



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 2022

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

Commission de Transparency

RINVOQ 45 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib) (CT-19885)
- Examen - Inscription / **RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881)** - Examen -
Extension d'indication

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 45 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib) (CT-19885) - Examen - Inscription / RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881) - Examen - Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- On va redémarrer avec RINVOQ. On a un expert qui est le Professeur Bigard, qu'on va faire rentrer.

(*Marc-André Bigard rejoint la séance.*)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Bigard. Désolé pour ce petit retard. On va d'emblée attaquer avec RINVOQ qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous donne la parole. On aura ensuite l'intervention de deux experts internes, Hugues Blondon et Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci beaucoup. Bonjour à tous. Il s'agit de l'extension d'indication dans le traitement de la rectocolite hémorragique de l'adulte pour la spécialité RINVOQ. Le médicament, c'est l'upadacitinib avec trois dosages qui sont proposés 15 et 30 milligrammes, qu'on connaît déjà dans d'autres indications, la polyarthrite, le rhumatisme psoriasique, la spondyloarthrite axiale, la dermatite atopique. Il y a un nouveau dosage à 45 milligrammes. Cela se présente sous forme de comprimés à libération prolongée.

La DSI, c'est le upadacitinib. C'est un inhibiteur de Janus kinases, un anti-JAK. La posologie, c'est 45 milligrammes pendant huit semaines en traitement d'induction, puis pour maintenir la rémission 15 à 30 milligrammes par voie orale.

La demande concerne la ville et l'hôpital.

Le libellé d'indications est plus large que ce qui est revendiqué par le laboratoire. Le libellé d'indication, c'est la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez l'adulte qui est en échec à un traitement conventionnel ou à un agent biologique. C'est une AMM par procédure européenne centralisée qui date de mai 2022.

Le laboratoire revendique un SMR important uniquement en troisième ligne, c'est-à-dire par rapport au libellé d'AMM en cas d'échec au traitement conventionnel et à au moins un agent biologique. Sinon, le SMR serait insuffisant, c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement.

Pour rappel, pour le dernier avis que l'on a rendu pour JYSELECA en troisième ligne, on considérait que c'était en l'absence d'une comparaison à un anti-TNF ou védolizumab, c'était et à au moins un anti-TNF et au védolizumab, pas seulement un agent biologique, mais ces deux types de médicaments. Le laboratoire revendique une ASMR IV dans cette place et pas d'intérêt de santé publique.

J'ai rappelé les comparateurs cliniquement pertinents. Deuxième intention, on a trois médicaments anti-TNF, infliximab, adalimumab et golimumab, avec leur biosimilaire. On peut faire une rotation entre ces médicaments ou augmenter la dose. En alternative, toujours en

Commission de Transparence

RINVOQ 45 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib) (CT-19885)

- Examen - Inscription / RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite

hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881) - Examen -

Extension d'indication

deuxième intention, l'ENTYVIO, le védolizumab. Je vous ai rappelé le SMR et l'ASMR qu'il avait reçu.

Ensuite, en troisième intention, on a d'autres médicaments dits biologiques, ENTYVIO si on ne l'a pas déjà utilisé. Là, il avait une ASMR IV. On a également STELARA, l'ustékinumab qui a eu un SMR important et une ASMR V et d'autres inhibiteurs de Janus kinases : XELJANZ, tofacitinib, qui avait une ASMR IV, était le premier médicament par voie orale, ce qu'a sauvé l'ASMR, avec un SMR important. On a également JYSELECA, le filgotinib qu'on a vu récemment en juin, avec un SMR modéré et une ASMR V après échec des anti-TNF et du vedolizumab. Enfin, on avait vu ZEPOSIA récemment également, l'ozanimod pour lequel la commission avait estimé qu'il n'y avait pas de place dans la stratégie thérapeutique au vu des données cliniques présentées.

Très rapidement, concernant les données disponibles pour RINVOQ, on a un programme de développement qui est assez solide, avec des études de recherche de doses et trois études dites pivot, deux études d'induction. On a comparé l'upadacitinib à 45 milligrammes 8 semaines par rapport au *placebo* et une étude d'entretien chez les patients répondeurs aux deux études d'induction précédente, avec une durée prévue comparative jusqu'à 52 semaines. Ce sont des études de supériorité, en comparaison *placebo* en 2018, randomisées, en double aveugle, multicentriques.

Concernant la lecture des résultats, la gestion des faux positifs, nous avons eu un ajustement du risque alpha qui a été effectué pour la population globale, qui mélangeait patients naïfs et non naïfs pour le critère principal, et plusieurs critères de jugement, d'efficacité, endoscopique, histologique notamment, et de qualité de vie, on va y revenir.

Par contre, pour les sous-groupes, concernant le fait que les patients soient naïfs ou non naïfs de traitement biologique, il y a bien une stratification sur cette exposition, mais en revanche pas de gestion du risque alpha. Ces résultats sont exploratoires pour chacune des études.

