été bien monté, avec la puissance de feu d'un laboratoire pharmaceutique.

Vous avez décrit le critère de jugement. Je n'insiste pas sauf pour dire que le taux de réponse est plus faible chez les enfants de 1 à 5 ans que chez les enfants plus grands. Malheureusement dans les sous-groupes d'un petit essai, s'il y avait 64 enfants si mes souvenirs sont exacts versus 20 (randomisation 2:1). Nous avons une suggestion que les enfants plus petits réagissent plus mal.

Ma conclusion, c'est que NPLATE apporte un SMR important. Que l'ASMR serait plutôt mineure de niveau IV, chez les enfants âgés de plus d'un an présentant un PTI chronique, réfractaires à d'autres traitements. Il faut reprendre la stratégie thérapeutique. Première ligne, c'est les transfusions de plaquette, les immunoglobulines, la corticothérapie voire les anti-D. C'est le traitement de la phase aiguë.

Le traitement de la phase chronique est plus ouvert. Les immunosuppresseurs voire le rituximab sont peut-être en deuxième ligne, parce que cela essaie de jouer sur le mécanisme de fond, la physiopathologie de fond.

En fait, là, nous avons deux molécules qui sont finalement pareilles et vont essayer de se sortir d'un taux de plaquettes très bas, parce que cela va stimuler la mégacaryopoïèse et fabriquer des plaquettes.

Il faut ajouter que dans REVOLADE, il a été signalé des cataractes et un certain degré d'hépatotoxicité en termes d'augmentation significative des transaminases. Cela n'a pas été au-delà. D'un autre côté, c'est donné par la bouche alors qu'avec NPLATE, nous sommes avec un traitement sous-cutané. Pendant combien de temps ? C'est difficile à dire. Au fond, on ne fait que stimuler la moelle pour essayer d'être au-dessus des valeurs seuils ou limites.

Personnellement, j'alignerai REVOLADE sur NPLATE, sachant que l'un a des avantages et des inconvénients que l'autre n'a pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Du coup, pas mal de choses ont déjà été dites. Je vais dire un mot de l'étude clinique. Tout à l'heure, je me suis plaint qu'il n'y avait pas d'étude de phase III en pédiatrie. Là, on peut se réjouir qu'il y en ait une, même si je vais la critiquer après.

C'est une étude qui avait comme critère d'inclusion une population pas très bien identifiée. Nous ne sommes pas certains que ce sont des patients ayant épuisé les traitements

disponibles. Des patients n'avaient reçu qu'une seule ligne. Vu le nombre de possibilités que nous avons pour traiter les PTI chroniques. Ce n'est pas très clair, la population qui est décrite dans cette étude.

Puis, surtout, il y a une critique sur le critère de jugement principal. Les événements que l'on souhaite éviter en traitant un PTI chronique, ce sont les saignements et non pas faire monter les taux de plaquettes. Entre 20 000 et 30 000 plaquettes, les enfants ou adultes, il est rare qu'ils saignent. Ils ont une vie normale. Il n'y a pas d'indication thérapeutique. Il vaut mieux les laisser tranquilles et ne pas les traiter.

Le premier critère de jugement secondaire dans la liste hiérarchisée qui avait une importance clinique était le troisième ou le quatrième critère. Sinon ce ne sont que des critères biologiques. Nous savons que cela fait monter le taux de plaquette, mais ce n'est pas pertinent aux yeux d'un clinicien. Nous voulons empêcher que l'enfant saigne, qu'il ait recours à une corticothérapie ou des immunoglobulines et éventuellement d'éviter des saignements qui auront un retentissement vital.

Cela étant dit, nous voyons que cela fait monter les plaquettes, que cela peut être un traitement utilisé. Il est cité dans la liste des traitements utilisables dans le contexte de PTI chroniques, y compris chez l'enfant. Le PNDS a été mis à jour récemment et est assez bien fait. Les traitements n'étant pas comparés entre eux, il donne les avantages et les inconvénients d'utiliser chaque médicament.

