



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 2022

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. Examen Extension d'indication XELJANZ 5 mg (CT-19560)

M. CLANET, Vice-Président.- Nous passons au dernier dossier qui est XELJANZ.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Notre expert est dans la salle d'attente. Je vais le faire rentrer. Avant cela, je vais demander à Madame Castaigne de se déconnecter puisqu'elle a un déport sur ce dossier. Je fais rentrer Monsieur Stéphane Echaubard. Concernant cet expert, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer dans une situation de conflit d'intérêts.

(Sylvie Castaigne quitte la séance. Le Professeur Stéphane Echaubard rejoint la séance.)

M. CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Echaubard. Excusez-nous de notre retard. Nous allons évaluer le traitement XELJANZ. Il va être présenté d'abord par notre chef de projet, ensuite, nous vous donnons la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous allez examiner l'extension d'indications de XELJANZ sous forme de comprimés et l'inscription de XELJANZ, sous forme de solution buvable chez les patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique. Le tofacitinib est un anti-JAK qui fait partie de la famille des anti-JAK. Il se prend par voie orale. En l'occurrence, on a les formes comprimées et solutions buvables. C'est pour l'inscription en ville et à l'hôpital.

Concernant le libellé de l'indication, il s'agit du traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active, c'est-à-dire la polyarthrite à facteur rhumatoïde positif ou négatif, et l'oligoarthrite étendue, ainsi que du rhumatisme psoriasique juvénile chez les patients âgés de deux ans et plus et qui ont présenté une réponse inadéquate à un traitement par DMARD antérieur. Le tofacitinib peut être administré en association au méthotrexate ou en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée.

Je voulais revenir sur l'indication. L'arthrite juvénile idiopathique regroupe plusieurs formes qui ont été définies par l'ILAR, la Société internationale de rhumatologie. Dans ces formes, on retrouve la forme systémique, la forme oligoarticulaire extensive et la forme oligoarticulaire persistante, la forme polyarticulaire à facteur rhumatoïde positif, à facteur rhumatoïde négatif, la forme qui est associée au psoriasis et la forme associée aux enthésopathies. Ces différentes formes se différencient en fonction de la localisation de la douleur, de l'inflammation et de l'âge de survenue de la maladie, ainsi que de l'existence de signes associés.

Ce que vous voyez en rouge, ce sont les formes qui sont comprises dans l'indication de l'AMM. Les formes en bleu ne le sont pas.

Ensuite, je voulais vous rappeler brièvement la stratégie thérapeutique chez ces patients, mais je laisserai le docteur Echaubard la préciser. En première ligne, on a souvent des AINS avec plus ou moins des infiltrations locales de corticoïdes. Ensuite, on utilise ce qu'on appelle des DMARD de synthèse, les CS DMARD avec notamment le méthotrexate. Ensuite, vous avez ici tous les traitements qui sont pris en charge en France dans ces indications.

Vous pouvez voir que pour l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, qu'elle soit facteur plus rhumatoïde positif ou négatif, il y a plusieurs traitements avec notamment deux anti-TNF que sont l'étanercept et l'adalimumab. Il y a également une anti-interleukine 6 avec le tocilizumab et l'abatacept un anti-CTLA4.

En 2018, le SIMPONI, un autre anti-TNF a également demandé l'inscription pour cette indication, mais le SMR donné a été insuffisant. Pour l'oligoarticulaire étendue et avec moins de traitements, puisqu'il n'y a uniquement que l'étanercept et le tocilizumab. Pour l'arthrite juvénile idiopathique associée à un psoriasis, le SMR est modéré et l'ASMR V uniquement chez les patients à partir de 12 ans.

Concernant les données cliniques, je vous les présente brièvement. Le dossier repose majoritairement sur une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, chez les patients âgés de 2 à 17 ans et qui a duré 44 semaines.

