



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mai 2020

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. REMSIMA – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport.

REMSIMA 120 mg, c'est un anti-TNF alpha, en seringue préremplie et stylo prérempli, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate. C'est l'indication classique de la polyarthrite rhumatoïde.

C'est une demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités dans une indication restreinte de l'AMM après échec des traitements conventionnels, dont le méthotrexate.

C'est la première spécialité qui permet d'administration de l'infliximab par voie sous-cutanée et par auto-injection par le patient. Dans le contexte COVID, les patients nous ont demandé de passer rapidement l'inscription pour éviter d'aller à l'hôpital. C'est le contexte.

Du coup, [REDACTED], je te passe la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je complète en précisant que contrairement à REMSIMA 100 mg, biosimilaire de REMICADE, REMSIMA 120 mg en sous-cutané n'a pas le statut de biosimilaire puisqu'il n'existe pas de médicament princeps par voie sous-cutanée.

Pour l'indication, REMSIMA 120 mg a une AMM depuis novembre 2019, uniquement dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde contrairement à REMICADE et ses biosimilaires qui ont d'autres indications.

Le libellé dans la PR est identique à celui de REMICADE et ses biosimilaires, c'est-à-dire en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez d'une part les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le méthotrexate, a été inappropriée et d'autre part, chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.

Le laboratoire demande l'inscription sécurité sociale et collectivité, uniquement dans la première partie de l'indication, soit dans les formes actives chez les patients en échec des traitements conventionnels dont le méthotrexate.

Dans cette indication, le SMR de REMICADE et de ses biosimilaires était qualifié d'important par la Commission.

La demande ne concerne pas les formes actives sévères et évolutives chez les patients naïfs de traitement conventionnel. Pour rappel en 2016, lors de la réévaluation du SMR des anti-TNF dans cette indication, compte tenu de la stratégie thérapeutique en vigueur, la Commission avait conclu que le SMR était devenu insuffisant dans cette population.

S'agissant d'une primo inscription, la Commission doit cependant se prononcer dans l'intégralité de l'AMM.

Pour les données fournies par le laboratoire, la demande repose principalement sur une étude clinique de phase III de non-infériorité randomisée en double aveugle multicentrique, comparant l'infliximab 120 mg en sous-cutané à l'infliximab 3 mg/kg en IV, chacun de ces traitements étant en association au méthotrexate. Cette étude était réalisée chez les adultes ayant une PR active depuis au moins six mois, traités par méthotrexate depuis au moins trois mois et à dose stable au moins quatre semaines après inclusion.

Les patients ayant eu un agent biologique pour le traitement de la PR et/ou un traitement anti-TNF ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Les patients ont reçu un traitement d'induction de deux perfusions d'infliximab à deux semaines d'intervalle, puis les patients sans problème de tolérance ont été randomisés à la semaine 6 pour recevoir un traitement d'entretien soit par infliximab 120 mg en sous-cutané + un placebo d'IV toutes les deux semaines soit par infliximab 3 mg/kg en IV + un placebo en sous-cutané toutes les huit semaines.

Les résultats montrent la non-infériorité de l'infliximab sous-cutané par rapport à l'infliximab en IV sur le critère de jugement principal en termes de variation du score DAS28 (CRP) à la semaine 22 par rapport à l'inclusion. Il a été observé une diminution cliniquement pertinente, supérieure à 1,2 point du score DAS28, 2,21 dans le groupe sous-cutané et 1,94 dans le groupe IV, soit une différence de 0,27 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,02 à 0,52, dont la borne inférieure supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-0,6). Pour rappel, une variation inférieure à 0,6 n'indique aucune amélioration, ce qui justifie le choix de ce seuil de non-infériorité.

À noter que le protocole ne prévoyait pas d'analyse de supériorité en cas de démonstration de non-infériorité. Le protocole de l'étude ne prévoyait pas non plus l'analyse statistique des critères de jugement secondaire comportant notamment l'évaluation de la qualité de vie. Des analyses post-hoc ont été réalisées. Par conséquent, il ne peut être tenu compte de ces résultats.

REMSIMA en sous-cutané n'a pas été comparé aux autres traitements de seconde intention de la PR, notamment les autres spécialités administrées par voie sous-cutanée et par voie orale.

