



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 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. XELJANZ – Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous fassions entrer l’expert et que nous passions à XELJANZ.

(Jean-Paul Larbre rejoint la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Il n’a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Larbre en situation de conflit d’intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Jean-Paul. Le dossier va d’abord nous être présenté par notre chef de projet puis nous te donnerons la parole et nous échangerons le dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd’hui, vous allez voir le dossier de XELJANZ en extension d’indication. C’est un médicament qui se prend par voie orale. Il y a deux formes différentes. Il y a les comprimés pelliculés et les comprimés à libération prolongée. XELJANZ est le tofacitinib, un inhibiteur des Janus, classes 1 et 3. La demande d’inscription se fait en ville et à l’hôpital. C’est une AMM qui date de 2021 et de 2022 pour la forme à libération prolongée.

L’indication d’AMM revendiquée est le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. C’est la spondylarthrite ankylosante, qu’on appelle aussi l’arthrite axiale radiographique. Vous aviez déjà vu un médicament très récemment dans la spondylarthrite axiale non radiographique. La différence est qu’il y a des dommages structuraux dans la spondylarthrite ankylosante qui sont visibles à la radiographie.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V et pas d’intérêt de santé publique.

Je vais vous présenter rapidement la stratégie thérapeutique selon la Société française de rhumatologie. En première ligne, il y a les AINS à dose maximale tolérée. En deuxième ligne, nous avons plusieurs traitements de fond disponibles. On a les traitements de fond biologiques avec les anti-TFN et les anti-interleukines et un traitement de fond synthétique, un autre anti-JAK, qui est RINVOQ.

Pour votre information, XELJANZ a un développement concomitant avec TALTZ et RINVOQ.

Pour la synthèse des données, dans ce dossier nous avons seulement eu une étude de phase 3 de supériorité qui a été randomisée en double aveugle et qui était contrôlée versus placebo, qui a duré 16 semaines pour la période de double aveugle et qui a ensuite été suivie d’une phase en ouvert jusqu’à la semaine 48.

270 patients ont été randomisés, dont 77 % qui étaient naïfs d’anti-TNF dans ce qu’on appelle la deuxième ligne et 23 % d’entre eux qui étaient en troisième ligne et qui avaient donc pris des anti-TNF antérieurs.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs ASAS 20 à la semaine 16. Le critère ASAS est un critère qui regroupe plusieurs sous-critères et qui est bien défini dans la spondylarthrite. 20, cela veut dire que c'est une amélioration de 20 %. Le résultat sur ce critère est sorti significatif, avec une différence de 27 % entre le bras placebo et le bras tofacitinib. Dans les critères de jugement secondaires, pour ceux qui étaient avec gestion du risque alpha, il y avait l'ASAS 40 qui correspond à une amélioration de 40 % de l'ASAS, des critères d'activité de la maladie, de l'inflammation, de la mobilité spinale ainsi que des critères de qualité de vie dont la fatigue. Tous ces critères avec gestion du risque alpha sont sortis statistiquement significatifs.

Concernant la tolérance, elle était relativement similaire à celle qui est connue de manière générale dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans les rhumatismes psoriasiques, majoritairement marquée par des infections, mais comme nous en avons déjà parlé récemment, vous savez qu'il y a un surrisque qui a été identifié par le PRAC qui concerne notamment les problématiques cardiovasculaires voire cancéreuses.

Pour les points de discussion de ce dossier, nous pouvons fortement regretter:

- l'absence de données comparatives versus comparateur actif alors que c'était faisable, les anti-TNF étant disponibles depuis quasiment vingt ans ;
- le faible nombre de patients inclus dans l'étude au regard de l'incidence de la pathologie, puisqu'avec 270 patients, ce n'est pas beaucoup ;
- l'incertitude du maintien de l'effet après 16 semaines, même si cette durée est relativement acceptée dans les recommandations pour ce type d'études ;
- l'absence de données concernant l'efficacité et la tolérance du tofacitinib chez les patients adultes en échec d'anti-interleukine-7, puisque les patients n'avaient pris que des anti-TNF avant ;
- l'absence de données sur l'efficacité structurale ;
- l'incertitude sur la tolérance à long terme avec cette réévaluation du PRAC.