Concernant la population incluse, les experts reviendront là-dessus. On peut dire qu'elle est représentative des adultes atteints de RCH. On note que la population globale, l'analyse principale porte sur des patients naïfs et non naïfs, en gros, un sur deux.

Le critère principal de jugement, c'est la rémission clinique selon le score MCS, après 8 semaines pour les études d'induction, et après 52 semaines pour l'étude d'entretien, plus des critères endoscopiques, de qualité vie et la rémission sous corticoïdes pour le traitement de l'entretien notamment.

Les résultats en comparaison *placebo*, les experts vont les commenter. Ils sont tous en faveur de l'upadacitinib pour les trois études.

Quelques points de réflexion pour la discussion. Il y a des points forts, c'est une efficacité établie en comparaison avec *placebo*, en induction comme en entretien, notamment sur des critères endoscopie et sur la qualité de vie. C'est le premier dossier où on a une démonstration sur la qualité de vie dans la RCH, et tout cela dans une population représentative des patients

en termes de caractéristiques cliniques, avec des tailles d'effectifs qui étaient assez appropriées.

Il y a des points faibles, des points qui méritent discussion. Le premier, c'est le choix du *placebo* qui n'était tout de même pas justifié puisqu'il y avait plusieurs comparateurs cliniquement pertinents, et pour certains, pas de codéveloppement, je pense aux anti-TNF par exemple voire au vedolizumab, voire même à l'ustekinumab, STELARA. Il y a potentiellement une perte de chance pour les adultes qui étaient naïfs de traitement biologique. C'était tout de même un sur deux dans les études.

Le second point, c'est l'analyse principale qui porte chez les naïfs et non naïfs, qui n'ont pas forcément le même risque de base, c'est plus ou moins facile de traiter ces patients. Là, on est contraint, compte tenu de la demande, puisque la prise en charge cible les patients qui sont non naïfs de traitement biologique, de regarder dans les sous-groupes.

Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale pour le sous-groupe concerné, tout en sachant que l'analyse est exploratoire, encore une fois, *versus placebo*. On dispose de comparaisons indirectes, dont une non publiée, mais assez intéressantes. Je pense que Sylvie Chevret y reviendra. Elle est plutôt en faveur de l'upadacitinib, en traitement d'induction. Elle ne montre pas vraiment de supériorité pour un traitement d'entretien.

Finalement, ces trois points posent la question du positionnement de RINVOQ dans la stratégie thérapeutique de la RCH. D'autant qu'il y a aussi des points sur la tolérance qu'il faut signaler. En plus du fait qu'il y a des zones qui ressortent à nouveau dans ces études, il y a aussi une réévaluation par l'Agence européenne, les conclusions de la réévaluation du PRAC viennent d'être rendues publiques en novembre. Il y a une conclusion à des risques sérieux d'effets indésirables pour la classe des anti-JAK, RINVOQ est concerné. Il y a d'une part des restrictions d'indications pour toutes les indications AMM, pour certains patients, les plus de 65 ans, les fumeurs et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancers.

Dans ce cas, pour ces patients, la préconisation du PRAC, c'est d'utiliser les anti-JAK et aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible, finalement au recours. Par ailleurs, le PRAC préconise d'utiliser avec prudence les anti-JAK quand il y a des facteurs de risque, d'autre thromboembolie veineuse, enfin de réduire les doses en cas de risque de thromboembolie veineuse, de cancers, de troubles cardiovasculaires majeurs.

J'ai mis un point d'interrogation sur la réduction des doses, puisque pour l'instant, les doses préconisées ne sont pas très claires. Il faudra s'interroger sur l'efficacité à ces doses, par ailleurs.

Comme l'a dit le Président, nous avons sollicité Monsieur Bigard comme expert externe en tant que gastro-entérologue, et deux référents pour la commission, Hugues Blondon également et Sylvie Chevret qui a été sollicitée, notamment pour nous aider à expertiser les métá-analyses en réseau. Les comparaisons indirectes ont été sollicitées.

J'en ai terminé pour ma présentation.

Commission de Transparence

RINVOQ 45 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib) (CT-19885)

- Examen - Inscription / RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881) - Examen - Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Bigard.

M. BIGARD.- L'essentiel des résultats a été donné. J'ai quelques points à souligner. Je ne suis pas tout à fait d'accord avec le problème du *placebo*. Parce que le *placebo*, c'est tout de même plus simple de montrer qu'une molécule est efficace contre le *placebo* au départ, ensuite éventuellement de montrer qu'elle va se situer par rapport à d'autres molécules. Là, on a des résultats plus clairs.

Le *placebo* est-il une perte de chance pour les patients ? Généralement, toutes les études contre *placebo*, on peut dire que c'est une perte de chance pour les patients, mais dans toutes les pathologies. Dans le cadre des RCH, ce n'est pas forcément le pire. Parce qu'autant dans la maladie de Crohn, le *placebo* me gêne plus, parce que la maladie de Crohn peut se développer de façon insidieuse sans beaucoup de symptômes, parce que c'est une maladie transmurale, il peut y avoir des dégâts au niveau de la paroi, des fistules qui donnent éventuellement des abcès.

