

**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 11 janvier 2017**

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. HUMIRA – Extension d'indication

**M<sup>me</sup> d'ANDON, pour la HAS.**- Pour le produit HUMIRA, que nous allons examiner, notre experte est présente. Nous l'en remercions. Personne n'a de lien et donc personne n'a à sortir pour ce produit.

**M. LE PRÉSIDENT.**- [REDACTED] présente.

**M<sup>me</sup> COURET.**- Bonjour et merci de m'accueillir à la Commission de la Transparence.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Il y a une présentation par [REDACTED] et nous vous passons la parole.

[REDACTED] **pour la HAS.**- Nous voyons le dossier HUMIRA pour une demande d'extension d'indication dans le traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

HUMIRA est le premier anti-TNF dans cette indication. Il est précisé dans le RCP que l'expérience sur l'instauration du traitement par HUMIRA en monothérapie est limitée. Le traitement par HUMIRA peut être débuté en association avec une corticothérapie et/ou avec d'autres traitements immunomodulateurs non biologiques. La dose de corticoïdes associés peut être progressivement diminuée conformément à la pratique clinique, en débutant deux semaines après l'instauration du traitement par HUMIRA. Une réévaluation annuelle des bénéfices et des risques associés au traitement continu à long terme est recommandée.

Le laboratoire a fourni deux études cliniques *versus* placebo, une première chez les patients ayant une uvéïte non infectieuse active avec une réponse adéquate à la corticothérapie orale documentée, le traitement pouvant être associé ou non avec un immunosuppresseur ; et dans la deuxième, chez les patients avec uvéïte non infectieuse inactive corticodépendante avec une association ou non d'un traitement immunosuppresseur.

Le laboratoire a fourni deux études observationnelles françaises évaluant deux anti-TNF alpha, l'adalimumab et l'infliximab.

Sur la base de ces études, le laboratoire revendique un SMR important et une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV dans l'indication de l'AMM.

Je laisse la parole au Docteur Chloé Couret pour nous faire part de son expertise.

**M<sup>me</sup> COURET.**- Bonjour. Je vais présenter l'intérêt d'HUMIRA dans les uvéïtes intermédiaires postérieures et les panuvéïtes et ses limites.

Rapidement, on va revenir sur la gravité des uvéites non infectieuses intermédiaires postérieures et les panuvéites. Un rappel anatomique au niveau de l'œil, les uvéites correspondent à une inflammation de l'uvée qui correspond en avant à l'iris et aux corps ciliaires juste en arrière de l'iris et qui s'étend en arrière à la choroïde (le tissu que recouvre la partie postérieure de l'œil).

Les classifications étaient nombreuses. Le SUN a permis de standardiser la classification et d'harmoniser les études et les résultats avec une classification en uvéites antérieures correspondant à une inflammation de la partie antérieure de l'œil (iris et corps ciliaires principalement), les uvéites intermédiaires puis postérieures correspondant initialement à l'inflammation de la choroïde postérieure. Il peut exister des complications postérieures dans tous les types d'uvéites, antérieures, intermédiaires et postérieures. Quand on parle d'œdème maculaire, papillite et vascularite, ce sont des complications inflammatoires qui ne préjugent pas du site anatomique, du site topographique initial, mais qui peuvent être des complications communes à chaque étiologie.

Sur le plan épidémiologique, les uvéites sont la troisième cause de perte de vision évitable chez les 20-65 ans dans les pays développés avec une incidence et une prévalence à 17 à 52 cas pour 100 000 habitants et 38 à 200 cas pour 100 000 habitants selon les études. Les uvéites postérieures et panuvéites et uvéites intermédiaires chroniques représentent un handicap visuel non négligeable. 4 % des uvéites se complèteront d'une cécité légale bilatérale, et 14 % d'une cécité totale unilatérale. Ce handicap est d'autant plus important qu'il touche des adultes jeunes en âge de travailler avec un retentissement socioprofessionnel parfois très important.

Sur le plan des étiologies, elles sont très variées avec un groupe hétérogène de pathologies, ce qui rend l'évaluation des traitements épidémiologiques difficiles. Les étiologies dépendent du site anatomique. Elles peuvent être inflammatoires, infectieuses ou tumorales ou autres. On parle là de pseudo-uvéite. Quelles que soient les causes, inflammatoires ou infectieuses, elles peuvent être associées ou non à une pathologie systémique. On a, par exemple, les uvéites postérieures ou panuvéites associées à la maladie de Behçet, la sarcoïdose, la tuberculose et des uvéites limitées à l'œil comme les uvéites intermédiaires idiopathiques ou les uvéites dans la maladie de Birdshot qui n'a une atteinte qu'oculaire.