Le schéma de l'étude est un peu particulier puisqu'en première partie, il avait une phase de rodage, en ouvert, qui a duré 18 semaines avec l'administration du tofacitinib à tous les patients qui étaient éligibles. Ensuite, il y a eu une phase de double aveugle, comparative, à partir de la semaine 18 jusqu'à la semaine 44, où uniquement les patients qui ont une réponse à l'AJI ACR30, à l'issue de la phase de rodage, étaient inclus. Ce sont uniquement les patients répondeurs qui étaient inclus.

A noter également que la posologie du tofacitinib qui a été administrée dans cette étude n'était pas totalement superposable à celle qui a été validée par l'AMM. En effet, l'étude incluait six schémas posologiques différents en fonction du poids, alors que l'AMM n'en comprenait que trois.

Concernant les caractéristiques des patients inclus, 225 patients ont été inclus dans la phase de rodage, en ouvert. Pour 96 % d'entre eux, ils avaient bien eu un CS DMARD, a minima en amont. Ils étaient en deuxième ligne ou plus de traitement. Pour 37,8 % d'entre eux, ils étaient en troisième ligne de traitement. 67 % des patients avaient une prise en association avec le méthotrexate.

L'analyse d'efficacité principale a été réalisée uniquement sur 142 patients. C'étaient uniquement des patients qui étaient répondeurs ACR30, mais en plus de cela, l'analyse principale n'a pas inclus toutes les formes. Toutes les formes qui étaient incluses dans l'étude sont toutes celles que vous voyez en rouge et en violet. L'analyse principale a été effectuée uniquement sur les formes en rouge, et non les formes en violet qui avaient uniquement des analyses exploratoires.

Pour la forme systémique, ont été inclus uniquement les patients ayant une forme systémique refroidie, c'est-à-dire qu'ils n'ont plus de symptômes systémiques actifs depuis moins de six mois.

Concernant l'efficacité, le critère principal de jugement, c'était le pourcentage de patients qui ont eu au moins une poussée à la semaine 44, avec comme résultat 29,17 % des patients qui prenaient tofacitinib qui ont une poussée, *versus* 52,86 % des patients qui prenaient du placebo. La différence était de 23,7 % et a été significative sur ce critère.

Ensuite, il y a eu plusieurs critères de jugement secondaire hiérarchisé sur lesquels tous les résultats ont été significatifs statistiquement. Le pourcentage de patients qui ont eu une réponse. AJI ACR30, AJI ACR50 et AJI ACR70, à la semaine 44. Il y avait également l'évolution du critère CHAQ-DI à la semaine 44 par rapport à l'inclusion. Il s'agit d'un critère de qualité de vie qui évalue la capacité fonctionnelle des patients.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents, c'étaient les vomissements, les infections par voie aérienne, les troubles musculosquelettiques et gastro-intestinaux. Pour les événements les plus graves, c'était majoritairement des infections. La tolérance correspondait à celle qui était déjà connue chez l'adulte.

En plus de cela, le laboratoire a également fourni les résultats d'une analyse intermédiaire. Il s'agit d'une analyse d'extension à long terme, en ouvert, réalisé chez 227 patients, âgés de 2 à 17 ans et qui avaient précédemment été inclus dans trois études qui évaluaient le tofacitinib, notamment en grande majorité l'étude que je viens de vous décrire. L'objectif principal de cette étude, c'était d'évaluer la tolérance à long terme du tofacitinib. Les résultats finaux de cette étude seront attendus pour 2025.

A noter également que le laboratoire s'est engagé, dans le cadre de l'AMM européenne, à effectuer une étude PASS de tolérance pour collecter des données de sécurité supplémentaires.

Ensuite, je voulais vous faire part des revendications du laboratoire. Pour cette indication, le laboratoire revendique un SMR important dans l'entièreté de l'indication de l'AMM, une ASMR mineure IV dans la stratégie thérapeutique. Il ne revendique pas d'intérêt de santé publique. Pour la place dans la stratégie, il revendique une place en troisième intention.

Maintenant, je vais laisser la place à notre expert, le Docteur Echaubard. Il y a également une contribution de patients.

M. ECHAUBARD.- On m'a demandé mon avis concernant l'utilisation du tofacitinib dans les AJI à expression polyarticulaire et psoriasique. Tout d'abord, pour ce qui concerne la classification qu'a rappelée le chef de projet, c'est que classiquement, on utilise encore la classification de l'AMM qui était révisée en 2018. C'est appelé à changer, il faut le savoir, et à être simplifié. On va garder de toute façon les appellations polyarticulaires avec ou sans anticorps antinucléaires pour une des catégories, et avec ou sans facteur rhumatoïde pour les autres. Cela ne changera pas.

L'arthrite psoriasique, quant à elle, est en cours de catégorisation puisqu'elle reste complètement à définir. Mais ce sont des tableaux cliniques très particuliers, où on va avoir une atteinte cutanée profuse ou une atteinte articulaire érosive rapide. Pour ces atteintes, à l'heure actuelle, au niveau de l'AMM, on est très limité en termes de thérapeutiques. On prescrit assez facilement hors AMM dans cette indication.

En ce qui concerne habituellement le traitement des arthrites juvéniles, on fait effectivement dans les formes polyarticulaires, très vite le recours au DMARD, c'est essentiellement le méthotrexate, puisque le léflunomide est très peu utilisé pour des raisons de tolérance chez

l'enfant et d'AMM également. En cas d'échec, on utilise les anti-TNF. C'est pour la pratique courante.

On estime qu'on a à peu près 80 % d'enfants qui sont répondeurs aux anti-TNF alpha. Il reste 20 % d'enfants qui ne vont répondre que partiellement, ou pas du tout, de temps en temps, aux anti-TNF et pour lesquels il nous faut une troisième ligne de traitement. Selon le type d'AJI, il va plutôt être orienté vers soit un *switch* d'anti-TNF, soit un anti-interleukine 6 ou de l'abatacept. Pour le reste, on est tout hors AMM. On peut être amené à utiliser des anti-IL17 et le tofacitinib qui pour nous est une solution supplémentaire dans ces pathologies. C'est le cas d'autant qu'il intervient dans la cascade inflammatoire par blocage de la transmission du signal induit par le TNF alpha, qui est primordial dans ces pathologies.

Pour ce qui concerne l'analyse des études, cette stratégie d'étude un peu particulière, c'est-à-dire de traiter les patients qui sont déjà en échec thérapeutique, de ne sélectionner que les répondeurs et de créer deux bras placebo, et poursuite du traitement. Il y a déjà eu des études de ce type, sur les autres traitements, sur les anti-TNF notamment. J'ai retrouvé une étude sur l'étanercept, une étude sur l'adalimumab et l'infliximab, avec des stratégies identiques, que ce soit dans les oligoarthritis, les polyarthrites. Cela a déjà été fait dans les formes systémiques, même si ce n'est pas le sujet aujourd'hui.

En pratique, les résultats sont à peu près similaires. C'est-à-dire que l'on a à peu près 80 % de répondeurs, 20 % de non répondeurs. Il y a toujours une différence significative entre les patients qui poursuivent le traitement et ceux qui l'arrêtent et qui passent au placebo.

Ces stratégies d'études, pour moi, sont réalisées, puisqu'on a une présomption d'efficacité des traitements. Ce sont des traitements qui sont suspensifs, et pas du tout curatifs. On sait qu'à l'heure actuelle, on n'a aucun traitement qui permet de guérir tous les malades et de mettre en rémission l'ensemble des malades.

Pour ce qui est de l'analyse de la première étude sur l'efficacité, ce qui est intéressant, c'est qu'il y a une efficacité clinique qui a été évaluée, par le nombre de poussées, le délai entre les poussées, mais également le nombre d'articulations atteintes, limitées, gonflées à travers l'ACR et tous les scores de confort quotidien par les différents questionnaires CHAQ notamment, puisque c'est une maladie chronique très impactante pour les enfants.

Ce qui ressort de ces papiers, c'est qu'il y a une amélioration substantielle, pas complète, bien sûr, mais on n'attendait pas à ce qu'elle le soit la seule fois, de toute façon, du tofacitinib.

En pratique, pour nous, ce qui est intéressant dans ce médicament, c'est d'avoir une nouvelle cible thérapeutique par rapport à celles qu'on a aujourd'hui, qui sont très limitées et pour lesquelles on a malheureusement des patients qui sont en échec.

Est intéressante également la galénique du produit. Il faut savoir que c'est une forme orale à demi-vie courte qui permet à la fois des modalités d'administration beaucoup plus simples que des injections. Par exemple, l'abatacept se fait en secteur hospitalier, les anti-IL6 en partie aussi. Cela permet, en cas d'effets secondaires, d'arrêter le traitement et de pouvoir traiter une infection, par exemple.

Pour ce qui est des effets secondaires, et c'est pour moi un des freins à mettre le traitement plus tôt dans la stratégie thérapeutique, c'est qu'on a des signes d'alerte chez l'adulte qui sont sérieux. Il y a les infections, mais qui ne sont pas beaucoup plus fréquentes qu'avec des anti-interleukines ou des anti-TNF, à part peut-être pour les papillomes cutanés. Cela pourrait nécessiter d'ailleurs une recommandation de vaccination préalable. Il y a, chez l'adulte, des phénomènes thrombo-emboliques et oncologiques qui nécessiteront d'être très surveillés chez l'enfant.

Juste pour rappel, les anti-TNF, quand on a commencé à les utiliser chez les personnes âgées atteintes de polyarthrite rhumatoïde très ancienne, on a eu aussi une augmentation du nombre de sarcomes et de lymphomes et qui s'est avérée plus liée à l'ancienneté de la pathologie qu'à l'utilisation des produits. Ce ne sont pas des choses qu'on retrouve notamment chez les enfants, depuis maintenant 10 ou 15 ans qu'on les utilise.

De mon point de vue, dans la stratégie thérapeutique, ce médicament a tout fait sa place en troisième ligne, après échec des anti-TNF alpha dans les indications qui ont été demandées, à savoir les formes à expression polyarticulaire qui regroupent les oligoarthrites extensives, les polyarthrites à facteurs rhumatoïdes et séronégatives.

Pour ce qui concerne l'arthrite psoriasique, ce qui peut paraître intéressant, même si cette entité est un peu particulière, c'est que le médicament semble avoir aussi une action sur l'atteinte cutanée. Dans les formes graves, on a des atteintes cutanées importantes et des atteintes articulaires. Il semblerait que le traitement apporte effectivement un bénéfice sur les deux, c'est ce que montre la première étude. Le nombre de patients est peu important dans cette étude, et cela mériterait que l'on puisse avoir des études plus larges. Mais c'est une forme assez rare d'arthrite juvénile, et c'est très difficile de regrouper les malades. C'est en partie pour cela qu'on a aussi des AMM très limités pour les produits.

Pour ce qui est de son utilisation et des bénéfices qu'on peut attendre au quotidien.

M. CLANET, Vice-Président. - Merci. Nous avons une contribution. C'est Jean Pierre qui la présente.

M. THIERRY, membre de la CT. - C'est une association non agréée qui s'appelle AJIados, bien sûr. Je passe sur l'impact qui est décrit, mais pour aller à l'essentiel. Ce que cela rapporte, c'est deux classes de médicaments efficaces entre les anti-TNF et le méthotrexate. Tous les deux sont jugés comme contraignants pour les anti-TNF, ce sont les injections douloureuses et les réactions cutanées, ou par le méthotrexate, c'est la surveillance biologique tous les trois mois et les effets digestifs pour 50 % des patients. Les risques de cancer sont cités à plus long terme, en cas de biothérapie. Ils attendent la même efficacité que les anti-TNF couplés ou pas au méthotrexate, mais sans les contraintes. Ils ont un cas. Il cite un espoir déçu puisque dans ce cas, il y a eu un retour aux anti-TNF.

Voilà ce que je peux dire de cette contribution. Ils attendent avec impatience l'étude contre placebo.

M. CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. Je vais donner la parole à Sylvie Chevret, mais j'ai une question auparavant sur la méthodologie de cette étude. Je comprends bien que

quand on fait une étude comme cela, on limite la durée de l'exposition au placebo. Mais comment faites-vous une différence finalement entre une reprise de l'activité inflammatoire, et comme on le voit souvent quand on traite des patients avec ces médicaments, un rebond de l'activité inflammatoire au moment où on arrête le traitement ? C'est ce qui fait que l'efficacité que l'on voit dans ce type d'études est un peu faussée par le fait que quand on arrête le traitement, c'est un rebond. Ensuite, la maladie n'a peut-être pas la même réactivité inflammatoire par la suite. Que pouvez-vous nous dire là-dessus ?

M. ECHAUBARD.- Là, on parle essentiellement des formes polyarticulaires. Pour les formes polyarticulaires, que ce soit les oligoartrites extensives ou les polyarthrites, on est plutôt sur des formes vraiment chroniques qui peuvent évoluer de façon fluctuante dans le temps mais qui n'ont pas de phase d'arrêt, comme vous pouvez l'avoir par exemple dans les oligoartrites persistantes qui peuvent tout à fait guérir, avoir une période sans activité de plusieurs années, avec une nouvelle poussée plusieurs années après. Là, on est plutôt sur des maladies vraiment persistantes. Quand on a l'introduction d'un traitement, notre objectif, de toute façon, c'est la mise en rémission, c'est-à-dire sans activité inflammatoire résiduelle, même si on peut tolérer un petit dérouillage matinal de quelques minutes par exemple, ou des douleurs à l'effort. Ce sont des choses que l'on peut tolérer, ou une articulation que l'on va infiltrer de temps en temps. Il n'empêche que quand on va arrêter les traitements de fond, bien souvent, dans ces formes polyarticulaires, on va avoir une reprise de l'activité inflammatoire.

Des études ont été faites, beaucoup chez l'adulte, pas beaucoup chez l'enfant, mais qui ont montré que cette reprise inflammatoire dépendait de la durée de rémission sous traitement. Plus on a un temps sous traitement sans activité long, et plus le délai est long de la reprise d'activité.

Après, à savoir si quand on arrête le traitement, on est en phase de rémission, liée au traitement ou pas, et que la maladie reprend parce que c'est une nouvelle poussée ou si la maladie reprend, parce qu'on arrête le traitement ? On n'a pas de possibilité de faire la distinction en pratique puisque l'on n'a pas de marqueurs biologiques qui nous permettent de déterminer au préalable si la maladie est guérie ou si elle est seulement contrôlée.

Des études sont en cours là-dessus, sur où il y a eu la protéine S100, il y a eu la calprotectine, il y a eu pas mal de choses qui ont été évaluées comme cela. Pour l'instant, on n'a pas du tout de marqueur simple. On a des signatures interféroniques pour certains patients, 40 % des patients, mais on n'a pas de marqueur. On n'a que notre clinique et il y a effectivement ces reprises d'activité, avec ou sans traitement parfois même évolutives, et on ne sait jamais bien à quoi cela correspond.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Dans le même ordre d'idée, je voulais souligner, moi aussi, que le schéma de l'étude conduit à minimiser le bénéfice que vous montrez sur la réponse. On a la chance dans cette étude de disposer de la pression de sélection, puisqu'on a 63 % des malades inclus qui ont été randomisés. Cela revient à dire que les taux de réponse que vous avez donnés de 53 % *versus* 29 %, c'est en fait 33 % *versus* 18 %, si on les applique à la population éligible des enfants qui ont une arthrite polyarticulaire, avant tout traitement.

Je voulais savoir ce que vous en pensiez. Cela vous semble-t-il pertinent, une différence de 15 % ?

M. ECHAUBARD.- En pratique, oui, parce que là, c'est, en plus, dans l'étude. Mais c'est ce qui arrivera en pratique clinique aussi. C'est-à-dire qu'on va avoir des enfants qui sont déjà en échec de traitement. On sait qu'un patient qui va être en échec d'un premier traitement de type biothérapie, ce sont des formes qui sont difficiles à soigner et qui sont difficiles à contrôler. Quand on a une différence de ce type qui n'est pas colossale, si on la prend telle quelle, mais sur l'ensemble de nos malades et sur le peu de molécules dont on dispose, cela a une pertinence. Parce que certains malades répondent bien. C'est ce qui se passe, par exemple, quand on passe d'un anti-TNF à un anti-IL6 dans les polyarthrites, notamment à facteur rhumatoïde positif, où on arrive à contrôler une partie des malades qu'on n'arrivait pas du tout à contrôler sous anti-TNF alpha.

Sachant que quand on est en échec d'une biothérapie, on est en échec et n'a pas d'autre solution que de changer de cible thérapeutique. Donc, même si on récupère qu'une partie seulement des malades en changeant de cible, plus on aura de cibles thérapeutiques à disposition, et plus sur la totalité des malades, on arrivera à contrôler les choses. Donc oui, cela a une pertinence.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur les interrogations concernant les iatrogénies potentielles. Pensez-vous, malgré les incertitudes, que le rapport bénéfice-risque sur des enfants, donc des gens qui ont de longues années devant eux, d'évolution et d'exposition au risque carcinogène éventuel, que ce bénéfice-risque actuellement vaut le coup d'être couru ?

M. ECHAUBARD.- Au vu de la gravité de la maladie quand on ne peut pas la contrôler, c'est pour cela que cela reste bien en troisième ligne, et pas à mettre avant dans l'immédiat, tant que nous n'avons pas un recul suffisant, oui. Je pense que la balance bénéfice-risque est importante.

Des enfants qui ont des arthrites non contrôlables par des traitements ont un arrondissement articulaire qui s'installe vite, voire très vite. Dans les formes psoriasiques et rhumatoïdes, il y a des destructions articulaires avec l'os sous chondrale qui se détruit et des articulations qui sont complètement bousillées et qui peuvent déboucher sur des prothèses. J'ai déjà fait mail des prothèses de hanche à des enfants de 17 ans. Cela annonce un pronostic sur le long terme qui n'est pas très bon sur le plan fonctionnel, avec des futurs adultes qui ne pourront pas avoir un métier satisfaisant, pas d'activité physique et des douleurs persistantes avec les enraidissements et les destructions articulaires.

Dans ces maladies, ce qu'il faut bien concevoir, c'est qu'on est vraiment dans des formes importantes. Quand on arrive en échec de biothérapie, on est sur des formes importantes et on est sur des patients qui ont un pronostic qui n'est vraiment pas serein. Je pense que cela peut malgré tout, malgré les alertes qu'il y a eu chez l'adulte, valoir le coup d'avoir cette disponibilité.

Après, il faudra être très vigilant, il faudra surveiller. C'est ce que disait l'association de malades tout à l'heure, à savoir la surveillance biologique. Je ne pense pas que l'on puisse se passer d'une surveillance biologique sous tofacitinib. Il y a des cytopénies qu'il faut surveiller, notamment au niveau des plaquettes et au niveau de l'hémoglobine. Il n'y a pas beaucoup d'atteintes hépatiques sur les études qui sont publiées, mais cela peut avoir le coup de le surveiller tout de même.

Oui, je pense que la balance bénéfice-risque reste bonne, à condition que son utilisation soit bien cadrée.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Merci.

M. CLANET, Vice-Président.- Etienne Lengliné.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre présentation. Je suis désolé d'insister, mais je ne comprends toujours pas très bien l'intérêt de la méthodologie de l'étude. J'ai un peu la même question que Michel Clanet. Je ne comprends pas pourquoi les patients n'ont pas été randomisés directement entre le placebo et le produit qui aurait permis d'évaluer le bénéfice de l'utilisation de ce produit. Alors que là, finalement, l'étude montre surtout le risque à arrêter le médicament une fois qu'il a été donné à des gens chez qui cela marchait. J'ai compris que cela avait déjà été fait pour des anti-TNF, mais je n'ai pas compris la justification de ce design dans le développement clinique du médicament. J'ai peut-être raté quelque chose.

M. ECHAUBARD.- Non, c'est vrai que c'est un design très particulier. Moi aussi, la première fois où j'ai vu de ces études avec ce design être présentées, j'ai trouvé cela un peu perturbant de ne pas avoir, comme on a classiquement, soit le traitement *versus* un traitement de référence avec une étude de non-infériorité ou le traitement *versus* un placebo.

Là, l'idée, c'est de partir d'une constatation et de malades qui sont en échec de traitement, qui ne fonctionnent pas du tout, qu'on va traiter avec une molécule dont on sait qu'elle a un pouvoir potentiel de mise en rémission, ou d'amélioration basée sur d'autres papiers et sur l'expérience. Ensuite il s'agit de démontrer que cette amélioration clinique chez les patients est bien liée au traitement en l'arrêtant chez une partie des patients.

Je suis d'accord avec vous. C'est très particulier comme schéma d'études. En hématopédiatrie, ce sont des choses que l'on voit passer très régulièrement parce que cela permet à la fois de proposer aussi une aide thérapeutique aux malades, même si ce n'est pas fait dans les études, cela permet aussi de pouvoir comparer en pratique ce qu'on a. C'est-à-dire quand on va traiter une série de malades avec tel type d'arthrite, a-t-on une réponse thérapeutique qui correspond à ce qu'on a avec les autres médicaments ? En l'occurrence, c'est à peu près le cas, on a un taux de répondeurs qui est dans ces eaux-là, à peu près dans cette étude. Puis c'est juste de confirmer que si on supprime le traitement, on a une réapparition de la maladie ou une aggravation des symptômes résiduels.

Mais je suis d'accord avec vous, c'est un *design* un peu particulier que je n'ai pas beaucoup vu en dehors de la rhumatologie pédiatrique, pour ce qui me concerne ;

M. CLANET, Vice-Président.- Il est vu dans la migraine parfois. S'il n'y a pas d'autres questions, on va vous remercier. Nous allons délibérer vis-à-vis de ce médicament. Merci à vous.

(Le Professeur Stéphane Echaubard quitte la séance.)

M. CLANET, Vice-Président.- On se trouve avec un médicament qui arrive avec un *design* d'étude qui est un peu particulier. Il a certainement une efficacité, dont l'efficacité thérapeutique est tout de même relativement limitée, mais dans une stratégie thérapeutique qui se situe en troisième ligne, donc lorsqu'il y a des échecs des autres médicaments, dans une population d'enfants avec une pathologie grave.

Nous avons envisagé hier que vis-à-vis de ce médicament, le SMR était important, que l'effet thérapeutique n'était pas extraordinaire. On avait envisagé non pas une ASMR mais une ASMR V, en nous posant la question de savoir s'il fallait ou pas réduire le périmètre dans la mesure où les données vis-à-vis du rhumatisme psoriasique étaient des données exploratoires.

Mais après avoir entendu l'expert, il me semble que je n'aurais pas personnellement tendance à réduire le périmètre. Mais bien sûr, c'est tout à fait ouvert et vous avez la possibilité de ne pas avoir tout à fait le même avis.