Un mot pour la différence entre eltrombopag et romiplostim. Ce n'est pas exactement le même traitement. La romiplostim stimule la partie récepteur du récepteur à la thrombopoïétine alors que REVOLADE stimule la partie transmembranaire avec des effets qui ne sont pas forcément similaires. En tout cas, chez l'adulte, nous pouvons faire monter les plaquettes de patients résistants à l'un ou à l'autre avec l'autre médicament. On ne peut pas dire que c'est le même médicament, en tout cas que c'est le même mécanisme d'action.

Puis, il y a une question sur le caractère suspensif ou non. Est-ce que dès que l'on arrête, les plaquettes rediminuent ? Ce n'est pas clair. Il y a eu une étude récente, de cohorte rétrospective, publiée dans *Hematological* chez enfants traités par romiplostim montrant qu'à l'arrêt, 23 % des enfants de cette cohorte d'une soixantaine de patients gardaient des taux de plaquettes suffisant pour ne pas nécessiter de traitement pendant plus de six mois. Est-ce l'évolution naturelle de la maladie ? On sait que cela peut guérir spontanément, même si c'est rare quand la maladie est devenue chronique. Je pense qu'il faut se garder de spéculer sur le caractère suspensif ou pas, parce que l'on connaît le mécanisme d'action. Dans l'aplasie médullaire, on sait que REVOLADE peut être arrêté sans récurrence chez un certain nombre de patients, ce qui n'est pas très intuitif.

À mon sens, c'est un traitement qui peut probablement entrer dans la liste des traitements utilisables pour traiter les PTI chroniques de l'enfant comme ceux de l'adulte. Je pense que nous n'avons pas de données suffisantes pour hiérarchiser les différents types de traitement dans la stratégie. C'est quand même ce qui est plus ou moins dit dans le PNDS.

ASMR IV par rapport à rien ou V dans la stratégie ? Je n'ai pas d'avis spécialement sur la question.

M. Le P^r MERCIER.- Il faut aligner les deux.

M. le D^r LENGLINÉ.- V par rapport à REVOLADE. C'est envisageable.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a un réseau, CEREVANCE, qui inclut tous les enfants ayant des PTI un peu compliqués. Peut-être pas que les PTI aigus qui ne passent qu'aux urgences. C'est le rapport d'Yves Péré il y a deux ans, hématologiste pédiatre à Bordeaux. Il estime que sur les 18 millions d'enfants en France, 400 présentent un PTI aigu, deux à quatre présentent une manifestation hémorragique majeure à risque vital, 80 évoluent de façon chronique, ils nécessitent une deuxième ligne de traitement et 10 plus de deux lignes. Nous sommes dans des petits chiffres. La prévalence cumulée de PTI chroniques est plus difficile à évaluer. Pour lui, il y a moins de quatre enfants avec risque vital avec hémorragie cérébrale menagée, y compris des enfants turbulents. Cela existe. Les enfants nécessitant une intervention chirurgicale alors qu'ils ont une thrombopénie réfractaire aux autres thérapeutiques, c'est moins de cinq par an. Nous sommes dans des nombres très confidentiels.

Qu'il y ait une disponibilité de traitement, notamment en troisième ligne, de ce stimulant de TPO, reste à l'hématologiste pédiatre distingué que nous connaissons bien pour ce qui concerne Robert Debré de prendre ces décisions lui-même.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole aux associations de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est l'association AMAPTI.

Il y a 42 membres tous adhérents patients PTI. C'est très succinct. Après pour rappeler l'impact de la maladie, nous ne savons pas si cela s'intéresse aux adultes ou aux enfants dans ce qui suit.

Ils citent les corticoïdes et rituximab dans le traitement. Il y a trois participants sur quatre qui ont fait remonter une information sur ce médicament. Ils disent qu'il répond aux besoins et aux attentes des patients, sans aucun effet secondaire. C'est tout ce que je peux dire. Nous ne savons pas si c'est en pédiatrie.

C'est une petite association, non agréée, mais qui ne reçoit pas de subvention parce qu'elle a un budget très très limité.

