



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 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 120 mg* – Audition – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La sténotypiste est entrée. Le laboratoire est là et la Commission siège sans lien.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci et bienvenue. Christian Thuillez, président la Commission de la Transparence. Vous allez parler de Remsima. Le chef de projet va présenter le produit. Puis, vous aurez un quart d'heure pour vous exprimer et nous discuterons avec vous. Pouvez-vous vous présenter ?

M^{me} le Dr KLÉLÉ (Celltrion Healthcare).- Merci de nous donner l'opportunité de présenter notre point de vue. Je suis Candice Klélé, pharmacien responsable chez Celltrion Healthcare France. Nous sommes accompagnés de Christian Jorgensen, médecin rhumatologue et directeur d'unités à l'Inserm. Nous avons en ligne le docteur Toumi, méthéologiste et professeur de santé publique.

Nous sommes avec Thomas Maheo, directeur commercial chez Celltrion Healthcare France et M. Kim, responsable des partenariats et services chez Celltrion Healthcare France.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. [REDACTED], et vous aurez un quart d'heure pour vous exprimer.

[REDACTED], pour la HAS.- Le 13 mai dernier, la Commission a examiné une demande d'inscription Sécurité sociale et collectives pour Remsima 120 mg, solution injectable en seringue et stylo pré-rempli. C'est la première spécialité d'infliximab par voie sous-cutanée. Remsima dosé à 100 mg par voie IV était déjà disponible avec un statut de bio-similaire de Remicade.

Contrairement à Remsima 100 mg, Remsima 120 mg n'a pas le statut de bio-similaire et a obtenu l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate pour la réduction des signes et symptômes et réduction des signes de capacité fonctionnelle chez les patients adultes ayant une maladie active quand la réponse au traitement de fond antirhumatismal DMARD dont le méthotrexate a été inappropriée et chez ceux non traités auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARD.

Le laboratoire a sollicité l'inscription de Remsima 120 mg uniquement chez les patients en échec des DMARD dont le méthotrexate et a revendiqué un SMR important et une ASMR IV par rapport à la voie IV et un ISP.

Il a fourni à l'appui de sa demande une étude de non-infériorité comparant l'infliximab par voie sous-cutanée à la dose de 120 mg toutes les deux semaines à l'infliximab à la dose de 3 mg par kilo toutes les huit semaines en association au méthotrexate. Ces traitements ont été administrés après une phase d'induction de deux perfusions d'infliximab à la dose de 3 mg/kg.

Les patients inclus avaient une polyarthrite rhumatoïde active et avaient un traitement par méthotrexate à dose stable depuis au moins quatre semaines avant l'inclusion.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de comparaison indirecte mixte, pour comparer Remsima 120 mg par voie sous-cutanée à Remicade et à un groupe combiné avec données de Remsima IV et Remicade.

Après l'examen de ces données, la Commission a conclu à un SMR important dans l'indication restreinte aux patients en échec des DMARD, dont le méthotrexate, un SMR insuffisant dans le reste de l'indication, les patients naïfs de DMARD dont le méthotrexate. Elle n'a pas reconnu d'ISP pour Remsima 120 mg et a considéré que la spécialité n'apportait pas d'ASMR par rapport à la voie IV, compte tenu de la démonstration de la non-infériorité d'infliximab par voie sous-cutanée par rapport à la voie IV, en association avec méthotrexate, et compte tenu de l'absence de comparaison aux autres traitements disponibles.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous cédon la parole.

M^{me} le Dr KLÉLÉ (Celltrion Healthcare).- Nous sommes là pour faire valoir notre point de vue quant à l'évaluation du Remsima 120 mg par sous-cutané dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients adultes ayant une maladie active lorsque la réponse au traitement de fond dont le méthotrexate a été inappropriée.

Lors de son évaluation, comme évoqué précédemment, la Commission a octroyé une ASMR V et nous considérons qu'elle pourrait être considérée mineure au vu de la démonstration de la non-infériorité de l'infliximab en voie sous-cutanée par rapport à l'intraveineux en association au méthotrexate et de la comparaison indirecte bien conduite, conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, sur des études homogènes démontrant que le Remsima sous-cutané est supérieur au Remicade, au vu du profil de tolérance favorable par rapport la forme IV et de l'existence d'une hypothèse biologique sous-tendant une meilleure efficacité et tolérance par rapport à la forme IV.