Pour ce dossier, je remercie le Docteur Larbre d'avoir accepté cette expertise. Il est rhumatologue à Lyon. Je vais lui laisser la parole.

Jean-Paul Larbre.- Merci de ces bonnes notions. Je suis bien en phase avec les considérations très bien présentées par le chef de projet. Je profite d'une diapositive pour vous remettre en phase clinique et en phase pratique. J'ai choisi un cas typique de spondylarthrite ankylosante, un homme de 30 ans. Le diagnostic est posé, il est confronté à des rachialgies inflammatoires, des douleurs sacro-iliaques, comme souvent aussi à une enthésite périphérique au niveau du tendon d'Achille. Il s'agit d'une spondylarthrite radiographique active, puisqu'il existe sur ces radiographies des images d'ossifications, ces fameux syndesmophytes, et qu'il existe des signes sacro-iliites.

La maladie est cliniquement évolutive et on a aussi une connotation biologique d'inflammation avec la CRP élevée. Face à cette maladie active, les cliniciens rhumatologues

français sont assez à l'aise en cas de résistance aux AINS. Dans la stratégie, on peut raisonnablement se tourner vers un anti-TNF. On utilisera plutôt la voie sous-cutanée que la voie IV. Cela colle mieux au mode de vie des patients. L'anti-TNF est encore davantage préféré s'il y a un contexte d'uvéïte associée à la spondylarthrite B27 positive ou s'il y a une maladie inflammatoire intestinale.

Le choix de mes confrères rhumatologues experts, de mes confrères dermatologues, se tournera peut-être plus vers un anti-IL-17 si le patient a un psoriasis cutané. Nous accompagnons avec des mesures non médicamenteuses, avec toujours cette prise en main globale des spondylarthrites ankylosantes pour maintenir de l'activité physique, de la kinésithérapie respiratoire et rachidienne. Les auteurs insistent beaucoup actuellement sur l'arrêt du tabac dans les spondylarthrites inflammatoires.

Comme l'a dit le chef de projet, nous avons plusieurs moyens, dont cet inhibiteur de JAK, l'upadacitinib, RINVOQ, auquel vous avez accordé dans la spondylarthrite ankylosante un SMR faible et une ASMR V. Toutes les sociétés en 2022 sont d'accord - la société française de rhumatologie, le groupe international de travail sur la spondylarthrite, l'ASAS et la société européenne - pour dire qu'en cas de SA active où les AINS comme souvent ne sont que symptomatiques et dépassés, la priorité est d'utiliser soit un anti-TNF soit un anti-IL-17. On a le choix avec ces deux familles de biomédicaments. Finalement, dans ma vie de clinicien, dans la vie de nos collaborateurs, dans la vie de notre équipe ou des autres rhumatologues, les cas répondent souvent à ces traitements anti-TNF et anti-IL-17 et des cas dits « difficiles » où l'on aurait une résistance à ces médicaments existent mais ne sont pas très fréquents.

Je rappelle le contexte. Le contexte actuel est très favorable aux anti-TNF et aux anti-IL-17. On a du recul sur leur tolérance, sur leur efficacité. Des essais actuels, dont vous n'avez peut-être pas connaissance, sortent et démontrent qu'ils sont non seulement anti-inflammatoires pour ces malades et les améliorent dans leur qualité de vie, mais qu'ils freinent la progression des ossifications chez deux tiers des patients, ce qui, surtout pour de vieux rhumatologues comme moi, est un bel exploit par rapport à tout ce que nous avons connu jusqu'à maintenant.

À l'inverse, le contexte est un peu défavorable au tofacitinib avec cette ORAL Surveillance publiée début 2022 dans le New England Journal of Medicine où, chez 4 000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde versus 1 400 ou 1 600 patients sous anti-TNF, apparaît un risque augmenté sous tofacitinib de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de complications cardiovasculaires et même de cancer chez l'homme âgé fumeur.

