



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 avril 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. RINVOQ – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour RINVOQ, Monsieur Blondon ne peut pas participer à l’examen ni au vote.

Pierre Cochat, le Président.- À tout à l’heure, Hugues.

(Hugues Blondon quitte la séance.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez reçu le document préparatoire concernant la spécialité RINVOQ, dont la DCI est l’upadacitinib. Il s’agit d’une demande d’inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités. Son extension d’indication a été obtenue le 22 janvier 2021 dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

RINVOQ est administré par voie orale et il s’agit du premier représentant des inhibiteurs de JAK ayant obtenu une AMM dans cette indication. À ce jour, 3 spécialités de la classe des anti-TNF α et 2 spécialités de la classe des inhibiteurs d’IL17 ont l’AMM et ont été évaluées par la commission de la transparence.

La demande d’inscription repose principalement sur une méta-analyse et sur une étude clinique de phases 2/3 randomisée, comparative versus placebo, menée en double aveugle pendant 14 semaines. Elle a été conduite chez 187 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active, naïfs de traitement conventionnel biologique, ayant une contre-indication ou une intolérance aux AINS ou en échec d’au moins 2 traitements par AINS.

Les groupes de traitement étaient globalement équilibrés et reflétaient la population d’intérêt avec une légère différence sur les traitements concomitants reçus pendant la phase principale de l’étude. Le critère de jugement principal, qui était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ASAS 40% à la semaine 14, a été atteint et a montré une différence statistiquement significative de 26,1% en faveur du groupe upadacitinib. Les critères secondaires étaient hiérarchisés et l’analyse a montré une différence significative, notamment sur le score ASAS, qui évalue l’activité de la spondylarthrite sur la douleur dorsale, et le score SPARCC, qui permet de classer l’inflammation et les atteintes structurelles.

La qualité de vie faisait partie des critères secondaires hiérarchisés mais le résultat était non significatif. Il n’a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance. Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante active chez l’adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Pour ce dossier, une contribution de patients a été déposée par l’Association française de lutte antirhumatisme, et un rapport d’expert a été apporté.

Pierre Cochat, le Président.- Nous avons les commentaires d’Aymeric et Sylvie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous parlons de la spondylarthrite ankylosante, que l'on appelle maintenant la spondyloarthrite axiale radiographique, à la différence de la non radiographique qui est sur l'IMR et non pas sur une preuve radiologique de l'existence d'une spondylarthrite ankylosante. La stratégie thérapeutique est habituellement assez simple. Chez tous les patients, ce sont les anti-inflammatoires en première intention. On en essaie plusieurs et chez ceux qui sont insuffisamment soulagés par les anti-inflammatoires, on passe aux biothérapies. Il y a deux classes de biothérapies qui peuvent être utilisées, les anti-TNF ou, de façon plus récente, les anti-IL17. Il n'y a pas d'autre alternative à part ces deux classes médicamenteuses.

C'est une étude de phases 2/3, contrôlée versus placebo chez des patients souffrant de spondylarthrite axiale radiographique, en échec des anti-inflammatoires, avec une activité importante de la maladie qui correspond à l'indication d'une biothérapie après échec des anti-inflammatoires. Je crois qu'il fallait qu'ils soient en échec d'au moins deux anti-inflammatoires dans cette étude.

Ils ont eu un petit bug quand même dans l'inclusion parce qu'il y a une vingtaine de patients qui avaient une activité mesurée sur le BASDAI un peu inférieure aux critères d'inclusion exigés, mais les analyses post hoc excluant ces 20 patients n'ont pas montré d'impact sur les résultats globaux de l'étude.

Le critère principal est l'ASAS 40. C'est plutôt le meilleur critère qu'ils auraient pu choisir. Ils ont une différence de 26 % versus le placebo. C'est assez conforme aux attentes. C'est difficile à mettre en perspective du fait de l'absence de bras comparateur actif, notamment l'anti-TNF.

Concernant les données à plus long terme, ils ont fait une évaluation assez précoce à S14, mais sur le critère les patients répondeurs augmentent au cours du temps. À la fin, il y a 80 % de répondeurs ASAS 40, en sachant qu'il y a quand même eu peu de patients sortis de l'étude. Il y en avait 28 dans la phase ouverte. Si on les inclut comme non répondeurs, au final cela fait 76 % des patients qui sont ASAS 40.