Nous considérons que le Remsima sous-cutané est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique en termes d'organisation des soins et de prise en charge des patients.

Enfin, nous souhaitons également clarifier les indications concernées. Je passe la parole au professeur Jorgensen.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Vous avez la parole.

M. le Pr JORGENSEN, pour Celltrion.- Je peux peut-être prendre la parole. Je suis rhumatologue au CHU de Montpellier. J'espère que vous avez les diapositives devant vous.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le Pr JORGENSEN, pour Celltrion.- Sur la diapositive 7, j'ai proposé à Celltrion de les accompagner sur leur demande. La voie sous-cutanée amène un plus sur la molécule. Nous connaissons infliximab depuis longtemps. Le fait de passer en sous-cutané change la pharmacocinétique. Sur la courbe, une fois que les patients sont injectés, nous avons une concentration beaucoup plus constante et régulière à un niveau d'efficacité plus stable que par l'intraveineux.

La concentration à la fin de l'intervalle de traitement est plus de 10 fois supérieure à la forme IV. Il y a un plus.

Sur la diapositive suivante, 8, ils ont désigné une étude en non-infériorité. C'est un biosimilaire. Sur le N-point, à la semaine 22, DAS28, critère composite utilisé pour le profil de patients, il y a une non-infériorité. Si vous regardez de près, sur tous les autres critères, diapositives 9 et 10, si vous comparez à droite, vous avez les deux formes IV du biosimilaire, c'est la même chose. Si vous regardez le DAS28, à partir du moment où l'on passe en sous-cutané, il y a un delta plus intéressant, clairement significatif tout le long du traitement.

Diapositive 10, c'est un autre critère. C'est un peu pareil. En intraveineux, les molécules sont similaires. En sous-cutané, quelle que soit la semaine, 14-30, nous améliorons les critères d'activité de la pathologie.

Ce changement dans la pharmacocinétique par la voie sous-cutanée change la réponse thérapeutique. Si nous regardons la tolérance, il y a un mieux. Si nous regardons le nombre total d'effets secondaires, la voie intraveineuse ou sous-cutanée, il est inférieur. Nous n'avons plus le grand problème de l'infliximab, les réactions au moment de la perfusion. Cela disparaît, mais globalement, le nombre d'effets secondaires disparaît.

Au total, c'est un biosimilaire, mais le fait d'être passé en sous-cutané, à ma surprise, le changement d'administration change la pharmacocinétique, donc, la réponse thérapeutique et la tolérance du traitement qui paraît meilleure. Pour mes patients, j'aurais le choix entre les deux voies d'administration, je privilégierais la voie sous-cutanée.

Je passe la parole à mon collègue qui va détailler la diapositive 12, la partie comparaison indirecte.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

M. le Pr TOUMI, pour Celltrion.- Je précise que la comparaison indirecte est réalisée sur des données individuelles comparant Remsima sous-cutané et Remicade à partir de deux études identiques, l'étude labélisée 3.5, comparant Remsima sous-cutané avec Remsima IV. Et l'étude 3.20, comparant Remsima IV et Remicade.

Cette comparaison indirecte a été menée conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, qui se réfèrent aux recommandations du NICE et des références clés exprimées ici.

Slide 13, vous pouvez voir à gauche la synthèse des recommandations méthodologiques essentielles. À droite, la procédure. Nous avons procédé sur des données individuelles disponibles dans deux études pour la méta-réflexion en réseau, conformément aux recommandations. Les méthodes statistiques sont utilisées pour préserver la randomisation, comme cela est recommandé.

Nous n'avons pas eu à faire de comparaison directe ou indirecte, puisque nous ne sommes pas dans un circuit en boucle fermée. Il n'y a pas d'incohérence dans la distribution des modificateurs.

En termes de modèle, nous avons utilisé un modèle à effet aléatoire et à effet fixe. Les deux sont utilisés et nous nous sommes rabattus sur le modèle aléatoire qui utilise comme annuaire d'études des variables. Les hypothèses d'hétérogénéité n'ont pas été explorées, car elles n'étaient pas nécessaires. L'hétérogénéité n'a pas été un problème, puisque les études et les populations sont similaires. On a intégré l'écovariable comme c'est recommandé.