Alors que dans la rectocolite hémorragique, ce n'est pas du tout cela. On est dans une maladie muqueuse et une maladie qui part, qui touche toujours le rectum et le sigmoïde dans ce cas, puisqu'on a éliminé les PROPIS isolés. Quand on a une maladie muqueuse qui touche le recto-sigmoïde, lorsqu'elle évolue, elle a des symptômes qui sont assez clairs, qui sont les rectorragies, les faux besoins, qui constituent la gêne importante de cette maladie.

Les patients qui sont sous *placebo*, s'ils échappent au traitement, rapidement on voit qu'il y a pas mal de patients qui sont sortis à cause de l'insuffisance d'efficacité. Ils ont les symptômes. C'est différent de la maladie de Crohn où on peut avoir des lésions qui se passent à bas bruit. Le *placebo* ne me gêne pas spécialement ici et cela nous donne une démonstration assez claire de l'efficacité de ce médicament.

Ce qui m'a interpellé un peu, c'est d'abord on dit que les patients doivent être en échec des traitements classiques corticoïdes et immunsupresseurs. On s'aperçoit qu'il y a très peu de gens qui recevaient à l'inclusion un immunsupresseur, moins de 2 % des cas, ce qui reflète tout à fait, d'ailleurs ce qui se passe actuellement. Les immunsupresseurs, l'azathioprine pour ne pas le nommer, sont relativement peu utilisés en rectocolite hémorragique parce qu'on est toujours coincés entre : ce sont des gens jeunes, donc avec un risque de lymphome. On vous dit qu'il ne faut pas s'en servir chez les hommes, les adolescents et les adultes jeunes. Il ne faut pas s'en servir non plus chez les gens âgés. On a une toute petite fenêtre pour se servir des immunsupresseurs.

Un immunsupresseur a une réponse lente. On vous dit que c'est une réponse lente, et si la réponse s'installe, elle est installée et il faut s'en servir pendant plusieurs années. Ce n'est pas un traitement qui est actuellement beaucoup utilisé dans la rectocolite hémorragique. C'est un peu la différence aussi avec la maladie de Crohn. C'est beaucoup plus utilisé parce qu'on en a besoin lorsqu'on donne notamment de l'infliximab.

Quand on regarde les résultats, ils sont impressionnantes. Ce qui m'interroge un peu, c'est cette différence avec le *placebo* qui est importante. Avec XELJANZ, on avait environ 10 à 11 % de

différence au niveau de la rémission clinique à S8. Avec celui qu'on a vu après, on avait environ 7 % avec le tofakinib. Là, on est à des différences de plus de 20 %. On a une efficacité beaucoup plus importante. Est-ce lié à la molécule ? Parce que c'est un anti-JAK, mais un peu plus spécifique un anti-JAK1. Je ne connais pas la réponse, mais on est un peu étonnés ou agréablement surpris de cette différence importante, de cette taille d'effet vraiment importante, notamment pour la rémission clinique à la huitième semaine.

Par ailleurs, on s'aperçoit que le résultat est très rapidement obtenu. L'efficacité de ces médicaments, mais cela on le sait pour les anti-JAK, est rapide. Cette efficacité, on la retrouve pour tous les critères cliniques, endoscopiques, histologiques, les critères de qualité de vie, même. Même à huit semaines, on retrouve déjà une amélioration, ce qui n'est pas étonnant avec la rectocolite hémorragique où la qualité de vie est dégradée par les besoins fréquents, par les faux besoins, par les rectorragies, tout ce qui retentit directement sur la vie courante du patient. On peut avoir une efficacité sur la qualité de vie à huit semaines. Alors que dans la maladie de Crohn, par exemple, c'est beaucoup moins évident parce que les symptômes sont plus des douleurs, une altération de l'état général, des choses qui évoluent peut-être plus lentement pour s'améliorer.

On retrouve le résultat dans le groupe des patients. On peut dire qu'il n'y a pas de gestion du risque alpha pour certaines choses, mais on retrouve à peu près les mêmes résultats chez les patients en échec des biothérapies. Sachant que les patients avaient souvent eu plusieurs biothérapies, 60 % avaient eu plus de deux biothérapies, on peut dire qu'en efficacité, en mise en rémission, c'est assez clair. En essais de maintien, on a également des résultats supérieurs, même si c'est un peu moins spectaculaire, mais on se rapproche des taux qu'on observe avec d'autres médicaments, ce qui va se retrouver dans la méta-analyse indirecte qui n'a pas été faite par le laboratoire, mais celle dont on a parlé tout à l'heure, la méta-analyse en réseau de l'ASA.