Un autre score clinique important est le score ASDAS. C'est un score un peu comme le DAS 28 dans la PR, mais adapté à la spondylarthrite. Ce score baisse de 1,45 point et de 0,54 dans le groupe placebo. C'est une baisse que l'on peut qualifier d'importante, et en tout cas qui est définie comme importante dans la littérature. Il y a une efficacité, en tout cas sur l'IRM rachidienne, sur le niveau d'inflammation.

Dans les autres critères importants cliniques, il y a le BASDAI 50. C'est une diminution de 50 % du score du BASDAI, qui comprend différents critères, et qui est à 45 % dans le groupe traitement et 23 % dans le groupe placebo. Nous avons un score de rémission qui est l'ASAS 10, à 1 % dans le groupe placebo et 19 % dans le groupe traitement.

Les autres données sont plutôt exploratoires. Je n'étais pas très familier de la méthode Benjamini-Hochberg pour le critère secondaire. J'ai pris en significativité ce qui était donné, mais je ne connaissais pas bien cette méthode.

Concernant les données de tolérance, c'est une étude assez courte donc elle n'apporte rien de nouveau à ce que nous connaissons déjà pour ce médicament dans les autres indications.

Ce que je peux retenir, c'est que globalement il y a un besoin thérapeutique dans la spondylarthrite et que les données cliniques dans les limites de cette étude sont plutôt convaincantes sur le fait d'une activité dans cette pathologie sur des critères d'activité robustes et validés. Néanmoins, cela fait 25 ans que l'on utilise les anti-TNF et les recommandations demandent depuis longtemps un bras comparateur actif dans une étude pour la spondylarthrite. Il n'y a donc pas de raison de ne pas avoir un bras comparateur actif.

C'est un dossier qui a une certaine précipitation des laboratoires des anti-JAK pour fournir les dossiers. Il y a un peu une course parce qu'il y a une étude dans la population en échec de bDMARDs qui est en cours mais dont nous n'avons pas les résultats. C'est donc un dossier relativement léger au moment où nous l'évaluons par rapport à ce que nous sommes en droit d'attendre. Nous avons évalué il n'y a pas si longtemps tous les anti-IL17 dans la même indication avec des dossiers plus conséquents, à la fois l'étude chez les naïfs, chez les patients en échec de bDMARDs et avec des bras comparateurs actifs même s'il n'y avait parfois pas de comparaison directe. C'est donc un dossier plus léger que ce que nous sommes en droit d'attendre.

Les autres ont tous un SMR important et une ASMR V. Pour cette raison, compte tenu du besoin thérapeutique, je pense qu'il faut prendre ce médicament mais je proposerais plutôt un SMR modéré et bien sûr pas d'ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai été interpellée par rapport aux critères hiérarchisés sur le fait qu'il y ait des comparaisons multiples avec contrôle du risque d'erreur pour vérifier comment cela avait été fait. Ils ont utilisé deux méthodes. La première est une hiérarchie des critères qui consiste à s'arrêter dans les comparaisons dès que l'un est non significatif. Cela a été fait correctement.

La méthode de Benjamini-Hochberg a été appliquée sur un ensemble de sept critères secondaires. Je voulais juste vous dire que c'était une méthode moins stricte, qui ne contrôle pas le risque d'erreur parmi les tests effectués mais uniquement le risque d'erreur parmi les tests qui sont significatifs. C'est donc moins strict, en termes de contrôle d'erreur. Cela revient à dire que les conclusions sur ces sept critères secondaires, dont notamment le BASDAI 50, sont possiblement plus sujettes à caution que les autres.

