



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 mai 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. HUMIRA – Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons un expert là aussi.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant ce dossier, nous avons deux déports, Monsieur Blondon et Monsieur Bru. Concernant notre expert, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

(Hugues Blondon et Jean-Pierre Bru quittent la séance.)

(Rémi Duclaux-Loras rejoint la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Rémi. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l’évaluation d’HUMIRA en pédiatrie. Nous avons 45 minutes pour discuter de ce dossier, qui va d’abord être présenté par notre chef de projet. Nous te passerons ensuite la parole, puis il y aura des échanges avec la commission.

Rémi Duclaux-Loras.- Très bien.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s’agit du médicament HUMIRA, qui comporte l’adalimumab, un anti-TNF, commercialisé par ABBVIE, et qui vient obtenir une extension d’indication par voie injectable sous-cutanée dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les enfants âgés de 6 ans et plus, donc jusqu’aux adolescents, qui ont une réponse inadéquate aux traitements conventionnels, qui tolèrent mal ou sont contre-indiqués à ce traitement conventionnel.

Pour rappel, HUMIRA a été évalué dans le traitement de la rectocolite hémorragique chez l’adulte et la commission avait estimé que son service médical rendu était important, qu’il n’y avait pas d’amélioration du service médical rendu et qu’il s’agissait d’un traitement de seconde intention, donc en cas d’échec aux traitements conventionnels.

Par ailleurs, vous le savez, HUMIRA a plusieurs autres indications, notamment chez l’enfant, notamment la maladie de Crohn, l’arthrite juvénile idiopathique ou le psoriasis, pour ne citer que celles-là.

En termes de comparateurs, on peut distinguer deux situations. Dans les formes de RCH actives et sévères, REMICADE, qui est également un anti-TNF à base d’infliximab, dispose de l’indication AMM. C’est donc un comparateur cliniquement pertinent. Il est administré par perfusion intraveineuse. Dans les formes modérées, en revanche, dans la mesure où REMICADE n’a pas l’indication à ce stade de gravité, il n’y a pas de comparateur cliniquement pertinent à HUMIRA.

Le laboratoire présente deux types de données. Nous avons d’abord les résultats d’une étude de phase 3, une étude d’efficacité et de tolérance de l’adalimumab avec une phase de recherche de dose chez 93 enfants atteints d’une forme modérée à sévère et qui étaient en échec à un traitement conventionnel par corticoïde et/ou immunosuppresseur. C’est une étude qui devait durer 66 semaines. On notera que le schéma de cette étude a été modifié de

façon importante. L'étude comportait deux phases, une phase d'induction et une phase de maintien de la rémission. En ce qui concerne la phase de maintien de la rémission, il y avait un bras placebo qui était prévu et qui a ensuite été supprimé en cours d'étude. Suite à des discussions avec les agences de réglementation, un amendement a prévu au protocole de recourir à un placebo historique externe. C'est la première étude.

Nous disposons aussi d'une phase d'extension de cette étude, non comparative, qui a pour objectif d'évaluer le maintien de la réponse clinique et le profil de tolérance à long terme. C'est une étude toujours en cours et qui apporte à ce stade principalement des informations en termes de tolérance.

Je décris très brièvement l'étude principale sans commenter les résultats. Pour l'étude principale, 93 enfants et adolescents ont été inclus par 19 centres. Parmi eux, 84 ont terminé l'étude à 52 semaines, c'est-à-dire à l'issue du jugement sur la phase de maintien de la rémission. Concernant les caractéristiques des enfants et adolescents inclus, l'âge moyen était de 14 ans. 73 % d'entre eux avaient plus de 13 ans. Près de la moitié d'entre eux avait un poids compris entre 40 kilogrammes et 60 kilogrammes. On notera aussi que près de 20 % d'entre eux avaient déjà été traités par un anti-TNF. Quant à la rectocolite hémorragique, elle évoluait en moyenne depuis 2,3 ans.