Pour moi, je crois que c'est une molécule qui a montré des résultats d'adduction à l'entretien cliniquement pertinent, avec une quantité d'effets importante, dans la revendication de laboratoire, c'est-à-dire des patients en échec de biothérapie. Pour placer cette molécule, c'est difficile. Je pense qu'il faut la placer essentiellement en fonction de sa tolérance. On a les résultats du PRAC qui nous indiquent qu'il faut peut-être restreindre cette prescription à certaines populations. Pour moi, le SMR apparaissait important avec une ASMR de niveau V, puisqu'il n'y a pas de comparaison directe.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT. - Je ne vais pas refaire l'analyse qui a été faite, mais je vais essayer de vous faire une synthèse de mon opinion sur le dossier. D'abord les revendications de la firme s'appuient sur des études dont le *design* est tout à fait habituel dans ces pathologies, des études d'induction, puis des études d'entretien. Il y a là aussi, comme l'a souligné Monsieur Bigard, une comparaison au *placebo* qui est tout à fait discutable dans la mesure où il y a effectivement des comparateurs dans ces indications, mais qui est aussi le *design* habituel de toutes les autres molécules qu'on a vues à une exception près, qui est l'ENTYVIO.

Ces études sont des études de bonne qualité méthodologique, qui ont de gros effectifs et dont les critères d'évaluation. En l'occurrence un score de Mayo modifié pour le critère d'évaluation principal, qui est tout à fait pertinent et attendu.

Sur ces résultats, il y a plusieurs choses à souligner pour insister sur la robustesse de ces résultats. D'abord, cela a été dit, déjà, la quantité d'effet est tout de même inhabituelle par rapport aux autres essais contre *placebo*. Là encore, bien entendu, il n'y a pas eu de comparaison directe, mais c'est un effet qui est notable. Et surtout pour assurer la robustesse de ce résultat, il faut voir qu'il y a eu onze critères secondaires hiérarchisés dans chacune de ces études, tous critères qui paraissent pertinents, qui sont soit des sous-critères, du score de Mayo, soit, et c'est tout à fait nouveau, des critères cliniques pertinents. Ça, n'oublions pas que c'est une maladie qui a un impact clinique avant tout. Et surtout un critère de qualité de vie qui, pour la première fois à ma connaissance, figure parmi des critères secondaires hiérarchisés. La totalité de ces critères secondaires, onze, dans mon souvenir, sortent statistiquement. Ce sont des critères qui, outre de la significativité classique, ont tous, à mon sens, une bonne pertinence clinique. J'insiste, là encore, il y a des critères de score de fatigue, il y a des critères de score d'impériosité et il y a des critères de qualité de vie par un score validé, dédié aux maladies inflammatoires chroniques, du tissu du tube digestif. Tout cela est très solide.

Par ailleurs, effectivement, le PRAC a souligné qu'il y avait un doute sur la tolérance et les événements indésirables potentiels sous la classe des anti-JAK. Toutefois, il faut souligner tout de même que dans ces études, sous réserve bien entendu d'un effectif relativement limité pour une étude de tolérance, et une surveillance qui ne va pas au-delà de 52 semaines, il n'y a pas de différence d'effet indésirable significative par rapport au *placebo*. Les événements indésirables que l'on pourrait redouter dans le cadre de l'effet de classe, notamment cardiovasculaire, les thrombosés, ne sont pas observées avec cet anti-JAK. C'est un point important.

Pour conclure, les éléments fournis me paraissent très solides en faveur du bénéfice de traitement. Logiquement, compte tenu du fait qu'il y a des comparateurs, et qu'il n'y a pas eu de comparaison de comparateurs, il me paraît tout à fait pertinent de ne pas le proposer en deuxième ligne, mais de le proposer en troisième ligne.

Les études d'induction ont été stratifiées sur le fait que les patients étaient en première, en deuxième ou en troisième ligne. Les résultats, certes exploratoires, mais qui ont été faits sur cette sous-population qui est celle qui demande l'accès au remboursement et qui représente tout de même 50 %, grossièrement la moitié des patients incluent, donc ce n'est pas une petite sous-population, c'est une sous-population importante, les résultats, certes exploratoires, sont tout à fait en cohérence avec les résultats de l'analyse principale, et me paraissent soutenir tout à fait cette revendication.

Le dernier point que je voulais souligner. Pour moi, la revendication d'un SMR important me paraît tout à fait justifiée, notamment au regard de ce qui a été accordé aux autres comparateurs. Malgré l'absence de comparaison directe du fait d'un bénéfice démontré de façon pertinente en qualité de vie, ce qui me paraît l'un des objectifs les plus importants pour

ce type de pathologie à démontrer, ce qui est n'est pas fait actuellement, et compte tenu du fait que c'est également un élément sur lequel la Commission de la transparence revendique, dans sa doctrine, être particulièrement attentive, je me pose la question, et encore une fois, malgré l'absence de comparaison, de savoir comment valoriser cet élément qui me paraît important, vous l'avez compris et trop rarement fait. Je me pose la question du fait de cette démonstration d'un bénéfice en qualité de vie, de savoir si on ne peut pas le valoriser par un ASMR IV.