Nous avons en pratique clinique deux situations : soit une uvéite découverte par l'ophtalmologiste sans aucun autre contexte systémique, ce qui est la plupart du temps le cas. L'ophtalmologiste recherche par l'interrogatoire une atteinte, un contexte systémique associé et demande l'aide d'un autre spécialiste en fonction de l'atteinte systémique supposée. L'ophtalmologiste de par son interrogatoire et de par son examen clinique et les caractéristiques sémiologiques cliniques ophtalmologiques réalise un bilan orienté à la recherche d'un diagnostic étiologique. L'ophtalmologiste sera au cœur de la prise en charge thérapeutique. Il peut s'appuyer sur des internistes, d'un urologue, d'un gastro-entérologue en fonction de l'atteinte systémique associée pour prescrire un traitement systémique, mais l'interniste ne verra jamais la gravité. Il ne pourra pas palper la gravité de la maladie ni avoir la moindre idée de l'évolution de la maladie sous traitement. C'est vraiment l'ophtalmologiste qui

peut dire si le traitement est efficace, s'il faut un traitement X ou Y et dans quel degré d'urgence. Parfois les patients ont des maladies systémiques associées à des uvéites. Là, l'interniste sollicite une consultation ophtalmologique pour savoir s'il y a une atteinte ophtalmologique associée. C'est plus rarement le cas.

Je ne détaille que l'évolution des uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures ou panuvéites. C'est une évolution plus souvent chronique sur plusieurs années avec des périodes d'exacerbation, un pronostic vital non engagé sauf si la maladie engage le pronostic vital aussi (le traitement systémique peut engager le pronostic vital), mais un pronostic fonctionnel lourdement engagé à très court terme parfois (certaines pathologies, comme la maladie de Behçet, peuvent rendre aveugle en quelques jours ou semaines), et le plus souvent, un pronostic engagé à moyen ou long terme.

Seul l'ophtalmologiste peut apprécier l'urgence et l'efficacité du traitement. Il n'existe pas de traitement curatif. Les objectifs du traitement sont d'inactiver l'uvéite, afin d'éviter les complications cécitantes irréversibles, de limiter les effets indésirables oculaires et systémiques des différents traitements, afin de maintenir pour le patient une qualité de vision et une qualité de vie acceptable le plus longtemps possible.

Je viens sur l'analyse des deux études VISUAL I et II et des deux cohortes rétrospectives proposées par le laboratoire en vue de l'obtention du remboursement de l'AMM. Pour VISUAL I et II, la méthodologie est correcte. L'objectif des études répondait à la pratique clinique qui est d'inactiver l'uvéite, d'éviter les récurrences tout en obtenant une bonne épargne cortisonée. Le critère principal d'évaluation était perimétrique : c'est le délai de rechute qui est notre problématique quotidienne, avec des éléments anatomiques et fonctionnels pour définir la rechute, qui étaient concordant avec la définition des éléments de réponse thérapeutique décrits dans le SUN, qui a standardisé les sites topographiques et également les réponses au traitement pour que toutes les études parlent de la même chose, avec quatre éléments de réponse, qui sont lésions actives inflammatoires chorioretiniennes ou vasculaires inflammatoires rétiniennes vues à l'ophtalmoscopie indirecte (examen du fond d'œil avec la petite loupe et la lampe à fentes), un score clinique du Tyndall cellulaire en chambre antérieure (avec notre lampe à fentes), un score d'hyalite (également avec la lampe à fentes), et un score fonctionnel, l'acuité visuelle.

J'ai quelques limites à émettre compte tenu de ces éléments de jugement. Pour la vascularite, comme vous le voyez sur cette photo de rétine, on voit que les veines en haut sont remaniées. La vascularite veineuse est importante. Elle est parfois évidente au fond d'œil, mais il aurait été approprié d'utiliser en plus un critère clinique avec l'ophtalmoscopie indirecte, un critère paraclinique avec la réalisation d'angiographies rétiniennes et choroïdiennes, permettant une appréciation plus fine des lésions rétino-choroïdiennes et de vascularite. Néanmoins, si nous voyons une amélioration clinique sur le fond d'œil, c'est qu'il y a clairement une nette amélioration. Quand le critère est positif, c'est une bonne nouvelle.