Slide 14, je ne passe pas en revue tous les critères, mais les deux essais étaient identiques en termes de population d'étude, critère d'inclusion et de non-inclusion, critère d'évaluation de l'efficacité, partageaient le même bras de traitement IV aux mêmes doses et même régime. La seule différence relève de la durée de l'étude, 30 semaines dans la 3.5. La comparaison indirecte s'est faite à 30 semaines.

Slide 15, Remsima sous-cutané a diminué de façon significative, tant sur le plan statistique que clinique.

Slide 16, la proportion de patients qui ont obtenu une rémission clinique et une variation clinicopertinente de la performance fonctionnelle rapportée par le patient, qui était la limite pour définir la différence minimale cliniquement pertinente, est plus importante et statistiquement significative dans la population traitée par Remsima sous-cutanée par rapport à Remicade.

Slide 17, la proportion de patients ayant une réponse clinique, selon les critères ACR 50 et ACR 70, le résultat est plus important chez les patients traités par Remsima sous-cutané que Remicade et c'est cliniquement significatif.

Je précise que ce n'est pas une extrapolation, mais une comparaison indirecte à la semaine 30, comparant les deux produits conformément aux recommandations de la HAS.

En conclusion, sur cette comparaison indirecte, je souligne qu'elle est bien conduite sur des études strictement homogènes, dans le respect absolu des règles de la HAS, des études homogènes dans lesquelles on démontre une supériorité de Remsima sous-cutané par rapport à Remicade IV, pour tous les critères d'efficacité considérés.

Je précise que les résultats sont soutenus par une hypothèse biologique, comme montré par mon collègue, avec une concentration stable au-dessus du seuil minimum d'efficacité, alors que

l'administration intraveineuse apporte un pic plasmatique et redescend en dessous du seuil d'efficacité au bout de 30 jours. Pendant 30 jours, les patients seront sous le seuil d'efficacité thérapeutique jusqu'à la prochaine administration.

En considérant la qualité de la démonstration et la cohérence des résultats et de la quantité d'effets dans la comparaison indirecte dans l'étude randomisée, les bénéfices qui ont été montrés en termes de sécurité d'emploi et de tolérance, eu égard au besoin médical partiellement couvert par la forme IV et le recours à la forme sous-cutanée, nous considérons que Remsima sous-cutané apporte une ASMR mineure par rapport à l'infliximab IV dans le traitement des patients atteints de PR ayant présenté une réponse inadéquate ou une tolérance à un traitement antérieur, dont le méthotrexate, qui est la population indiquée.

M. LE PRÉSIDENT.- Je me permets de vous interrompre. Le temps est écoulé. Il faudrait conclure votre propos dans un souci d'équité.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Slide 19, 1 million d'unités d'infliximab sont vendues chaque année en France. Disposer d'une formulation sous-cutanée permettra d'améliorer l'accès, le confort et la qualité de vie des patients souvent âgés, atteints de comorbidité, la réduction du transport hospitalier, une option de traitement plus pratique, éviter le recours aux corticoïdes, soulager l'engorgement des services hospitaliers.

Slide 20, je rappelle qu'il existe aussi une amélioration cliniquement pertinente de l'efficacité et de la tolérance, soutenue par une hypothèse biologique. Nous pensons que l'intérêt de santé publique, lié à l'amélioration du parcours de soins et au bénéfice mineur revendiqué, apparaît légitime, au regard des données présentées. Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous en prie.

M^{me} le D^r KLÉLÉ (Celltrion Healthcare).- Je voudrais ajouter un dernier petit mot. Pour clarifier, aujourd'hui, c'est l'évaluation du Remsima sous-cutané pour l'indication polyarthrite rhumatoïde, mais nous préparons un dossier d'évaluation pour les autres indications, pour des indications subséquentes, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, rhumatismes psoriasiques, spondylarthrite ankylosante et psoriasis. Nous attendons l'avis positif du CHMP d'ici la fin du mois. Pour une procédure centralisée, nous aurons l'AMM dans les 90 jours après, début septembre.