Le comité de pharmacovigilance de l'EMA s'est saisi du dossier, comme l'a dit le chef de projet, et a écrit récemment que tofacitinib et même toute la famille des inhibiteurs de JAK — même la molécule en cause était surtout le tofacitinib — ne devait pas être utilisée chez les malades de plus de 65 ans, ce qui n'est peut-être pas trop un problème, puisque la spondylarthrite est plus une maladie du sujet jeune lorsqu'elle est active, et chez les malades avec comorbidité cardiovasculaire avec facteur de risque de cancer sauf en l'absence d'alternative thérapeutique.

Le chef de projet a très bien présenté l'étude et on peut effectivement retenir que cette étude de phase 3 démontre l'efficacité anti-inflammatoire à 16 semaines versus placebo du tofacitinib dans la spondylarthrite ankylosante active et se maintient à S48. Ce sont de bons

résultats qui semblent comparables à ceux des autres molécules quand on reprend leur développement de phase 3.

Je l'ai mis dans mon rapport, il y a aussi des résultats positifs de deux méta-analyses, tout en sachant que ces méta-analyses sont conduites par les auteurs qui ont aussi fait l'essai de phase 3 du produit. Il m'apparaît, comme le disait le chef de projet en soulignant les points de discussion, qu'on peut et qu'on doit essayer de faire mieux avec cette molécule. Elle doit se confronter à des essais comparatifs versus anti-TNF, anti-IL-17. On doit étudier son maintien à plus long terme et sa tolérance sur des études qui dépassent 1 an.

J'aurais tendance à proposer un SMR faible et une ASMR V sur les données actuelles en demandant d'autres études, et à dire que ce médicament peut être proposé dans des SA actives, mais en cas d'échec, d'échappement, d'effet indésirable à nos biomédicaments anti-TNF et anti-IL-17. Je m'orienterais vers des formulations qui ressemblent à la formulation proposée pour l'upadacitinib, le RINVOQ, et donc vers un maniement de ces deux produits, suivant les habitudes du clinicien, en quatrième ligne ou plus puisqu'on a plusieurs anti-TNF et plusieurs anti-IL-17 avant de peut-être utiliser ces produits inhibiteurs de JAK.

J'ajoute que cette prescription en cas de réponse inadéquate aux deux biologiques doit être bien réfléchi à la lumière d'ORAL Surveillance et des alertes étudiées actuellement par le PRAC en prenant en compte les terrains à risque, en particulier cardiovasculaires et les antécédents de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire.

Merci de votre attention et de m'avoir confié ce rapport et cette étude qui m'a beaucoup apporté et qui m'a rapproché d'un chef de projet brillant qui m'a bien dirigé. Je suis ouvert à la discussion.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci, Jean-Paul. C'est toujours un plaisir de t'entendre. J'avais une question sur la molécule pour laquelle la safety au long cours pose problème, certes dans certaines populations, mais je crois que c'est difficile à identifier. L'étude de phase 3 montre par ailleurs que c'est un traitement qui est suspensif dans le sens où lorsqu'on arrête le tofacitinib on revient vers une activité de la maladie.

Ma question concerne le SMR. Considères-tu que c'est faible parce que c'était l'usage pour cette classe, voire insuffisant si on suit la doctrine de la HAS ? Les études qui n'ont pas un comparateur cliniquement pertinent devraient avoir un SMR insuffisant, si je ne m'abuse. Merci de ton avis.

Jean-Paul Larbre.- La question est celle du choix entre un SMR faible et un SMR insuffisant ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela, puisque tu recommandais un SMR faible pour les médicaments de cette classe dans cette indication. Est-ce qu'il faut réévaluer cette classe a posteriori sur cette étude de safety, ou est-ce qu'on identifie les patients multiréfractaires, ce qui n'était pas l'objet de cet essai de phase 3, et on limite à une population présumée à faible risque des complications que tu as évoquées ?

Jean-Paul Larbre.- Le tofacitinib donne une certaine satisfaction en réduisant la maladie de 20 % et 40 % dans cette étude de phase 3 sur un an. Ce délai par rapport à l'alerte sur la molécule est insuffisant pour juger de sa tolérance dans la spondylarthrite. Il nous incite donc à une certaine prudence.

En termes d'efficacité, on aimerait plus, c'est-à-dire comparatif versus anti-TNF, anti-IL-17. Nous sommes donc prudents, avec le chef de projet, sur le niveau d'efficacité du produit dans la spondylarthrite ankylosante. Nous aimerions en savoir plus. En termes de tolérance, nous sommes aussi prudents, d'où cette notion de service médical rendu qui est insuffisant ou faible, mais j'ai du mal à trancher entre les deux niveaux.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est difficile pour les experts externes.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux apporter un élément de réponse là-dessus, vous aviez examiné RINVOQ l'année dernière et vous lui aviez mis un SMR faible, mais RINVOQ avait une étude qui était uniquement en deuxième ligne. Il n'y avait pas de patient, dans l'étude, qui était en troisième ligne, à savoir que cela va être l'endroit où il va être utilisé, puisqu'on l'utilise majoritairement après anti-TNF.

C'était donc un peu sur ce sujet-là que vous vous étiez posé la question sur un SMR insuffisant également, mais je pense que si vous restez constants dans vos avis, étant donné que vous lui aviez donné un SMR faible alors qu'il n'y a pas que des patients en deuxième ligne et que là on a des patients en troisième ligne — même s'il n'y en a pas beaucoup, 23 % — cela me semble compliqué, pour rester consistant, de mettre un SMR insuffisant, vu qu'ils ont un développement assez concomitant.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, on est en troisième ligne donc c'est un peu différent. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci de votre présentation. Je suis gastroentérologue et nous utilisons à peu près les mêmes molécules en gastroentérologie, mais dans les études d'enregistrement, dans les études pivotales, le critère utilisé est la rémission complète soit clinique soit endoscopique. Je m'interrogeais quand même sur la quantité d'effet du critère principal. Une amélioration de 20 %, en tant que gastroentérologue, me paraît être quelque chose qui n'est pas considérable. Je voulais avoir votre opinion là-dessus.

Jean-Paul Larbre.- Comme je l'ai écrit dans le rapport, je suis bien sensible à votre réflexion. Chez des patients qui ont 6 à 10 ans d'évolution de leur spondylarthrite ankylosante et qui ne sont pas améliorés par les AINS et qui, pour 70 % d'entre eux, n'ont pas testé les biothérapies, une amélioration de 20 % de leur maladie de façon globale est assez insuffisante.

Dans l'étude de phase 3 qu'on nous propose, le pourcentage de malades qui semblent vraiment bien répondre, comme vous le mettez dans vos études et comme vous le souhaitez pour les maladies inflammatoires et comme vous avez raison de le faire, n'est que de 10 % à 15 %, donc je suis sensible à votre remarque.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, j'ai été temporairement déconnecté au moment de ta question, Hugues. Peux-tu la répéter juste pour moi ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Les critères d'évaluation dans les études avec les mêmes médicaments en gastroentérologie dans la maladie de Crohn ou la rectocolite, c'est la rémission complète clinique ou endoscopique. Je m'étonnais donc du faible niveau d'exigence qui était de 20 % d'amélioration pour les maladies rhumatologiques, mais c'est peut-être habituel avec les autres molécules également.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre là-dessus, normalement, ce qui est préféré à l'ASAS 20, c'est l'ASAS 40, et c'est ce qui a été utilisé pour RINVOQ et TATZ donc c'est une limite assez imposante. Effectivement, 20 % ce n'est effectivement pas très ambitieux.