C'est la visualisation du Tyndall cellulaire en chambre antérieure. À gauche, c'est le Tyndall protéique, vous voyez la lumière qui éclaire le champ antérieur. La lumière blanche à gauche, c'est la cornée. Le halo jaune au milieu, c'est la chambre antérieure, et derrière, il y a le cristallin. On met une lampe « plein phare » dans la chambre antérieure et l'on regarde le flou global. C'est le Tyndall protéique et nous allons essayer de compter les petites cellules. Ça, c'est le Tyndall cellulaire antérieur. On « compte » le nombre de cellules en chambre antérieure pour dire si le Tyndall est à 0, 0,5, 1, 2, 3 ou 4. Des machines le comptent pour la chambre antérieure. Pour le vitré, nous faisons pareil. Nous regardons également le flou global induit par les cellules et les protéines inflammatoires qui sont dans le vitré. Nous cotons en fonction du flou total (5) ou absent (0). C'est en six grades. Ces critères sont subjectifs et peu précis. En classant de 0 à 4 croix, en fonction de la personne qui va regarder, il y a des différences. Mais ce sont les critères définis par les recommandations internationales en uvéite. Pour l'hyalite, on n'a pas d'autres critères possibles.

Sur le schéma de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, ils étaient adaptés à la pratique clinique. Les traitements concomitants : les délais avant l'étude étaient sûrement un peu courts. Concernant les traitements péri-oculaires, c'était autorisé, on était réalisé 30 jours avant l'inclusion dans l'étude. En pratique, une seule molécule est injectée par voie sous-conjonctivale, la triamcinolone, avec un délai d'action un peu supérieur à 30 jours. Le délai aurait pu être plus long. C'est pareil la modification des traitements immunosuppresseurs : 28 jours, c'est court. Il faut parfois plusieurs semaines ou mois.

L'indication et la posologie étaient en accord avec l'AMM. La durée n'est pas précisée dans l'AMM. La tolérance est à rapprocher à celle des autres indications, puisque l'HUMIRA est donné depuis 2002 dans la polyarthrite rhumatoïde.

Pour VISUAL I et II, la population étudiée était représentative des patients vus en pratique courante que ce soit pour leurs caractéristiques d'âge, le type topographique des uvéites, la durée d'évolution, les étiologies et les traitements antérieurs reçus. Les critères diagnostiques étaient conformes à la pratique également.

Il était adapté de réaliser une comparaison de l'HUMIRA au placebo, puisqu'il n'y a pas de traitement de référence standardisé pour la prise en charge des uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures ou panuvéites. L'intensification de la corticothérapie uniquement dans VISUAL I était adaptée et indispensable. On ne pouvait pas penser laisser des patients qui ont une atteinte sévère, qui déjà résistent à une corticothérapie diminuée, sous placebo seul, sans traitement. Pour cela, nous avons préféré mettre une corticothérapie fortement dosée au début et rapidement diminuer pour éviter de faire flamber des uvéites qui peuvent rendre les patients aveugles.

Les critères d'évaluation étaient pertinents. J'en ai déjà parlé tout à l'heure avec les limites du critère d'évaluation principal et pas d'autres alternatives. Les critères secondaires étaient pertinents également, notamment avec un critère qui était le délai de survenue d'un œdème maculaire, complication cécitante fréquente (la plus fréquente dans les uvéites). Les critères de

qualité de vie étaient aussi importants. Les patients sont souvent atteints dans leur qualité de vie.

Les résultats étaient satisfaisants et pertinents individuellement avec une diminution du risque de rechute de 50 % pour les uvéites actives et 43 % pour les uvéites non actives, un allongement significatif du délai de rechute. Ces résultats étaient présents rapidement (dès la deuxième semaine du traitement) et maintenus tout au long de l'étude. Il n'y avait pas de différence négative entre les sous-groupes. Pour les patients de plus de 50 ans et uvéites postérieures lors de l'analyse en sous-groupe, le résultat d'efficacité pour le critère principal n'était plus significatif. Cela paraissait efficace, sans significativité. En pratique clinique, dans les sous-groupes, nous retrouvons un intérêt avec des patients soulagés par le traitement.