La deuxième sollicitation sur laquelle on m'a interrogée porte sur les comparaisons indirectes qui sont présentées à travers une méta-analyse en réseau. C'est un joli réseau en étoile qui passe par des comparaisons qui sont toutes médiées au centre par un placebo, donc c'est une procédure que je trouve plutôt valide. C'est la meilleure qui soit pour faire ce type de méta-analyse en réseau. La seule difficulté est que manifestement, sur chaque branche nous avons de petits effectifs avec des essais de phase 2, ce qui fait que les conclusions sont peu robustes. Je confirme donc l'interprétation sur le fait que l'absence de démonstration ne signifie jamais la démonstration d'une absence d'effet et que donc ces comparaisons de méta-analyse ne permettent pas de conclure de façon définitive.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Nous avons une contribution de patients de l'AFLAR.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Bonjour à tous. C'est l'Association française de lutte antirhumatisme. Elle est non agréée. Elle décrit le fardeau de la maladie. Cela touche des personnes, hommes et femmes avant 50 ans, et parfois les enfants. C'est une maladie évoluant par poussées avec des arthrites, avec une inflammation douloureuse, une destruction au niveau de la membrane synoviale et des atteintes des tendons au niveau des enthèses.

Ils ont réalisé une enquête au niveau français et européen via les rhumatologues. Dans cette enquête, le fardeau de la maladie a été objectivé notamment sur l'impact social avec une répercussion sur les activités sociales et les activités sportives, moins fréquente, et une répercussion sur les capacités à se déplacer dans la rue pour 50 % des personnes qui ont participé à l'enquête, ainsi que sur la vie intime et l'hygiène corporelle.

Les craintes pour cette maladie sont évidemment le risque d'incapacité à venir mais également la perte d'autonomie et l'isolement social, qui est un impact lourd pour cette maladie. En conclusion, plus de la moitié des patients atteints de cette maladie voient leurs relations familiales et sociales affectées par la maladie dans un contexte de crainte pour leur futur.

Pour le médicament étudié, ils objectivent tous les traitements utilisés aujourd'hui. Ils trouvent que l'intérêt de ce traitement est son efficacité qui semble réelle et sa forme galénique, qui permet aux patients phobiques des injections d'avoir accès à de nouvelles thérapeutiques, et surtout un profil de tolérance très important.

Ils font un rappel sur cette forme galénique qui leur paraît essentielle, car les personnes assujetties à des poses de cathéter et des voies d'administration par injection, notamment pour les perfusions, subissent un véritable calvaire quand le réseau veineux est défectueux.

J'en ai terminé.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Catherine. Nous avons d'abord des questions de Michel.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voudrais aller dans le sens de ce dont parlait Aymeric. Je suis un peu choqué de voir qu'après de nombreuses années, on continue de faire des études contre placebo. J'entends bien que c'est une nouvelle famille de médicaments qui va montrer une efficacité dans cette pathologie. En même temps, je crois que si nous continuons à accepter cette chose-là, nous n'aurons jamais les comparaisons que nous voulons avoir, si ce n'est par des études purement académiques. Si nous faisons référence en particulier à ce que vient de dire Catherine, nous nous rendons compte que même si nous le classons en dernière ligne, parce que c'est en comprimé, beaucoup de patients vont vouloir aller vers ce type de médicament.

Dans la mesure où nous n'avons pas de comparaison, nous ne savons pas si ces personnes n'auront pas une perte de chances par rapport aux autres médicaments. Je suis toujours un peu gêné de voir que là où nous pouvons avoir un comparateur nous n'en avons pas, et que même si nous mettons un SMR modéré, les patients qui ont des spondylarthrites étant pris en charge à 100 %, cela ne changera pas grand-chose. On n'est pas très pédagogue, puisque les laboratoires continuent de faire des études contre placebo alors que l'on devrait avoir un

comparateur.

Pierre Cochat, le Président.- Personnellement, je suis entièrement d'accord mais nous sommes un peu ficelés, là. Je ne sais pas si tu as un commentaire, Aymeric.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Je suis d'accord, nous sommes ficelés par le besoin thérapeutique, et cela fait 12 ou 13 ans que l'EMA a édicté un guide pour indiquer comment faire une étude dans la spondylarthrite en disant « il faut un bras comparateur actif », et malgré tout il ne faut pas se défilier non plus en disant « vous n'avez pas fait d'étude selon le guide ». C'est très dommageable, après c'est vrai que les résultats cliniques versus placebo restent quand même plutôt en faveur de l'efficacité du médicament. Mon tempérament de clinicien me pousse à valider ce médicament quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ils s'en tirent bien à cause de la prise en charge à 100 % de la maladie. C'est le problème. Cela ne s'applique pas qu'à la spondylarthrite ankylosante, mais bon.

