

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de :

INFLIXIMAB SOUS CUTANÉE

Indication(s) du médicament concerné :

Rhumatisme Inflammatoire Chronique (PR, Spondyloarthrite, rhumatisme psoriasique)

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association :

Association Française de Lutte anti Rhumatismale (AFLAR)
2 rue Bourgon, 75013 PARIS
Tél : 01 45 80 30 00 – Email : contact@aflar.org

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées

Nous avons mise en ligne un questionnaire sur les réseaux sociaux du 1^{er} mai au 8 mai 2020 et avons interrogé notre bureau et synthétisé les appels de notre ligne d'écoute allo Rhumatisme durant le confinement. La ligne d'écoute a fait émerger cette question aiguë de la mise à disposition d'une forme sous-cutanée d'infliximab pour éviter de prendre des risques pour les patients traités par infliximab et venant dans les hôpitaux de jour en France.

De plus nous avons également intégré les résultats de l'étude EMAS et Qualibra dont les patients Français de l'AFLAR ont fortement répondu ces dernières années pour répondre aux premières questions de ce document.

Pour les polyarthrite rhumatoïde (PR) :

Enquête Qualibra : L'objectif de cette étude réalisée en 2017 auprès de 504 patients atteints de PR et traités par biothérapie depuis au moins un an est d'évaluer leur qualité de vie au quotidien (enquête avec le soutien institutionnel des laboratoires SANOFI).

PE. Lu-087 - Qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par des biomédicaments : l'étude QUALIBRA 31e Congrès Français de Rhumatologie

Pour les spondyloarthrites (SpA) :

Enquête EMAS l'objectif de cette étude réalisée en 2017 est d'étudier sur l'impact de cette maladie sur la vie quotidienne en France de 638 patients.

Enquête avec le soutien institutionnel de Novartis PHARMA SFR 2018 Communications posters électroniques / Revue du Rhumatisme 85S (2018) A173-A335.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Les patients du Bureau de l'AFLAR dans son ensemble dans le cadre d'un travail collaboratif.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Aucune aide extérieure sur ce sujet de la mise à disposition pour les patients Français l'infliximab sous cutanée.

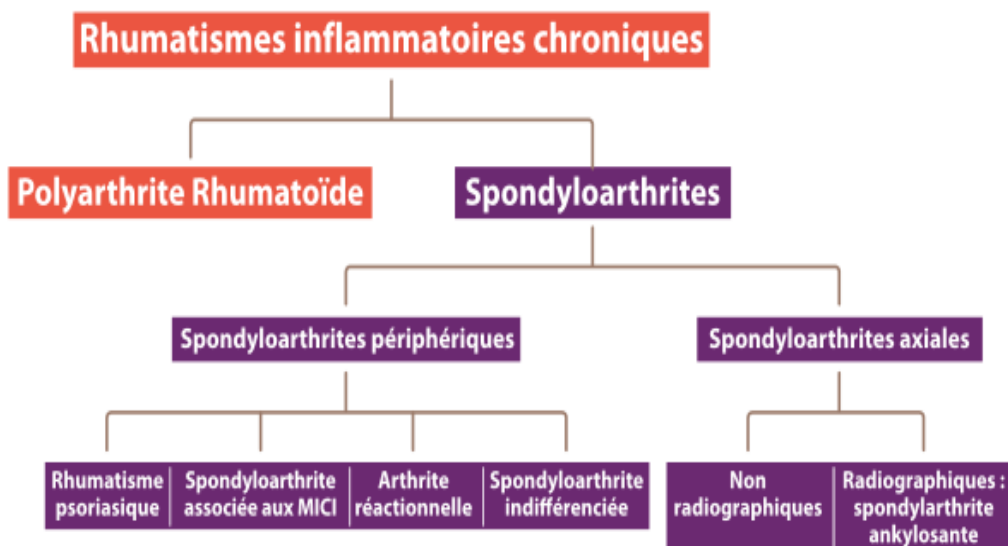
2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) concernent près d'un million de français. Polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrite ankylosante sont les chefs de file de ces pathologies. La polyarthrite rhumatoïde et les spondyloarthrites dont le rhumatisme psoriasique et le SAPHO (représentant à elles seules plus de 700 000 Français et Française).

Le SAPHO (Synovite Acné Pustulose Hyperostose Ostéite) est une pathologie chronique rare se rapprochant des spondyloarthrites.

Classification des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)



Spondylarthrite grave. Guide ALD. HAS décembre 2008: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ald_27_gm_spondylarthrite_web.pdf

Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Guide ALD. HAS avril 2008: <https://www.dru-clermontferrand.fr/Internet/Documents/Rhumatologie/SDA/R%20et%20CDA/R%20page%2030.pdf>

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- La polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique qui s'attaque à plusieurs articulations. Elle touche environ 300 000 personnes en France.

Elle se déclare le plus souvent vers 40-45 ans, mais peut toucher n'importe qui, à n'importe quel âge. C'est un phénomène inflammatoire auto-immun (généré par l'organisme lui-même) qui atteint les articulations (avec des synovites) et les détruit peu à peu. Le siège de l'inflammation est la membrane synoviale, tissu qui tapisse les articulations.

La maladie évolue par poussées de durée et d'intensité variables suivies de périodes d'accalmie. Elle est plus ou moins invalidante et dans les cas sévères peut évoluer vers un handicap majeur.

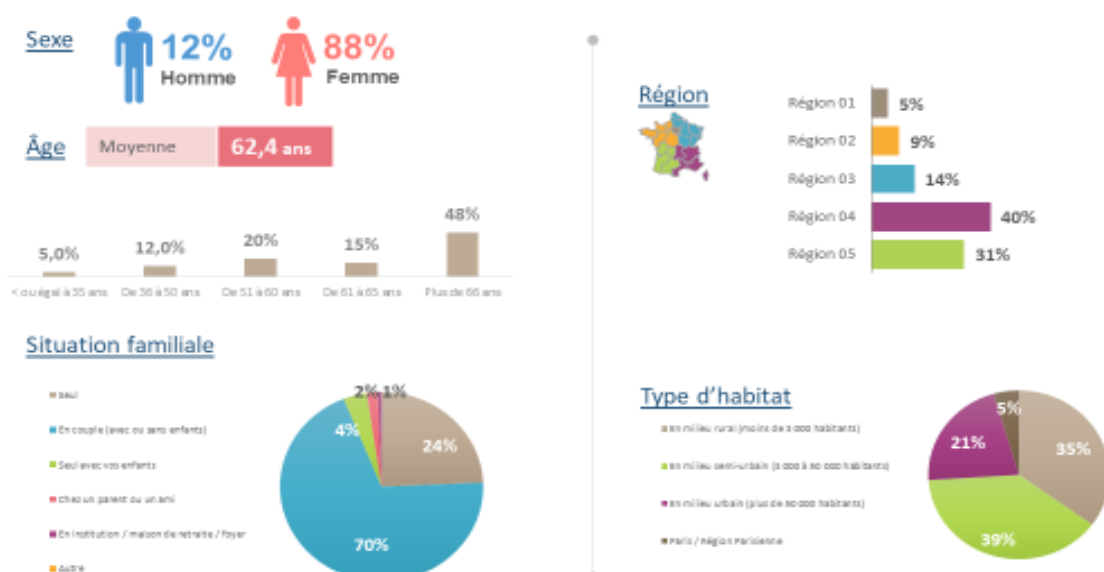
La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immunitaire articulaire destructrice et systémique (pouvant toucher parfois plusieurs organes, comme le cœur, les poumons, le cerveau, la peau, etc...). L'enjeu de cette maladie est le pronostic fonctionnel majeur et une surmortalité significative liée à cet état d'inflammation chronique.