M. BIGARD.- Je vais juste dire un petit mot pour dire que la comparaison directe d'ENTYVIO qui a été faite a été faite secondairement. C'est-à-dire que dans un premier temps, ils ont fait une comparaison, et c'est comme cela qu'ils ont obtenu l'AMM, *versus placebo*. Dans mon souvenir, ils avaient eu une ASMR V. Ils ont fait secondairement une étude *versus adalimumab* qui n'était pas peut-être l'anti-TNF le plus efficace dans la RCH, parce qu'on sait que c'est infliximab est plutôt plus efficace. Mais toujours est-il qu'ils ont fait proto *versus adalimumab*. Comme ils ont montré au moins une équivalence, c'est comme cela qu'ils sont passés en ASMR IV, mais ils n'ont pas fait une étude directement *versus* un comparateur.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Et cela montre que ce type d'étude est faisable.

M. BIGARD.- Ah oui, tout à fait, mais je dirais plutôt dans un deuxième temps. Dans un premier temps, je crois que l'étape *versus placebo* me paraît pour le moment incontournable. Il serait mieux avec une étude *versus* comparateur, on aurait dit, mais ce n'est peut-être pas de bon comparateur.

C'est classique. Je crois que toutes les molécules ont fait une étude *versus placebo*. Je n'en connais pas, dans un premier temps, qui ont fait autre chose.

M. COCHAT, Président.- Sylve

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je suis d'accord avec vous, c'est bien de commencer par *versus placebo*, mais ce qui est dommage, c'est qu'après, *versus* comparateur pertinent, on n'a pas des comparaisons directes, mais uniquement indirectes. C'est là où je me distingue peut-être de votre avis. Je trouve qu'au niveau du plan de développement de ces médicaments, se positionner *versus placebo* manifestement, j'entends votre positionnement. Je pense que c'est dommage que secondairement, on ne dispose pas de comparaison directe *versus* les comparateurs cliniquement pertinents. On l'aura peut-être, je ne sais pas.

M. BIGARD.- Pour l'ENTYVIO, c'est arrivé quatre ou cinq ans après le *versus placebo*.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- En tout cas, pour l'instant, le niveau d'exigence qu'on a est plus faible puisqu'on est confronté à deux méta-analyses et donc à des comparaisons uniquement indirectes. La première a été publiée, vous en avez parlé dans le Lancet, une très bonne revue, en 2021. C'est récent. La deuxième, on dispose simplement d'un rapport technique qui a été fait par *Medicus Economics* en mars 2022, encore plus récent. Les deux sont différentes à plusieurs points de vue. Elles ont des limites et des qualités différentes, ce qui complique un peu la synthèse.

La première est celle qui a été publiée, pour moi la limite principale, c'est d'avoir mélangé des populations hétérogènes de malades naïfs et non naïfs, avec une proportion de sujets précédemment exposés qui varient de 0 à 50 %. C'est à l'origine d'ailleurs d'une violation de l'hypothèse d'homogénéité, de non-hétérogénéité des essais qui est substantielle dans cette méta-analyse. Elle est prise en compte d'une façon partielle par un modèle à effet aléatoire, un modèle FMX. Ce qui est dommage, c'est de ne pas avoir justement cherché, ne serait-ce que par une méta-régression par exemple, les facteurs, notamment la naïveté de ces populations au traitement antérieur pour l'expliquer.

L'intérêt de cette méta-analyse, en revanche, c'est qu'elle donne des efficacités relatives de l'upadacitinib *versus* les autres traitements. Les *Odds ratio* de réponses qui sont rapportés sont assez élevés puisqu'ils varient de 70 à *versus* ozanimod à plus de 6 mais *versus* un traitement qui lui-même n'est pas meilleur que le *placebo*.

La deuxième méta-analyse, je trouve qu'elle est mieux faite sur le plan de la population, puisqu'elle est stratifiée sur le type de malades naïfs ou non naïfs. Ces deux analyses se distinguent, même si on a droit à l'analyse complète de tout mélanger également. Il y a un ajustement au risque de base qui est évalué sur les bras *placebo*. Cela revient à montrer qu'ils prennent en compte le fait que les populations peuvent potentiellement être différentes selon les essais. Je trouve que c'est important de le souligner, que de ce point de vue, elle est meilleure également.

Ce qui m'a gênée, c'est que ce qu'ils mettent en avant dans ce rapport, même si dans les annexes, on finit par trouver les *Odds ratio* relatifs des médicaments les uns par rapport aux autres, ce sont les effets *versus placebo* de chaque molécule. Ils vous donnent des *Odds ratio* de l'ordre de 9 *versus placebo*, chez les bio naïfs et chez les bio-exposés d'ailleurs, qui sont du même ordre de grandeur.

Enfin, la dernière chose qui m'a gênée, et je voulais votre regard d'expert, parce que je dois avouer que je ne comprends pas comment c'est possible qu'en termes de tolérance, les *Odds ratio* dans cette méta-analyse, la deuxième *versus placebo*, soient tous inférieurs à 1. Comment c'est possible que les individus aient un risque diminué d'effets secondaires par rapport à toutes les molécules, y compris le *placebo*, ces résultats m'ont un peu interpellée.

Globalement, je suis surtout déçue de penser qu'effectivement, maintenant, en termes de plan de développement, contrairement à ce que vous nous dites, le laboratoire ne présente pas, je ne l'ai pas vu clairement, qu'il allait s'orienter vers une comparaison directe *versus* un comparateur cliniquement pertinent, et qu'il se contente effectivement de fournir des méta-analyses, des comparaisons indirectes.

Je ne l'ai pas dit, mais il y a une vingtaine de comparaisons statistiques pour chaque mesure. On en a pour son argent, surtout le laboratoire.

Vous avez compris pourquoi les autres *Odds ratio* d'événements indésirables sont inférieurs à 1 ?

M. BIGARD.- Pas du tout.

Commission de Transparence

RINVOQ 45 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib) (CT-19885)
 - Examen - Inscription / RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881) - Examen - Extension d'indication

M. BLONDON, membre de la CT.- J'ai peut-être une réponse. D'ailleurs, effectivement, dans l'une des études, le taux en pourcentage d'évènements indésirables est inférieur dans le groupe traité à celui du groupe *placebo*. C'est parce que dans les évènements indésirables qui sont comptabilisés, il y a les poussées de la maladie et les symptômes en rapport avec la maladie. Quand la maladie est moins vite contrôlée, je pense que c'est cela.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est le fait qu'ils le soient tous.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est ce que l'on voit toujours.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est ce que l'on voit dans les détails des études qui sont présentées là.

M. COCHAT, Président.- Michel, je crois que tu avais une question.

M. CLANET, Vice-Président.- Monsieur Bigard, je suis habituellement tout à fait d'accord avec vous, mais là, je vais tout de même vous réinterroger sur le fait que vous acceptez le *placebo* alors qu'il y a plusieurs médicaments qui sont utilisables dans cette indication, et qui ont démontré leur efficacité et qui ont un remboursement. Je ne le discute pas au niveau de l'intérêt scientifique, que je comprends, mais je le discute au niveau de l'aspect éthique. Je sais très bien que les comités d'éthique ont donné un accord favorable, mais en tant que médecin, je serais gêné de proposer un traitement dans lequel le patient peut avoir un *placebo*, même si c'est une rectocolite, même si celle peut être asymptomatique, dans le contexte où par ailleurs, j'ai des traitements à proposer. Je ne partage pas tout à fait votre approche.

M. BIGARD.- Je regarde les centres qui ont fait les études. Il y a eu de très nombreux pays et il y a la France. Sur plus de 1 000 patients, il y a 7 patients en France. Je m'aperçois qu'effectivement, en France, on hésite à mettre les gens *versus placebo*, ce que l'on ne trouve pas forcément (*coupure sén*) pays où il y a un blocage, quelquefois un accès difficile aux biothérapies.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, mais si c'est un accès difficile aux biothérapies, c'est un contexte environnemental qui peut à la rigueur le justifier sur le plan éthique.

M. BIGARD.- Après le comité éthique a dit oui. Ce n'est pas le dernier essai, j'ai l'impression.

M. BLONDON, membre de la CT.- Il y a un autre élément de réponse, c'est que le traitement est un traitement de fond de la maladie et que les poussées symptomatiques éventuelles sont traitées par corticothérapie. D'ailleurs, les corticoïdes sont autorisés dans les deux bras et le recours aux corticoïdes existe dans le bras *placebo*, mais également dans le bras expérimental.

M. BIGARD.- Les patients ne sont pas livrés à eux-mêmes, sans rien, sans aucun traitement. En plus, il y a pas mal de sorties d'études, surtout dans le groupe *placebo*.

M. COCHAT, Président.- Tu avais des commentaires méthodologiques intéressants.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour les études *versus placebo*, je suis un peu d'accord avec ce que dit Monsieur Bigard, surtout dans ce contexte où vous avez une quantité d'effets des comparateurs qui est tout de même très faible. On a des différences de l'ordre de 7 %. Si vous faites une étude, le meilleur *design*, c'est si vous faites une étude en trois bras. C'est-à-dire une étude avec un bras *placebo*, mais aussi un bras comparateur actif. Sinon, si vous faites un bras *versus* comparateur actif, cela va être une étude de non-infériorité. Là, on s'engage avec une perte d'efficacité consentie, une perte d'efficacité. On va se retrouver à accepter de comparer les traitements avec une quantité d'effets qui est réduite par rapport à celle qu'on avait obtenue *versus* le *placebo* et le comparateur.

L'idéal, c'est d'avoir un troisième bras comparateur actif, plus le bras *placebo* pour mesurer la quantité d'effets réels du traitement, il faut trois bras. Scientifiquement parlant, c'est le meilleur *design*, trois bras. Mais on ne peut pas regretter le bras *placebo*, je pense qu'il est important dans ce type de dossier, pour mesurer la quantité d'effets réels du produit, plus le bras comparateur actif qui permet de voir l'efficacité relative *versus* le comparateur.

M. BIGARD.- Pour toutes les molécules avant cette molécule, pour la rémission clinique à S8, la quantité d'effets c'est environ 10 %. C'est assez faible.

M. CLANET, Vice-Président.- Mais je vous rappelle qu'il y a quelques années, c'est passé. Maintenant pour démontrer qu'il y avait une efficacité, il fallait faire deux études. Quand on a deux études, quelquefois, on se rend compte que des 20 % redeviennent 10 %.