En termes de tolérance, le profil de l'infliximab en sous-cutané était similaire à celui observé avec la voie IV. Les résultats suggèrent cependant une incidence plus faible réaction systémique et locale à l'injection. En effet, l'incidence des effets systémiques liés à l'injection (éruption cutanée, prurit, rougeur ou œdème) était de 1,2 pour 100 années-patient dans le groupe sous-cutané et de 2,1 pour 100 années-patient dans le groupe IV avec un passage à la voie sous-cutanée à partir de la semaine 30. Ces réactions étaient légères à modérées.

L'incidence des réactions localisées au niveau du site d'injection (érythème au niveau du site d'injection, douleur, prurit ou gonflement) était de 17,6 pour 100 années-patient dans le groupe sous-cutané et de 21,4 pour 100 années-patient dans le groupe IV avec passage à la voie sous-cutanée à partir de la semaine 30. La plupart de ces réactions étaient légères à modérées et ont disparu spontanément sans traitement en un jour.

L'utilisation de la voie sous-cutanée n'a pas conduit à une incidence plus élevée d'anticorps anti-médicament par rapport à la voie IV.

Les risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques de REMSIMA toute formulation confondue et devant faire l'objet d'une surveillance particulière sont les tumeurs malignes, atteintes démyélinisantes, infections graves incluant sepsis et chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab, infection disséminée par le bacille de Calmette-Guérin et agranulocytose chez les nourrissons.

Un suivi à long terme de la tolérance spécifique à la voie sous-cutanée est prévu.

En conclusion, en raison des données d'efficacité des données d'efficacité démontrant la non-infériorité des deux formulations IV et sous-cutanée et des données de tolérance en faveur d'un profil de tolérance globalement similaire, il est attendu un impact de l'infliximab en sous-cutané comparable à celui de l'infliximab IV sur la morbidité. L'impact en termes de qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Par ailleurs, la mise à disposition de présentations d'infliximab à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins en permettant la prise en charge en ville de certains patients préalablement traités à l'hôpital pour la phase d'induction. À noter qu'il existe de nombreuses alternatives disponibles parmi lesquelles des traitements administrés par voie sous-cutanée et désormais par voie orale, auxquels REMSIMA n'a pas été comparé.

Le laboratoire revendique un Service Médical Rendu important dans la première partie de l'indication, chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatoïdaux, dont le méthotrexate, a été inappropriée, et une ASMR de niveau IV dans cette population.

Compte tenu des données disponibles, il vous est proposé de voter un SMR important dans l'indication sollicitée par le laboratoire, ce qui correspond à la stratégie thérapeutique actuellement et un SMR insuffisant dans l'autre partie d'indication, chez les patients naïfs de traitement conventionnel.

Il est proposé également une ASMR V dans le traitement de deuxième intention dans la polyarthrite rhumatoïde active de l'adulte, compte tenu de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab par voie sous-cutanée par rapport à la voie IV, les deux étant associées au méthotrexate, et de l'absence de comparaison aux autres traitements disponibles.

En bureau, il a été évoqué la possibilité de donner un ISP à ce médicament en raison de l'impact attendu sur l'organisation des soins.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED] pour ton exposé et tes propositions. Tu vas loin !

Je cède la parole à Catherine ou Jean-Pierre pour les associations de patients.

M. Le Pr THIERRY.- C'est une contribution de l'association française de lutte antirhumatismale (AFLAR). Il rappelle l'impact de la maladie et l'arsenal thérapeutique.

Ils ont eu pas mal de remontées via une ligne d'écoute pendant le confinement (« allo rhumatismes ») et ont utilisé un questionnaire sur les réseaux sociaux la première semaine de mai. Il y a une forte demande de disposer de la forme sous-cutanée, pour éviter d'aller à l'hôpital, prendre les transports en commun, donc diminuer les risques de contamination dans le cadre du COVID.

La demande assez forte est justifiée par diminution du risque de la peur d'avoir à switcher, puisqu'il n'y a pas d'autre forme sous-cutanée. Un questionnaire a été rempli (je pense au téléphone) par une vingtaine de répondants déjà sous infliximab. 62 % sont intéressants par la forme sous-cutanée, mais 19 % uniquement pendant la période de pandémie. Il y a toujours des gens qui préfèrent retourner en consultation pour la forme classique. Mais dans le contexte actuel, il y a une forte demande pour la mise à disposition de cette forme galénique.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup Jean-Pierre. En interne, c'est Hugues qui avait expertisé ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est Aymeric dans la polyarthrite rhumatoïde.