Aymeric Binard, membre de la CT.- D'autres l'ont fait. C'est pour cela qu'il faut faire la différence et c'est pour cela que je propose un SMR modéré.

Pierre Cochat, le Président.- François ?

François Lacoïn, membre de la CT.- J'ai été évidemment très choqué par l'absence de bras comparateur. Je ne peux que confirmer cela en lisant le dossier. Une autre chose qui me surprend aussi est la durée de l'étude, qui est de 14 semaines. Je trouve que c'est très court. Je trouve que du coup, nous manquons beaucoup d'informations. Nous sommes quand même devant une pathologie chronique récidivante, chez des patients jeunes. Ce qui pose problème, c'est quand même le devenir de ces patients. Au bout de 14 semaines nous ne savons rien, ni sur le fait de savoir si cela prévient des poussées en termes de récurrence, si on a juste eu une action sur une poussée, si on a une récurrence, et même en termes de tolérance. Je suis surpris par une période d'étude aussi courte. Est-ce que nous ne manquons pas d'informations par rapport au produit dans ce contexte ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est la phase contrôlée qui est de 14 semaines. Après, l'étude s'est poursuivie en ouvert. C'est vrai que l'évaluation à 14 semaines fait partie des fins d'étude contrôlée un peu courtes dans cette pathologie. Ils ont joué sur le fait que les inhibiteurs de JAK marchent un peu plus vite que les biothérapies, en termes d'efficacité du traitement. Après, sur les anti-IL17, par exemple, le critère principal était à la semaine 16 donc ce n'est pas si choquant que cela, mais c'est vrai que cela fait partie des études courtes.

Pierre Cochat, le Président.- Valérie ?

Valérie Garnier, membre de la CT.- Je rejoins un peu ce qu'a exprimé Michel. J'étais très gênée à la lecture du dossier par rapport à la stratégie. Actuellement, sauf erreur de ma part, et sinon Aymeric me contredira, on démarre par des anti-TNF et les anti-interleukines arrivent en seconde intention après les anti-TNF. Or, là je pense qu'il nous manque cruellement l'étude de phase 3 après échec des anti-TNF alors que les anti-interleukines ont cette étude. Je ne vois pas comment le positionner actuellement avec les données que nous avons dans la stratégie

thérapeutique. Je trouve cela entièrement dommageable, parce qu'effectivement nous avons une forme comprimée versus des disponibilités essentiellement sous forme injectable, bien que ce soient des comprimés à prendre tous les jours alors que cela peut être une injection tous les mois. Là aussi, tout est relatif dans la perception des patients. Ce qui me gêne vraiment, c'est cette place dans la stratégie. On est trop en amont. Nous avons parlé de perte de chances, je crois que c'est Michel qui l'a exprimé. Est-ce que nous n'en sommes pas là, justement ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est sûr qu'il est difficile à positionner dans la stratégie. On fait spontanément ce qu'il ne faut pas faire, c'est-à-dire des comparaisons un peu sauvages, et globalement les résultats sont en ligne avec ces comparaisons sauvages. C'est vrai que c'est difficile, parce qu'on va commencer par un anti-TNF. Sur un pan non pas EBM mais purement clinique, je vois ce médicament comme un traitement de secours quand je suis embêté pour les patients qui sont en impasse. J'ai un médicament qui, dans cette pathologie, a montré son efficacité en sachant qu'il y en a quand même 30 % ou 40 % qui au cours du temps se retrouvent en échec ou en échappement des anti-TNF, qu'il y a les anti-IL17, mais qu'il y a quand même des patients qui sont coincés dans une pathologie qui, dans sa forme inflammatoire, est très invalidante.

Pour revenir sur la question de François Lacoïn sur le sujet de l'évolution, la plupart de ces patients expérimentent des poussées mais ils ont souvent des formes avec des douleurs permanentes qui ne sont pas vraiment des poussées. Il y a souvent une activité résiduelle importante de la maladie.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Olivier ?

Olivier Saint-Jean, membre de la CT.- J'ai une question pour Aymeric. Je suis toujours très gêné, dans de telles études, de voir une avalanche de scores et une réflexion sur les pourcentages de bons répondants avec des définitions de bons répondants qui ne sont pas toujours très claires. Si j'ai bien compris, les scores sont essentiellement des scores d'autoévaluation par les patients, et sur une période de 14 semaines qui n'est finalement pas très longue.

Je voulais donc avoir ton sentiment sur la pertinence clinique de tout cela. Est-ce que l'on mesure quelque chose de pertinent dans la trajectoire d'un patient qui a une maladie aussi chronique ou est-ce que ces variations des scores sont des trucs statistiques qui ne sont pas très pertinents sur le plan clinique ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- En tout cas, nous avons une bonne corrélation. Ce sont vraiment les scores les mieux validés. Cela reste une pathologie « subjective » où l'on a peu de signes objectifs. Il y en a beaucoup qui n'ont pas forcément de syndromes inflammatoires ou un syndrome inflammatoire très modéré et cela s'exprime juste par la douleur, une incapacité fonctionnelle, des réveils nocturnes et un dérouillage matinal.

L'ASAS a en fait trois bras. Il a l'EVA douleur, évaluée par le patient, l'EVA globale, et le troisième critère qui est le BASFI, un critère de fonction qui évalue la capacité à ramasser un stylo par terre, à mettre ses chaussettes le matin, à tourner la tête pour faire un créneau et regarder au-dessus de son épaule, c'est-à-dire des critères qui compliquent la vie des patients.

Le dernier critère, ce sont les deux derniers items du BASDAI, c'est-à-dire l'inflammation, la durée de la raideur matinale et l'intensité. Ces scores diminuent de 40 %.

L'ASAS rémission partielle dont je parlais, où il y avait 1 % dans le groupe placebo et 20 % dans le groupe contrôle, ce sont des scores subjectifs aussi mais cela veut dire qu'à la fois sur l'EVA douleur, l'EVA activité, le BASFI, donc l'inflammation, on est descendu. Quatre de ces paramètres sont inférieurs à une EVA à 2. Cela signifie quand même quelque chose, sur une pathologie où l'on ne peut pas faire mieux que des critères autoévalués et subjectifs. C'est essentiellement marqué par la douleur et l'ankylose. Ce sont tous les scores les mieux validés avec l'imperfection, je suis d'accord, de l'autoévaluation et du caractère subjectif, mais il n'y a pas d'autres moyens.

Pierre Cochat, le Président.- Et il y a la multiplication des scores.

Aymeric Binard, membre de la CT.- En plus il y a une multiplication des scores qui se recoupent, puisque l'ASDAS est un score qui reprend à peu près les mêmes items que l'ASAS. L'ASAS rémission partielle, c'est pareil. Dans l'ASAS il y a le BASFI et une partie du BASDAI. Cela se multiplie et cela se recoupe.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je vais enfoncer un peu le clou qu'a commencé à enfoncer Michel sur le fait de faire du placebo alors que l'on n'est même pas en dernière ligne. À la limite le placebo serait acceptable si les patients étaient en échec de l'ensemble des comparateurs potentiels, y compris les biologiques dans cette pathologie. Nous avons vu pas mal de dossiers comme cela y compris dans ma spécialité

Là, vraiment, accepter ce dossier en l'état alors que manifestement dans la pratique cela va venir concurrencer les anti-TNF, qui ont prouvé de manière un peu plus robuste leur efficacité, je trouve que cela peut être une perte de chances pour les patients parce que nous ne savons pas du tout si nous allons leur donner la meilleure option.

Évidemment, je suis sensible à l'avis de clinicien d'Aymeric, comme il se définit lui-même, surtout pour cette maladie où vous n'avez pas pléthore de possibilités, mais c'est vraiment un mauvais signal. D'autre part, je ne sais pas s'il n'y a pas vraiment une perte de chances à donner ce produit alors que nous ne savons pas du tout comment il se place aujourd'hui dans la stratégie. Soit ils faisaient une étude à trois bras, soit ils faisaient une étude en échec des anti-inflammatoires et des anti-TNF, mais là, versus placebo uniquement en échec des anti-inflammatoires, cela ne me paraît pas recevable. Je suis très embêté pour voter parce que je comprends parfaitement, Aymeric, mais en même temps je trouve que nous sommes loin du prérequis.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous le savez, vous avez une difficulté liée à la cohérence de vos décisions puisque vous avez vu un anti-IL17 en septembre 2020, le TALTZ. Néanmoins, le TALTZ avait des données en troisième ligne, si je ne dis pas de bêtise. Ici, vous avez un nouveau mécanisme d'action, avec l'intérêt que cela peut représenter aussi dans cette maladie. En tout

cas, en deuxième ligne, là où vous avez pris le TALTZ, c'est vrai qu'il y avait une étude comparative versus placebo et vous l'avez pris avec un SMR important et une ASMR V. Il y avait également des données en troisième ligne pour le TALTZ.

Ici, vous avez des données en deuxième ligne uniquement et pas en troisième ligne. Il y a peut-être une cohérence à assurer en deuxième ligne, vis-à-vis d'une évaluation quand même très récente. Je vous rappelle qu'il n'y a pas de données en troisième ligne. C'est un point différenciant pour cet anti-JAK par rapport aux anti-IL17.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Le TALTZ avait quand même un meilleur dossier dans le sens où si mes souvenirs sont bons, en deuxième ligne il y avait quand même un bras adalimumab même s'il ne s'était pas comparés directement. Nous avions des résultats de l'adalimumab dans la même population, même si effectivement il n'y avait pas de comparaison statistique formelle.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je n'ai pas la mémoire aussi fraîche.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je confirme qu'il y avait un bras adalimumab. Il n'y avait pas de comparaison prévue, mais il y avait un bras adalimumab dans l'étude en deuxième ligne. En troisième ligne c'était uniquement versus placebo.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Personne n'a fait autre chose que versus placebo à partir de la troisième ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Le Bureau était de l'avis d'Aymeric. Nous étions plutôt partisans d'un SMR modéré, d'une ASMR V et d'une réévaluation à trois ans. Après vous avoir entendu, je reste un peu sur cette position en entendant très bien ce que dit Michel, c'est-à-dire que finalement cela ne sert à rien et que cette « sanction » que nous pouvons mettre avec un SMR modéré n'aura pas de conséquence. C'est soit cela, soit un SMR insuffisant, et je ne pense pas non plus que nous soyons au stade du SMR insuffisant. C'est pour cela que je disais tout à l'heure que nous étions ligotés, parce que je n'ai pas non plus envie de tomber sur un SMR insuffisant.

Maintenant, si c'est le choix de la majorité d'entre vous, pourquoi pas ? Ce n'est pas le mien parce que je pense que ce produit a sa place, ne serait-ce que par son mode d'action et par son mode d'administration. Je ne suis pas rhumatologue, mais je pense qu'il a sa place et que l'on doit quand même être content, chez ces patients, d'avoir une porte de sortie. Je propose que nous passions au vote.

François Lacoïn, membre de la CT.- Quel est le nombre potentiel de patients à qui tu dis que tu pourrais le donner en tant que clinicien ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce ne sera pas la majorité. Ce sera vraiment après anti-TNF voire après anti-IL17. C'est la niche, au départ, en attendant les résultats complémentaires. En tout cas, c'est la niche logique que j'y vois. Après, en nombre exact de patients, la prévalence de la spondylarthrite doit être de 0,3 % et il doit y en avoir entre 20 % et 30 % qui sont sous anti-TNF, donc au final cela ne représente pas beaucoup de patients quand même.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde étant une femme de compromis, elle propose de faire un découpage entre deuxième ligne et troisième ligne. C'est vrai que ce n'est pas mal. J'imagine que tu veux dire par là, Mathilde, que nous pourrions nous permettre un SMR insuffisant en troisième ligne et un SMR modéré en deuxième ligne.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est vraiment la difficulté du dossier. Sur un plan formel nous pouvons imaginer de dire que nous avons des données chez les naïfs et que nous mettons donc un SMR suffisant chez les naïfs et insuffisant en troisième ligne. Ça, c'est sur un plan plutôt formel et EBM. Après, sur un plan clinique, cela me paraît illogique. J'aurais du mal à ne pas commencer par un anti-TNF, à la fois sur les données d'efficacité. C'est ce qui est difficile.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est difficile à justifier sur le plan théorique et sur le plan scientifique, comment justifier une telle position ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il vaut mieux rester de façon indéterminée que le mettre en deuxième ligne, ce qui voudrait dire que nous avons eu un comparateur.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je suis d'accord. Nous n'avons pas les outils pour découper les deuxième et troisième lignes.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si nous ne le prenons pas nous ne le prenons pas, et si nous le prenons nous choisissons le SMR. Je pense que nous n'avons aucune donnée pour découper. C'est encore pire.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Je pense que nous ne pouvons pas découper entre deuxième et troisième avec les éléments que nous avons ici. Je suis d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous n'avez quand même pas d'étude en troisième ligne.