M. BLONDON, membre de la CT.- Là, il y a deux études, effectivement.

Un chef de projet pour la HAS.- Où l'intérêt d'avoir les trois bras. Cette question a été soulevée au niveau de l'Assemblée nationale, parce qu'après l'affaire Médiator, ils ont posé la question : doit-on accepter le remboursement des médicaments qui ont fait l'objet d'une étude *versus placebo*, alors qu'il existe des comparateurs actifs ? A l'époque, c'était Gilles Bouvenot qui était le président de la commission de la Transparence. La réponse qu'on avait donnée justement c'était celle-là : les études versées *placebo* pouvaient être utiles pour mesurer la quantité d'effets réels du produit. Par contre, lorsque la quantité d'effets des comparateurs est très faible, il faut un troisième bras, mais le *placebo*, pour une commission scientifique c'est important de l'avoir pour mesurer la quantité d'effets réels. Sinon on va admettre au remboursement des médicaments avec une quantité d'effets proches du *placebo*. Parce que pour la non-infériorité, on part avec une perte d'efficacité. En antibiothérapie, c'est un problème majeur parce qu'aujourd'hui, on rembourse parfois dans des indications banales des antibiotiques qui n'ont pas démontré une quantité d'effets importante, une différente par rapport au *placebo*. C'est juste des études de non-infériorité *versus* son comparateur actif.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On n'est pas en train de dire qu'il ne fallait pas faire contre *placebo*.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, il faut faire trois bras avec le *placebo* et le comparateur actif

Mme CHEVRET, membre de la CT. - (*Inaudible 0.03.43 audio 16*) dont l'une ensuite avec un comparateur pertinent. On s'arrête au milieu du gué.

Un chef de projet pour la HAS. - J'interviens par rapport à la question éthique. C'est-à-dire que lorsque le *placebo* est faisable, là, dans ce cas de figure, c'est tout de même une chance d'avoir cette étude *versus placebo* pour mesurer la quantité d'effets du produit.

Après, on peut regretter une étude comparative *versus* comparateur actif pour mesurer la quantité d'effets relative. Mais pour une commission comme la nôtre, c'est important d'avoir les deux. Ce n'est pas à nous de regretter. Les comités d'éthique, à partir du moment où ils acceptent une étude *versus placebo*, c'est que c'est éthiquement faisable. Après une commission HTA, c'est important d'avoir la comparaison *versus* comparateur actif pour avoir l'efficacité relative. Les deux approches sont vraiment complémentaires et très importantes dans nos évaluations.

M. COCHAT, Président. - Je vais passer la parole au chef de projet, mais je voulais insister aussi sur le fait qu'on demande tout le temps des études de qualité de vie. Là, on en a une qui est bien conduite et qui est hiérarchisée. Je crois que c'est un point à soulever tout de même par rapport aux autres produits qu'on a évalués dans le même contexte. C'est important. Le chef de projet voulait intervenir, je crois.

Un chef de projet pour la HAS. - Je voulais dire que le résultat sur la qualité de vie interpelle, c'est clair, et ils vont dans la bonne direction. C'est net.

Par contre, quelques remarques. D'abord, l'éthique, c'est l'affaire de tous.

Ensuite, il n'y a pas seulement le fait qu'ils aient fait une comparaison *placebo*, mais aussi le fait qu'ils aient mélangé les patients naïfs et non naïfs. C'est tout de même une complexité, même si c'est vrai qu'ensuite, l'analyse en sous-groupe est rassurante. Mais on a tout de même un problème pour faire l'évaluation de la taille des faits dans la population pour laquelle le choix du *placebo* est le plus acceptable. Du coup, comme on voit que les résultats sont tout de même un peu moins enthousiasmants en entretien dans la population globale, je me pose la question de ce qu'ils sont dans le sous-groupe en réalité.

Troisièmement, pour réagir à ce que disait Hugues par rapport aux anti-JAK. C'est vrai que sur le profil de tolérance en dehors des zones, on ne voit pas grand-chose dans les études. Par contre, je ne fais que reprendre ce que conclut le PRAC, ce n'est pas mon avis. Ce que dit le PRAC, ce n'est pas un doute, c'est bien un effet classe. En l'occurrence, les données préoccupantes concernent effectivement XELJANZ et OLUMIANT, mais le PRAC a conclu que cela s'appliquait à tous les anti-JAK, à la plupart d'entre eux, dont RINVOQ. La FDA a été également amenée à se prononcer sur ces données. Elle avait restreint l'indication aux patients qui étaient en échec aux anti-TNF. Nous faisons déjà cela sur la base des *designs*, des études, et finalement, le PRAC a été plus loin puisqu'il considère que c'est un traitement de recours chez les patients à risque. C'est pour qu'il n'y ait d'ambiguïté. Au vu des conclusions du PRAC qui ne sont pas encore formellement validées par l'EMEA. L'EMEA les a rendus

publics. C'est bien un effet classe dont il s'agit, et on parle d'effets indésirables graves. On ne parle pas d'effets indésirables pas graves.