M. Le Dr BINARD.- Je l'ai fait rapidement. Nous avons une étude de non-infériorité de l'infliximab sous-cutané versus IV. Ils demandent un ASMR IV qui ne se justifie pas du tout. Donc l'ASMR V me va bien comme proposition et SMR important.

Sarah m'a appelé hier pour discuter de l'Intérêt de Santé Publique. Nous avons parfois eu des attitudes un peu différentes sur le vote de l'Intérêt de Santé Publique, en discutant sur le fait : est-ce que de passer à une voie sous-cutanée selon le nombre d'hospitalisations jour sur la voie IV, cela change le parcours de soins ?

J'avais l'impression avant que les patients étaient attachés à l'hôpital de jour. Ils ne revenaient que tous les deux mois, ils étaient contents de voir l'équipe d'infirmières, le médecin qui passait. Le contexte actuel me fait relativiser. Il y a peut-être un Intérêt de Santé Publique en ce que nous avons des problèmes de rupture thérapeutique, pas de fourniture du traitement, mais de patients qui ne veulent plus revenir pour l'instant. Ils disent, alors qu'ils étaient bien équilibrés, qu'ils attendent la poussée, qu'ils attendent de ne plus en pouvoir pour reprendre le traitement et s'exposer au risque.

Dans le contexte actuel, compte tenu de ces petits éléments, je ne suis pas opposé à donner un Intérêt de Santé Publique pour permettre une prise en charge ambulatoire et éviter des consultations hospitalières.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons l'Intérêt de Santé Publique. C'est un problème de parcours de soin. Ce n'est pas de notion de morbi-mortalité, de sévérité de la maladie. Elle existe, mais ce n'est pas une maladie très sévère.

M. Le D^r BINARD.- Attention ! C'est le paradoxe de maintenant. La polyarthrite est devenue une maladie dont on voit moins la sévérité parce que nous avons des traitements très efficaces. Avant les biothérapies, les gens étaient déformés avec de multiples interventions chirurgicales, des arthrodèses. Aujourd'hui, nous montrons des atteintes les plus sévères par des images historiques aux étudiants, mais c'est le gain thérapeutique apporté par ses biothérapies qui fait que nous voyons moins de dégradation et de morbidité. En termes de morbidité, c'était net dans les études. En termes de mortalité, il y avait une petite surmortalité, peut-être liée au traitement immunosuppresseur. Nous ne pouvons pas dire que ce n'est pas une maladie sévère.

M. LE PRÉSIDENT.- Je te l'accorde. Nous n'avons pas parlé du recours aux corticoïdes. Il est diminué.

M. Le D^r BINARD.- Avec les traitements, oui. Le but du traitement est de limiter les corticoïdes au stade initial de la maladie en attendant l'efficacité de la première ligne qui est le méthotrexate éventuellement de la deuxième ligne du traitement. L'objectif est la rémission et un sevrage des corticoïdes.

M. le P^r CLANET.- Michel est d'accord sur la gravité de la maladie. Moi aussi.

M. le P^r CLANET.- J'ai fait quelques stages en traumatologie quand j'ai commencé mes études. Ce n'était pas évident.

M. Le D^r BINARD.- Je rappelle que les propos sont enregistrés.

M. LE PRÉSIDENT.- Je corrige. Nous avons vu des maladies très graves en termes de mortalité. C'est ce que je veux dire.

M. le D^r BLONDON.- J'ai demandé la parole, mais je crois que Françoise est avant moi.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai une question à Aymeric. La forme sous-cutanée est à 120 mg et la forme intraveineuse est à 100. Faut-il en mettre plus par voie sous-cutanée ? Par ailleurs, actuellement, avec les problèmes des hôpitaux et la difficulté à faire des hôpitaux de jour à cause des problèmes de l'occupation des lits et problèmes de personnel, c'est important de pousser l'intérêt de santé publique dans ce cadre.

M. Le D^r BINARD.- En termes de doses, c'est difficilement comparable. C'est 3 mg/kg toutes les huit semaines en général, parfois toutes les six semaines, quand les patients ne sont pas vraiment contrôlés. Là, ce sera 120 mg tous les 15 jours.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne faut pas faire la somme.

M. Le D^r BINARD.- Ils en ont un peu plus par la sous-cutanée, mais ce n'est pas le même mode d'administration. C'est difficile.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quant à la préférence des patients, c'est comme le télétravail. Nous allons voir.

M. Le D^r BINARD.- C'est vrai.

M. LE PRÉSIDENT.- La notion qui consiste à dire que les patients ne souhaitent pas être trop éloignés de l'hôpital, ce n'est pas faux.

M. Le D^r BINARD.- Cela dépend des structures. Nous faisons cela dans un centre de médecine ambulatoire sympa. Les gens sont contents de venir faire leurs perfusions tous les deux mois, de voir leur rhumatologue qui passe. Les gens en sous-cutané, je les vois une fois tous les six mois sauf problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Le contexte est différent comme cela a été rappelé.

M. le P^r GUILLOT.- C'est une situation étonnante et nouvelle. D'habitude les princeps font des voies de délivrance plus légères. Là, c'est un biosimilaire qui se met à faire la voie sous-cutanée. C'est une situation inédite pour moi.

J'ai une préoccupation. Le travail a été fait dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce n'est pas un biosimilaire, ce n'est pas la même voie d'administration. J'ai une inquiétude sur une prescription extrêmement large dans l'ensemble des indications de l'infliximab. Je ne sais pas comment encadrer cela.

Est-ce que le travail de l'assurance maladie ? Certainement. Il y a vraiment un gros risque. Les gens vont entendre parler. Des gens ont des rhumatismes psoriasiques, des polyarthrites... Ils se croisent. Pourquoi être encore sous perfusion ? Cela peut être un problème qui se pose vite en pratique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as peur de l'hôpital de jour ?

M. le P^r GUILLOT.- Il faut expliquer quatre fois plus. C'est tous les 15 jours plutôt que tous les deux mois.

Sur l'Intérêt de Santé Publique je ne suis pas chaud. Nous n'avons pas de démonstration de l'amélioration de morbi-mortalité, de la morbidité sur la pathologie. Nous changeons la galénique. Nous diminuons le recours aux soins en termes d'hospitalisation de jour, mais je

trouve cela léger. Nous nous engagerions dans une voie un peu hasardeuse, parce que c'est en sous-cutané versus perfusion, sans aucune démonstration d'amélioration de la morbidité, de donner un Intérêt de Santé Publique. Je n'y suis pas favorable.

Ma préoccupation, c'est le problème du « hors AMM » : l'utilisation de l'infliximab en sous-cutané là où ils n'ont pas démontré leur efficacité. Je pense aux pathologies digestives et cutanées notamment. Je n'ai pas de réponse. Je voudrais l'avis de la Commission.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'ISP, c'est différent d'un changement de galénique uniquement. L'ISP permet réellement une gestion de la maladie facilitée, un accès aux soins facilité, probablement par le fait que les patients hésitent à venir à l'hôpital.

M. Le D^r BINARD.- On est dans un contexte particulier.

M. le P^r GUILLOT.- Il faut se méfier des contextes. Les décisions prises de manière contextuelle un ou deux ans après ne se révèlent pas forcément pertinentes.

Après, il y a quand même des patients qui ont besoin. Nous avons un problème pour le psoriasis où il y a une grosse association avec des abus, notamment d'alcool. C'est un moyen de surveiller la compliance au traitement.

Le sous-cutané à la maison, on le fait ou pas, bien ou mal. On ne sait pas. On ne peut juger que sur le résultat thérapeutique. Est-ce que le patient est mieux trois ou six mois après ?

C'est bien, en première approche, plus intéressant d'avoir une sous-cutanée que de la perfusion, mais je ne suis pas certain que dans cette situation, ce soit un ISP. En tout cas, s'il y a un vote je voterai contre.

Ma préoccupation, c'est le mésusage de la forme sous-cutanée.

M^{me} le D^r GARNIER.- Le choix entre la voie IV ou sous-cutané, ce sera du choix du patient exclusivement.

Ce qui m'interroge, c'est : si le patient est déjà dans le cadre d'un traitement d'entretien avec la voie IV, avec potentiellement une augmentation des doses par palier quand la réponse est inadéquate après 12 semaines, si nous voulons switcher, puisque les études sont faites en équivalence de la dose de 3 mg/kg versus 100 mg sous-cutanés, comment faire chez les patients avec des doses plus importantes en entretien IV ?

Inversement, une fois sous cette dose de 120 mg sous-cutanée, quelles sont les possibilités ? Nous perdons la possibilité d'augmenter les doses en cas de non-réponse. Comment organiser cela ? C'est un élément limitant dans le passage à la sous-cutanée.

M. Le D^r BINARD.- Je suis tout à fait d'accord. Nous n'avons aucune donnée, même sur les données de switch. Ils n'ont pas fait un switch, mais une induction IV et un relais. Nous ne savons pas comment cela va réagir. Il est sûr que ce ne sont pas les patients que l'on a passés à

5 mg/kg pour des raisons d'efficacité et de façon analogue à d'autres pathologies (spondylarthrite), que nous n'avons pas les données pour ce switch. Ce n'est pas là que cela va être proposé. La posologie officielle du REMICADE, cela reste du 3 mg/kg dans la polyarthrite rhumatoïde, même s'il y a des pratiques à 5 mg.

M. le D^r BLONDON.- Le score DAS28 est consensuel, sans problème ?

M. Le D^r BINARD.- Aucun souci.

M. le D^r BLONDON.- Concernant HUMIRA, a-t-il un Intérêt de Santé Publique dans cette indication ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il y a eu très longtemps, il avait eu un intérêt qualifié de faible. Mais c'était il y a très longtemps.

M. Le D^r BINARD.- Les derniers médicaments de la PR, nous avons mis un Intérêt de Santé Publique récemment.

M. le D^r BLONDON.- À cause de la voie orale ? D'accord.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour les dernières biothérapies que ce soit ORENCIA, ROACTEMRA ou MABTHERA qui sont passés de la voie IV à sous-cutané, nous n'avons pas reconnu d'ISP, mais c'était avant.

M. le D^r BLONDON.- C'était un élément important.

M^{me} SIMONIN.- J'ai une question sur l'induction à Aymeric. Normalement, on fait une induction en IV et on passe en sous-cutané. Aura-t-il une autre phase d'induction avec une surveillance pour adapter la dose ?

Puis, l'Intérêt de Santé Publique, nous sommes dans le COVID-19. Il est vrai que c'est un événement atypique. En même temps, si nous passons en sous-cutané, nous aurons moins de journées d'hospitalisation, il y aura peut-être un intérêt de santé publique sur la diminution des coûts de la prise en charge.

M. Le D^r BINARD.- Cela modifie le parcours de soins et la prise en charge et expose moins à un risque des structures de soin dans le contexte particulier. Après, il n'y aura pas de nouvelle induction pour passer au switch. On switchera directement des patients stables.

[REDACTED], pour la HAS.- Le RCP précise qu'en cas de switch, il faut laisser une période de huit semaines avant de passer à la voie sous-cutanée. Il est précisé qu'il n'y a pas de données en cas de dose importante en voie IV avec passage à la sous-cutanée.

M. Le D^r BINARD.- Au lieu de faire la prochaine perfusion, on fait la première injection de REMSIMA.

M. le P^r DUFOUR.- À propos de l'intérêt de santé publique, si j'ai bien compris, la fréquence d'administration de l'IV et du sous-cutané n'a rien à voir. Un est tous les 15 jours et l'autre tous les deux mois. Le changement n'est pas grandiose en termes de parcours de santé. Il faut quand même voir les malades de temps en temps, donc ils viendront quand même à l'hôpital en consultations.

Peut-être que les voir tous les deux mois n'est pas un inconvénient. L'IV serait tous les 15 jours, il n'y aurait pas de discussion. Mais nous ne sommes pas dans ce cadre-là. Nous sommes sur un traitement tous les deux mois versus tous les 15 jours. Il faut voir de temps en temps les malades.

M. Le D^r BINARD.- J'aurais été d'accord avec toi il y a six mois, mais le contexte a vraiment changé. La différence, c'est que, globalement, ce sont souvent des vieilles polyarthrites qui sont encore sous REMICADE, parce que généralement, on met déjà des sous-cutanés à tout le monde. C'était des patients captés par l'hôpital et les rhumatologues de ville ne les suivaient plus à cause de la forme IV et parce que la fréquence des consultations était suffisante.

Après, là, et c'est valable pour certains autres, nous avons actuellement beaucoup de difficultés à faire venir des patients pour leur traitement. Nous avons récupéré des patients en poussée inflammatoire alors qu'ils étaient bien équilibrés avant, parce qu'ils ne voulaient pas venir à l'hôpital et d'autres ont tout arrêté du fait de l'épidémie du COVID, même la forme sous-cutanée. Nous les récupérons un peu difficilement.

Je ne suis pas arc-bouté sur l'Intérêt de Santé Publique. Nous en avons discuté avec Sarah. Parfois nous l'avons fait, parfois non. Je ne suis pas opposé. Même si ce n'est pas une grande fréquence, le contexte est quand même... Nous localement, alors que l'hôpital n'a pas été très mobilisé par le COVID, nous avons vu beaucoup de patients très effrayés à venir en hôpital de jour, j'imagine ce que c'est dans des zones plus touchées où les gens ne vont ne jamais venir pour l'instant.

M. le P^r DUFOUR.- En complément. Je suis d'accord, mais êtes-vous d'accord pour transférer l'ensemble de la surveillance en ville ? Le malade n'a plus besoin d'être à l'hôpital. Cela change globalement les choses. S'il doit avoir la perfusion tous les 15 jours pour venir tous les deux mois à l'hôpital voir ce qui se passe, cela ne va pas. Si vous êtes d'accord au niveau de la prise en charge pour dire que le suivi est fait par le médecin généraliste ou le rhumatologue de ville, je suis d'accord.

M. Le D^r BINARD.- Je parle à un échelon local où il y a un très bon partenariat entre le réseau de ville et le réseau hospitalier. Nous fonctionnons très bien ensemble. Localement, c'est ce qui va se passer. Si les gens switchent au REMSIMA, ils vont revoir le rhumatologue de ville.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sûr.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un argument pour développer la collaboration ville/hôpital. C'est vraiment l'avenir. C'est un bon exemple à utiliser. Les consultations de polyarthrite rhumatoïde sous DMARD, c'est tous les combien : quatre ou six mois ?

M. Le D^r BINARD.- Six mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà ! Je peux attester qu'en région parisienne, les hôpitaux de jour, c'est un problème majeur. Si nous pouvons alléger, tout le monde nous dira merci.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est probable.

M. le D^r LACQIN.- Je suis d'accord. Même en dehors du COVID, en dehors du contexte actuel, dans la bonne gestion des ressources de santé, il n'y a pas de raison de faire à l'hôpital ce que nous pouvons faire à l'extérieur. Même si certains patients sont rassurés par le fait d'y aller, ce n'est pas la vocation primaire de l'hôpital de rassurer le patient. Ce n'est pas sa vocation première. Je vois très bien que, dans une bonne collaboration entre le médecin généraliste et le rhumatologue qui voit le patient deux fois par an, il n'y a pas besoin de consultation hospitalière ni même d'hôpital de jour pour ceux qui peuvent le faire. En plus, un certain nombre de patients polyarthrites sont jeunes, bénéficient du traitement, travaillent et n'ont pas des journées à passer en hospitalisation.

M^{me} SIMONIN.- Je valide. Aller à l'hôpital n'est pas forcément le souhait d'un patient. Il y en a qui se raccroche cela, mais quand il y a une vie sociale et professionnelle à préserver, c'est un mode à interroger. Dans la stratégie décennale en oncologie, on va en tenir de plus en plus compte pour l'avenir. Cette articulation, il faut bien et mieux organiser pour que cela fonctionne et que ce ne soit pas au patient de faire son propre GPS. C'est l'avenir.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une bonne expression.

M. Le D^r BINARD.- C'est dans cette optique que dans les biothérapies, la prescription initiale hospitalière a été modifiée. Avant, il y avait une prescription initiale hospitalière qui devait être renouvelée annuellement à l'hôpital. Maintenant, la prescription initiale hospitalière doit être faite une première fois, mais le renouvellement par le rhumatologue de ville est possible tant que le patient va bien. Le rhumatologue de ville s'en occupe ce qui évite d'engorger l'hôpital.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sans faire café du commerce, on a vu qu'il nous manquait quelques lits de réanimation.

M. le D^r GUILLOT.- Pour un patient ne pas avoir à venir dans un établissement de santé, c'est une bonne chose si dans le cadre de la gestion de sa maladie, c'est compatible. Je suis d'accord avec Catherine. Mais je pense que le passage d'une forme IV à du sous-cutané, c'est une amélioration incrémentale pour une plus grande légèreté de prise en charge, ce n'est pas un Intérêt de Santé Publique.

Si cette simplification du parcours de soin s'associait à une amélioration de la morbidité, nous pourrions le discuter. Mais sur l'évolution incrémentale d'un produit qui passe de l'IV au sous-cutané, on ne rendrait pas service aux prochaines évaluations en donnant un Intérêt de Santé Publique à ce produit.

Il ne faut pas mélanger les choses. Je crois qu'il ne faut pas raisonner avec le COVID. Cela nous perturbe complètement l'esprit. Nous avons compris qu'aujourd'hui, notamment à Paris et Mulhouse, c'est compliqué, mais il ne faut pas raisonner avec le COVID.

Personne ne m'a rassuré sur le mésusage.

M. Le D^r BINARD.- Je suis d'accord qu'il ne faut pas raisonner avec le COVID, mais il y a des messages qu'il faut lancer. Nous avons donné aux anti-JAK un Intérêt de Santé Publique parce que c'était une forme per os. Tu prends une à deux prises par jour et des anti-TNF ont une injection par mois. On ne peut pas dire qu'on donne un super intérêt de santé publique parce que le patient prend deux cachets par jour ou une piqûre par mois. C'est une question globale de stratégie.

M. le P^r GUILLOT.- Nous avons été faibles avec les anti-JAK.

M. Le D^r BINARD.- Peut-être. Pour le mésusage, c'est une question d'AMM.

M. le P^r GUILLOT.- Ne pouvons-nous pas encadrer la prescription pour qu'il y ait moins possible de mésusage ? [REDACTED] le met dans le chat. Des travaux sont prévus sur le digestif, mais je n'ai rien vu sur la peau. Je suis inquiet.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un autre point. Nous allons arrêter la discussion. Patrick Niaudet dit : « Nous pouvons espérer que la situation du COVID soit transitoire. »

M. le P^r NIAUDET.- Nous n'allons pas changer complètement la doctrine à cause du COVID.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai bien compris que tu disais cela pour cela.

M. le P^r CLANET.- Je suis en train de regarder le cas n°2 dans la prévalence élevée : amélioration importante dans le parcours de santé. Toute la question est de savoir si nous considérons que c'est important ou pas.

M. Le D^r BINARD.- Ce n'est pas totalement hors doctrine, mais c'est subjectif : est-ce qu'on considère que c'est important dans le parcours de soins ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut articuler ville/hôpital. Il y a toujours la téléconsultation (Jean-Pierre).

Patrick Dufour, tu as un commentaire.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis favorable au sous-cutané et aux relations ville/hôpital. Cela va de soi. Quand nous discutons ISP, nous discutons : est-ce qu'on va faire du sous-cutané ? C'est acté. Là,

c'est un niveau différent. Je ne vois pas en quoi cela change en termes d'intérêt de santé publique. Qu'il faille développer le sous-cutané et développer les hôpitaux de jour, c'est évident. Il n'y a pas besoin de discuter.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est effectivement un critère qui pourrait être évalué de façon subjective. Ce n'est pas classique. Cela peut se concevoir. Nous allons passer au vote, si vous voulez bien.

M. le P^r GUILLOT.- Sarah a une question.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, j'ai une réponse. Nous allons proposer le statut de médicament d'exception. Il passe en voie sous-cutanée. Cela va être un médicament qui va être suivi comme HUMIRA. Il y aura une Fiche d'Information Thérapeutique qui va bien préciser l'indication. Nous proposons que, déjà dans l'avis, nous avons rédigé les recommandations particulières, nous avons remis la phrase sur la nécessité qu'il y ait la première injection sous-cutanée dans une structure de soins adaptée comme pour les autres biothérapies. Nous pourrions ajouter que vous rappelez que le traitement ne doit être utilisé que dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde considérant que vous ne disposez de données que dans cette indication.

M. le P^r GUILLOT.- Il faut insister dans l'avis là-dessus : que le médicament n'a montré la preuve de son efficacité que dans une seule indication de l'infliximab. C'est important de se borner là-dessus.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous l'ajoutons à l'avis.

M. le P^r GUILLOT.- Cela me va bien.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait.

Nous pouvons voter en bloc. Bien évidemment, il y aura un SMRi pour les patients naïfs de traitement. Nous verrons après.

Nous pouvons voter en bloc, si Mathilde est d'accord, pour ISP, SMR et ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En termes de SMR et ASMR, tout est déjà libellé dans le projet d'avis reçu. Je pense que vous pouvez voter pour ou contre le projet d'avis. En sus, il faudrait voter l'ISP. Êtes-vous en faveur de l'ISP ou pas ? Ce sont les deux motions à voter.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela revient au même.

Oui ou non, et d'accord pour ce qui est écrit dans le projet d'avis ou pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous préférez faire ISP, SMR et ASMR, cela me va aussi. Le libellé du SMR est complexe, puisqu'il y a le SMR miroir. C'est pourquoi je propose pour ou contre l'avis, sinon il faut voter dans le champ du SMR et puis pour le miroir.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus simple.

On se prononce sur ISP et favorable à l'avis.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour ou contre.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Pour la sténotypie, il ne faut pas rappeler ce que l'on vote pour le SMR et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est envoyé dans le document : pour le projet d'avis envoyé ou contre.

M. Le D^r BINARD.- C'est SMR important et ASMR V.

M. le P^r NIAUDET.- [REDACTED] l'a rappelé au début.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons : ISP, pour ou contre ; adoption de l'avis pour ou contre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le projet d'avis tel que rédigé qui n'a pas la conclusion sur l'ISP.

M. le P^r GUILLOT.- Il faudra ajouter ce qu'a dit Sarah.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, vous votez le projet d'avis avec le libellé de SMR important qui restreint le SMR miroir, l'ASMR V, puis les restrictions (qui sont un alignement avec les autres biothérapies et qui ont été rappelés par Sarah).

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 8 voix

Contre l'ISP : 11 voix

Pour le projet d'avis : 19 voix

M. LE PRÉSIDENT. Merci beaucoup. Avons-nous tout, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le médicament n'a pas d'ISP et vous adoptez avec un SMR important dans le périmètre, insuffisant dans le reste. Modulo les phrases de Sarah, nous proposons de l'adopter pour que cela puisse être plus rapide.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Si Bernard veut revoir la phrase de Sarah, pourquoi pas ?

M. le P^r GUILLOT.- Oui, mais nous pouvons l'adopter. Sarah, vous me faites passer le document, et je valide. Nous sommes d'accord pour le faire ce soir, sans problème.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous sommes sur une adoption à l'unanimité sous réserve de la relecture de Bernard.

■■■■■ demande si vous voulez revoir le médicament avec les données à long terme.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela donne une idée du suivi du patient. Je ne sais pas ce qu'en pense Aymeric.

M. Le D^r BINARD.- Le renouvellement quinquennal, ce serait pas mal. C'est un médicament connu. Cela va faire du travail pour la Commission entre-temps. Je ne pense pas que cela va bouleverser les choses.

M. le P^r GUILLOT.- Nous pouvons avoir les données à cinq ans.

M. Le D^r BINARD.- Comme il y a le renouvellement quinquennal, à ce moment, nous verrons combien ont switché, quelle est la proportion, les données en vie réelle.

M. le P^r GUILLOT.- Si nous ne demandons pas, ils ne le feront pas. C'est un renouvellement tacite, sans nouvelle donnée.

M. Le D^r BINARD.- Il faut demander des données. Je suis d'accord. Nous pouvons demander d'avoir des données en vie réelle. Le delta à cinq ans me paraît tout à fait suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand nous le souhaitons, il vaut mieux le dire. La réévaluation automatique à cinq ans ne va peut-être pas durer des lustres. Il vaut mieux le préciser.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons noter que vous souhaitez le revoir dans un délai maximum de cinq ans à l'occasion du renouvellement d'inscription, notamment pour faire le point sur les données à plus long terme. Est-ce bon pour toi, ■■■■■ ?

■■■■■, pour la HAS.- Oui.