



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

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. RINVOQ – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Il est en deuxième position.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Blondon ne peut participer ni aux débats ni au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole au chef de projet.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous voyez RINVOQ, une spécialité à base d'upadacitinib, un inhibiteur de Janus kinase, dans le cadre de son indication obtenue en septembre 2019, dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. Nous sommes en deuxième ligne et plus.

Ce médicament est le troisième représentant de la classe des inhibiteurs des Janus kinases. La Commission a déjà évalué en 2017 le baricitinib, OLUMIANT, et le tofacitinib, XELJANZ. Elle a considéré que ces produits apportaient un service médical rendu important et une absence d'amélioration du service médical rendu, une ASMR de niveau V, dans la stratégie de prise en charge.

À noter que la Commission a considéré que ces médicaments étaient susceptibles d'avoir un intérêt de santé publique et qu'il s'agissait d'un traitement de troisième ligne et plus.

La stratégie thérapeutique est sur l'écran. Il y a pas mal de molécules disponibles dans la polyarthrite rhumatoïde. La stratégie thérapeutique n'est pas si compliquée. En première ligne, il faut utiliser un traitement de fond conventionnel en monothérapie, donc généralement le méthotrexate. En cas de contre-indication au méthotrexate, on peut utiliser le léflunomide ou la sulfasalazine. En cas d'échec ou d'intolérance précoce, ou d'intolérance au traitement de fond conventionnel, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, on peut switcher vers un autre traitement de fond conventionnel ou une association de traitements de fond conventionnels. Et en présence de facteurs de mauvais pronostics, il convient d'ajouter un traitement de fond biologique, les anti-TNF alpha en première intention, mais il existe aussi les anti-IL6, l'abatacept ou le rituximab dans certaines circonstances.

En troisième ligne et plus, il convient de changer de traitement de fond biologique ou d'utiliser un traitement de fond ciblé synthétique, les inhibiteurs de Janus kinase, le baricitinib ou le tofacitinib.

Sur les données déposées par le laboratoire, il y avait cinq études cliniques de phase 3. Quatre ont été développées dans l'avis, parce que l'étude SELECT-EARLY a comparé l'upadacitinib en monothérapie par rapport au méthotrexate et dans l'étude, plus de 75 % des patients étaient naïfs de tout traitement de fond conventionnel. Ils étaient en première ligne, ce qui ne correspond pas à l'AMM de RINVOQ.

Dans les quatre études qui ont été développées dans l'avis de phase 3, il s'agissait d'études randomisées, comparatives, menées en double aveugle, chez des patients en échec à au moins un traitement de fond. L'efficacité a été évaluée en monothérapie, notamment dans l'étude

SELECT monothérapie, et en association à un traitement de fond conventionnel, dans les études SELECT-COMPARE, SELECT-NEXT et SELECT-BEYOND.

Tous les résultats sont décrits dans l'avis. Je ne vais pas revenir sur ceux de chaque étude. Il y a eu 3 500 patients cumulés inclus dans les quatre études. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec un score DAS28 inférieur à 3,2, soit une activité faible de la maladie, et cela a été évalué à la semaine 12.

Dans l'étude SELECT-COMPARE, le critère jugement principal était le DAS28 inférieur à 2,6, qui correspond à une rémission clinique. C'est en ligne avec les recommandations. Dans l'ensemble des quatre études, des résultats ont démontré une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib, de RINVOQ, par rapport au placebo ou au méthotrexate sur le contrôle de la maladie. Dans chaque étude, les critères secondaires d'efficacité étaient hiérarchisés, les résultats ont démontré une différence statistiquement significative en faveur de RINVOQ par rapport au placebo ou au méthotrexate sur l'ensemble de ces critères.

Il y avait d'autres critères de contrôle de la maladie, comme le score CDAI, les signes et symptômes de la maladie, le score ACR, le déverrouillage matinal, l'inhibition de la progression radiographique, ou la capacité fonctionnelle et la composante physique du score qualité de vie SF-36.