M. Le P^r MERCIER.- Petite association et petit rapport, n'est-ce pas ?

M. Le P^r THIERRY.- On ne peut pas leur en vouloir.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, c'est bien d'avoir fait la démarche.

M^{me} le D^r GARNIER.- Pour en avoir parlé avec [REDACTED], il y a eu une phase III, c'est super, mais pourquoi ne pas aller au bout ? Du coup, le conditionnement n'est pas le même que chez l'adulte. Chez l'adulte, il y a un matériel permettant la reconstitution de la solution et son administration. Il n'existe pas dans la présentation destinée à l'enfant. Pourquoi ?

Pour la petite histoire, le matériel au départ pour le dosage à 250 ne figurait pas dans le conditionnement et a été retoqué par une revue indépendante qui lui a mis un carton rouge

pour le conditionnement. Du coup, la présentation est sortie après, en dosage supérieur, avec le matériel de reconstitution. Là, sous prétexte que l'autotraitement n'est pas possible pour les enfants.

██████████, pour la HAS.- C'est cela.

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est un soignant qui doit l'administrer. Supposons que le soignant a le matériel, mais c'est source d'erreur possible et de discordance par rapport aux présentations adultes.

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'est-ce que tu souhaites ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Sans préjuger de l'avis, ne faut-il pas conditionner cela à la mise à disposition d'un kit à l'identique des conditionnements adultes pour que les soignants puissent en bénéficier ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne comprends pas. Qu'est-ce que le kit adulte a de très pratique ?

M^{me} le D^r GARNIER.- C'est mentionné. Il y a une seringue préremplie... Il faut reconstituer la solution. Il y a le matériel pour reconstituer la dilution et faire l'administration.

██████████, pour la HAS.- Là, on n'a que la poudre.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Je ne comprenais pas, je comprends mieux. D'accord.

M. Le P^r MERCIER.- Ce n'est pas si simple. La posologie utilisée, cela va de 1 à 10 µg/kg. Et les enfants d'un an, cela va de 8 kg jusqu'à l'adolescent de 80 kg. Pour parodier Tintin, c'est de 7 à 77 ans. On va de 7 µg à 800 µg. C'est la posologie adulte. C'est compliqué de faire des présentations qui couvrent l'ensemble.

██████████, pour la HAS.- Ce n'est qu'un kit à ajouter.

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, parlons de la seringue et de l'aiguille.

M. Le P^r MERCIER.- Si j'ai bien compris, tu reconstitues une solution mère plus ou moins concentrée en fonction de la tranche.

██████████, pour la HAS.- C'est pareil pour le 250 et le 500 µg, et tu as un kit et tu reconstitues. Et là, on n'a pas de kit.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pourrions demander des kits permettant d'adapter la posologie en fonction de l'enfant. C'est possible. Cela ne peut pas être prérempli, mais un kit pourrait permettre de faciliter l'administration.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est de la poudre, ce n'est pas stable probablement.

M. LE PRÉSIDENT.- Qu'ils fassent leur préparation avec un kit tout prêt, plutôt que d'aller chercher séparément de quoi faire la dilution. C'est ce que je comprends.

M^{me} le D^r GARNIER.- Étant donné que c'est très fin au niveau de l'administration par rapport au poids, la seringue doit être adaptée d'emblée. Ce n'est pas évident.

M. Le P^r MERCIER.- En HAD, je le vois difficilement autrement.

M. LE PRÉSIDENT.- Ceux qui vont l'administrer sont habitués à faire des dilutions, mais ce serait bien d'avoir un petit kit.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis gêné par le libellé de l'indication qui indique le PTI chronique réfractaire aux autres traitements. Est-ce que cela signifie qu'il est chronique et réfractaire aux corticoïdes ? Chronique et réfractaire aux immunoglobulines intraveineuses ? À quel moment, dit-on qu'il est réfractaire ? Est-ce les effets secondaires de la corticothérapie ? Est-ce que sous 1 mg/kg, il rechute, ou sous 0,5 mg/kg ? Est-ce qu'on tient compte des effets secondaires de ces traitements ? Pour moi, ce n'est pas clair à partir de quel moment on dit que c'est réfractaire aux autres traitements.