Il y avait deux critères de jugement principaux et ensuite des critères secondaires, mais avec une gestion du risque alpha globale avec une analyse séquentielle hiérarchisée. Je laisserai l'expert les commenter. Il y a néanmoins un point important. Comme je vous l'ai dit, dans le protocole il était prévu une comparaison d'abord avec un placebo interne puis avec un placebo externe. Finalement, cette comparaison, en dehors des questions éthiques qu'elle peut soulever, n'a pas été validée puisque la comparaison au placebo externe provenait de données de groupe placebo chez l'adulte, et la démonstration n'a pas été faite que les taux observés dans le groupe placebo chez l'adulte étaient transposables à ceux de chez l'enfant. Pour rappel, la RCH chez l'enfant est une maladie rare et dont l'histoire naturelle est un peu différente de l'adulte. Elle est plus grave. En ce qui concerne l'étude de suivi, nous disposons de quelques données de tolérance. Je reviendrai dessus si vous posez des questions tout à l'heure.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important et une ASMR III dans la prise en charge. Il n'y a pas de revendication d'ISP. La population cible est de moins de 1 000 enfants par an. La question que soulève le dossier est principalement l'absence de comparaison avec REMICADE que l'on peut regretter même si évidemment ce n'était pas évident à obtenir. En tout cas, la comparaison externe formalisée aurait pu être faite par rapport à des enfants qui recevaient REMICADE, ce qui n'est pas le cas.

L'expert qui avait été sollicité, et que je remercie, est le Docteur Duclaux-Loras.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. Rémi, c'est à toi.

Rémi Duclaux-Loras. - Je suis pédiatre gastroentérologue à l'hôpital Femme Mère Enfant à Lyon. Effectivement, c'est une maladie dont nous suivons une cinquantaine de patients de manière régulière, avec des formes sévères dans environ un peu plus de 50 % des cas. Ce

médicament s'adresse clairement à moins de 1 000 patients en France, c'est sûr. Cela reste une maladie beaucoup plus fréquente chez l'adulte.

Cela reste quand même un enjeu, puisque ce sont des patients qui à l'âge adulte sont opérés dans plus de 30 % des cas, avec à la fin une sanction chirurgicale qui reste la colectomie totale, avec des troubles de la défécation et une atteinte sur la vie de tous les jours qui reste importante. Toujours en toile de fond, c'est une inflammation chronique. Il y a donc un risque de cancer à terme.

Sur le plan de la prise en charge actuelle de la rectocolite hémorragique, on utilise déjà des anti-TNF dans la rectocolite hémorragique, et notamment l'infliximab. Celui-ci se fait quand même par voie intraveineuse, et je pense que c'est important de le préciser, en hôpital de jour de manière régulière. C'est peut-être là l'intérêt du médicament, à savoir la voie d'administration, qui réside essentiellement dans une forme sous-cutanée et donc la possibilité de le réaliser au domicile, comme on le fait déjà dans la maladie de Crohn, par une infirmière ou par le patient lui-même ou la famille une fois que la technique est bien maîtrisée.

L'étude qui nous est proposée est une étude qui inclut quand même 93 patients, ce qui en pédiatrie n'est pas rien, dans 19 centres européens différents. Cela reste donc une grosse étude que nous n'avons pas l'habitude de voir en pédiatrie.

Concernant les critères d'inclusion de la population, on peut discuter de l'âge d'inclusion entre 4 et 17 ans si on est un peu pointilleux. L'âge de 4 ans, c'est assez particulier. Habituellement, ce sont des patients qui ont plus de 6 ans parce que classiquement on dit qu'avant 6 ans on est sûr de formes très précoces de maladie inflammatoire chronique pour lesquelles des maladies génétiques peuvent être encore diagnostiquées. Habituellement, c'est plutôt entre 6 ans et 18 ans, mais très bien pour ces 4 à 17 ans.

Ils ont des RCH modérées à sévères, et donc pas de RCH légères. Elles sont définies par le score MAYO, qui est un score de définition clinique et endoscopique classiquement utilisé dans les études adultes et pédiatriques, que l'on utilise tous les jours. Ils sont bien sûr en échec de traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs. L'immunosuppresseur utilisé en France est l'AZATHIOPRINE. Je dirais que ce sont des critères d'inclusion très classiques.

S'agissant de la posologie du traitement utilisé, ils ont réalisé 2 bras, avec une induction à haute dose à 160 milligrammes à 1 semaine d'intervalle puis à 40 milligrammes à S4 et S6, et une induction standard avec ce placebo à S2, qui a été retiré au cours de cet amendement. C'est assez particulier. On peut regretter le fait qu'ils n'aient pas comparé un bras à 160 milligrammes et un bras à 80 milligrammes. La dose de 160 milligrammes reste une grosse dose, mais on sait que c'est un traitement très bien toléré par les patients.