Les données de tolérance sont plutôt concordantes avec les données connues des autres inhibiteurs de Janus kinase. Nous notons des infections qui incluent des infections urinaires, des infections des voies aériennes supérieures, le zona, ainsi que des désordres hépatiques avec augmentation des CPK et des transaminases. Il y a un risque thromboembolique veineux connu sous les autres inhibiteurs de Janus kinase. Cela a été mis en évidence dans les essais du tofacitinib et du baricitinib. Cela fait partie des risques importants potentiels du PGR pour l'upadacitinib. Mais cela n'a pas été mis en évidence dans les études. Cela n'a pas montré de fréquence supérieure dans les études par rapport au placebo ou au méthotrexate.

Voilà pour les données des études.

M. LE PRÉSIDENT. Merci. Si tu peux résumer le rapport d'Aymeric qui n'est pas là.

[REDACTED] pour la HAS.- Je vais lire les conclusions.

Le méthotrexate reste bien entendu le traitement de première ligne et un traitement d'ancrage pour les lignes suivantes lorsqu'il est insuffisamment efficace. RINVOQ est une nouvelle alternative dont la place se situe en 3e ligne et plus comme les autres inhibiteurs de JAK, en raison du recul en termes de tolérance et des alternatives, en particulier les anti TNF alpha pour un traitement chronique.

Le dossier de l'upadacitinib est satisfaisant sur le plan des données d'efficacité cliniques et structurales. Dans les points positifs, on retient le choix d'une définition consensuelle de la rémission, ou de la LDA comme critère principal des études qui change la réponse ACR20 qui était utilisée dans d'autres études, notamment pour les autres anti-JAK. La rémission ou la LDA sont les objectifs à atteindre. Nous pouvons regretter comme pour les comparateurs, et

une nouvelle fois, la fréquence de comparaison au placebo, même si un petit effort a été fait avec un bras adalimumab dans une étude, à savoir qu'il s'agissait d'une non-infériorité qui a été testée. Nous avons des données positives et pertinentes dans l'ensemble des populations d'intérêt, c'est-à-dire en échec des traitements de fond conventionnels et en échec des traitements de fond biologiques. Nous avons une démonstration de la supériorité en monothérapie versus méthotrexate chez les naïfs, ceux qui classent l'upadacitinib parmi les traitements de choix lorsqu'une monothérapie est à envisager. Il n'est pas recommandé d'associer RINVOQ avec un autre traitement de fond conventionnel autre que le méthotrexate. Les données de tolérance sont comparables avec les autres traitements de la même classe et de la même ligne thérapeutique avec un point de vigilance important sur le risque de thromboembolique. Il est difficile de savoir s'il s'agit d'un effet de classe des anti-JAK ou si le risque est lié à l'inhibition d'une JAK particulière et pas de démonstration d'un apport supplémentaire par rapport aux autres traitements de la même ligne de la stratégie thérapeutique, ni en termes d'efficacité ni en termes de tolérance. Comme l'ensemble des comparateurs, pour Aymeric, le SMR lui semble important, et l'ASMR de niveau V.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une contribution de patients.

M. Le Pr^r THIERRY.- C'est une contribution de l'Andar, une association agréée, qui a 3 000 adhérents, suivie sur Facebook par 2 000 patients. Il y a un rappel sur le fardeau de la maladie direct et indirect sur la famille avec les troubles fonctionnels, et le fait que beaucoup de patients ne sont pas en rémission, malgré les switches.

Il y a un passage en revue assez complet des thérapies disponibles, jusqu'aux biothérapies. C'est à la fois une contribution technique et très complète. Sur les attentes, une étude a été présentée dans un congrès de rhumatologie en 2018. Sur 500 patients, il y en a 40 en première ligne, 31 % en seconde ligne et 29 % en troisième ligne et plus.