Concernant les deux études rétrospectives présentées, il s'agit d'études observationnelles du réseau français uvéite et réseau français de la maladie de Behçet évaluant l'efficacité et la tolérance de deux anti-TNF alpha, l'infliximab et l'adalimumab. Ils ont retrouvé une efficacité comparable des deux molécules sur des uvéites non infectieuses réfractaires pour la première étude et dans la maladie de Behçet avec des manifestations oculaires ou extra-oculaires et/ou réfractaires dans la deuxième étude avec des taux élevés de réponse au traitement et une épargne cortisonique significative.

Sur la tolérance, dans VISUAL I et II, elle était comparable à celle décrite dans le RCP à l'adalimumab dans ses autres indications. J'avais deux points à relever. Celui concernant la vaccination, le RCP n'est pas clair. Les recommandations vaccinales par rapport à la mise en route du traitement ne sont pas explicites. Ce sont souvent des choses que demandent les internistes. Ils demandent si les patients sont vaccinés contre la grippe, le pneumocoque, etc. Si ce n'est pas le cas, ils préfèrent les vacciner avant et retarder le traitement. Quand le traitement ne peut pas être retardé, il est quand même mis en place.

Sur les pathologies démyélinisantes et les uvéites intermédiaires, la sclérose en plaques est une des étiologies. Les anti-TNF alpha peuvent donner des atteintes démyélinisantes. Il convient donc, pour patients qui ont une indication aux anti-TNF alpha et une uvéite intermédiaire, de réaliser une IRM cérébrale et un examen neurologique préalable, d'autant plus que les uvéites intermédiaires ne sont pas foudroyantes comme des uvéites ultérieures. On prend le temps. Il faut prendre le temps de faire un bilan neurologique pour éliminer une pathologie démyélinisante.

Sur le rapport de l'HUMIRA, actuellement, les traitements disponibles pour les uvéites non infectieuses intermédiaires, postérieures ou panuvéites sont la corticothérapie systémique, les corticoïdes péri et intraoculaires, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs. En première intention, les corticoïdes systémiques qui ont l'AMM, qui restent le traitement de référence en dépit d'effets indésirables, notamment lorsqu'ils sont donnés à forte dose et au long cours. En deuxième intention, on utilise des immunosuppresseurs qui peuvent être de différentes classes. Les seuls qui ont l'AMM sont ceux en rouge : ciclosporine avec le NEORAL et le SANDIMMUM dans les atteintes liées aux Behçet sévères, l'IgG avec la TEGELINE dans la

rétinochoroïdite de Birdshot. Tous les autres sont utilisés en pratique courante plus que la ciclosporine et les immunoglobulines, qui ont des effets indésirables non négligeables, mais n'ont pas l'AMM.

En deuxième et troisième intention, en fonction de l'étiologie et du terrain, on peut utiliser les immunomodulateurs comme les anticorps monoclonaux anti-TNF alpha, infliximab et adalimumab, et les interférons. On peut également utiliser d'autres molécules plus complexes.

Quelle est la place des corticoïdes locaux régionaux ? L'OZURDEX, un dispositif qui libère de la dexaméthasone de façon prolongée injectée par voie intravitréenne aura une place dans la prise en charge de ces uvéites, mais il ne peut pas avoir une place au long cours. C'est une injection locale qui n'agit que dans l'œil, que sur un œil, pour des atteintes souvent bilatérales. Il n'aura qu'une action locale pour une pathologie avant tout systémique. Même si c'est une pathologie oculaire pure, c'est un problème immunitaire. Les anticorps ne proviennent pas que de l'œil. On ne peut pas considérer que l'OZURDEX qui a l'AMM soit la molécule de référence de traitement de ces uvéites chroniques sur plusieurs années et qui atteignent les deux yeux.

L'HUMIRA est donc le seul traitement de deuxième intention efficace avec des effets indésirables acceptables. La ciclosporine qui a l'AMM a des effets indésirables, notamment la neurotoxicité, peu acceptables aujourd'hui.