C'est sa force par rapport au REMICADE et à l'INFLECTRA, qui est en fait une biothérapie chimérique à 80 % humaine et 20 % murine, qui entraîne chez les patients une immunisation à peu près dans 5 % des cas ou carrément des chocs anaphylactiques au cours de la deuxième perfusion, et de manière plus fréquente une perte d'efficacité du traitement dans la première année. On retrouve cette perte d'efficacité en très moindre proportion chez les patients qui sont sous adalimumab chez l'adulte. Voilà pour les posologies.

Que dire de plus ? Il y a l'amendement 4 que nous pourrions discuter, et cette comparaison avec un placebo externe qui effectivement diminue probablement la force de l'étude, mais lorsque l'on regarde les résultats obtenus qui se focalisent sur le critère de jugement principal à S8, avec une rémission clinique - puisqu'on est sur la rémission clinique et pas sur la rémission endoscopique – nous sommes autour de 50 % versus 20 % pour le placebo. Ce sont à près les chiffres que l'on retrouve chez les patients qui ont été traités par infliximab. À S52, nous trouvons 37 % de rémissions dans le groupe traité versus 18 % dans le placebo externe.

Que dire de plus sur le reste de l'étude ? On peut leur reprocher de ne pas avoir fait une étude de non-infériorité face à l'INFLECTRA. C'est ce qui aurait été intéressant. Après, dans notre pratique de tous les jours, c'est un traitement que l'on utilise déjà chez les patients qui ont une rectocolite hémorragique et qui sont en perte d'efficacité du traitement sous INFLECTRA. Sur le plan de la tolérance du traitement, c'est quelque chose dont nous savons qu'il est très bien toléré et qui nous permet de rattraper certains patients qui échappent au traitement.

Je pense donc que c'est une étude qui était nécessaire et que c'est un traitement qui à mon sens peut avoir deux apports principaux par rapport à l'infliximab, qui est déjà administré chez l'enfant. Le premier apport est sa forme d'administration en sous-cutané, qui peut vraiment apporter une amélioration de la qualité de vie chez l'enfant avec cette possibilité de ne pas être obligé de revenir au moins une fois par mois ou une fois tous les deux mois pour avoir une perfusion d'infliximab en hôpital de jour qui dure 2 heures, avec ensuite 2 heures de surveillance, ce qui demande donc une demi-journée à l'hôpital. Cette forme doit quand même s'adresser à des patients qui ont été sélectionnés. Je pense notamment à des patients pour lesquels l'observance reste parfois aléatoire et pour lesquels ces traitements doivent être encadrés par une prise en charge à domicile par une infirmière.

Sur un plan plus immunologique et médical, c'est un traitement intéressant puisqu'il a quand même été montré chez l'adulte que sur le plan de l'immunisation, du fait de sa forme full human, nous avons une nette diminution de la production d'anticorps contre ce traitement et donc une diminution des effets secondaires et une efficacité plus longue.

Je suis prêt à répondre à vos questions mais à mon sens, il est important que ce médicament soit remboursé dans ce contexte de rectocolite hémorragique résistant aux traitements, en tout cas en rechute malgré un traitement corticoïde et immunosuppresseur bien conduit.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Avez-vous des questions ? Hugues ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Hugues a un dépôt sur ce dossier.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, pardon. J'avais oublié, désolé. Y a-t-il d'autres commentaires ? Sur le plan méthodologique éventuellement, François ou Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne suis pas bien sûre d'avoir compris la justification du fait de ne pas avoir fait ce bras placebo.

Rémi Duclaux-Loras.- Le fait d'avoir enlevé le bras placebo avec l'amendement 4 ? C'est votre question ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Qu'est-ce qui a justifié cette décision ?

Rémi Duclaux-Loras.- Avez-vous des éléments ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Non, je pense déjà que la comparaison au placebo était assez surprenante. Il y avait un traitement actif disponible, donc d'emblée le choix du placebo était discutable. Est-ce ce qui les a conduits à arrêter de le proposer en traitement d'entretien, c'est-à-dire chez des enfants qui étaient répondeurs après 8 semaines ? Quelque part, il y avait peut-être une perte de chances pour ces enfants. Du coup, l'option a été prise de faire une comparaison avec un placebo externe, et comme je vous l'ai dit cette comparaison n'a pas été validée, au point que les résultats ne sont pas présentés. Pour faire simple, au final, nous avons une étude non comparative.