Comme le montre les résultats de l'étude QUALIBRA avec l'aide des patients de l'AFLAR l'impact fonctionnel, sur la qualité de vie et l'asthénie est très importante, avec des douleurs inflammatoires (réveil nocturne et une raideur matinale entre autres) cf. ci-dessous.

Étude QUALIBRA dans la PR principaux résultats (étude avec le soutien institutionnel des laboratoires SANOFI).

1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

- 504 patients d'âge moyen → 62,4 ans, avec :
 - 37% des patients ≤ 60 ans
 - 63% des patients > 60 ans
- La majorité des patients vit en couple : 70%
- Les régions du Sud de la France sont très présentes (71% dans le Sud de la France / régions d'indicatifs téléphoniques)

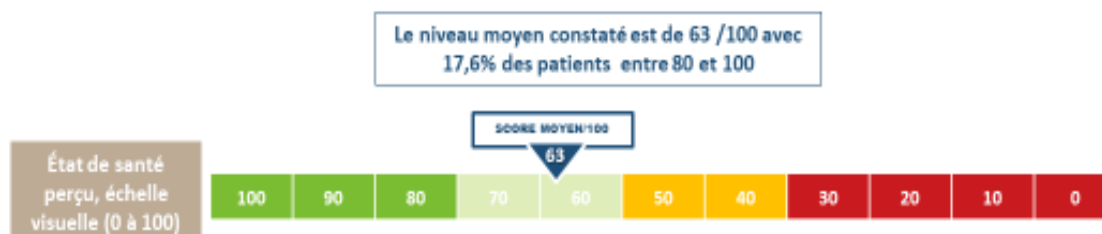


Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Un état de santé moyen de 63 sur 100 qui est possible grâce aux biomédicaments.
La prise en charge de ces patients s'est transformée grâce à l'arrivée des biothérapies dans les années 2000.

- L'invalidité motrice et les répercussions sociales se traduisent sur la perception générale de l'état de santé des patients

Sur une échelle analogique visuelle graduée de 0 à 100 (où 0 : est le pire état de santé imaginable et 100 : le meilleur état de santé imaginable)



- En notation de 0 à 10, la satisfaction des patients vis-à-vis de leurs traitements actuels est de 7,5/10

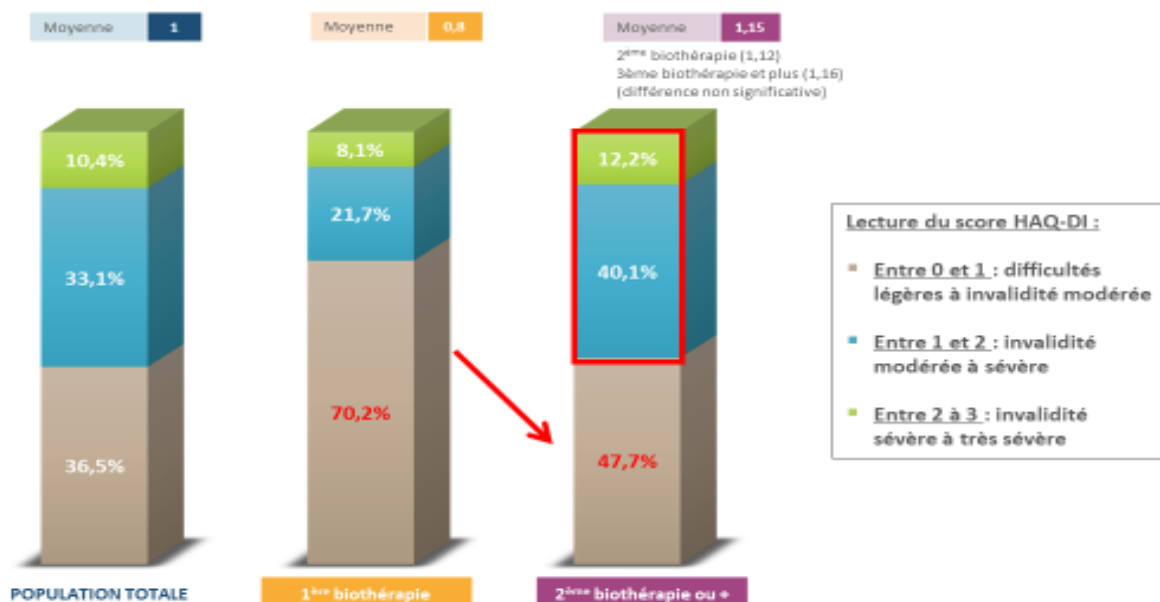


- ... et cette note sur 10 baisse, quand on évalue par dimension : fonctionnelle ou de qualité de vie

FONCTIONNEL			QUALITÉ DE VIE	
Satisfaction par symptôme et élément de qualité de vie (0 à 10)	Douleurs	5,2 /10	Fatigue	5,5 /10
	Marche à pied	5,1 /10	Sommeil	5,3 /10
	Activité quotidiennes	5,1 /10	Bien-être physique	5,2 /10
	Tolérance actuelle des médicaments	5,2 /10	Bien-être psychologique	5,2 /10
			Faire face	5,3 /10
			Inquiétude sur la tolérance des médicaments à long terme	5,3 /10

3. Évaluation de l'invalidité motrice par le questionnaire HAQ-DI → un scoring global peu élevé (1) – évolutif entre la 1^{ère} biothérapie (0,8) et les patients qui sont à la 2^{ème}, 3^{ème} biothérapie ou plus (1,15)

- En 1^{ère} biothérapie, 70% des patients témoignent d'une invalidité légère à modérée
- En 2^{ème} biothérapie ou plus : plus de la moitié des patients témoignent d'une invalidité modérée à très sévère



- ✓ Impact fonctionnel : incapacité/difficulté à effectuer certaines activités, 70% des patients ont une invalidité légère à modérée.
- ✓ Impact social/relationnel : significatif pour les polyarthrites rhumatoïdes.