L'extrapolation des résultats de ces études est possible en pratique clinique tant sur le plan de l'efficacité et de la tolérance que de l'indication et la posologie. Se pose la question de la durée. Nous n'avons pas de réponse franche sur le temps de traitement. Si le traitement s'avère efficace, quand l'arrêter ? Avec quelle détermination et quels effets indésirables au long cours ? Ce sont des patients jeunes, de 20 à 65 ans, qui pourront être traités pendant plusieurs dizaines d'années. L'HUMIRA est utilisé depuis 2002 dans la polyarthrite rhumatoïde. Cela fait 15 ans. On n'a pas de recul sur le très long terme.

Concernant la prise en charge globale, HUMIRA permet l'amélioration de la qualité de vision et de la qualité de vie avec peu de modifications de l'organisation de soins, puisque nous pouvons déjà l'utiliser selon les recommandations de bonnes pratiques fournies en 2013 par la HAS. Les effets indésirables sont les mêmes que dans les autres indications. Il serait souhaitable que l'ophtalmologiste puisse prescrire ce médicament, en tout cas, l'ophtalmologiste habitué à gérer les uvéites. Dans certains cas, il est urgent de l'introduire. On ne peut pas attendre d'avoir l'interniste, etc. Pour le renouvellement, c'est souvent l'ophtalmologiste qui constate les effets positifs ou l'absence d'effet du traitement et sera à même de modifier le traitement.

La population cible est celle des uvéites non infectieuses, intermédiaires, postérieures et panuvéites, soit un peu moins de 1000 patients, avec deux sous-populations particulières : celle de plus de 55 ans ou atteinte d'uvéite postérieure où il n'y avait pas eu de significativité, mais peut-être que l'étude VISUAL III, étude de l'utilisation de l'HUMIRA dans cette indication, montrera que le résultat est significatif. Une deuxième population à prendre en compte, c'est celle des uvéites sévères notamment dans les maladies de Behçet et les ophtalmies sympathiques qui peuvent faire perdre la vision très rapidement pour lesquelles se pose la

question de l'HUMIRA en première intention en association à une corticothérapie et un autre immunosuppresseur. On dépasse le problème posé aujourd'hui. Ce sont des remarques pour vous éclairer sur le sujet.

En conclusion, HUMIRA dans les uvéites non infectieuses, intermédiaires, postérieures et panuvéites est efficace en terme d'inactivation de l'uvéite, de prévention des rechutes et d'épargne cortisonée en deuxième ou troisième intention après une corticothérapie bien conduite associée à une corticodépendance supérieure à 10 mg par jour et/ou ne répondant pas bien aux corticoïdes (après avoir répété le bilan, afin d'éliminer avec certitude une origine infectieuse, *a fortiori* dans les uvéites postérieures unilatérales, plus souvent infectieuses que les autres types topographiques d'uvéites), en association ou non à un immunosuppresseur. La prescription initiale doit pouvoir être réalisée par un ophtalmologiste ayant une expertise dans le domaine des uvéites, afin de pouvoir répondre à l'urgence thérapeutique dans la mesure où la fonction visuelle peut être menacée à court terme dans certaines situations. Il s'agit actuellement de la seule molécule administrée par voie systémique ayant fait preuve de son efficacité avec un rapport bénéfice/risque acceptable dans ce groupe de pathologies hétérogènes mettant en jeu le pronostic visuel des patients.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Je suis un peu étonné des critères d'inclusion. Il y a 20 % de rétinopathies de Birdshot qui n'est pas une maladie que l'on ne peut pas comparer au Behçet. Cela paraît hétérogène comme recrutement.

**M<sup>me</sup> COURET.**- Au quotidien, nous avons des pathologies très hétérogènes avec des sévérités qui peuvent être variables et des profils évolutifs très variables. La maladie de Birdshot est cécitante, mais sur 10, 15 ou 20 ans. Le Behçet est cécitant aussi, mais sur des phases de vascularites occlusives...

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est pour moi je pose la question. C'est une étude très hétérogène dans ses critères d'inclusion. L'évaluation du résultat me paraît complexe.

**M<sup>me</sup> COURET.**- C'est pourquoi le critère principal était le délai de rechute avec une analyse multifactorielle de la rechute. Il y avait l'acuité visuelle, l'hyalite et les lésions vasculaires inflammatoires comme dans le Behçet et le Birdshot et les lésions chororétiniennes. Il suffisait qu'un critère soit présent pour qu'il y ait une rechute. C'est un peu le problème de nos pathologies. Pour l'uvéite, c'est fréquent pour ceux qui envoient toute la journée, mais c'est une pathologie relativement rare. Les étiologies sont très variées et c'est compliqué de faire une étude sous un sous-groupe de pathologie. Nous n'aurons jamais suffisamment de patients pour évaluer.