Il ne s'agit pas d'utiliser le produit hors AMM, étant donné que nous aurons l'AMM pour les autres indications incessamment sous peu.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. D'accord. Merci pour ces précisions et exposés. Quelqu'un veut-il poser une question ?

M. Le D^r BINARD.- Merci pour votre présentation et aussi d'avoir développé une sous-cutanée de l'infliximab qui est un plus et une avancée, comme le révèle l'évaluation avec une administration au remboursement, et que la sous-cutanée soit disponible au patient.

J'ai été surpris que vous discutiez le niveau de l'ASMR. Si nous regardons les évaluations historiques faites par la Transparence du niveau d'ASMR des thérapies ciblées, celles supérieures au niveau V sont plutôt rares. C'étaient les anti-TNF au départ, quand ils sont arrivés. Ils avaient ASMR niveau III ou II et les suivants niveau V.

Les thérapies ciblées sur une autre cible ont eu une ASMR V dans la même population que les anti-TNF et n'ont eu une ASMR supérieure que quand ils avaient une étude en échec des anti-TNF.

Les traitements plus récents, comme les JAK inhibiteurs, ont une ASMR de niveau V. Dans l'historique de l'évaluation, il y a une équité de traitement et d'évaluation sur l'ASMR de votre produit.

Quand nous regardons les données de pharmacocinétique, elles sont intéressantes. Cela ne me semble pas trop différent quand on compare la voie IV de la voie sous-cutanée. Cela reflète l'impression clinique que l'on a avec l'infliximab avec des effets fin de dose, parfois, amenant à augmenter la posologie ou rapprocher l'administration de l'infliximab. L'efficacité que nous voyons dans les études de l'infliximab ne reflète pas exactement l'efficacité dans la vraie vie avec optimisation des rythmes et des doses. Ce n'est pas exactement superposable.

C'était contre-intuitif pour moi, votre comparaison indirecte. Nous partons d'une première étude de non-infériorité qui, par définition méthodologique, sous-tend une perte d'efficacité consentie éventuelle. Nous disons que le produit B est non inférieur au produit A. Ensuite, il y a une étude où le produit C est non inférieur à B et l'on en vient à dire que C est supérieur à A. Cela m'a perturbé.

Si les comparaisons indirectes sont importantes, elles ne suffisent pas pour nous à soutenir une évaluation avec une ASMR.

Mettre un ASMR de niveau IV, ce serait faire dire à l'EULAR que la forme sous-cutanée doit être privilégiée, car elle est plus efficace que la forme IV. C'est à peu près l'équivalent de ce que l'on signerait dans un avis en ASMR de niveau IV. Pourriez-vous soutenir une telle recommandation un peu inhabituelle ? C'est la première fois que l'on hiérarchiserait des anti-TNF sur des données pas assez robustes.

M. le Professeur JORGENSEN, pour Celltrion. - Ils ont désigné l'étude sur la non-infériorité. Sur les différents critères de réponse, la voie sous-cutanée, statistiquement, est toujours au-dessus. Avec quand même une étude avec 347 patients, qui a été faite correctement. Il y avait aussi une amélioration au niveau tolérance.

Allons-nous convaincre l'EULAR ? C'est possible. Le clinicien que je suis privilégiera, au vu de ces données, la voie sous-cutanée à la voie IV. On aura quelque chose de plus régulier, une efficacité supérieure, un meilleur profil de tolérance. J'ai été surpris comme vous. C'est un bio-similaire, une molécule proche, mais le changement de la pharmacocinétique change la réponse.

M. Le D^r BINARD.- Avec toujours le décalage avec la pression clinique, le choix clinique individuel et des recommandations ou des choses plus formelles que nous pouvons établir. Nous ne pouvons pas dire que les données, même si elles sont intéressantes et valent des études de supériorité, soient assez robustes pour soutenir la hiérarchie entre les anti-TNF actuellement, même si, à titre individuel, le proposer et qu'il soit à disposition est vraiment important.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Vous avez soulevé de nombreuses questions dans votre propos.

M. Le D^r BINARD.- Je vous écoute.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Sur la pharmacocinétique, il y a un élément évident. Rapidement, la concentration tombe en dessous du seuil d'efficacité. Lorsque nous utilisons la forme IV, elle n'est rapidement plus efficace.