Pierre Cochat, le Président.- Justement.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce que suggère Pierre c'est de voter dans l'AMM et de ne pas se prononcer sur deuxième et troisième ligne.

Sarah Koné, pour la HAS.- Par contre, ce serait dans la stratégie thérapeutique, parce qu'en fait nous avons fait la même chose notamment pour les anti-IL17. Nous avons toujours mis un SMR dans l'AMM et dans la place dans la stratégie thérapeutique, bien qu'ils aient des données à la fois chez les naïfs et chez les patients en échec des anti-TNF. Nous avons recommandé, quand on doit utiliser une biothérapie, de commencer d'abord par les anti-TNF et ensuite d'utiliser les anti-IL17, même si nous avons des données aussi bien en deuxième qu'en troisième ligne. Est-ce que ce serait la même logique ? Pour bien comprendre, le SMR serait bien dans l'AMM pour le vote, et pour la place dans la stratégie nous le mettrions carrément plus loin, c'est-à-dire après échec des anti-TNF et des anti-IL17, comme le suggérait Aymeric et comme il le ferait dans sa pratique.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est comme cela que ça se fera chez les gens raisonnables. La difficulté est que nous n'avons pas de données.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que j'allais dire.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est difficile de l'écrire. Après, il faut peut-être juste mettre dans la stratégie « l'absence de données comparatives rend difficile le positionnement exact du traitement dans l'attente de l'étude en troisième ligne ». Nous l'avons déjà fait.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est vrai que cela fait bizarre, comme le disait Michel. Si nous ne pouvons pas écarter une perte de chances par son usage par rapport à un anti-TNF ou même un anti-IL17, pour lesquels nous avons plus de données, ne pourrions-nous pas écrire qu'il faut privilégier les anti-TNF et les anti-IL17 parce que nous avons plus de données ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela ne me choque pas que nous écrivions que l'on ne peut pas écarter une perte de chances.

Sarah Koné, pour la HAS.- Du coup, il faut privilégier les autres et donc mettre celui-là en dernier recours. D'ailleurs, il a eu des ATU nominatives.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Sur quels arguments scientifiques pouvez-vous écrire cela ? Je pense que ce n'est pas possible de l'écrire. Il n'y a pas de comparateur.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense que nous ne pouvons pas écrire cela. Nous n'avons pas les outils, dans ce que nous avons, pour écrire cela. Cela peut être une recommandation de société savante mais cela ne peut pas être une recommandation qui émane des données que nous avons.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Pour répondre à Serge dans le tchat, ce n'est pas une perte de chances comme on l'imagine en cancérologie. Si cela ne marche pas, le patient aura un peu plus mal un peu plus longtemps. Il n'y aura pas de lésions ou d'ankyloses incroyables sur quelques mois.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une question de Valérie.