**M. LE PRÉSIDENT.**- On voit des uvéites à Cochin. En multicentrique, voir 100 uvéites cela paraît possible. Je ne vois pas comment interpréter l'évolution d'une rétinopathie de Birdshot et la comparer à celle d'un Behçet. Cela ne me paraît pas possible, ou en tout cas difficile, pour l'évaluation *versus* placebo.

Avez-vous des questions à notre expert ?

**M. LORCERIE.-** On met le patient qui a une uvéite sous HUMIRA. Du point de vue ophtalmologique, tout s'améliore. On part pour combien de temps et comment on évalue ce temps de traitement ?

**M<sup>me</sup> COURET.-** C'est difficile. Cela ne fait pas très longtemps que l'on traite les patients avec HUMIRA. Souvent, c'est plusieurs mois ou années. En pratique, HUMIRA est introduit, les corticoïdes diminués progressivement. Il n'est pas rare de voir des rechutes qui surviennent au cours de la décroissance de corticoïdes. Cela peut être de 6 à 8 mg. Actuellement, on n'arrête pas le traitement sans avoir une dose de corticoïdes minimale depuis longtemps. C'est plusieurs années de traitement.

Quand les patients sont « stabilisés » depuis longtemps, on n'a quasiment pas de corticoïdes, nous essayons d'arrêter le traitement. En pratique, nous avons tendance à espacer les doses pour les arrêter, mais nous n'avons pas une grande expérience de cela. Nous ne sommes pas encore arrivés à ce moment. Nous le voyons dans les arthrites juvéniles idiopathiques où l'on a mis les enfants sous anti-TNF. Cela fait plusieurs mois et années où ils vont bien. Se pose la question de les arrêter. Nous espaçons les doses. Si tout se passe bien, nous arrêtons pour les laisser sous méthotrexate seul puis pour l'arrêter. Ce sont des pathologies chroniques qui évoluent sur plusieurs années. Le traitement est maintenu sur plusieurs années.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Aymeric ?

**M. BINARD.-** En rhumato, on fait des espacements de dose, et quand on arrête les anti-TNF, cela rechute. On a des patients qui ont de l'HUMIRA une fois tous les deux mois, parce qu'ils sont bien. Arriver à arrêter, dans mes pathologies, c'est extrêmement rare.

Sur les uvéites induites par les anti-TNF, comment faites-vous : vous mettez de l'HUMIRA et il y a une poussée ? Comment faites-vous la différence entre un éventuel effet paradoxal des anti-TNF et une poussée de la maladie causale ? C'est au feeling ?

**M<sup>me</sup> COURET.-** L'atteinte n'est pas forcément la même. L'uvéite paradoxale a souvent un aspect différent que l'uvéite initiale dont le patient « a l'habitude ». Quand elle rechute, c'est sous la même forme. L'uvéite paradoxale est plutôt antérieure, contrairement aux uvéites postérieures de l'indication. Mais il n'est pas toujours facile de faire la différence.

Si c'est le cas, nous arrêtons le traitement et nous verrons. L'imputabilité est parfois difficile à établir. Toutes les études ne le montrent pas, mais nous avons plus d'uvéites paradoxales sous ENBREL que sous infliximab et adalimumab. Des études ont comparé les deux, ce n'était pas significatif, mais il y avait un peu plus d'uvéites sous ENBREL. Cela nous incite chez les patients qui ont déjà des uvéites sévères connues, dans l'arthrite juvénile ou dans les spondyloarthrites, à éviter l'ENBREL, sachant que sur le plan articulaire, parfois, les rhumatos préfèrent ENBREL qui marche mieux. Nous surveillons. Si nous mettons un traitement anti-TNF, nous surveillons le patient, il n'y a pas de contre-indication absolue tant que nous surveillons.