L'association met en exergue le nombre important des switches. Malgré cela, la proportion de patients qui n'arrive pas à être en rémission continue. Tout cela pour dire que toute nouvelle thérapeutique proposée est vue de façon très positive, même si l'association n'a pas d'expérience directe de patients ayant reçu le médicament.

Il y a une grosse attente sur des formes orales et une plus grande disponibilité de formes galéniques diminuant les contraintes liées au suivi thérapeutique et à l'observance.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Le dossier est présenté de façon claire pour une pathologie bien connue. Les indications sont claires. Cela ne détrône pas le méthotrexate. C'est un traitement de deuxième ligne en préservant le méthotrexate. Les essais cliniques ont été construits de façon à voir que cela pouvait apporter, avec des essais cliniques qui paraissent satisfaisants et ont été jugés satisfaisants par Aymeric.

Souhaitez-vous poser une question ou faire une remarque ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Je suis étonné que les critères de jugement dans cette maladie au long cours soient évalués à 12 semaines. On ne parle jamais de durée de réponse. A priori, c'est un traitement qu'ils vont prendre au long cours, pendant assez longtemps. Dans toutes les

études, dans la plupart des études qui évaluent ce type de traitement, on regarde la réponse à trois mois.

En faisant une analogie avec de la cancérologie, cela ne nous irait pas de juste voir la réponse à trois mois. Il serait bien d'avoir des données pour savoir combien de temps cela permet de contrôler la maladie avant la prochaine poussée. Je ne sais pas si nous avons la réponse à la question.

M. LE PRÉSIDENT.- Très bonne remarque. Les autres produits ont été développés de la même façon. Il n'y a jamais d'étude au long cours.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, les études sont en cours. Nous aurons les réponses plus tard. Dans le dossier, il n'y a pas de durée de réponse. Nous avons la réponse à 12 ou 14 semaines.

M. le Dr LENGLINÉ.- C'est assez court.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, et la comparaison avec la cancérologie est bonne.

Mme le Dr DEGOS.- De même, l'ACR 20 n'est pas un critère très sévère. Il y a des critères plus sévères qui seraient plus en défaveur des médicaments, sauf du méthotrexate.

M. Le Pr GUILLOT.- Ils ont élargi leurs critères de jugement. Ils progressent, et également avec les comparaisons versus adalimumab. Nous pouvons critiquer l'utilisation en monothérapie, comparée au méthotrexate chez les patients insuffisamment répondeurs. Le bras contrôle ne répondra pas bien. Les gens répondaient déjà mal. C'est une critique un peu formelle du montage d'un des essais, mais globalement, le dossier est en progrès par rapport aux autres Janus kinases. Et les résultats sont comparables aux autres. En plus, les prétentions ne sont pas démesurées.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce produit est bien évalué, avec trois études satisfaisantes quant au résultat, plaçant le produit en deuxième ligne.

Mme KONE, pour la HAS. Nous allons compléter sur le fait que nous sommes d'accord que, comme OLUMIANT et XELJANZ, qui sont les deux anti-JAK déjà vus, le SMR est important dans l'indication de l'AMM, dans la deuxième et troisième ligne. Dans la revue de place dans la stratégie thérapeutique, vous avez considéré que, compte tenu du recul plus faible et des incertitudes sur la tolérance et le maintien de l'efficacité à long terme par rapport aux anti-TNF sur lesquels nous avons plus de recul, si nous avons besoin de passer à une biothérapie, après échec du méthotrexate, il faut privilégier les anti-TNF comme biothérapie de première intention. Et les anti-JAK sont des thérapies de deuxième intention, donc vous les placez plus en troisième intention dans la stratégie thérapeutique.