M. COCHAT, Président.- OK. Jean-Christophe Lega, une dernière question.

M. LEGA, membre de la CT.- C'est un commentaire. On a discuté éventuellement de faire un essai multi-bras avec un bras *placebo*. A mon avis, on peut aussi se questionner pour savoir si la phase II avait été bien faite. Parce qu'on se retrouve avec une quantité d'effets sur l'efficacité inattendue. Normalement, c'est bien à la phase II d'émettre ce type d'hypothèses. Il y a peut-être eu un petit loupé dans l'évaluation initiale à ce moment-là, au-delà du fait que la population cible aurait pu être restreinte à des patients multi-rechuteurs ou refractaires. Je ne suis pas sûr que le *placebo*, autrement dit, aurait été utile dans le meilleur des mondes.

M. BLONDON, membre de la CT.- Même dans la phase II, ils avaient inclus 200 patients et ils avaient quatre doses plus le *placebo*.

M. LEGA, membre de la CT.- Ils avaient un taux de réponse de 25 ou 30 % comme maintenant ?

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est pour cela qu'ils ont choisi 45 milligrammes. Ils ont éliminé le 7,5 milligrammes et ils ont choisi 45 milligrammes parce que les résultats ici étaient supérieurs. C'étaient des groupes d'environ 40 patients.

M. LEGA, membre de la CT.- Si l'estimation ponctuelle était autour de 25 %, ils auraient imputé immédiatement sur le fait que sur un comparateur actif, ils allaient montrer une supériorité sans passer par un design de non-inferiorité, vous êtes d'accord ?

M. BLONDON, membre de la CT.- Je ne sais pas. Ils ont choisi cette dose qui était utilisée pour cette pathologie et pas pour les autres pathologies.

M. LEGA, membre de la CT.- C'est dommage, on a l'impression que ces industriels ont une aversion au risque. C'est-à-dire qu'ils ne croient pas dans leur molécule et ils préfèrent se comparer au *placebo* plutôt qu'affronter un comparateur actif, même peu efficace.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est possible.

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup, Monsieur Bigard, pour votre présentation et la discussion. Merci. Bonne journée. Au revoir.

(*Marc André Bigard quitte la séance.*)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Questions ou commentaires résiduels ? On a fait un peu le tour. Je vous propose de passer au vote. Je reviens sur cette histoire de qualité de vie. Ils demandaient un ISP ou pas ? Parce que la notion de qualité de vie, on peut la glisser soit dans l'ISP, soit dans l'ASMR. Cela m'ennuie de ne pas en tenir compte parce qu'on pleurniche pour en réclamer. Là, on l'a de manière qualitativement bien faite.

Un chef de projet pour la HAS.- Quelle que soit votre décision, de toute façon, dans l'avis, on va le mettre en avant. C'est clair. Une question peut-être avant que vous votiez, c'est peut-être de statuer sur le positionnement chez les patients qui font l'objet des restrictions d'indication. Ce que l'on avait envisagé au bureau, c'était de le faire apparaître dans la place, dans la stratégie thérapeutique, pas au niveau du SMR. Peut-être faudrait-il le statuer formellement pour rédiger le projet d'avis, si vous êtes d'accord.

M. CLANET, Vice-Président.- Je me pose la question de savoir si on peut donner un ISP à un médicament dont le PRAC nous dit qu'il faut faire très attention quand on l'utilise, qu'il y a un risque et que ce risque est un risque cardiovasculaire, excusez-moi, mais en général, il apparaît avec l'utilisation au long cours. Les risques cardiovasculaires n'apparaissent pas dans les premières, ils apparaissent en général un peu plus tard. Donc vis-à-vis de ISP aussi, cela me gêne un peu.

M. COCHAT, Président.- Surtout qu'il n'est pas demandé. C'est peut-être plus glissant d'aller vers l'ISP, mais tout de même, cela questionne. Parce que le mettre dans l'avis, c'est une chose, mais c'est intéressant à lire, c'est tout. Personnellement, je serai assez partisan pour mettre un IV au lieu du V qu'on vous aurait proposé en gardant l'indication de dernière ligne chez les sujets à risque. Je vous laisse à votre réflexion personnelle. Allons-y Stéphanie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- On vote sur le SMR et l'ASMR, on est bien d'accord.

M. COCHAT, Président.- Oui, l'ISP, ils ne l'ont pas demandé. Il n'y a pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

SMR important : 17

SMR modéré : 4

Abstention : 1

ASMR IV : 8

ASMR V : 13

Abstention : 1

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le SMR, c'est un SMR important à 17 voix. Il y avait 4 voix pour modéré et une abstention. Concernant l'ASMR, c'est une ASMR V à 13 voix. Il y avait 8 voix pour IV et une abstention.

M. COCHAT, Président.- OK, c'est important, V. Très bien. Adoption sur table ou pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Si c'est possible, je préférerais vous présenter le document et le faire relire par les experts aussi.

M. COCHAT, Président.- OK, d'accord, donc pas sur table. Très bien.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

PROPIIS6

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