C'est pourquoi vous rapprochez les injections. Il faudrait les rapprocher à trois semaines pour maintenir le seuil d'efficacité continu. Être en dessous du seuil d'efficacité ou à la limite du seuil à trois semaines fait qu'il y a des variations interindividuelles. Nous ne savons pas où nous sommes. Avec la forme sous-cutanée, nous sommes en permanence à un taux stable, 10 fois au-dessus du seuil d'efficacité.

Nous avons une garantie du taux d'efficacité. Sur le plan de l'hypothèse biologique, c'est crédible. En même temps, nous évitons le pic IV. C'est pourquoi nous avons une prémédication par corticoïdes lorsque l'on administre la voie IV.

Il me semble que c'est l'hypothèse importante, dans le sens où nous descendons dans cette forme IV en dessous du seuil thérapeutique.

Vous dites que vous espacez, ajustez les doses, mais les études cliniques ne sont pas faites toutes les trois semaines, elles n'ont pas été faites avec des doses au-dessus de celles approuvées. Je sais bien que l'on va jongler avec tout cela dans la pratique clinique, mais nous ignorons en termes d'efficacité le bénéfice obtenu et les problèmes de tolérance et de sécurité d'emploi. C'est de la pratique clinique journalière et non un essai clinique. Il y a une différence importante.

Je reviens sur les comparaisons indirectes. Je veux bien que, lorsqu'on n'a pas été formé dans des cours appropriés sur les comparaisons indirectes, cela peut être contre-intuitif, mais le principe des comparaisons indirectes est d'apporter la preuve de la différence entre les différents produits. C'est pourquoi la HAS a mis en place des règles. L'objectif est de dire que l'on dispose de données et de nous demander quand nous faisons une comparaison indirecte ce que disent les données.

Que le design soit de non-infériorité ou de supériorité, nous avons des données observées et analysées selon une méthode rigoureuse et reproductible, qui dispose de guides émis et

développés par la HAS, dans le but de les apprécier ou évaluer. Sinon, les comparaisons indirectes ne sont pas recevables.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous connaissons les comparaisons indirectes, je vous rassure.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Je vous rassure.

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous demande d'être bref dans votre propos.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne vous ai pas coupé la parole, mais il faut être bref.

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- J'ai dit l'essentiel de ce que je souhaitais dire. Je vous remercie.

M. le D^r KOUZAN.- Quand nous faisons un essai de non-infériorité, une fois que la non-infériorité est prouvée, nous pouvons évaluer la supériorité. Dans vos essais de non-infériorité, avez-vous fait le test de supériorité ?

M. le P^r TOUMI, pour Celltrion.- Oui, mais il n'a pas été pré-spécifié. S'il l'avait été, nous ne serions probablement pas en train de discuter ici. Le seul problème, c'est que les autorités réglementaires ont demandé une étude de non-infériorité. Le laboratoire Celltrion, qui est peu au fait des procédures d'évaluation, s'est limité à réaliser ce qui a été demandé avec une connaissance. C'est un laboratoire coréen qui n'est pas installé en Europe. Il avait peu de connaissances de ces problématiques d'accès au marché arrivant après. Les analyses ont été faites, elles ont été statistiquement significatives.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup. Quelqu'un a-t-il une autre question ?

(Réponse négative)

Je n'ai pas l'impression. Merci beaucoup et d'avoir participé, de nous avoir apporté vos éclairages. Nous allons délibérer entre nous.

(Les représentants de Celltrion quittent la visioconférence.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons eu un cours de statistiques !

M. LE PRÉSIDENT.- Aymeric a bien résumé la situation. Je te cède la parole. Ils ont abordé leurs arguments surtout à partir de la pharmacocinétique.

M. le D^r BINARD.- Les hypothèses biologiques, c'est toujours intéressant, mais cela doit se traduire dans l'aspect clinique pour un changement pour le patient. En aucun cas, nous ne pouvons mettre un ASMR à la forme sous-cutanée. Il n'y a pas de hiérarchie entre les anti-TNF. Aucune donnée robuste ne le supporte pour l'instant. Faire une étude de supériorité et que cela

marche, voilà... Même dans leurs comparaisons indirectes, avec toutes les limites, les différences pertinentes sont discutables par rapport à la différence statistique.