Après, ce qu'a souligné l'expert, c'est que d'une part c'est un produit dont les résultats sont connus par rapport à l'adulte, et d'autre part que si nous regardons les données qui étaient disponibles pour le concurrent, c'est-à-dire pour REMICADE, c'était aussi des données non comparatives. Je ne sais pas si Rémi va le confirmer, mais c'était des résultats assez similaires. Il faut être prudent, ce sont des comparaisons sauvages, mais il n'y a pas de surprise. Maintenant, c'est vrai que nous ne pouvons pas les positionner l'un par rapport à l'autre, ce qui est regrettable. C'est vrai que le laboratoire avait une revendication d'ASMR III, notamment parce qu'il y avait une voie sous-cutanée.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas possible.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ce n'est peut-être pas complètement justifié, parce qu'il manque à mon avis des données.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans votre expérience, suite à ces résultats, cela vous conforte-t-il dans l'idée de changer de stratégie thérapeutique pour ces enfants ? Je ne vois pas comment nous allons positionner cette molécule par rapport à une autre.

Rémi Duclaux-Loras.- Oui, c'est ce que j'essayais de vous expliquer un peu dans notre pratique courante. Je ne mets pas l'un plus que l'autre. Je trouve que c'est une arme thérapeutique en plus qui doit s'adresser à des patients pour lesquels nous sommes sûrs qu'ils prennent leur traitement à domicile. Nous avons parfois des familles avec des milieux sociaux difficiles où l'observance est assez aléatoire pour faire des injections sous-cutanées à domicile.

Je préfère mettre un traitement en intraveineux chez les patients dont je sais qu'ils viendront en hôpital de jour plutôt que de les laisser chez eux avoir des injections sous-cutanées, mais après, chez certains enfants, plutôt que de les faire venir une fois par mois en hôpital de jour, le fait d'avoir la possibilité d'avoir un traitement en sous-cutané en cinq minutes au domicile est une amélioration de leur qualité de vie, selon moi, pour un traitement qui est équivalent. Je me baserais là-dessus pour prescrire plus l'un que l'autre, mais pas sur l'efficacité, où je les mettrais sur le même plan.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La dernière question que j'avais est la suivante. Quitte à faire des comparaisons externes historiques, avait-on des éléments extérieurs quantifiés d'efficacité du comparateur dans cette population ?

Rémi Duclaux-Loras.- Pouvez-vous reformuler votre question, s'il vous plaît ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous m'avez dit qu'il y avait eu des études non comparatives de l'autre médicament pour la RCH de l'enfant.

Rémi Duclaux-Loras.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Quitte à faire une comparaison historique, pourquoi ne pas avoir comparé leurs résultats aux résultats historiques avec le comparateur plutôt que d'aller chercher un placebo qui n'est pas pertinent ?

Rémi Duclaux-Loras.- Effectivement, cela aurait été une bonne façon de faire. C'aurait été au moins un début d'évaluation d'adalimumab face à un comparateur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous avons vu plusieurs cas de ce genre de comparaisons, qui je trouve deviennent de plus en plus prévalentes dans les dossiers que nous recevons. Pour utiliser des données externes pour remplacer un groupe contrôle dont on ne dispose pas, il y a des techniques qui existent depuis longtemps puisque les premiers travaux datent des années 1970.

Rémi Duclaux-Loras.- Je suis d'accord avec vous sur le fait que la méthodologie de cette étude est discutable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais juste alerter globalement. Même en essayant de ne pas être psychorigide sur la qualité des études, je trouve que l'on accepte maintenant des données de niveau de preuve assez bas.

Pierre Cochat, le Président.- Nous ne sommes pas obligés. Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Nous sommes un peu surpris du montage du dossier. Cela pose des tas de problèmes. Le REMICADE est quand même un produit qui est maintenant ancien et qui est bien validé. Je rejoins tout à fait ce que dit Sylvie. Pourquoi ne pas avoir pris un groupe comparateur externe REMICADE ? C'était quand même nettement plus intéressant.