M. Le P^r MERCIER.- La seule réponse pratique pour l'avoir vécu relativement fréquemment aux urgences, c'est l'enfant qui arrive avec 10 000 plaquettes et qui a des signes d'hémorragie. Il en est à sa troisième, quatrième, cinquième perfusion d'immunoglobulines, et 24 heures après la perfusion, et il a toujours 10 000 plaquettes. Là, c'est clair.

Sur la corticothérapie, il faudra peser les avantages et inconvénients. 1 mg/kg est en général la posologie recommandée. Si cela ne décolle pas, tu es embêté et tu montes les doses. Quel est le plafond ? 2 mg/kg, c'est un bon plafond. Pour rituximab, je n'ai pas de réponse. Je ne l'ai pas utilisé dans ces indications. Je ne sais pas.

M. le P^r NIAUDET.- Tu parles de la première poussée. Nous parlons du chronique.

M. Le P^r MERCIER.- C'est plusieurs poussées.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il faut bien différencier les traitements utilisés en urgence pour faire monter les plaquettes.

[REDACTED], pour la HAS.- Ponctuellement.

M. le D^r LENGLINÉ.- La corticothérapie, les immunoglobulines polyvalentes, si vous n'en avez plus dans le sang, au bout de trois semaines, vous êtes à nouveau thrombopénique. Nous parlons de la PTI chronique.

En effet, il y a une zone obscure dans le libellé sur ce que cela veut dire « réfractaire aux autres traitements », parce que le positionnement hiérarchique des différents traitements n'est pas clair. Il est probablement à moduler en fonction des patients, des traitements antérieurement reçus, de l'efficacité ou la toxicité des différents traitements antérieurement reçus, mais il est difficile aujourd'hui de donner un ordre hiérarchique des traitements qui vont être utilisés dans le contexte de PTI chroniques.

M. le P^r NIAUDET.- On peut ajouter : en fonction de la tolérance et des effets secondaires.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout à fait.

Il est aussi important de mentionner, comme cela a déjà été dit, que les doses peuvent être très variables et surtout l'objectif de l'introduction du traitement, c'est d'éviter des épisodes de l'hémorragie. On ne traite pas des taux de plaquettes. L'objectif, c'est obtenir un taux de plaquettes qui met l'enfant hors de danger et hors du risque de saignement, et non pas d'obtenir une normalisation du taux de plaquettes. Cela doit être précisé dans la partie du texte lue par les gens.

██████████, pour la HAS.- Il faut évaluer le taux de plaquettes assez fréquemment.

M. Le P^r MERCIER.- C'est pourquoi il faut citer le score de Buchanan qui est vraiment universellement adopté. Cela se joue dessus.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes d'accord. Mais quand on dit « réfractaire aux autres traitements », on n'est pas sur les signes cliniques. On se base sur les plaquettes (si on voit que les plaquettes ne remontent pas avec les immunoglobulines et les corticoïdes).

Sans autre remarque, le laboratoire demande un SMR important. Nous passons au vote. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (15 voix).

Pour l'ASMR, c'est plus compliqué. On a vu qu'il y a eu des fluctuations dans les ASMR. Chez l'adulte, on en est à ASMR IV. Là, on s'intéresse à l'enfant avec tous les éléments que nous venons de voir à l'instant. C'est un traitement de recours, mais efficace, même s'il y a certaines critiques méthodologiques. L'ASMR demandé par le laboratoire, chez le patient âgé de plus d'un an pour la PTI chronique réfractaire aux autres traitements, est un ASMR de niveau III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 14 voix

ASMR V : 1 voix

Merci beaucoup. Y a-t-il des précautions à prendre pour le libellé du projet d'avis ?

██████████, pour la HAS.- En dehors de la demande de Valérie, non.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons mettre la demande de kit. C'est une remarque pratique qui a son importance.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ils revendiquent un ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Qui est favorable à un Intérêt de Santé Publique ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité (15 voix).

Nous pouvons l'adopter, si vous voulez.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire