



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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. Audition extension d'indication : RINVOQ 15 - 30 mg (rectocolite hémorragique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19881) ABBVIE**

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On passe à l'audition de RINVOQ. Bonjour Messieurs, Mesdames, merci de nous avoir rejoint. On va revoir le dossier RINVOQ. Il va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation, puis nous aurons 10 minutes d'échanges.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Le laboratoire ABBVIE a souhaité cette audition suite à un avis que la commission a rendu le 23 novembre à propos de RINVOQ disponible en dosage de 15, 30 et 45 mg en comprimés à libération prolongée. C'est l'upadacitinib, un immunosuppresseur sélectif qui appartient à la classe des anti-JAK.

Pour rappel, la commission a rendu un avis favorable au remboursement de RINVOQ dans le traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez l'adulte, chez les patients en échec au traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF et au védolizumab, sinon l'avis est défavorable, et un SMR important en troisième ligne dans cette population. La commission a considéré qu'il n'y avait pas d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique.

Elle a considéré que l'ASMR, qui fait l'objet de cette audition, était une ASMR V. Je vous rappelle l'argumentaire que la commission a retenu. L'ASMR V a été motivée sur les points suivants :

- la qualité méthodologique des études pivots et des études contrôlées randomisées double aveugle ;
- le choix pertinent des critères de jugement, y compris la qualité de vie ;
- la taille d'effectifs appropriés ;
- le choix du placebo était regrettable, en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique ;
- l'évaluation de l'efficacité avait été faite dans une population hétérogène regroupant des patients naïfs et non-naïfs de traitement biologique.
- la démonstration de supériorité de RINVOQ par rapport au placebo, avec une quantité d'effets pertinents tant à la phase d'induction qu'à la phase d'entretien ;
- l'absence de démonstration d'un effet sur le recours à la colectomie ;
- l'absence de données comparative par rapport aux anti-TNF chez les patients en échec au traitement conventionnel, naïfs d'anti-TNF et versus védolizumab alors que ces comparaisons étaient possibles ;
- le profil de tolérance.

Quant à la place dans la stratégie thérapeutique, la commission a pris en compte les recommandations du PRAC, récentes alors, sur l'utilisation de la place des anti-JAK avec des restrictions d'indications chez certains patients. Elle a repris à son compte ces recommandations. Ensuite, elle a précisé que lorsqu'un

anti-JAK était utilisé, sur la base des données cliniques disponibles, RINVOQ était celui à privilégier en première intention. Enfin, la population cible avait été estimée au maximum à 5 000 patients.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est à vous pour 15 minutes.

**M<sup>me</sup> SIMONET.**- Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs les membres de la commission et des services de la HAS, je vous remercie de nous recevoir dans le cadre de cette audition au sujet de RINVOQ. Je m'appelle Virginie Simonet, directrice associée de l'accès au marché au sein du laboratoire ABBVIE. Je suis accompagnée de Madame Karine Pestel, responsable médicale gastro-entérologie chez ABBVIE, ainsi que d'un expert, le Professeur Peyrin-Biroulet du CHU de Nancy qui assure différentes présidences dans les sociétés savantes et dont voici les liens d'intérêts.

Comme l'a rappelé le chef de projet dans son projet d'avis, la commission a octroyé une ASMR V, une absence d'ASMR. Nous sollicitons, dans cette audition, une ASMR mineure de niveau IV. Dans cette présentation, nous allons décliner les éléments sur lesquels nous nous appuyons pour cette demande, à savoir :

- la qualité méthodologique des essais cliniques d'induction et d'entretien qui a été reconnue par la commission lors du premier passage ;
- la démonstration de supériorité de RINVOQ par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et sur la totalité des critères de jugement secondaire hiérarchisés cliniques, endoscopiques ou histologiques ;
- pour la première fois dans les essais de la rectocolite hémorragique, la démonstration robuste de l'amélioration de la qualité de vie au sein des critères secondaires hiérarchisés ;
- des résultats toujours en faveur de RINVOQ également démontrés dans le sous-groupe des patients Bio-IR, en échec d'une précédente biothérapie ;
- de l'ensemble des comparaisons indirectes disponibles en faveur de RINVOQ ;
- du profil de tolérance de RINVOQ dans la RCH, ainsi que dans les autres indications d'AMM.

Je laisse la parole à Madame Pestel pour la suite de la présentation.

**M<sup>me</sup> PESTEL.**- Le programme de développement de l'upadacitinib dans la rectocolite hémorragique comprend trois études pivotales de phase III randomisées en double aveugle et de supériorité versus le placebo chez les adultes atteints de la rectocolite hémorragique de forme active modérée à sévère. Ce programme est constitué de deux études d'induction dans lesquelles l'efficacité de l'upadacitinib 45 mg une fois par jour pendant huit semaines a été comparée au placebo. Dans ces deux études d'induction :

- une randomisation stratifiée dont le statut d'échec au traitement antérieur par biothérapie ;
- une étude dans laquelle les patients répondeurs à l'upadacitinib en fin de traitement d'induction étaient re-randomisés pour recevoir en double aveugle upadacitinib 15 mg une fois par jour ou 30 mg une fois par jour, ou encore du placebo par voie orale une fois par jour pendant 52 semaines.

Comme vous l'avez souligné en introduction, notre programme de développement est robuste, de bonne qualité méthodologique, avec des effectifs importants et représentatifs en termes de

caractéristiques cliniques des adultes atteints de RCH. Nous avons aussi un critère d'évaluation principal, la rémission clinique définie par le score Mayo, critère pertinent et en ligne avec les objectifs thérapeutiques actuels. Il est important aussi de souligner que c'est un critère exigeant sur deux aspects. Il nécessite une absence totale de sang dans les selles et une quasi-normalisation de la fréquence des selles.

Autre point à noter sur la méthodologie de notre étude, c'est notre séquence hiérarchique de 12 critères secondaires. Tous ces critères sont soit des sous-critères du score Mayo ou, ce qui est nouveau, des critères cliniques pertinents qui reflètent l'activité de la maladie dans le quotidien des patients, comme des critères liés à la fatigue, aux impériosités ou à la qualité de vie qui est évaluée pour la première fois par un score validé des MICI et que l'on retrouve dans notre séquence hiérarchique.

Nos études et développements répondent donc aux objectifs actuels de prise en charge des MICI définis par le consensus international STRIDE 2. Ces recommandations confirment que la rémission clinique et la cicatrisation endoscopique sont désormais des objectifs thérapeutiques impératifs à atteindre chez les patients atteints de rectocolites hémorragiques. Il est aussi important de noter que dans les recommandations, la normalisation de la qualité de vie et l'absence de handicap fonctionnel apparaissent désormais comme des cibles thérapeutiques formelles à atteindre au long terme. L'ensemble de ces objectifs sont repris dans la séquence hiérarchique de nos études et sont statistiquement significatifs et cliniquement pertinents.

Pour revenir au critère principal de notre étude, la rémission clinique évoquée précédemment, vous pouvez noter que ce critère a été évalué à la fois à la semaine 8 à la fin de la période d'induction et à la semaine 52 à la fin de la période de la maintenance. Pour la semaine huit, ce sont des quantités d'effets importantes, qui n'avaient pas encore été mises en exergue dans les autres essais avec des anti-JAK contre placebo. Cet effet mis en avant est notable, avec des différences importantes de plus de 20 % et une taille d'effet importante cliniquement pertinente, à la fois sur la population totale de l'étude, mais aussi sur le sous-groupe de patients précédemment exposés à des biothérapies dans lesquels nous retrouvons des quantités importantes. Nous retrouvons ces résultats qui se maintiennent à un an à la semaine 52 avec une taille d'effets importante.

Je laisse la parole au Professeur Peyrin-Biroulet pour la mise en perspective clinique des résultats observés sur la qualité de vie.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Vous avez 10 minutes, Monsieur.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- Bonjour à tous. Merci beaucoup de me recevoir. Je suis ravi de parler au nom de l'ensemble de la communauté MICI au niveau national. Je suis content de présenter ces données pour la première fois, cela a été fait grâce à cet essai clinique, on va voir que l'on peut tout normaliser et surtout très rapidement. Ce qui est très important dans la RCH, cela n'avait jamais été fait jusqu'ici dans l'histoire de la RCH dans les essais cliniques de phase III.

Cette diapositive est importante. On l'a vu pendant les biologiques. On s'est beaucoup focalisé sur la cicatrisation de l'intestin ou autre, mais le retour à une vie normale est important et améliorer la qualité de vie avec le score de référence IBDQ est important. Pourquoi ? Parce que pour la première fois, il y a eu un critère secondaire et hiérarchisé, notamment à la semaine huit et surtout à la semaine 52. Cela n'avait jamais été fait jusqu'ici et cela montre tous les efforts qui ont été faits. Je reviendrai plus tard pour regarder différents critères.

L'autre chose importante, même si c'était de façon exploratoire, c'est qu'en induction et en maintenance, il y a une quantité d'effets de traitement qui reste majeure avec des deltas majeurs

même chez les patients en échec des anti-TNF et des biologiques, quelque chose qu'on sait et qui existe avec les anti-JAK.

Voici une diapositive sur laquelle il faut passer un peu de temps. C'est le premier traitement qui va normaliser l'ensemble des critères permettant enfin aux patients de retrouver une vie normale. Trois critères :

- Les besoins impérieux dont on entend beaucoup parler et dont vous allez de plus en plus entendre parler, qui bouffent le quotidien de nos patients atteints de MICI et qui n'en peuvent plus. Ils ont ce lien aux toilettes. On a même développé des applications de toilettes pour l'application de patients. Leur vie est liée aux toilettes.
- La fatigue qui, au quotidien, a un impact majeur sur leur vie socioprofessionnelle.
- Les douleurs abdominales.

Quand on prend l'ensemble de ces améliorations, c'est la première fois, cela n'avait jamais été évalué de cette façon avec ENTYVIO, STELARA, XELJANZ ou JYSELECA. C'est la première fois et c'est un effort qui a été fait très important, tous ces critères ont été regardés. Ce qui est intéressant, quand on regarde de façon exploratoire chez les patients qui étaient en échec de biologique, les quantités d'effets sont cohérentes avec celles de l'analyse principale.

Les STRIDE 2, on y revient un petit peu. J'ai eu la chance d'avoir le leadership au niveau mondial sur les premières recommandations, qui était STRIDE 1. Cette nouvelle version vient d'être publiée par l'Organisation mondiale des MICI. On peut tout cocher : la réponse clinique, la rémission clinique, la calprotectine et la cicatrisation endoscopique. Pour la première fois, ces objectifs mondiaux peuvent être atteints avec le RINVOQ. Si je puis dire un petit mot sur la cicatrisation histologique qui fait encore l'objet de débats, là encore, les données sont assez robustes avec cette molécule.

Au niveau du concept de la RCH, je tiens beaucoup à cette diapositive parce que c'est ce qui explique tout. Qu'est-ce qu'on veut faire en pratique dans la RCH chez nos patients ? C'est de contrôler tout ce qui se passe très tôt. On ne peut pas évaluer l'hospitalisation et les colectomies dans ces essais de phase III, ce n'est pas possible. Cela ne sert à rien de vouloir des données à ce niveau-là. C'est impossible de les générer. Les taux de colectomies sont ridicules et très faibles dans ces essais, donc ce n'est pas possible.

Au niveau du contrôle précoce que l'on veut obtenir, c'est contrôler très rapidement et très fortement la maladie. Pour être honnête, avec les thérapies actuelles, on pouvait le faire, mais de façon insuffisante. Pour la première fois, on a une molécule où très tôt, on peut la contrôler très fort avec une rémission profonde et changer l'histoire naturelle de la maladie en pouvant prévenir et réduire la colectomie et l'hospitalisation. On le sait depuis longtemps dans toutes les études qui ont été menées.

Et ce qu'on peut le faire avec le RINVOQ ? Oui. Je mets cette diapositive à laquelle je tiens beaucoup. J1, randomisée, contrôlée, double aveugle. J1, vous débutez le traitement le lundi après-midi, le mardi après-midi, vous avez repris une vie normale : vous n'avez plus de symptômes, un nombre de selles entre zéro et un et plus de sang dans les selles. Je répète, en 24 heures. Cela a été une révolution quand ces données ont été présentées. Ce sont des données qu'on observe d'ailleurs en pratique clinique. On n'était pas surpris, mais le matérialiser dans un essai de telle ampleur, c'était assez remarquable.

Dans la méta-analyse, qu'on avait faite de façon académique et publiée il y a plus d'un an, on avait regardé les études d'induction et de maintenance chez les patients bio-IR et non bio-IR. Une des petites

limites, c'est qu'on n'avait pas pu tout explorer, notamment sous le sous-groupe des patients en échec de biologiques parce qu'on n'avait pas toutes les données à l'époque. Qu'est-ce qui a pu être montré ? Cela a été un choc. Quand vous allez à un congrès MICI, c'est la première diapositive qui est montrée, montrant que la révolution est en marche parce qu'on a enfin battu l'infection.

Avec cette méta-analyse en réseau, on appuie pour la première fois sur un traitement de l'induction, alors qu'on pensait que l'infliximab ne serait jamais, on est allé au-delà de tous les autres traitements de façon significative. Ce qui est intéressant, ce n'est pas moi qui l'a fait, c'est un travail de ABBVIE qui a essayé de creuser ce qui se passait. Ils ont pu montrer que dans des analyses spécifiques chez les patients en échec de biothérapie, on avait encore une supériorité, même si c'était attendu puisque les petites molécules, notamment les anti-JAK, on sait qu'en cas d'exposition aux biologiques, ils gardent une efficacité très robuste. Cela nous a interpellés dans la communauté. Beaucoup de choses ont fait que l'on contrôle très tôt, très fort et très précocement. On espère que cela pourra changer le futur du patient.

**M<sup>me</sup> SIMONET.**- Merci beaucoup, Professeur Peyrin-Biroulet, pour votre exposé. En conclusion, la revendication du laboratoire consiste à solliciter la révision de l'ASMR au vu de ce qui vous a été exposé, notamment les résultats solides sur les critères liés à la qualité de vie, objectif ô combien important dans la rectocolite hémorragique où la qualité de vie est fortement dégradée. ABBVIE sollicite l'octroi d'une ASMR mineure de niveau IV dans la stratégie thérapeutique en troisième ligne de traitement.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci. Vous avez parfaitement respecté le temps en plus, c'est très bien. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

Jean-Christophe Lega.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.**- Merci beaucoup à ABBVIE pour cette présentation. Vous avez compris, à la lecture de notre avis et la retranscription de nos discussions, que ce n'était pas tant la méthodologie brute et la quantité d'effets qui étaient discutées, mais le fait que l'on se compare à un placebo, ce qui a justifié une ASMR V. Puisque nous avons la chance d'avoir le laboratoire, je vous pose directement la question : Pourquoi la réalisation d'un essai contre placebo ? Cela nous met en grande difficulté pour classer cette thérapeutique par rapport aux alternatives. En tant que clinicien, on se demande pourquoi les patients sont exposés à un traitement placebo alors qu'ils pourraient avoir un traitement actif.

**M<sup>me</sup> SIMONET.**- Pour la justification du placebo, c'est vrai qu'un essai versus placebo est recommandé pour voir la quantité intrinsèque du produit. On voit la quantité d'effets propres de l'upadacitinib face au placebo. Ce sont des études acceptées par les autorités réglementaires d'enregistrement, EMA et ANSM. Ce sont des études faites au niveau international qui servent aussi à ces enregistrements. Nous connaissons la problématique quand on place dans une problématique de comparaison versus les traitements existants. C'est aussi pour cela que nous sollicitons seulement le remboursement chez les patients bio-IR en troisième ligne de traitement. Les comparateurs pertinents sont XELJANZ, STEMARA, JYSELECA. Néanmoins, compte tenu d'un développement concomitant, la *head to head* versus ces trois traitements n'était pas possible.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- Si je peux me permettre de rajouter un élément, nous avons souvent cette question. Il faut savoir que c'est obligatoire. On n'a pas le choix puisque c'est la recommandation de l'EMA qui n'autorise pas autre chose que des effets contre placebo. Si on ne fait pas cet essai, la

molécule ne pourrait pas avoir d'AMM. Le deuxième élément très important, l'effet placebo n'est pas du tout maîtrisé dans les études MICI. On a regardé, ces derniers mois, on pensait maîtriser un tout petit peu l'effet placebo. Les différences d'effets placebo selon les phases III débutées il y a quelques années à peu près dans le même timing sont monstrueuses. L'effet placebo n'est pas du tout maîtrisé. Si on n'a pas d'étude placebo, clairement, il est impossible de savoir la quantité d'effets. Malheureusement, on n'a pas le choix, même pour les prochaines années. D'ailleurs, l'EMA insiste fortement là-dessus.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** Dans mon souvenir, je ne pensais pas que vous alliez avancer ce type d'argument réglementaire. C'est une tolérance de la part des agences de régulation européennes, ce n'est pas une injonction de faire, dieu merci, que des essais contre placebo. Sur l'ensemble méthodologique, quand vous avez un traitement actif dans le bras contrôle, l'effet placebo est présent dans les deux bras. Cela est pris en compte sur l'effet. On peut parfaitement, même si ce n'est pas mon élan principal, faire des essais multi-bras incluant un effet placebo si vous considérez que la phase II n'était pas démonstrative par rapport à cela, je crois que votre phase II versus placebo montrait une quantité d'effets très significative. Je trouve cela, en tant que méthodologiste, franchement embêtant parce que l'on a l'impression que vous ne croyez pas au potentiel de la molécule qui est extrêmement important, j'en conviens, en allant vers des designs mieux-disants et en affrontant des traitements actifs des concurrents. On a l'impression de rester sur notre faim.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.-** Pas vraiment parce que je le répète, s'il n'y a pas de bras placebo, comment vous savez la quantité d'effets versus placebo. C'est très compliqué. Il n'est pas possible, sur le plan méthodologique et statistique, de conclure. Deuxièmement, l'Agence européenne dit non, c'est une injonction. L'Agence européenne ne donne pas d'AMM s'il n'y a pas de bras placebo. C'est pareil pour la FDA, mais cela nous concerne moins. La FDA, c'est pire parce que dans ses dernières recommandations, elle veut deux essais au minimum. C'est publié. Deux essais au minimum d'induction versus placebo. L'agence européenne a dit : « On veut bien se contenter d'un seul », mais la FDA dit : « S'il n'y a pas deux essais versus placebo d'induction, il n'y aura pas d'accord ». C'est une obligation.

Sur le *head to head*, c'est autre chose. Tant que vous n'avez pas la quantité d'effets de traitement dans la phase III, il est impossible de savoir le positionnement de la molécule. Quant à l'essai *head to head*, le problème, c'est quel type d'essai ? VARSITY a été débattu quand il y a eu l'adalimumab versus la védolizumab avec certaines conclusions. On ne va pas revenir dessus. Le problème dans un essai *head to head*, c'est comment savoir la quantité. En disant par exemple que vous êtes supérieurs à l'infliximab. Ce n'est pas si facile que cela parce que de toute façon, on se place en général après échec d'anti-TNF. C'est la première remarque. Deuxièmement, notre problème, c'est dans notre séquence de traitement. Il n'y a pas que la première ligne qui pose. Maintenant, on a de multiples lignes de traitement. Pour nous, en pratique, cela veut dire qu'on ne peut pas traiter ces patients. On peut aller à la colectomie, mais c'est une chirurgie.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** Est-ce qu'on pourrait avoir l'avis du SEM ? On peut comprendre, avec utilisation de placebo versus placebo, qui sont deux designs complètement différents. Peut-être que l'injonction européenne est de réaliser des essais en *double-blind* et pas du tout avec un traitement d'un bras contrôle d'un actif. Je suis toujours très étonné que l'agence de régulation vous force à être moins-disant sur l'ensemble méthodologique.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.-** Le problème, encore une fois, c'est que la quantité des traitements versus placebo est très variable. Cela veut dire que sans bras placebo, vous ne saurez jamais la quantité d'effets de traitement de votre molécule. Elle restera dans le brouillard. Comment vous pouvez savoir quelle est son efficacité ? Imaginons, si vous faites un essai de supériorité ou *head to head* versus une

molécule de référence, que vous êtes en dessous de la supériorité. Quelle est la place de votre molécule dans ce cas-là ?

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** Vous serez supérieurs par rapport à un traitement actif qui lui-même a été comparé au placebo. Vous pouvez faire des méta-analyses en comparaison indirecte pour resituer par rapport au traitement placebo. L'idée que l'on veut savoir ce que fait une molécule par rapport à rien alors qu'il y a des traitements actifs n'est pas une question scientifique pertinente. Habituellement, quand il y a un traitement actif, vous voulez savoir la comparaison avec d'autres traitements actifs, sinon on ne s'en sort jamais.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.-** Par rapport aux méthodologies des essais de phase III dans les MICI, c'est valable dans d'autres maladies, mais pas dans les MICI malheureusement, puisque l'effet placebo n'est pas maîtrisable. Si vous faites un essai de supériorité, on va prendre un cas très simple, vous développez un essai de supériorité *head to head* où vous visez une marge de différence de 10 ou 15 %. Si vous êtes à 9 au lieu des 10 % de supériorité, votre molécule, on ne l'utilise pas alors qu'elle est supérieure à d'autres molécules de référence et qu'elle a un effet versus placebo largement supérieur à toutes les autres ? Donc, on n'a pas accès à la molécule. Ce n'est pas facile pour nous, cliniciens et patients.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** C'est surtout l'industriel qui est embêté parce que cela ne correspond pas à un traitement placebo. La probabilité qui montre une supériorité versus rien du tout est largement supérieure. Le clinicien, on a besoin de positionner la molécule par rapport à une autre. Il y a des essais d'enregistrement. Vous faites placebo, vous vous montrez qu'il y a un effet, c'est super, mais nous, en tant que clinicien, on veut avoir un positionnement des molécules pour traiter au mieux plutôt que de tatillonner entre les différentes lignes. C'est vrai dans la PR, dans le mucus et dans toutes les maladies auto-immunes. C'est pour cela qu'on a des mesures d'association en relatif. C'est pour s'affranchir du risque de base des patients d'avoir une réponse sous placebo. Ce dont on discute, c'est le (inaudible son 3, 00'10'05). C'est pour cela que nous avons des risques relatifs. Des taux de réponse placebo significatifs, y compris dans les maladies auto-immunes et variables d'une population à une autre, sont intrinsèques aux essais contrôlés randomisés.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.-** C'est pour la première ligne, mais là, on ne parle pas de première ligne.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** Pour les patients réfractaires à une première ligne versus un traitement de seconde ligne, on trouve des patients multi-réfractaires à tout. Malheureusement, cela existe. On fait ces essais, cela a été fait dans d'autres maladies. Ce n'est pas un drame.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.-** Il faut faire cinq ou six essais *head to head*. Ce n'est pas facile à faire. Cela fait beaucoup de travail.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** Vous êtes bien placé pour le savoir. Ce sont les académiques qui font ces essais. Les industriels font des essais versus placebo, ils ont l'enregistrement, puis on se retrouve à faire des PHRC pour savoir comment hiérarchiser la molécule par rapport à une autre. C'est un peu triste.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Catherine Simonin.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> SIMONIN.-** Merci pour cette étude de qualité de vie qui donne d'excellents résultats. J'aimerais savoir à combien le nombre de selles, parce que ce sont les besoins impérieux qui limitent la vie socioprofessionnelle de ces personnes. À combien de selles étaient-ils à l'inclusion ? Vous parlez d'une réduction à une selle par jour, ce qui est phénoménal pour des personnes atteintes et en crise de rectocolite. J'aimerais savoir à combien de selles étaient-ils à l'inclusion de l'essai.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- C'est une excellente question. Je n'ai plus le chiffre en tête. Les critères sont devenus plus astringents parce qu'avant, on autorisait un peu plus de sang et de selles. Pour vous donner l'évolution, ils sont beaucoup plus astringents parce que c'est de zéro à une selle et pas du tout de sang. C'est un changement par rapport à ce qui se faisait pendant 20 ans. À l'inclusion, je n'ai pas le chiffre exact en tête.

**M<sup>me</sup> SIMONET.**- On n'a pas le score. On sait que 50 % des patients avaient un score Mayo supérieur à 9.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- C'est une bonne question. On demandera qu'ils vous envoient la réponse par e-mail. Je ne veux pas dire une bêtise parce que le chiffre exact, je ne l'ai pas. Si j'avais à dire, on est souvent entre trois et six. Le chiffre exact, je ne peux pas vous le dire. Ils sont en train de regarder, mais ils ne le retrouvent pas. Ils vous l'envoieront par mail.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> SIMONIN.**- Je vous remercie. Déjà jusqu'à neuf, c'est intenable. Je représente ici les patients.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- Au-delà de trois, votre vie est compliquée. C'est la particularité de l'étude. Je vous le dis parce que vous allez en entendre parler et reparler durant toutes les présentations les prochains mois et année, le temps que les données soient générées. Le sujet du moment, c'est notre gros sujet dans les MICI – je vous donne un petit update côté MICI au niveau mondial et ce qui se fait dans la recherche – ce sont les besoins impérieux. Ils sont liés à un handicap fonctionnel monstrueux. Avoir ces données, c'est remarquable. Les besoins impérieux, c'est l'enfer au quotidien. Les patients qui sont en train de conduire qui doivent s'arrêter sur le bord de la route, le camionneur qui ne peut plus faire son boulot, la professeuse qui doit sortir toutes les secondes pendant son cours. Je vous le dis, parce que le *bowel urgency*, vous allez voir sur PubMed une profusion en 2023, 2024. Des études arrivent de tous les côtés. C'est le sujet chaud du moment dans les MICI.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> SIMONIN.**- C'est surtout le sujet qu'il faut maîtriser dans le traitement parce que c'est ce qui permet à la personne de reprendre une vie socioprofessionnelle. Je vous remercie.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Un tout dernier commentaire du chef de projet du SEM.

**Un chef de projet, pour la HAS.** Par rapport à la problématique du positionnement de RINVOQ dans la stratégie thérapeutique, pour apporter une précision sur vos discussions, c'est la question de fond sur cette évaluation et dans cette commission. Pour information, c'est aussi la question qui se pose pour les autres agences d'évaluation. En novembre et décembre dernier, les Anglais, au travers du NICE, et les Allemands, au travers de l'IQWIG, ont été amenés à se prononcer sur la place du médicament. Leur conclusion est assez similaire à celle de la commission, c'est-à-dire que le produit a montré qu'il avait une place dans la stratégie thérapeutique. En revanche, impossible de le positionner par rapport aux traitements alternatifs. Les Anglais, dont je cite leur rapport, indiquent : « *indirect comparison suggest upadacitinib is likely to be as effective as most of them* », aussi efficace que mais pas plus efficace que. Quant aux Allemands, au travers de l'IQWIG, ils regrettent l'absence de comparaison aux comparateurs qu'ils avaient déterminés comme cliniquement pertinents.

Pour rappel, dans les études présentées par le laboratoire, un patient sur deux en moyenne était en échec au traitement conventionnel et naïf de tout autre traitement.

**M. le P<sup>r</sup> PEYRIN-BIROULET.**- Je suis d'accord sur le deuxième point, si je peux me permettre de répondre. C'est en première ligne en Allemagne.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Je suis désolé. Par équité par rapport à tous les autres laboratoires, on laisse le même temps de parole à tout le monde. Merci beaucoup pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

Catherine.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> SIMONIN.-** Dans la place de la stratégie, on l'avait mis après les autres traitements, il me semble, et pas à la place des autres traitements. Si c'est après les autres traitements, c'est que les autres traitements sont inefficaces. Je ne comprends pas bien pourquoi on parle de comparateurs cliniquement pertinents puisqu'on le met quand les autres traitements sont inefficaces. C'est une réflexion et une question en même temps.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** L'indication revendiquée, c'est chez les adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels ou à un agent biologique, donc c'est assez logique de le positionner ainsi.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> SIMONIN.-** Je suis d'accord. La comparaison avec un traitement de première ligne, puisqu'il est en deuxième ligne, on ne le donne que quand l'autre ne fonctionne pas.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Excuse-moi, je n'avais pas compris.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** L'estimation n'a pas été faite dans cette population-là. On peut parfaitement imaginer que les effets très probablement soient différents entre une population non répondeuse versus des patients naïfs de traitement.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Par ailleurs, la rédaction actuelle, la commission considère que RINVOQ est réservée aux patients adultes en échec aux traitements conventionnels et à au moins un anti-TNF et au védolizumab. C'est un traitement de troisième intention. Elle ne le positionne pas par rapport aux autres médicaments disponibles, notamment STELARA. Par contre, elle reprend les populations qui posent problème suite à la réévaluation du PRAC. Pour ces patients-là, cela devient un traitement de recours, c'est ce que dit le PRAC. Enfin, elle indique que quand un anti-JAK est envisagé et en tenant compte de ces restrictions, sur la base des données cliniques disponibles, elle propose de privilégier RINVOQ en première intention parmi la classe des anti-JAK.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Jean-Christophe.

**M. le P<sup>r</sup> LEGA.-** D'après les recommandations de l'EMA, ils proposent bien d'utiliser un bras placebo avec d'autres bras actifs dans des essais (inaudible son 3, 00'18'17). Je suis désolé de les voir distendre les recommandations de l'EMA dans leur argumentaire.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** C'est factuel, pas de problème. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? *A priori* pas. Je vous rappelle que l'on avait mis un SMR important et une ASMR V dans le prise en charge. Il n'y a pas d'ISP demandée. Le Bureau se propose le maintien de l'ASMR V. On peut voter maintien ou pas maintien.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO.-** 22 votants, 21 voix pour le maintien d'avis et une voix contre.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Merci.