



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. RINVOQ – Examen – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il y a un déport de Monsieur Blondon.

(Hugues Blondon quitte la séance.)

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez RINVOQ, l’upadacitinib, un inhibiteur des Janus kinases dans le cadre de son extension d’indication, qui a été obtenue en janvier 2021 dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. Il s’agit d’un traitement par voie orale, un comprimé à libération prolongée de 300 milligrammes à prendre une fois par jour.

Pour rappel, la prise en charge du rhumatisme psoriasique se fait en premier lieu par les traitements conventionnels appelés csDMARDs. En cas de réponse inadéquate ou d’intolérance à ces traitements, il existe les traitements biologiques, les bDMARD, représentés par les anti-TNF et les anti-interleukines, ainsi que les traitements de synthèse tsDMARDs représentés par les anti-PDE4 et les anti-JAK.

Tous les bDMARDs ou tsDMARDs ont une indication superposable en deuxième ligne après échec ou intolérance aux csDMARDs. Cependant, la commission recommande dans ses avis l’utilisation des anti-TNF en première intention en cas d’échec des traitements conventionnels en raison du recul plus important sur ces traitements.

RINVOQ est le deuxième représentant de la classe des anti-JAK. La commission a déjà évalué en 2018 le tofacitinib, XELJANZ. Elle avait alors considéré qu’il apportait une ASMR modérée, de niveau V, dans la stratégie thérapeutique. Il est à noter que ce traitement avait l’AMM uniquement en association au méthotrexate.

La demande d’inscription de RINVOQ repose principalement sur deux études cliniques de phase 3 randomisées, en double aveugle et contrôlées, SELECT-PsA 1 et SELECT-PsA 2. Il est à noter que le laboratoire a également déposé une méta-analyse qui avait pour objectif de comparer l’efficacité de l’upadacitinib par rapport aux bDMARDs et aux autres tsDMARDs chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif, mais les résultats ne seront pas détaillés en raison de limites méthodologiques trop importantes.

Concernant les deux études cliniques, l’étude SELECT-PsA 1 a comparé l’upadacitinib par rapport au placebo et à l’adalimumab, un anti-TNF, chez 1 704 patients en échec d’au moins un non-bDMARD, c’est-à-dire en deuxième ligne de traitement. Dans cette étude, il y avait 63,6 % des patients qui avaient reçu un traitement concomitant par méthotrexate à l’inclusion.

Il y a ensuite l’étude SELECT-PsA 2, qui a comparé l’upadacitinib au placebo seulement chez 641 patients ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à au moins un bDMARD,

c'est-à-dire en troisième ligne et plus de traitement. Dans cette étude, 37,4 % des patients avaient reçu un traitement concomitant par méthotrexate à l'inclusion.

Ces deux études comprenaient deux bras d'upadacitinib, l'un de 15 milligrammes par jour et l'autre de 30 milligrammes par jour, mais seule la posologie de 15 milligrammes par jour a été validée par l'AMM, donc les résultats seront présentés uniquement pour cette posologie.

Le placebo a été maintenu pendant 24 semaines, puis les patients de ce groupe ont été randomisés pour être traités soit par l'upadacitinib à 15 ou 30 milligrammes. Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires et comparables entre les groupes.

Concernant les résultats, le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs ACR20 à la semaine 12. La supériorité d'upadacitinib par rapport au placebo a été démontrée de façon statistiquement significative sur ce critère chez les patients en deuxième ligne de traitement, avec une différence de 34,5 %, et chez les patients en troisième ou plus de traitement avec une différence absolue de 32,8 %.

La supériorité d'upadacitinib versus placebo a également été démontrée sur plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment sur l'efficacité cutanée avec le score PASI 75 à la semaine 16, et pour l'efficacité clinique, sur l'activité de la maladie, avec le score MDA à la semaine 24.

L'efficacité structurale a ensuite été démontrée pour les patients en deuxième ligne de traitement, avec la variation du score SHS à la semaine 24. Ce critère n'a pas été évalué pour l'étude SELECT-PsA 2, donc pas en troisième ligne de traitement.

De plus, il y a aussi la non-infériorité de l'upadacitinib par rapport à l'adalimumab sur le critère ACR20 à la semaine 12, qui a été démontrée chez les patients naïfs de bDMARD. La supériorité faisait également partie des critères hiérarchisés secondaires, mais les résultats étaient non significatifs.

Ensuite, la qualité de vie faisait aussi partie des critères hiérarchisés. L'upadacitinib a démontré dans les deux études une amélioration cliniquement et statistiquement significative à la semaine 12 de la capacité fonctionnelle mesurée par le HAQ-DI et de la qualité de vie mesurée par la composante physique du questionnaire SF-36, ainsi qu'une réduction de la fatigue avec la réduction du score FACIT-F.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance par rapport à ceux connus dans la polyarthrite rhumatoïde ni par rapport à ceux connus des anti-JAK. Comme principaux événements indésirables, nous pouvons noter les infections des voies aériennes supérieures, l'augmentation des CPK et des transaminases. Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique ainsi qu'un intérêt de santé publique.

Pour ce dossier, il y a eu une contribution de patients déposée par l'AFLAR, Association française de lutte antirhumatisme. Monsieur Binard est le référent et a fait un rapport

d'expertise. Monsieur Gueyffier a expertisé la méthodologie de la méta-analyse. Je vais laisser la parole à Monsieur Binard.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Merci pour le détail des études. Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire assez polymorphe associé au psoriasis. Cela fait partie des spondylarthrites, avec une atteinte axiale et/ou une atteinte périphérique. Ici, nous nous attachons à la partie rhumatismale, qui est surtout l'atteinte périphérique, donc une polyarthrite, une oligoarthrite qui peut être destructrice et très invalidante.

C'est globalement un dossier assez bien ficelé, avec une première étude chez des patients en échec de méthotrexate, de DMARDs classiques. C'est une étude en add-on, puisque dans la majorité des cas, pour 82 %, les patients continuaient leur traitement. Ils ont pris le taux de répondeurs ACR20 comme critère principal comme l'ensemble de leurs petits collègues et conformément aux recommandations de l'EMA. On va se répéter, mais c'est un critère peu exigeant puisqu'en gros, sur les paramètres importants de la maladie, cela représente 20 % d'amélioration. Il y a une amplitude d'effet versus placebo plutôt dans la fourchette haute de ce qui est attendu. On n'a pas de critère ACR50 ou ACR70, sauf en critère exploratoire avec des amplitudes d'effet satisfaisantes.

Il y a ce petit bémol sur l'ACR20, puisqu'ils devraient passer à l'ACR50 mais les recommandations de l'EMA n'ont pas été actualisées depuis quinze ans, mais ce bémol est largement compensé par le critère MDA, minimal disease activity, qui est une définition la plus proche possible de ce qu'est la rémission dans le rhumatisme psoriasique. Cela comporte 5 critères sur 7, c'est-à-dire moins d'une articulation gonflée, moins d'une articulation douloureuse, un score PASI inférieur à 12, l'EVA douleur et l'EVA maladie inférieures respectivement à 15 et 20, un HAQ très bas et moins d'une enthèse douloureuse. Il faut 5 de ces 7 critères pour avoir la réponse. Nous en avons 12 % dans le groupe placebo chez les naïfs, versus 36 % chez les patients du groupe traité.

La non-infériorité versus adalimumab a été développée. On a les critères de qualité de vie et de capacité fonctionnelle, comme le HAQ, qui baisse de façon significativement pertinente. J'oubliais d'évoquer la démonstration de l'efficacité structurale dans la population naïve.

La deuxième étude est l'étude en échec des biologiques. 61 % avaient eu un biologique, 18 % étaient en échec de deux, et 12 % en échec de plus de trois. C'était encore l'ACR20 comme critère principal, avec là encore un delta de 30 % versus placebo. Il y avait le HAQ aussi, qui est un marqueur entre une capacité fonctionnelle et une qualité de vie, qui était statistiquement significatif. Le critère MDA était plutôt très favorable au traitement, puisque seuls 2 % du groupe placebo atteignaient ce critère versus 25 % du groupe traitement.

Pour faire court, c'est un dossier assez solide dans ce que l'on demande pour la mission dans le rhumatisme psoriasique, avec une étude versus comparateur actif chez les naïfs et une démonstration de l'efficacité structurale, une étude en échec des bDMARDs. Ils demandent un SMR important et une ASMR V. Personnellement, c'est l'évaluation qui me semble correcte.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- J'avais été sollicité essentiellement pour la méta-analyse. C'est une méta-analyse assez complète, en termes de comparateurs. C'est une méta-analyse en réseau, nous avons beaucoup de comparateurs et de critères de jugement. Du coup, nous avons énormément de résultats et de tests et à mon avis cela suffit pour dire qu'il n'y a pas grand-chose à en tirer, dans la mesure où il y a une absence totale de maîtrise des risques de faux positif du fait du nombre de résultats.

Globalement, je n'ai pas très envie de passer du temps à détailler de très nombreux résultats. Il n'y a pas de contradiction forte entre ce que dit la méta-analyse et ce que disent les deux études. L'étude avec les deux comparateurs est vraiment intéressante, placebo d'un côté et adalimumab de l'autre côté. Je voulais juste insister sur le fait que RINVOQ ne soit pas en supériorité par rapport à l'adalimumab, mais c'est une faillite à démontrer la supériorité qui est relativement modeste. Par contre, il n'y a vraiment pas de problème sur la non-infériorité, en sachant que sur la non-infériorité il y a toujours un problème de discussion possible sur le choix de la borne et qu'ici, la borne avait été décidée comme permettant une conversation d'au moins 50 % de l'effet du comparateur, adalimumab, versus placebo.

C'est une approche méthodologiquement satisfaisante. Du coup, on peut considérer que cette démonstration de non-infériorité est vraiment très correcte et que nous avons vraiment un confort tout à fait satisfaisant pour dire que par rapport à ce comparateur, RINVOQ apporte une démonstration solide du fait qu'il ne fait pas moins bien.

Voilà ce que je voulais dire essentiellement sur le plan méthodologique. Je confirme complètement l'impression qu'Aymeric a proposée, qu'il s'agissait d'un dossier solide, avec une démonstration contre placebo, une évaluation contre un comparateur actif et que globalement, le travail est bien fait.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. Nous avons un commentaire de Bernard.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Quand on voit arriver des médicaments pour le rhumatisme psoriasique on regarde de près, parce que pour les malades c'est mieux d'avoir un médicament qui traite à la fois la peau et l'articulation. C'est plus confortable, sinon il faut faire des associations, ce qui n'est pas toujours très facile.

Les critères secondaires hiérarchisés sur les critères cutanés sont positifs. Ils ne sont pas extraordinaires, mais c'est le PASI 75 qui est pris et nous avons 62 % de PASI 75. Cela le met dans une petite moyenne. Il y a une non-infériorité vis-à-vis de l'adalimumab. C'est bien parce que cela ne marche pas trop mal sur la peau et pas trop mal sur les articulations. Les essais sont bien faits. Je pense que la conclusion d'Aymeric sur le niveau de SMR et d'ASMR est justifiée par le niveau des études et que cela nous donnera une cohorte de plus. Je suppose qu'un jour on le verra arriver pour la peau, j'en suis même sûr, et là nous verrons comment nous le jugeons par rapport à ses concurrents potentiels. Nous sommes quand même loin des anti-IL23 et des anti-IL19, en termes d'efficacité et en termes de démonstration de l'efficacité.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. J'ai une question au dermatologue et au rhumatologue. J'avais l'idée, peut-être fausse, qu'il n'y avait pas de corrélation, dans le rhumatisme psoriasique, entre le rhumatisme et le psoriasis. Est-ce que je me trompe ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Non, c'est tout à fait vrai. Il y a des rhumatismes très légers qui n'ont même pas de traitement de fond mais avec un psoriasis très fort, et il y a parfois un tout petit psoriasis, voire juste un antécédent de psoriasis, et ils développent un rhumatisme très sévère. Il n'y a aucune corrélation. Parfois on est content de pouvoir traiter les deux, et parfois il n'y en a qu'un qui pose problème.

Pierre Cochat, le Président.- Cela ne rentre donc pas dans les critères de choix.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord, en sachant que l'on a quand même des formes sévères parfois pour les deux organes. Il n'y a pas non plus de temporalité bien précise. Cela peut commencer par le rhumatisme et continuer par la peau ou inversement. Les notions de notre Président sont tout à fait justes.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Il y a une question de Michel.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est une question un peu à la marge mais hier, pendant le Bureau, nous nous sommes posé la question de la prévalence du rhumatisme psoriasique par rapport à la polyarthrite rhumatoïde. Quel est le pourcentage ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- On considère que parmi les patients qui ont du psoriasis, à peu près 60 % vont développer un rhumatisme, et je dirais que c'est quasiment la même prévalence pour nous en consultation. Je ne me souviens plus des chiffres. C'est un peu plus faible que la polyarthrite rhumatoïde en fréquence mais ce n'est vraiment pas rare du tout. Cela fait partie des rhumatismes inflammatoires fréquents.

Pierre Cochat, le Président.- S'il n'y a pas d'autre question, le Bureau faisait la même proposition qu'Aymeric, c'est-à-dire un ASMR important et une ASMR V.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Pierre, il y a une contribution.

Pierre Cochat, le Président.- Excuse-moi, désolé. Vas-y.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est dans la doctrine, je dois la présenter absolument.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est une contribution de l'AFLAR. C'est vénérable, puisque l'AFLAR est née de la scission, en 1970, de la Ligue française contre le rhumatisme, qui a été créée en 1928, et qui a donné d'un côté l'AFLAR et de l'autre côté la Société française de rhumatologie. Cela revendique plus de 500 000 sympathisants et c'est une association connue d'utilité publique mais non agréée par le ministère de la Santé.

Pour faire assez rapide, il y a la présentation de l'impact de la maladie avec une étude qui a été faite avec le soutien institutionnel de NOVARTIS en 2018 sous forme de communication. Je passe assez vite, parce que vous connaissez très bien.

Ce sont quand même 300 000 Français et Françaises, c'est donc aussi fréquent que les spondylarthrites d'après l'association, pour rebondir sur ce qui vient d'être discuté.

Nous connaissons tous l'impact de cette maladie, donc je passe.

Plus de la moitié des patients atteints de spondylarthrite ankylosante voient leurs relations familiales et sociales affectées, vous l'imaginez bien.

Ensuite ils font le panorama des outils thérapeutiques à disposition, pour arriver à l'essentiel de la contribution, qui met essentiellement en avant la forme galénique. Je cite. « Le besoin de venir régulièrement en hôpital de jour est considéré comme un plus, et beaucoup de patients souhaiteraient garder cette modalité, mais pour d'autres la nécessité de venir à l'hôpital est une contrainte forte. » Pour certains patients, les injections régulières sont des contraintes et ils aspirent à de nouvelles formes galéniques. Évidemment, on attend le moins de risque possible et de vivre sans contrainte ni limitation.

Ils soutiennent ce médicament, qui permettrait aux patients phobiques aux injections d'avoir accès à ces nouvelles thérapeutiques. Ils évoquent un profil de tolérance très intéressant. Ils font référence à l'expérience patients dans les PR. Ils demandent donc la mise à disposition de la nouvelle cible thérapeutique. Beaucoup de patients porteurs de rhumatismes psoriasiques, ou spondylarthrites, souhaitent bénéficier de ce traitement. Voilà ce que l'on peut en dire. Ils attendent donc la mise en disponibilité du RINVOQ.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est juste un peu bizarre pour les hôpitaux de jour, parce que globalement ces patients ne viennent pas en hôpitaux de jour. Ils sont quasiment tous en sous-cutané. Les hôpitaux de jour, c'est plus pour le REMICADE et c'est plutôt rare.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Pierre, mes excuses pour l'oubli. Aussi bien Catherine que toi, n'hésitez pas à me couper quand j'oublie. Je vous répète le vote que nous vous proposons, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR V. Nous n'avons pas discuté de l'ISP, mais je pense qu'il n'y en a pas.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Non, il n'y a pas d'ISP.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Non, il n'y a pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Nous votons donc sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR V.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'adoptons-nous sur table ? Pierre est parti quelques instants. Je pense que nous pouvons l'adopter sur table.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Il n'y a pas de souci.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Très bien.