Valérie Garnier, membre de la CT.- Je ne sais pas par rapport aux autres, mais nous avons quand même affaire à des patients plutôt jeunes dans la spondylarthrite ankylosante et il me semble qu'il avait une tératogénicité expérimentale chez l'animal. Cela a-t-il été confirmé ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce n'est pas celui qui était lié à une spermatogénèse. Celui-ci a des mêmes signaux habituels que les autres. C'est-à-dire qu'il faut une contraception et arrêter le traitement en cas de désir d'enfant. Ce sont un peu les mêmes précautions que les anti-TNF ou les anti-IL17, même si les données de grossesse sous anti-TNF notamment sont plutôt rassurantes. Ce n'est pas le Filgotinib que nous avons vu, qui avait spécifiquement une atteinte de la spermatogénèse.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard, veux-tu commenter ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il n'y a aucun patient, dans l'étude, qui ait eu des anti-TNF ou des anti-IL17. Par conséquent, je ne vois pas du tout comment nous pouvons le positionner en dernière ligne. Nous n'avons vraiment aucune donnée. Pour moi, le dossier est insuffisant.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi. Je propose que nous passions à un vote global malgré tout, sans subdivision entre deuxième et troisième ligne, parce que nous n'avons pas les outils pour le faire. Allons-y, Élisabeth.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents, Monsieur Francis Bonnet ne pourra pas participer à ce vote.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Est-ce que nous ne voterions pas suffisant versus insuffisant ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous votons entre suffisant et insuffisant d'abord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 11 voix pour un SMR suffisant et 11 voix pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est la voix du Président qui est majoritaire. Le Président ayant voté suffisant, c'est un SMR suffisant.

Pierre Cochat, le Président.- C'est la deuxième fois que cela arrive. Ce n'est d'ailleurs pas l'aspect le plus intelligent du règlement. Sérieusement, cela n'a pas de sens.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Comment faire sinon ?

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions faire voter les suppléants. Je ne sais pas si nous pouvons modifier cela.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Et s'ils ne sont pas présents ? Non, franchement c'est le plus pratique.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais ce n'est pas le plus intelligent. Je trouve cela complètement débile. Cela aurait du sens s'il y avait un niveau de compétence associé à cela, mais ce n'est pas le cas. Les arguments qui font choisir entre suffisant et insuffisant reposent sur l'opposition entre le point de vue de Michel et celui d'Aymeric, c'est-à-dire entre le clinicien qui en a besoin et le vice-président qui considère que nous n'avons pas les éléments pour le retenir comme suffisant eu égard au fait qu'il est forcément remboursé par la prise en charge à 100 %. Les deux arguments tiennent complètement la route et la double voix du Président, dans ce contexte, n'a aucun sens à mon avis.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord. Néanmoins, pour l'aspect formel, je rappelle que c'est le règlement intérieur et que les avis sont adoptés à la majorité des suffrages, le Président de séance ayant voix prépondérante en cas de partage égal des voix.

Pierre Cochat, le Président.- Est-ce dans la doctrine ou dans le règlement ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est dans le règlement intérieur et cela découle des textes.

Clémence Basse, membre de la CT.- Pourquoi ne pas faire voter les suppléants ? C'est à discuter et à réfléchir.

Olivier Saint-Jean, membre de la CT.- C'est comme cela dans toutes les institutions.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Oui, c'est comme cela partout.

Pierre Cochat, le Président.- J'assume, mais cela n'a pas beaucoup de sens.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous sommes nombreux aujourd'hui, mais parfois nous pouvons n'être que huit. Comment faire en cas d'égalité ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai. Nous n'allons pas passer la matinée là-dessus. Nous en restons donc là. C'est un avis suffisant.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Pour précision, dans le vote à venir, l'insuffisant n'a donc plus lieu d'être. C'est important, modéré ou faible.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, en revanche vous pouvez vous abstenir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour un SMR faible, 7 voix pour un SMR modéré et 22 voix pour une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc un SMR faible dans les deuxième et troisième lignes et une ASMR de niveau V.

Pierre Cochat, le Président.- C'est un compromis boiteux, mais bon.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous allons prendre le temps de la rédaction, si cela vous convient.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il n'y avait pas de demande d'ISP ? Nous n'avons pas regardé cela.

Sarah Koné, pour la HAS.- Non, il n'y avait pas de demande d'ISP. Nous allons prendre le temps de rédiger la stratégie thérapeutique notamment.

Bernard Guillot, membre de la CT.- L'AMM, ce n'est pas deuxième et troisième ligne. C'est en traitement conventionnel, donc je suppose que c'est en deuxième ligne seulement.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est à partir de la deuxième ligne.

Mathilde Grande, pour la HAS.- De toute façon, nous allons rédiger cela posément et nous vous soumettrons cela dans deux semaines.