Nous voyons régulièrement ces extensions pédiatriques de ces biothérapies. Nous en voyons dans une pathologie particulièrement sévère, avec des conséquences potentiellement graves. Je ne suis pas tellement inquiet sur l'efficacité, puisqu'il est bien rare que l'efficacité soit très différente entre l'adulte et l'enfant. Le problème est plutôt sur des signaux de tolérance ou non. Manifestement, nous n'en voyons pas, et bien sûr nous ne verrons pas les signaux de tolérance à long terme parce que nous n'avons pas assez de recul.

Une des difficultés que j'ai cru comprendre dans l'intervention de notre expert externe est liée au fait que l'HUMIRA étant sous-cutané, il représente évidemment un progrès parce que c'est plus facile, mais il y a peut-être aussi des risques d'une compliance inadaptée. Dans la mesure où il y a un schéma autoinjecteur qui peut se faire par l'adolescent s'il sait le faire, ou par les parents si c'est vraiment un enfant, ne pourrions-nous pas recommander que le geste soit fait systématiquement par un professionnel de santé ? Cela permettrait de limiter le risque de mauvaise observance. C'est une proposition.

Après, je ne comprends pas du tout la revendication du laboratoire. Il n'y a strictement rien pour l'étayer. Je pense comme l'expert qu'il faut que ce produit soit à disposition des

professionnels, mais je pense qu'il faut quand même l'encadrer dans son utilisation à cause de sa trop grande facilité, qui est à la fois son avantage et son problème.

Rémi Duclaux-Loras.- Vous pourriez statuer au moins sur les 6 premiers mois, ou quelque chose comme cela, ou alors la période d'induction, quelque chose de borné. Encore une fois, je pense que c'est là qu'il faut être vigilant et qu'il faut un peu présélectionner les patients. Il y a certains patients pour lesquels nous savons que le traitement ne sera pas fait, donc je ne le propose pas en première intention. Après, quand nous avons des formes résistantes même à l'INFLECTRA, nous voyons en fonction des taux et de plein de critères si nous passons ou pas à l'adalimumab. Sur une première ligne de biothérapie, c'est la question principale que je me pose.

Il y a autre chose dont je n'ai pas parlé. Cela rejoint un peu ce que je vous ai dit sur l'immunisation du patient face à l'infliximab, puisque nous savons que nous avons une immunisation du patient dans environ 5 % des cas, et donc une perte de réponse liée à cela. La première année, nous faisons ce que l'on appelle une combothérapie, c'est-à-dire que nous mettons à la fois de l'IMUREL et de l'INFLECTRA. Comme on n'a pas ces réactions avec l'adalimumab, c'est un traitement que l'on ne met pas en combothérapie classiquement, donc un autre avantage de l'adalimumab est de diminuer un peu la lourdeur de l'immunosuppression même si on reste sur de l'IMUREL, quelque chose qui est bien maîtrisé.

C'est un immunosuppresseur, mais qui reste bien accepté et bien toléré. On diminue quand même l'ordonnance du patient là-dessus. C'est quelque chose que je n'ai pas évoqué dans mon rapport, mais qui à mon sens est important et qui fait suite à cette histoire d'immunisation du patient. Je pense qu'il faut le prendre aussi en compte.

Pierre Cochat, le Président.- Sarah ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Ma question a déjà été posée à l'expert.

Pierre Cochat, le Président.- Notre chef de projet a un dernier commentaire.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- C'était juste pour rappeler que le comparateur, REMICADE, quand il avait été vu par la commission en 2013, avait obtenu un SMR important et une ASMR II. À l'époque, malgré la faiblesse des données, il avait été mis en avant le fait que cela permettait d'espérer réduire le risque de la chirurgie, comme l'évoquait tout à l'heure l'expert.

Concernant la tolérance pour HUMIRA, si l'on considère les données, c'est assez limité mais c'est quand même intéressant. Nous avons des données de tolérance qui concernent 55 enfants qui ont été traités en moyenne pendant 529 jours. Ce qui ressortait, c'était d'abord qu'il n'y avait pas de nouveau signal de tolérance. D'autre part, on retrouvait le risque notamment infectieux, mais qui est connu avec ces produits. C'était juste pour compléter.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup. Merci Rémi pour tes réponses aux questions. Nous allons te demander de te déconnecter pour que nous puissions discuter et voter. Merci et bonne journée.