██████████ pour la HAS.- Notre référent en ophtalmologie ne pouvait pas être là aujourd'hui, Yossi Bonnaire, mais il m'a laissé ses commentaires. Je ne lis pas tout. Il était d'accord avec le rapport de M<sup>me</sup> Couret. Il s'est posé les questions sur la pertinence du critère de jugement, les temps d'arrêt de traitement avant l'inclusion. Il s'est posé la question de la durée de traitement et de la possibilité d'espacer les doses avant un arrêt définitif. Il se pose la question d'arrêter le traitement avant une chirurgie et combien de temps il faut l'arrêter.

M<sup>me</sup> COURET.- Concernant la chirurgie, les rhumatologues et les orthopédistes se posent régulièrement la question. Certains disaient qu'arrêter le traitement ne limitait pas tant que cela les infections. Pour un ophtalmologiste, l'infection nosocomiale peut exister, mais l'inflammation postopératoire à cause de la pathologie inflammatoire elle-même et du stress inflammatoire induit par la chirurgie est plus fréquente et aussi grave que l'infection. En ophtalmologie, nous avons envie de mettre HUMIRA avant la chirurgie pour éviter les complications inflammatoires qui sont parfois gravissimes et compromettent le résultat de la chirurgie.

Chez les enfants, quand la cataracte a une arthrite juvénile etc. etc. mise sous anti-TNF alpha, nous n'arrêtons pas. L'inflammation postopératoire possible peut être tellement importante qu'elle peut amener à la perte de l'œil. Le risque infectieux est moins important qu'une inflammation non contrôlée chez ces enfants.

██████████ pour la HAS.- Il se posait la question du délai minimum entre une vaccination préventive et la mise sous traitement par adalimumab. Il posait la question aux infectiologues de la commission.

M. ROSENHEIM.- Pour la grippe, c'est 15 jours. Pour le pneumocoque, il faut savoir quel vaccin...

M<sup>me</sup> COURET.- Ils font les deux.

M. BINARD.- C'est ceinture et bretelles !

M. ROSENHEIM.- Pour l'hépatite B, il faut au moins les deux premières injections.

M<sup>me</sup> COURET.- À quel délai ?

M. ROSENHEIM.- Un mois d'intervalle.

M<sup>me</sup> DEGOS.- Le schéma vaccinal, c'est 1-2-6. Ce sont des gens jeunes. Si nous sommes pressés, le rappel suffit à une bonne immunité.

M. JIAN.- Ce ne sont pas des obligations formelles. Tous ces vaccins atténués ne posent pas de problème. L'immunosuppression fait perdre de l'efficacité aux vaccinations. Les cas les plus dramatiques, c'est l'endémie de fièvre jaune. Pour les autres vaccinations, si nous pouvons le

faire, on fait le programme avant. Sinon, il faut concevoir que nous pouvons le faire après, mais nous risquons un peu moins de protection.

**M<sup>me</sup> GARNIER.**- J'aurais voulu savoir par rapport aux uvéites de l'étude VISUAL I... le Président a souligné l'hétérogénéité des uvéites. J'ai du mal à me rendre compte du degré de gravité au moment de l'étude. Ce sont des patients sous immunosuppresseurs, corticoïdes. Comment situez-vous le niveau de gravité de ces uvéites ?

Par ailleurs, le laboratoire revendique une indication en première intention, dans le cas d'uvéites graves ou maladie de Behçet. Cela pourrait-il être justifié dans certains cas ?

**M<sup>me</sup> COURET.**- Sur la gravité, comme vous le soulignez, les pathologies sont très hétérogènes. Il est difficile d'établir une gravité. Les pathologies dites gravissimes aiguës comme le Behçet peuvent avoir une atteinte inflammatoire aiguë grave qui fait perdre l'œil immédiatement, et des pathologies comme la maladie de Birdshot que l'on peut considérer comme « pas grave », puisqu'elles évoluent tellement à bas bruit que l'on ne voit pas la détérioration, mais elles sont comme extrêmement sévères. Pour certaines, la détérioration visuelle se fait très lentement. Au bout de 10 ou 15 ans d'évolution avec un traitement inapproprié et une inflammation à bas bruit que l'on a laissé percuter, la rétine devient complètement atrophique et non fonctionnelle. Globalement, elles sont toutes sévères, mais dans des sévérités différentes.