Pour répondre à Étienne, ils ont tous des développements à court terme, car ce sont les guidelines de l'EMEA et de la FDA. Pour obtenir l'AMM, ils utilisent ces designs. Ils ont tous des phases d'extension en ouvert. Il est difficile de juger si l'efficacité se maintient. Pour ces biothérapies, nous avons des extensions en ouvert et nous arrivons à avoir des données à plus long terme. Dans l'essai, ils n'ont pas évalué que du symptomaticque, ils sont allés sur de la rémission clinique et de la faible activité de la maladie. Ce sont les objectifs du traitement de la PR actuellement dans toutes les recommandations. Le développement est conforme.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons de faire la même chose que pour les autres. Le développement est similaire et la place doit être précisée pour que les anti-TNF soient privilégiés dès lors que les patients n'ont pas été testés par anti-TNF.

M. LE PRÉSIDENT.- Quel est le libellé exact ? Ce recours n'est pas dans l'AMM. Il faudra le préciser.

M. le Pr CLANET.- Aymeric Binard est-il d'accord ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, nous avons validé pour OLUMIANT et XELJANZ.

Je lis : « Conformément au libellé d'indication d'AMM, RINVOQ pourra être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en deuxième intention, ou en troisième intention. La deuxième intention, c'est l'échec de traitement classique type méthotrexate et la troisième intention, c'est l'échec d'une biothérapie voire plus, l'échec de traitement de fond classique ou biologique. Cependant, la Commission considérant, d'une part, les inquiétudes en termes de tolérance, notamment à long terme, liées au nouveau mécanisme d'action et d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que l'anti-JAK soit utilisé de préférence en l'état actuel des connaissances en troisième intention, après échec d'une biothérapie. »

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'est important, il faut se baser sur les autres, mais ce n'est pas l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est bien en ligne avec les recommandations françaises et européennes qui disent que, parmi les thérapeutiques ciblées, il faut préférer les traitements de fond biologiques, les anti-TNF, avant un anti-JAK, du fait du recul d'utilisation plus important pour les autres traitements de fond biologiques.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sont des précisions importantes.

M. le Dr VANIER.- Je souhaite apporter une précision sur ce que disait Étienne, sur l'évaluation à trois mois. Je connais un peu le sujet, parce que j'ai participé à la méthodologie d'essai académique sur la polyarthrite rhumatoïde. C'est systématiquement évalué relativement précoce. Aujourd'hui, il y a l'idée que l'urgence est de traiter une poussée et d'obtenir une rémission rapide. Une problématique, c'est qu'une fois que les personnes sont en rémission, est-il nécessaire ou pas de maintenir un traitement ? Il y a des essais sur des stratégies de décroissance et d'arrêt des traitements une fois la poussée contrôlée.

C'est pourquoi, quand nous sommes sur une population de patients actifs, nous évaluons précocelement. Il y a plus l'idée de traiter une poussée et puis d'arrêter, si possible de traiter.

M. le Pr GUILLOT.- [REDACTED], je voudrais que tu me confentes ou me détrompes. Dans les recommandations EULAR, en deuxième ligne, c'est notamment un JAK inhibiteur. Comme l'AMM. Là, nous sommes en troisième ligne. Il y a une petite discordance sur laquelle se positionner. L'EULAR met les JAK inhibiteurs en deuxième ligne.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout comme la Société Française de Rhumatologie. Ils collent à l'AMM. Cela prend en compte les recommandations françaises et européennes et également

celles de la Commission sur les autres anti-JAK qui les ont placés en troisième ligne et plus. Même si les recommandations françaises et européennes disent qu'ils peuvent être utilisés en deuxième ligne et plus, ils disent quand même qu'il faut privilégier les autres en première intention. Il faut privilégier les autres traitements de fond, anti-TNF, etc. Parce qu'il y a un recul plus important.