Rémi Duclaux-Loras.- Bonne journée, au revoir.

(Rémi Duclaux-Loras quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je suis désolé, Catherine, il fallait que nous avancions un peu mais ta question reste probablement pertinente.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui. Je ne sais pas si ma question est pertinente, mais je reviens sur le mode d'administration et l'obligation que l'on mettrait, en quelque sorte, à un suivi médical au départ, pendant quelques mois, à l'induction. Je suis d'accord, mais avec l'éducation thérapeutique du patient, si on lui donne la bonne information sur le risque de colectomie et sur les risques à venir, je pense qu'il y aura quand même une adhésion du patient à ce traitement. Je ne voudrais pas que ce suivi et cette obligation d'aller faire ces injections sous-cutanées chez un médecin soient une obligation au long cours. Autrement, il n'y a plus du tout d'avantage à avoir ce traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis complètement de ton avis.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il ne faut pas le faire chez un médecin. Il faut que ce soit une infirmière qui vienne faire le geste pendant le début du traitement, comme cela a été proposé. Il ne faut surtout pas faire se déplacer le patient, sinon cela enlève toute la pertinence à la légèreté du système.

Pierre Cochat, le Président.- Infirmière ou pas, j'ai envie de dire, parce qu'il y a quand même beaucoup de traitements comparables qui se font en ambulatoire par les parents, voire même les enfants.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait. En plus, HUMIRA a déjà des indications. Il a l'arthrite juvénile chez l'enfant. Je voulais vous rappeler que de toute façon, pour toutes les biothérapies, compte tenu du risque de réaction anaphylactique à l'injection, vous avez déjà recommandé que la première injection se fasse dans une structure de soins adaptée. De toute façon cette recommandation existe déjà pour HUMIRA dans toutes ses indications et elle sera forcément remise dans cette extension d'indication. Maintenant, faut-il aller plus loin et donc perdre l'intérêt de la voie sous-cutanée ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est au pédiatre de savoir si cela doit être fait par une infirmière à domicile en tenant compte du contexte social. Cela ne doit pas être repris dans les recommandations.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Nous avons l'habitude de cela pour plein de médicaments. Ce n'est pas propre à ce traitement. Je propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V, avec une demande d'EPI et une prescription initiale hospitalière.

Mathilde Grande, pour la HAS.- La prescription initiale hospitalière n'est pas dans l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Pardon, je me suis trompé.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est la recommandation d'une première injection sous surveillance.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup il n'y a pas de restriction, si ce n'est l'administration classique qui découle de toutes vos évaluations précédentes.

Sarah Koné, pour la HAS.- Voilà. De toute façon, dans l'AMM, la prescription initiale et en renouvellement est déjà recommandée. C'est pour les pédiatres, les gastroentérologues et les hépatologues dans le cas de cette indication, et HUMIRA est un médicament d'exception.

Pierre Cochat, le Président.- L'idée est de l'aligner sur l'évaluation qui était faite chez l'adulte.

Sarah Koné, pour la HAS.- Chez l'adulte, ils n'avaient pas obtenu d'ASMR. Ils avaient un SMR important et pas d'ISP. Vous pouvez proposer l'alignement, après je ne sais pas si vous voulez discuter du SMR compte tenu des remarques de Sylvie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La qualité du dossier est quand même discutable.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Oui, mais la maladie est quand même grave, et c'est en tenant compte du nombre de patients concernés par une RCH chez l'enfant.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a la grande gravité de cette pathologie. Comme il vous l'a dit, c'est plus grave chez l'enfant que chez l'adulte. Je n'en ai pas une grande expérience, mais j'ai quand même participé à la prise en charge de certains de ces patients en réanimation, je peux vous dire que c'est diabolique. C'est sur le critère de gravité que je dirais cela.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est le critère de gravité, et l'efficacité du médicament est connue dans cette pathologie. Personnellement, j'aurais du mal à mettre autre chose qu'un SMR important.

Pierre Cochat, le Président.- Moi aussi.

Sarah Koné, pour la HAS.- Très bien.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattuni, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Nous pouvons peut-être l'adopter sur table.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Tu serais d'accord ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bien sûr.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Nous passons au dossier suivant.