Les uvéites intermédiaires sont moins sévères, mais elles peuvent être extrêmement invalidantes. Des patients voient des mouches dans leur vision toute la journée. Devant un écran, cela parasite leur vision. Quand nous les voyons, nous pouvons dire que l'acuité visuelle reste bonne, mais fonctionnellement, cela peut être invalidant. Ce sont des degrés de gravité variables selon les étiologies. En termes de qualité de vision, de qualité de vie et de retentissement socioprofessionnel, c'est important. Avec un œdème important, une vascularite ou une papillite sévère, c'est plus grave, car il y a des risques de destruction tissulaire irréversible.

Pour la première intention du Behçet, c'est revendiqué comme pour les atteintes ophtalmologiques immunitaires vasculaires sévères pour la ciclosporine, quand il y a eu l'indication. Nous nous posons la question de l'indication en première intention dans les pathologies qui peuvent être sévères très rapidement. C'est le cas de la maladie de Behçet principalement et de l'ophtalmie sympathique qui est une panuvéite qui survient chez des patients qui n'ont qu'un œil fonctionnel suite à une chirurgie ou un traumatisme de l'autre œil qui a libéré des anticorps contre lesquels il y a eu une réaction immunitaire. Les patients n'ont qu'un œil et perdent de façon rapide la vision du bon œil par une inflammation sévère. Se pose la question de la première intention. En pratique, nous le faisons hors AMM, puisque ce sont des patients jeunes, qui ont eu un traumatisme ou des chirurgies répétées, monophthalmes, et qui peuvent devenir aveugles en quelques semaines. Ces pathologies peuvent avoir des atteintes foudroyantes.

**M. PONSONNAILLE.**- Merci. Vous avez clairement donné une explication qui va pouvoir éclairer notre vote. Merci pour la qualité de votre présentation. Merci beaucoup.

**M<sup>me</sup> COURET.**- Merci de m'avoir conviée à cette réunion.

*(L'expert quitte la séance.)*

**M. PONSONNAILLE.**- Nous allons maintenant pouvoir passer au vote assez rapidement, je pense. Elle nous a dit que c'était un traitement indispensable. Visiblement dans cette situation, il y a actuellement peu de choses. C'est un certain progrès. Bien sûr, ce n'est pas comparatif. Mais comme il n'y a pas de comparateur, il était difficile d'avoir une étude comparative. Le problème, c'est que ce sont des critères « ophtalmo ». Ce n'est pas très précis, parce que ce n'est pas facile. Voilà !

**M<sup>me</sup> DEGOS.**- C'est largement utilisé hors AMM.

**M. PONSONNAILLE.**- Il est demandé un SMR important. Qui est favorable ?

*(Il est procédé au vote à main levée.)*

Quant à l'ASMR, la Commission décide. L'ASMR demandé est un SMR IV.

*(Il est procédé au vote à main levée.)*

Unanimité. Important et IV.

**M<sup>me</sup> DESSAUCE.**- Il faut absolument que l'ANSM se prononce à nouveau pour la prescription, puisqu'actuellement, les ophtalmos ne peuvent pas prescrire.

**M<sup>me</sup> DEGOS.**- Ils font prescrire par l'interne et utilisent.

**M<sup>me</sup> DESSAUCE.**- Pour l'instant, ils ne sont pas prescripteurs.

**M. PONSONNAILLE.**- Ce n'est pas de notre compétence.

**M<sup>me</sup> DESSAUCE.**- Non mais c'est celle de l'ANSM.

**M. PONSONNAILLE.**- Nous pouvons l'ajouter. Il serait bien que les ophtalmos puissent l'utiliser.

**[REDACTED] pour la HAS.**- Yossi Bonnaire dit que le renouvellement devrait être réservé aux spécialistes hospitaliers pour que la prescription se fasse vraiment en association avec un interne.

**M. BINARD.**- C'est la question de la prescription initiale et du renouvellement. Ce sont deux choses différentes. Pour les anti-TNF et les biothérapies, c'est une prescription initiale hospitalière et un renouvellement éventuellement en ville. Je ne suis pas sûr qu'il faille obliger le renouvellement hospitalier. Cela paraît lourd.

**M. PONSONNAILLE.**- Vu la longueur des rendez-vous « ophtalmo », s'il n'est pas possible de renouveler en ville, les patients ne seront pas suivis.

**M. BINARD.**- À l'hôpital, c'est limité. La prescription initiale hospitalière, oui, c'est raisonnable ; mais pour le renouvellement, il faut aligner comme pour les dermatos, rhumatos, internistes.

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