Le retentissement de la polyarthrite rhumatoïde sur l'activité professionnelle est important (arrêts de travail, perte d'emploi, passage à temps partiel...). La perte de productivité associée à la polyarthrite rhumatoïde est liée au niveau de score HAQ, ce qui laisse supposer qu'un meilleur contrôle de la maladie réduirait cette perte de productivité. De même, une meilleure adaptation des postes de travail au handicap des personnes leur permettrait de continuer à exercer leur activité professionnelle dans les meilleures conditions et plus longtemps.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

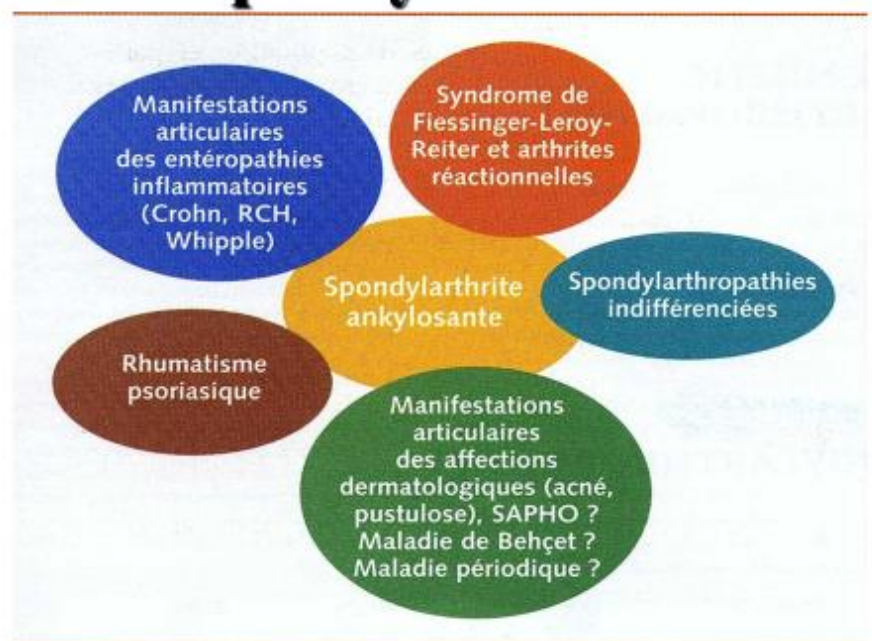
- Les spondyloarthrites :

Elles sont aussi fréquentes que la polyarthrite rhumatoïde (300 000 français et Française). Ces maladies atteignent l'homme ou la femme avant 50 ans, et parfois les enfants. C'est une maladie évoluant par poussées, et qui peut se manifester sous plusieurs formes, si elle atteint principalement la colonne vertébrale au niveau des ligaments, elle peut aussi toucher les articulations périphériques, provoquant des arthrites (inflammations douloureuses et destructrices au niveau de la membrane synoviale).

Cette maladie est aussi caractérisée par une atteinte des tendons au niveau des enthèses (point d'ancrage des tendons sur les os - on parle alors d'enthésiopathies) ce qui est le point commun permettant de classer les pathologies dans la grande famille des spondyloarthrites.

• Généralités

les Spondyloarthrites



Oligoarthrite asymétrique / atteinte pelvirachidienne / enthésiopathie

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

- Pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) :

La maladie est responsable d'un épuisement physique qui conduit rapidement, à un épuisement moral... Les conséquences psychologiques de la maladie sont en alors multiples.

Selon l'Association Française des Polyarthritiques (AFPric) :

- ☐ 63% des malades se sont déjà sentis dépendants vis-à-vis de leur entourage et vivent mal cette perte d'autonomie.
- ☐ 43% se sont déjà sentis humiliés et 24% ont déjà eu un sentiment de rejet ou d'exclusion.
- ☐ 63% ont du mal à accomplir des tâches quotidiennes simples à cause des symptômes de la maladie.
- ☐ 52 % des personnes touchées, la polyarthrite a des retentissements sur la vie familiale.

Relation intime, vie sexuelle 70 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde souffrent de l'impact négatif de leur maladie sur leur vie intime et leurs relations avec les autres. C'est ce que révèle une enquête menée par l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR) auprès de 1 200 malades.

- Pour les spondyloarthrites (SpA) :

Entre le 15/12/2017 et le 26/02/2018, des personnes suivies pour SpA par leur rhumatologue ou affiliées à l'association de patients AFLAR, et s'auto-identifiant comme atteint de SpA, ont répondu à l'enquête européenne en ligne EMAS de façon transversale et anonyme.

Le retentissement de la SpA a été évalué par des questions sur les relations sociales, la fréquence des sorties et de la vie sociale, l'impact des poussées sur 10 aspects de la vie évaluée de aucun/léger à modéré/sévère ainsi que par les craintes liées à la maladie, en utilisant des questions développées par le comité scientifique international. Il n'y a pas eu d'imputation des données manquantes et les analyses ont été descriptives.

638 personnes ont répondu en France, âge moyen $41,5 \pm 11,1$ ans, 77 % de femme, durée moyenne de la maladie $6,9 \pm 8,2$ ans.

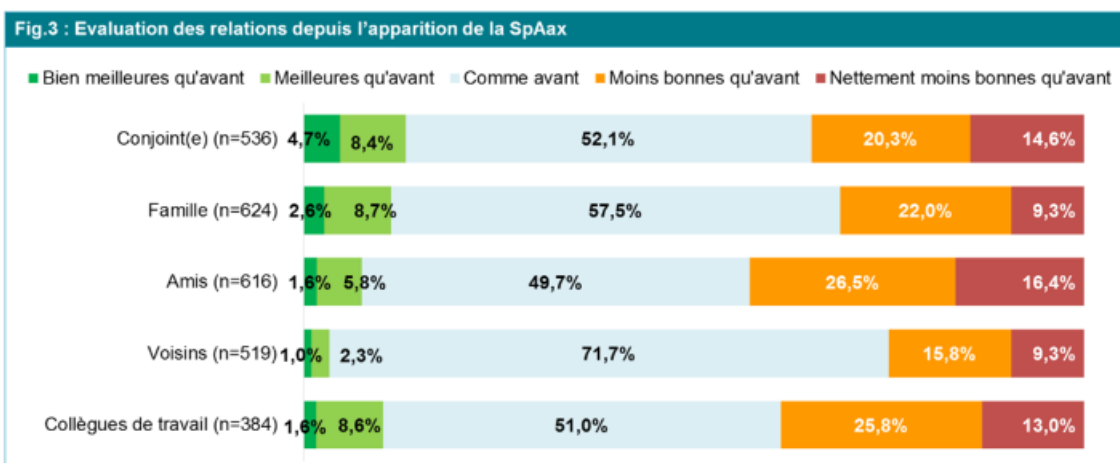
- ☐ La maladie était souvent active (score BASDAI moyen ; $5,9 \pm 1,7$). 60,8 % déclaraient avoir été traités par biothérapie et 21,3 % étaient toujours sous ce traitement au moment de l'enquête.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- Les relations sociales étaient fréquemment rapportées comme moins bonnes ou nettement moins bonnes depuis la SpA : avec les amis (43 %), les collègues de travail (39%), le conjoint (35%) et la famille (31%).