Pour l'ASMR, je n'ai aucune arrière-pensée que ce serait inéquitable de mettre un ASMR de niveau IV. Sur la tolérance, je n'ai pas eu l'impression non plus de gain de tolérance important. L'infliximab IV n'est pas si mal toléré. Nous adaptons la vitesse de perfusion. La prémédication est loin d'être systématique. Je ne sais pas ce qu'en pensent Hugues ou Bernard dans les autres spécialités. Nous ne faisons pas de prémédication par corticoïdes systématique, loin de là.

M. le D^r BLONDON.- En gastro non plus.

M. Le D^r BINARD.- Avoir une forme sous-cutanée, cela évite l'hôpital de jour. Sur l'ISP, nous en avons déjà beaucoup discuté avec une Commission partagée. L'avantage de la sous-cutanée, c'est que cela évite les hôpitaux de jour, sachant que des patients y sont attachés. Cela laisse le choix aux patients d'avoir un suivi extra-hospitalier pour ceux qui en ont marre d'aller à l'hôpital. Cela dés-hospitalise la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde et cela évite le recours à des hospitalisations, des perfusions, sachant que des patients apprécient ce suivi en hôpital de jour. C'est très dépendant de comment c'est organisé localement. Il y a des hôpitaux de jour très ambulatoires.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. L'ISP, ce n'est pas impossible, mais ce n'est justifié que par le parcours de soin et le mode de prise en charge.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'après Aymeric, la modification du parcours de soins ne concernerait pas tous les malades. Des patients garderont la voie IV.

M. Le D^r BINARD.- Des patients préfèrent l'hôpital de jour. L'avantage, c'est que cela laisse le choix au patient d'avoir la forme sous-cutanée. Cela ne concerne pas tous les malades.

M. LE PRÉSIDENT.- Si vous voulez bien, nous passons au vote. Le laboratoire revendique un ASMR IV au lieu de V.

M. Le D^r BINARD.- Nous pouvons faire le maintien de l'avis.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais y venir. Maintien de l'avis ou non. Le seul argument pour ne pas aller dans le sens de l'avis, ce serait donner un ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour le maintien de l'avis : 18 voix

Contre le maintien : 2 voix

Nous pouvons adopter l'avis.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons des observations à vous présenter. Mais il est tard. Je propose d'aller manger et de reprendre après. Une audition débute dans sept minutes. Nous l'avons décalée à 14 heures 15. Nous proposons 25 minutes de pause.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons vu ce que nous avons pu.

2. REMSIMA – Observations écrites

[...]

M^{me} le D^r DEGOS.- Et le troisième produit ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je le montre rapidement. Dans le SMR, il y a un item rapport efficacité/événements indésirables dans lequel nous mentionnons que le profil de tolérance était globalement similaire entre la sous-cutané et l'IV. Et le laboratoire voulait noter que la sous-cutanée a un profil de tolérance favorable.

Nous proposons d'être plus factuels et de dire que vous considérez que le profil de tolérance est similaire même si des résultats suggèrent une incidence plus importante des réactions systémiques ou locales liées à l'injection par la voie intraveineuse, celles-ci étant d'intensité légère à modérée.

Sur le libellé d'ASMR, il portait l'ASMR X de par l'absence de comparaison aux autres traitements disponibles, ce qui est assez imprécis, puisque c'est l'absence de comparaison directe. Nous proposons de reformuler. Dans le premier point, nous actons la démonstration de non-infériorité de la sous-cutanée par rapport à la voie IV et de rappeler les chiffres et les doses pour que ce soit plus précis.

Le laboratoire voulait ajouter la tolérance plus favorable. De la même manière, nous aurions écrit que la tolérance est globalement similaire, même si des résultats suggèrent que cela pourrait être mieux avec la forme sous-cutanée.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est fini ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons les trois : [REDACTED], puis [REDACTED], puis REMSIMA.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 16 voix pour l'adoption des observations des trois produits, [REDACTED], [REDACTED] et REMSIMA.