Y a-t-il avant le vote, des questions, des interrogations, des commentaires ? S'il n'y en a pas, on va voter.

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai entendu qu'il y avait pas mal d'inquiétudes, notamment sur la tolérance. Je peux vous proposer dans vos recommandations de demander les résultats de l'étude PASS et de l'étude de tolérance finale. Le Docteur Échaubard avait également fait part des cas retrouvés de papillomes, et de recommander peut-être également la vaccination au papillomavirus quand elle est possible, chez les enfants, quand elle est faisable.

M. CLANET, Vice-Président.- Tout à fait. Mais n'y a-t-il pas un plan de gestion de risques qui a été proposé par l'ANSM et par l'EMA.

Un chef de projet pour la HAS.- Si bien sûr, il y a un plan de gestion de risque.

M. CLANET, Vice-Président.- D'accord, très bien.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre, il y a aussi un arbitrage européen actuellement au PRAC, justement pour tofacitinib. C'est un produit qui est extrêmement surveillé. On va avoir des nouvelles et un retour assez rapidement sur l'aspect tolérance, parce qu'il y a une vraie inquiétude de ce côté. Je pense qu'on aura des nouvelles rapidement.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci. Je vous propose de voter SMR, ASMR. Souhaitez-vous voter la réduction du périmètre ou pas ? Etienne, qu'en penses-tu, puisque nous en avons discuté au bureau hier ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je n'ai pas spécialement d'avis. Après, en effet, on entend ce qui a été dit. Je ne sais pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Souhaitez-vous voter sur le périmètre également avant ou pas ? Je n'ai pas l'impression. Je vous propose le périmètre de l'AMM et là-dedans, nous votons SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 9 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré, 1 abstention. Concernant l'ASMR, nous avons 12 voix pour une ASMR V, 1 voix pour une ASMR IV et 1 abstention. C'est un SMR important et une ASMR V.

M. CLANET, Vice-Président.- Voulez-vous qu'on l'adopte directement ?

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose de ne pas l'adopter dans le sens où les revendications du laboratoire n'ont pas été *(inaudible 3.04.33)*.

M. CLANET, Vice-Président.- Parfait, je crois qu'on a fini.

Il n'y avait pas quelque chose ce matin sur XELJANZ ou je ne sais pas pourquoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, dans le dossier, il y avait une extension d'indications pour la forme comprimée qui existe déjà, par exemple dans la polyarthrite rhumatoïde, dans le rhumatisme psoriasique. Il y avait l'inscription sous forme de solution buvable qui est plus adaptée pour une adaptation posologique chez les enfants. La PIS de ce matin, c'était cette inscription, donc on l'a fait en même temps.

M. CLANET, Vice-Président.- On a fait les deux en même temps ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est cela.

M. CLANET, Vice-Président.- Faut-il revoter ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. Claire, qu'en penses-tu ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Non, c'est bon, il était dans le *pool*.

M. CLANET, Vice-Président.- Il était dans le *pool* des PIS. Très bien.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Non, il n'était pas dans le *pool* des PIS.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, mais on a fait un seul avis pour les deux indications.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On ne l'a pas votée ce matin. Elle était incluse dans le dossier que vous venez de voir à l'instant.

M. CLANET, Vice-Président.- Elle est votée maintenant.

Un intervenant.- Excusez-moi, je ne suis pas maso, mais il me semble qu'il y avait un autre truc ce matin, où l'on devait nous apporter dans l'après-midi une rédaction.

Un intervenant.- C'était pour l'étude post-inscription.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est pour l'étude postinscription, mais nous vous présenterons l'étude post-inscription plus tard.

Un chef de projet pour la HAS.- On l'avait validé sur table et on avait dit qu'on ferait valider la rédaction au bureau ainsi qu'aux membres référents.

M. CLANET, Vice-Président.- Très bien.

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