EMAS : Impact de la SpAax sur les relations personnelles

- Plus d'un tiers de répondants estimaient que leurs relations s'étaient dégradées avec leur entourage et leurs collègues de travail depuis l'apparition de la SpAax (Fig.3)

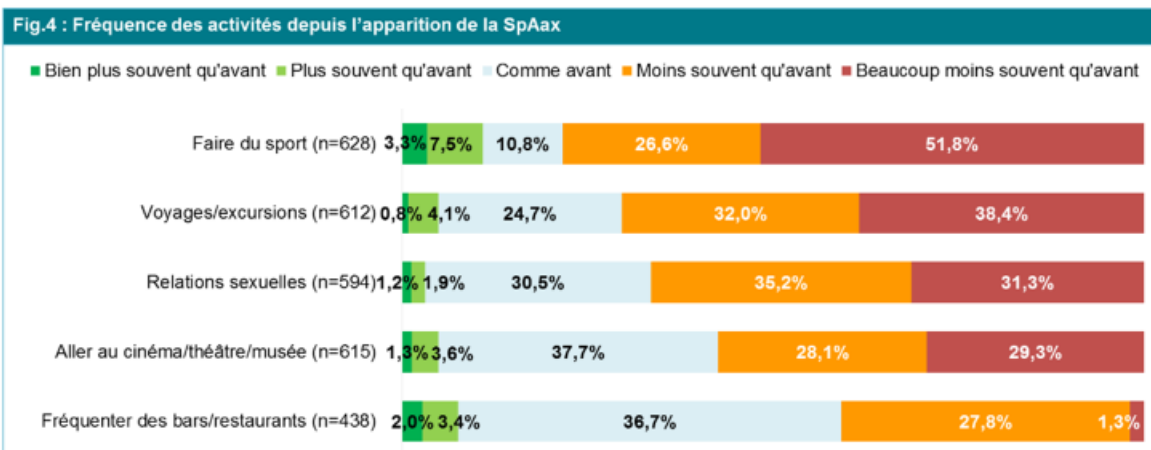


D37 [5] Veuillez évaluer vos relations depuis que vous êtes affecté(e) par la spondylarthrite.

- La SpA avait aussi des répercussions sur la fréquence des activités sociales ou sportives qui étaient « bien moins fréquentes qu'avant » pour le sport (52%), les voyages (38 %), les relations sexuelles (31%) et les sorties culturelles (29%).

EMAS: Impact de la SpAax sur la fréquence de réalisation des activités

- La majorité des répondants ont réduit la pratique de leurs activités de loisir en raison de leur SpAax et plus particulièrement la pratique de l'activité physique pour 78% d'entre-eux.(Fig.4)
- La fréquence des rapports sexuels était aussi impactée par la maladie chez plus de 60% des répondants.



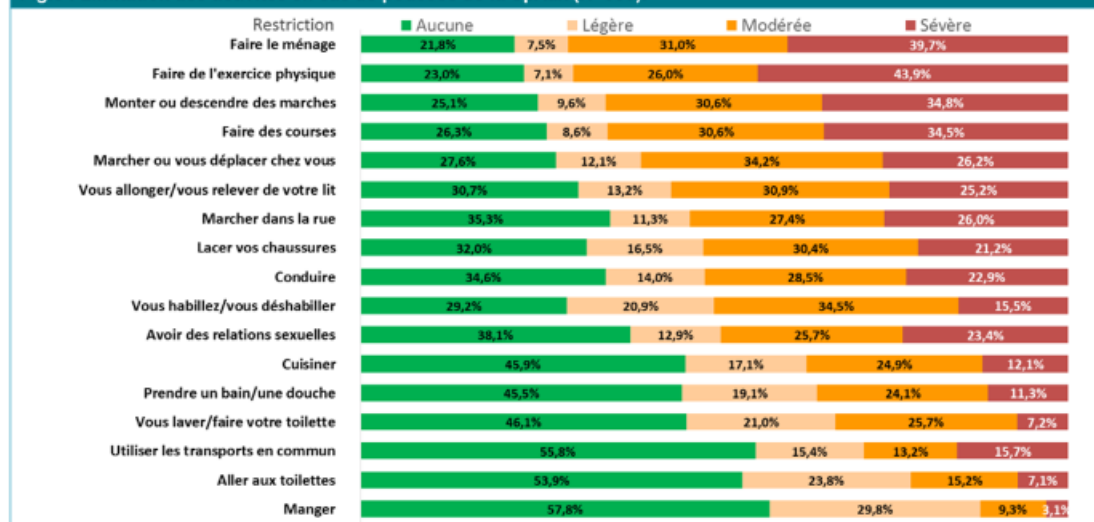
D38 [5] Veuillez indiquer à quelle fréquence vous réalisez les activités suivantes depuis que vous êtes affecté(e) par la spondylarthrite?

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

EMAS: Impact des poussées de SpAax sur les activités personnelles

- ✓ En cas de poussées, la majorité des répondants étaient impactés dans leurs activités du quotidien, principalement pour ce qui avait trait au déplacement et à l'exercice physique (Fig.5).

Fig.5 : Limitation des activités en cas de poussée de la SpAax (N=638).



036 [M] En cas de poussée (crise), veuillez indiquer si votre spondylarthrite vous limite et si vous avez besoin d'aide pour réaliser les activités suivantes.

- Un impact sur la capacité à se déplacer dans la rue (53%), sur la vie intime (49%), et sur l'hygiène corporelle (33%).
- Concernant les craintes liées à la maladie, 71% des répondants indiquaient qu'ils redoutaient l'incapacité à réaliser les tâches du quotidien et la perte d'autonomie, et 42% l'isolement social.

EMAS: Principales craintes et espoir par rapport à la SpAax

- ✓ Les principales craintes des répondants par rapport à leur maladie étaient liées à la progression de la maladie, la douleur, l'impact dans la vie du quotidien et la perte d'autonomie (Fig.6).
- ✓ Les principaux espoirs portaient sur la douleur et la qualité de vie (Fig.7).

Fig.6 : Principales craintes exprimées par les participants quant à leur SpAax (N=638).

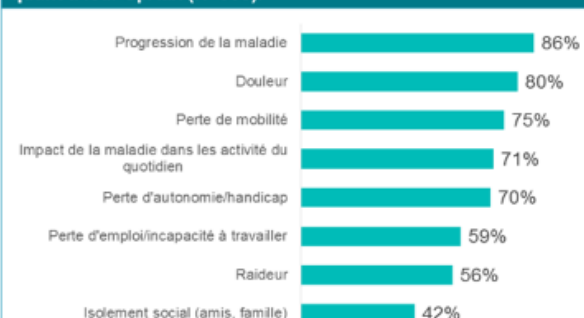


Fig.7 : Principaux espoirs exprimés par les participants quant à leur SpAax (N=638).



M107 [O] Veuillez décrire vos craintes par rapport à votre spondylarthrite.
M108 [O] Veuillez décrire vos espoirs par rapport à votre spondylarthrite.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Conclusion : Plus de la moitié des patients atteints de SpA en France voient leurs relations familiales et sociales affectées par la maladie, dans un contexte de craintes pour le futur.

Discussion et Conclusion

Discussion

Intérêt

- ✓ Cette enquête a inclus en France plus de 600 personnes se déclarant comme atteintes de SpAax.
- ✓ Les questions posées portaient sur le relationnel, les activités, les craintes et les espoirs.
- ✓ Cette enquête originale explore des aspects personnels peu étudiés jusqu'à présent.

Limitation

- ✓ La population des répondants est très féminine et un faible nombre de personnes rapportaient un HLAB27 positif pour une population de SpAax .
- ✓ Une large proportion de patients se déclaraient comme non traités au moment de l'enquête alors que le BASDAI était élevé.
- ✓ Les questionnaires utilisés dans cette enquête étaient en grande majorité développés par le comité scientifique et non validés.

Conclusion

- ✓ Cette large enquête met en évidence en France en 2017 un impact personnel et social important de la SpAax, chez des répondants ayant majoritairement une maladie active (BASDAI $\geq$ 4).
- ✓ Plus de la moitié des répondants se décrivaient comme anxieux et rapportaient une diminution de leur activités de loisir, plus d'un tiers voyaient leur relation familiale et sociale affectée par la maladie et dans un contexte de craintes pour le futur.
- ✓ Ces données sont importantes à prendre en compte dans la décision médicale partagée.

Enquête avec le soutien institutionnel de Novartis PHARMA SFR 2018 Communications posters électroniques / Revue du Rhumatisme 85S (2018) A173-A335.

Conclusions : les RIC ont un impact fort sur la qualité de vie des patients.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Globalement la prise en charge des RIC a tous des points communs et des particularismes des points communs 5 axes de prise en charge :

axe 1 : traitement symptomatiques antalgiques anti inflammatoire

axe 2 : les traitements de fond chimique DMARD ou biologique biomédicaments

axe 3 : geste locaux infiltration

axe 4 : traitement physique de la fonction articulaire : kinésithérapie activité physique APA, ergothérapie

axe 5 : prise en charge social et éducation thérapeutique (ETP)

Schéma thérapeutique : 5 axes

- **axe 1 : ttt symptomatiques**
- **axe 2 : ttt de fond**
- **axe 3 : ttt locaux**
- **axe 4 : ttt de la fonction articulaire**
- **axe 5 : ttt social et information, prévention**

Devant une Polyarthrite Récente il faut en urgence un Traitement:

Principes généraux:

- Précocité: avant apparition des déformations
- Soulager (AINS, antalgiques, cortisone)
- Traitement de fond rapide efficace

Ralentir voire stopper progression radiologique

- Maintenir fonction articulaire, insertion
- Information
- 100%

Dans le cadre des rhumatismes inflammatoires (ou maladie auto immune) on distingue 4 types de traitements de fond* :

Les traitements chimiques classiques :

Ce sont des traitements de fond qui limitent la multiplication des cellules de l'immunité et limitent ainsi les mécanismes inflammatoires qui conduisent à l'apparition d'une polyarthrite.

Les traitements chimiques ciblés :

Ces traitements de fond ont la caractéristique de cibler, de façon spécifique, certaines cellules de l'immunité et de limiter la production par ces cellules de médiateurs de l'inflammation, comme certaines cytokines.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les traitements de fond biologiques :

Ces traitements de fond sont des protéines fabriquées par des cellules, et qui vont cibler de façon très spécifique des agents de l'inflammation, soit cellulaire (comme les lymphocytes) soit des médiateurs de l'inflammation, comme le TNF ou certaines interleukines.

Les biosimilaires :

Ces traitements de fond sont également des protéines fabriquées par des cellules, mais dans des conditions de production différente de la protéine initiale, donc moins chère, mais avec un contrôle très rigoureux des conditions de fabrication.

* <https://public.larhumatologie.fr/les-traitements-de-fond-des-rhumatismes-inflammatoires>

Les traitements de fond chimique :

A) Le méthotrexate :

Le méthotrexate est le traitement de fond le plus utilisé dans les rhumatismes inflammatoires depuis plus de 30 ans. Initialement développé comme anticancéreux, il est utilisé avec succès dans les rhumatismes inflammatoires à petites doses hebdomadaires d'environ 0.3 mg/kg administrées en comprimés ou en piqûres (sous-cutanées le plus souvent).

Trois semaines sont nécessaires pour que le méthotrexate commence à agir. Au bout de 3 mois, on a une idée précise de son efficacité.

Le méthotrexate peut être associé à d'autres traitements de fond, et en particulier, les biothérapies. La prise d'acide folique hebdomadaire est conseillée avec le méthotrexate, mais les deux traitements ne doivent pas être pris le même jour, 48h est l'intervalle conseillé.

La surveillance du traitement comporte des prises de sang régulières et une recherche de signes d'atteinte pulmonaire.

Dans un couple, que l'homme ou la femme soit atteint, une contraception efficace est nécessaire.

En cas de désir de grossesse, il faut en parler à son médecin. Le méthotrexate doit être arrêté avant la conception (avant l'arrêt de la contraception), 3 mois pour un homme, un mois pour une femme.

B) La sulfasalazine :

C'est un médicament qui se prend en comprimés, deux à trois fois par jour. Les doses sont les plus souvent introduites progressivement, en raison du risque rare d'allergie. La posologie est de 200 à 3000 mg/j. L'efficacité apparaît en 6 à 12 semaines et une surveillance biologique régulière est nécessaire. La prise chez la femme enceinte est possible.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

C) Le léflunomide :

Le léflunomide est un traitement de fond chimique qui se prend en comprimé (20mg ou 10mg), une fois par jour.

Une surveillance biologique est également nécessaire. Des troubles digestifs sont possibles. La contraception est obligatoire. En cas de désir de grossesse, la femme devra arrêter le léflunomide 4 mois avant l'arrêt de la contraception. Il n'y a en revanche pas besoin de l'arrêter chez l'homme. cf. CRAT

D) L'hydroxychloroquine :

C'est un traitement de fond chimique qui se prend à raison de 1 ou 2 comprimés par jour. Une surveillance ophtalmologique est nécessaire. Ce traitement est tout à fait compatible avec un désir de maternité ou de paternité.

E) Cyclophosphamide (Endoxan®) :

Le cyclophosphamide est un traitement immunosuppresseur puissant qui est utilisé dans les atteintes viscérales sévères de maladies auto-immunes.

Il peut être utilisé en comprimés ou en bolus réalisé tous les mois environ. Ce médicament est puissant, efficace, mais il expose à un risque infectieux important.

Des doses élevées sont également susceptibles d'entraîner des dysfonctionnements des organes de la reproduction, et rendre parfois stérile. Chez les jeunes personnes traitées, il est nécessaire de congeler les ovules ou le sperme avant de commencer le traitement. Son utilisation entraîne une irritation de la vessie et doit être associée à une bonne hydratation et à des mesures de protection. Il n'est pas utilisé en cas d'atteinte articulaire, car d'autres traitements de fonds peuvent être efficaces sans être avoir ses inconvénients.

Les traitements de fond biologiques ou biothérapies :

Les biothérapies, ou biomédicaments sont des molécules produites par des cellules. Ces molécules permettent de réparer ou diminuer certaines perturbations immunologiques observées dans les rhumatismes inflammatoires. Cette réparation est efficace chez 60 à 80 % des malades, mais elle n'est pas adaptée dans tous les cas, et peut entraîner une augmentation du risque d'infection.

Les biothérapies sont utilisées dans certains rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, arthrite juvénile idiopathique) en cas d'inefficacité des traitements de fonds chimiques classiques et en l'absence de contre-indications à leur utilisation. Ils sont souvent utilisés en associations avec les traitements de fond chimiques.

Les biothérapies ont une efficacité remarquable sur l'inflammation articulaire. Ils peuvent conduire à une rémission, mais ils ne guérissent pas les rhumatismes inflammatoires. Leur effet est suspensif, c'est-à-dire que la maladie réapparaît habituellement à l'arrêt du traitement.

Leur principal inconvénient est de favoriser les infections d'où la nécessité d'une prévention (vaccinations, suivi dentaire et gynécologiques...).

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les biothérapies ont actuellement plusieurs cibles : des protéines de système immunitaire, comme le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF alpha) ou des interleukines, des cellules du système immunitaire, comme les lymphocytes T ou les lymphocytes B. Le mode de fabrication rend compte en partie du coût très élevé de ces traitements.

A) Les anti-TNF alpha :

Au cours des rhumatismes inflammatoires, le TNF-alpha est trop élevé dans le sang, et dans les articulations ; il est aussi en partie responsable des lésions articulaires dans la polyarthrite rhumatoïde. On a donc réussi à fabriquer des anti-TNF alpha qui s'opposent à son action.

Aujourd'hui sont commercialisés 5 produits dirigés contre le TNF-alpha. Ils sont prescrits dans le cadre de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), de la spondyloarthrite, du rhumatisme psoriasique et des arthrites juvéniles :

l'infliximab, uniquement en perfusion
l'adalimumab, uniquement en sous-cutanée
l'étanercept, uniquement en sous-cutanée
le certolizumab, uniquement en sous-cutanée
le golimumab, uniquement en sous-cutanée

Selon le produit choisi, l'administration se fait soit en perfusion intraveineuse à l'hôpital en hospitalisation de jour toutes les 6 à 8 semaines, soit par voie injection sous-cutanée une fois par semaine, tous les 14 jours ou tous les mois. On peut juger de l'efficacité de ces produits au bout de 12 semaines. Néanmoins, les 5 médicaments anti-TNF-alpha ont un délai d'action courte. Ils peuvent commencer à agir dans les 15 jours après la première injection.

Leur prescription initiale appartient aujourd'hui aux rhumatologues hospitaliers. Le suivi est ensuite souvent assuré en ville par des rhumatologues libéraux. L'utilisation d'un anti-TNF nécessite de faire un bilan attentif pour éliminer les risques d'infections et en particulier de tuberculose, les risques de cancer avec une attention particulière sur les cancers cutanés, et d'autres pathologies qui pourraient s'aggraver sous traitement comme la sclérose en plaques et d'autres maladies auto-immunes ou l'insuffisance cardiaque.

La surveillance médicale régulière est obligatoire. Le patient est informé de toutes les circonstances qui doivent faire évoquer un effet indésirable, et faire consulter au plus vite. Par exemple, toute fièvre doit conduire à suspendre transitoirement l'anti-TNF alpha et à consulter rapidement le médecin traitant. De même, si une intervention chirurgicale est envisagée, elle doit être programmée de façon à pouvoir arrêter le traitement comme il convient.

B) Le tocilizumab : Les anti-IL6

Le tocilizumab est une molécule dirigée contre l'action de l'interleukine 6, protéine qui joue un rôle très important dans l'inflammation. L'utilisation actuelle est une perfusion mensuelle. La posologie varie en fonction du poids (4 à 8mg/Kg/perfusion).

Les injections sous-cutanées sont également possibles.

Ce produit est disponible pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et les arthrites juvéniles. Les indications et contre-indications sont les mêmes que les anti-TNF.

Le Sarilumab est également une protéine dirigée contre l'interleukine 6, qui est prise en injection sous-cutanée.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

C) Traitements biologiques : Les anti-IL1

L'anakinra est le premier anti-IL1 développé. Son efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) est plus modeste que les anti-TNF. Il est également utilisé dans les arthrites juvéniles. Les injections sous-cutanées sont quotidiennes à la dose de 100mg/jour.

Le canakinumab est également une molécule dirigée contre l'IL1, dans des indications très spécifiques de maladies auto inflammatoires.

D) Les anti-lymphocytes B :

Le rituximab est une protéine qui agit sur le lymphocyte B, initialement développé dans le traitement du lymphome. Son efficacité a fait ses preuves dans la polyarthrite rhumatoïde avec deux perfusions à 15 jours d'intervalle qui peuvent être répétées après 6 mois ou lors d'une nouvelle rechute. Le belimumab est une protéine dirigée contre l'activation du lymphocyte B qui peut se donner en perfusion mensuelle ou en injections sous-cutanées.

E) L'abatacept :

Cette protéine agit en diminuant l'activation des lymphocytes T, des cellules très importantes de la réaction immunitaire. On peut utiliser ce produit dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde et les arthrites juvéniles. Actuellement, l'abatacept est utilisé en perfusions mensuelles ou en injection sous-cutanée hebdomadaire (125mg/semaine)

Les biosimilaires :

La fabrication de ces molécules de biothérapie tombe, après un certain temps, dans le domaine public, et n'est plus réservée uniquement à un seul laboratoire pharmaceutique. D'autres peuvent produire ces molécules. Ils doivent respecter des règles très strictes de fabrication, pour que le produit soit similaire aux autres molécules. Des études doivent également montrer que le biosimilaire a une efficacité identique à celle de la molécule initiale ; en raison de ces conditions très réglementées de fabrication, le biosimilaire ne peut pas être considéré comme un « générique ».

Les traitements de fond synthétiques ciblés :

Deux médicaments de cette classe thérapeutique, les anti JAK, existent actuellement, le baricitinib et le tofacitinib. De nombreux produits sont actuellement à l'étude.

Il s'agit de médicament chimique qui vont agir à l'intérieur de la cellule pour empêcher l'action des molécules de l'inflammation, et en particulier les cytokines inflammatoires. Selon leurs cibles cellulaires, les anti JAK vont interagir avec différentes cytokines et les différentes molécules qui existent ont des actions complémentaires. Leur efficacité s'accompagne d'un risque infectieux. Ils seront détruits dans le corps par le foie et le rein, et ces organes doivent être attentivement surveillés durant le traitement.

Les biomédicaments ont bouleversé la prise en charge des RIC permettant pour la première fois l'obtention d'une rémission et l'arrêt de la destruction articulaire dans les rhumatismes.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Dans la polyarthrite rhumatoïde nous avons des données sur le niveau de satisfactions des patients par rapport à leur traitement (ex-étude QUALIBRA)

Quel est votre niveau de satisfaction vis-à-vis de vos traitements : GLOBAL

- Les évaluations sur 10 sont bonnes : notes moyennes supérieures à 7 évoquant un bon niveau de satisfaction
 - ... En contradiction avec un état de santé actuel évalué précédemment de manière assez médiocre (note : environ 5 à 5,5 /10 et état de santé global : 69/100)
- ⇒ UN CERTAIN RÉALISME : MALGRÉ LE HANDICAP SUBSISTANT, ON RECONNAÎT L'APPORT MAJEUR DES BIOTHÉRAPIES



Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

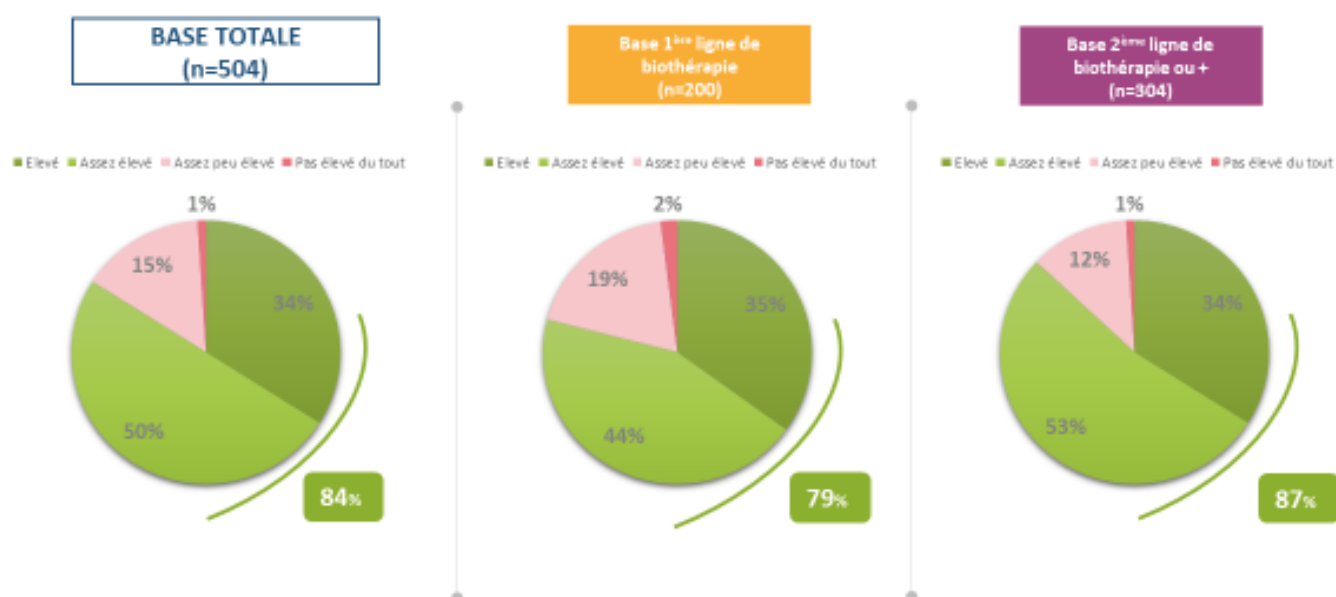
3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Nous avons des données dans la polyarthrite rhumatoïde sur le niveau d'attente des patients sur la mise à disposition de nouvelle Thérapeutique ou forme galénique : ce niveau est très élevé, plus de 84%.

Niveau d'attente en termes de recherche et thérapeutiques à venir dans la polyarthrite rhumatoïde pour améliorer votre qualité de vie



■ Niveau d'attente élevé à assez élevé **84%** (et 87% chez les patients traités en 2^{ème} biothérapie ou plus



Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Certains traitements dont l'infliximab n'existe en France que sous forme de perfusion en hôpital de jour contrairement aux autres pays européens !

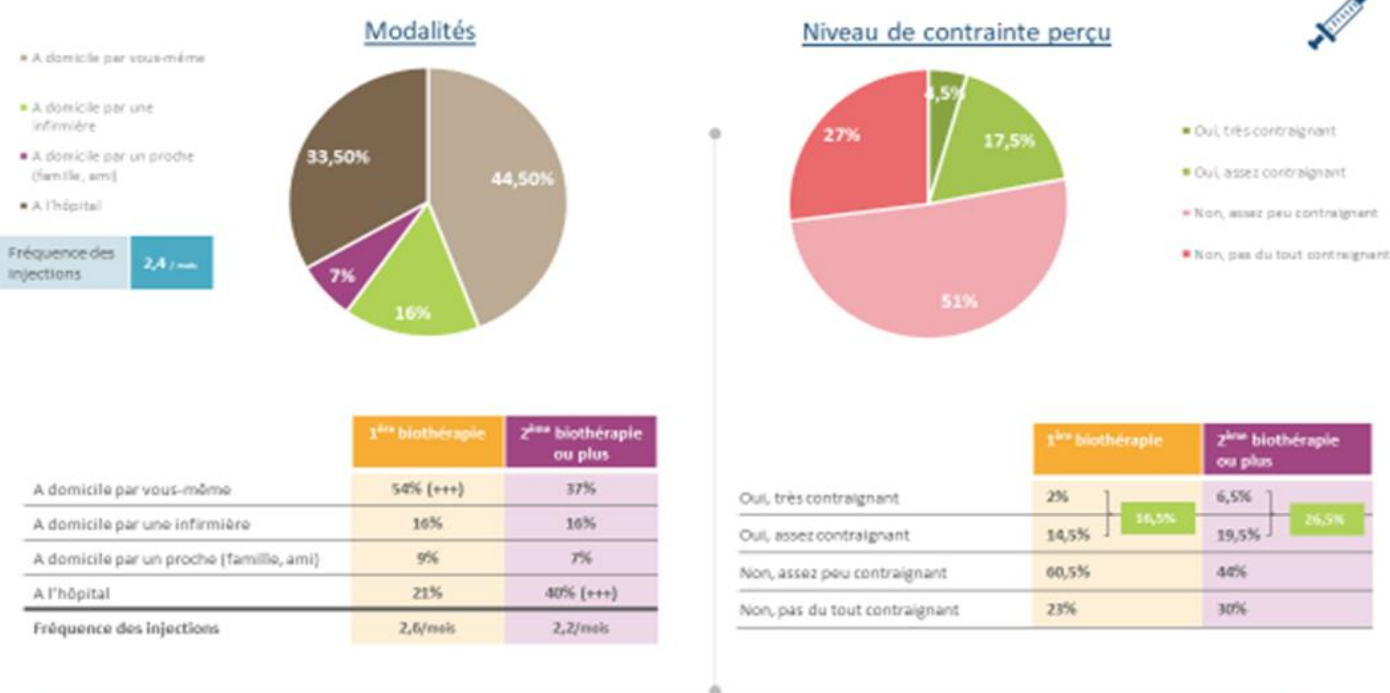
Les patients souffrant de PR ont par exemple des attentes fortes aussi sur le mode d'administration de leur traitement.