M. Le Pr^r GUILLOT.- Le vote doit-il être sur la deuxième ligne ou la deuxième ou troisième ligne ? Dans la communauté rhumatologique, il y a des accords pour faire d'abord les produits les plus anciennement connus avec plus de recul, de sécurité, etc.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour cela que la Commission, dans sa grande sagesse, a rendu un SMR important en deuxième et troisième ligne et a précisé dans la stratégie l'intérêt à privilégier en troisième ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un conseil que l'on place dans la stratégie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une recommandation assez forte de la place dans la stratégie. Le SMR est dans l'AMM. C'est pour prendre en compte ce qu'a dit Bernard.

M. le Dr KOUZAN.- Aymeric Binard dit la même chose dans son rapport. Il le place en deuxième ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais nous votons pour la deuxième ligne.

Sans autre réflexion, nous passons au vote. Le laboratoire demandé par le laboratoire est un SMR important. Qui est pour ? Un SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité - 14 voix

Les autres produits ont un intérêt de santé publique. Nous devons nous prononcer dessus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Au même titre que les autres.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, ils ont un intérêt de santé publique à cause de la voie orale. Êtes-vous d'accord pour accorder à ce médicament un ISP, par homogénéité avec les autres traitements ?

(Il est procédé au vote.)

Pour un ISP : 12 voix

Contre un ISP : 1 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandé par le laboratoire est un ASMR de niveau V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité - 14 voix

Nous n'allons pas adopter le projet d'avis, sauf si vous êtes d'accord avec la formulation exacte de Sarah.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le SMR, nous expliquerons que la maladie est grave, que la spécialité est un traitement de fond à visée symptomatique, que le rapport efficacité indésirable est important, qu'il existe des alternatives médicamenteuses, qu'il s'agit d'une spécialité de deuxième intention ou plus, et la place dans la stratégie sera calquée à ce que Sarah vous a lu pour XELJANZ, le fait qu'il faut privilégier ce médicament en troisième ligne, un ISP conformément à ce que vous avez voté et comme les autres. Le libellé d'ASMR pourrait être du même type de ce qui a été fait pour XELJANZ, avec un rappel des données démonstratives, le fait qu'il n'y a pas de comparaison aux alternatives disponibles en troisième intention et les incertitudes en termes de tolérance à long terme. Donc vous concluez à une ASMR V dans la stratégie. » Ce libellé vous convient-il ?

M. le Pr NIAUDET.- Sarah pourrait-elle nous redire en troisième ligne ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- « Conformément à son libellé d'indication de l'AMM, RINVOQ pourra être utilisé après échec d'un ou de plusieurs traitements de fond et donc en deuxième intention, après échec des traitements de fond classique type méthotrexate, ou en troisième intention, échec d'une biothérapie, voire plus. C'est le rappel de l'AMM.

Cependant, la Commission considérant, d'une part, les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liées au niveau mécanisme d'action et d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que RINVOQ soit utilisé de préférence en l'état actuel des connaissances actuelles en troisième intention.

M. le Pr CLANET.- Nous n'avons pas de données en troisième intention.

[REDACTÉ] pour la HAS.- Si il y a une étude qui a été faite en échec à un traitement de fond biologique, en troisième ligne et plus.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans les recommandations de la SFR de 2019, il est écrit clairement : « La pratique médicale actuelle est de débuter le plus souvent par un anti-TNF en raison de l'expérience clinique et de l'efficacité structurale de cette classe thérapeutique. »

C'est déjà une recommandation préférentielle dans les recommandations françaises. Cela colle.

M. le Pr NIAUDET.- C'est aussi une biothérapie. Après échec des biothérapies, mais nous sommes dans le cadre des biothérapies.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans la PR, il y a déjà cette rotation entre les biothérapies. C'est déjà la stratégie thérapeutique. On peut passer à un autre anti-TNF même quand en échec d'un anti-TNF nous arrivons à rattraper.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez bien écouté Mathilde. Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est un médicament d'exception ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, nous ferons la FIT et nous vous la soumettrons en avril. Rapidement.

M. le P^r NIAUDET.- Cela peut être la semaine prochaine pour relire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Dans ce cas, nous l'adopterons le 18.

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