Modalités d'injection et niveau de contrainte perçu de cette voie d'administration



n=304

- Moins de patients pratiquent l'injection par eux même en 2^{ème} biothérapie, au profit de l'hôpital
- Le pourcentage de patients jugeant globalement les modalités d'injections contraignantes est de 22% : un peu plus important en 2^{ème} biothérapie ou plus (mais poids de l'hôpital plus fréquent à prendre en compte dans cette situation)



Plus largement pour certains patients souffrant de RIC, le besoin de venir régulièrement en hôpital de jour est considéré comme un plus et souhaitent garder cette modalité d'administration mais pour d'autres cependant la nécessité de venir à l'hôpital est parfois une contrainte forte (cf. ci-dessus)

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

L'intérêt de l'infliximab ne se discute plus actuellement depuis plus de 20 ans.

Le rapport-bénéfice risque est très en faveur de ce traitement.

L'arrivée de biosimilaires a permis de réduire le coût de ce traitement de manière significative.

Les patients ont dans beaucoup de centres eu la possibilité de choisir de garder la forme princeps ou switcher vers son biosimilaire ; ce que nous estimons en tant qu'association de patient être la bonne approche en laissant le patient le choix éclairé de son traitement !

Depuis la pandémie de COVID-19 nous avons eu une forte demande de nos adhérents et sympathisants de pouvoir bénéficier de leur traitement par infliximab en forme sous-cutanée pour diminuer le risque de contamination en hôpital.

Par ailleurs certains patients expriment le besoin de pouvoir choisir le mode d'administration de leur traitement par infliximab soit rester en perfusion à l'hôpital soit passer à la forme sous-cutanée à la maison.

En effet dans les circonstances actuelles de la crise sanitaire du COVID-19, nos lignes d'écoutes font remonter que de nombreux patients porteurs de rhumatisme inflammatoire sous Infliximab par voie intraveineuse ont des craintes à juste titre pour se rendre à l'hôpital par peur de contamination par le virus.

Cette molécule n'ayant pas de forme sous-cutanée disponible actuellement en France ce qui pourrait inciter les prescripteurs à switcher vers un autre biomédicament (avec changement de molécules) administré par voie sous-cutanée à domicile.

Cependant, les recommandations des sociétés savantes notamment la société scientifique ECCO mettent en garde sur ces changements de molécule (pour avoir accès à la voie sous-cutanée) car il y a un risque de perte ou diminution de l'efficacité induites par ce changement et donc perte de chance pour le patient.

Dans d'autres pays européens comme en Allemagne ou en Angleterre, l'Infliximab sous-cutanée est déjà disponible depuis quelque temps, permettant aux prescripteurs dans ce contexte de pandémie COVID-19 de donner la possibilité de switcher la forme galénique d'infliximab (de l'IV vers la voie sous-cutanée) sans changement de molécule et donc sans aucune perte de chance ni diminution d'efficacité validées par ailleurs par toutes les études d'AMM.

C'est dans ce contexte que nous faisons cette demande en urgence, nous pensons qu'il est important de rendre l'Infliximab sous-cutanée disponible sur le marché français pour les malades le plus rapidement possible.

Compte tenu de ces éléments, nous considérons et souhaitons qu'il est primordial de raccourcir le temps d'évaluation du prix et du remboursement par les autorités CEPS/HAS avec pour objectif de mettre à leur disposition en France, comme d'autres pays européens l'ont déjà fait, l'infliximab en sous-cutané pour les nombreux patients Français traités par Infliximab.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les protéger ainsi du risque d'être en situation de danger en se rendant à l'hôpital est un objectif atteignable, à leur demande, en diminuant les risques de contamination au COVID-19.

Nous savons par ailleurs que l'Infliximab sous-cutané des laboratoires Celltrion a obtenu l'Autorisation de Mise sur le marché centralisée par l'EMA en Novembre 2019 dernier, que des pays européens ont déjà autorisé leur disponibilité pour les malades et que cette forme sous-cutanée est actuellement en cours d'évaluation par la HAS et par le CEPS pour la demande de prix.

Sur une enquête sur les réseaux sociaux mise en ligne du 1^{er} au 4 mai 2020 une majorité de répondants souhaitent bénéficier de cette nouvelle voie d'administration

Sur 40 répondants :

- ☐ 51 % sont sous infliximab
- ☐ 62% sont intéressés pour avoir accès à cette forme sous cutanée dont 19% uniquement pendant cette période de pandémie

Il nous paraît urgent d'accélérer l'évaluation de ce produit de santé afin de le mettre à disposition des Patients dans les meilleurs délais sur le territoire français.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Manifestement les résultats montrent une efficacité identique entre la forme IV ou sous cutanées avec même une tendance à une efficacité supérieure pour la forme sous cutanées ; nos collègues européens bénéficiant de cette forme galénique et cette voie d'administration semblent satisfaits d'après nos informations.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

6. Synthèse de votre contribution

En tant qu'association de patient, il nous semble fondamental de pouvoir donner le choix aux patients sur la voie d'administration de leur traitement.

L'infliximab et son biosimilaire à montre son efficacité et un rapport-bénéfice risque très en sa faveur depuis plus de 20 ans.

Le laboratoire CELLTRION met à disposition un biosimilaire de l'infliximab administré par voie sous-cutanée malheureusement pas encore disponible en France contrairement à nos collègues européens.

La pandémie de COVID -19 rend encore plus urgente la mise à disposition de cette forme sous-cutanée qui est très attendue par beaucoup de nos adhérents et sympathisants pour éviter de venir à l'hôpital pour son administration.

Bien évidemment il faut garder les deux voies d'administration pour laisser le choix aux patients, nos adhérents y sont très attachés !

Il nous paraît urgent d'accélérer l'évaluation de ce produit de santé afin de le mettre à disposition des Patients dans les meilleurs délais sur le territoire français.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire,
merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au
01 55 93 71 18.