Jean-Paul Larbre.- Les laboratoires pharmaceutiques veulent promouvoir leurs molécules anti-inflammatoires dans une maladie inflammatoire chronique, le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la polyarthrite, la spondylarthrite. Ils utilisent des critères moins exigeants que nos gastroentérologues et à l'inverse, quand nous nous réunissons dans nos groupes, à chaque fois, nous nous demandons ce que nous pouvons faire pour mettre nos malades en rémission, ou, comme le dit le Professeur Dougados, comment on peut avoir une maladie minimale active. Il y a effectivement un petit biais de réflexion et on doit demander à ces molécules de faire mieux dans la spondylarthrite ankylosante que de réduire l'ASAS 20 ou l'ASAS 40. C'est sûr. Cela souligne la faiblesse des arguments.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Dans l'absolu, c'est vrai. De manière relative, nous sommes un peu coincés par la comparaison avec les autres, mais c'est vrai que la robustesse est un peu discutable. Nous sommes d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Après, il y avait pas mal de critères hiérarchisés différents qui calculaient d'autres choses. Le critère de principal c'est un fait, mais dans les autres critères qui avaient une gestion du risque alpha il y avait cette notion de l'ASA 40 donc il y avait les 40 %, et c'est effectivement sorti.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Très bien. Nous te remercions beaucoup, Jean-Paul.

(Jean-Paul Larbre quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe, je ne sais pas si tu voulais poser ta question avant qu'il parte ou après.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est pour après. C'est une remarque pour nos collègues de l'ANSM. Je ne sais pas s'ils sont là, mais c'est vrai pour toute la sphère rhumatologie où on a des ACR 20, des ASAS 20. Dans l'interaction avec l'EMA, nous pourrions peut-être faire remonter des critères de jugement plus pertinents quand on discute avec les industriels. Je ne sais pas si les collègues de l'ANSM m'entendent.

Souad Faid, pour l'ANSM.- Je n'ai pas compris votre question.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ils utilisent des critères de jugement qui améliorent de 20 % les douleurs des patients, quelles que soient les maladies rhumatologiques, ce qui est cliniquement nul et ne sert pas les patients. Il faudrait qu'ils puissent monter en gamme pour avoir des taux de réponse à 40 % ou 70 %. C'est la remarque de notre confrère, le Docteur

Blondon. Au moment où le design est sollicité auprès de l'EMA, cela peut être discuté. Sinon, nous avons les résultats a posteriori et nous ne pouvons que constater les résultats. Il y a donc un travail de fond à faire avec l'EMA pour que nous puissions avoir des critères cliniquement plus pertinents pour nos patients.

Souad Faid, pour l'ANSM.- Je le note et je reviendrai vers vous. Je ne sais pas si c'est possible, mais je pose la question.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un vrai sujet et je suis totalement d'accord avec vous, Monsieur Lega. Il y a des recommandations de l'EMA sur la construction de ces essais cliniques dans la spondylarthrite de manière générale. Effectivement, ils disent qu'ils acceptent l'ASAS 20, mais que l'ASA 40 est largement privilégié. D'ailleurs, si je peux me permettre, comme vous l'avez beaucoup regretté, ils demandent une comparaison versus comparateur actif. Maintenant, entre leurs recommandations et ce qui est fait par les industriels, il y a un monde.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Était-il éthique de donner un placebo aux malades ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'était en plus des anti-inflammatoires.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est peut-être pour cela que l'essai n'a duré que 16 semaines. Les essais sont relativement courts.

Pierre Cochat, Président.- C'est discutable, même s'ils étaient sous anti-inflammatoire. Je propose que nous passions au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais dire aussi deux choses. Pour RINVOO, vous aviez demandé une réévaluation dans les trois ans, mais c'était un peu différent dans le sens où il n'y avait vraiment pas de données en troisième ligne. Qui plus est, nous sommes en train de demander une réévaluation de toute cette classe de médicaments, qui se fera en début ou milieu de l'année prochaine. Je vous propose donc de ne pas forcément suivre ce sujet puisque nous allons les réévaluer quoi qu'il arrive. Il ne faut donc pas forcément noter que nous allons réévaluer. Comme dans tous ces médicaments, je propose le statut de médicament d'exception pour cette extension d'indication.

Pierre Cochat, Président.- Nous sommes d'accord. Pour la révision globale de la famille, les courriers sont déjà partis, je crois, donc que les laboratoires sont informés de la réévaluation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ne sont pas partis. Ils vont partir dans les jours qui viennent.

Pierre Cochat, Président.- C'est imminent.

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

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, cela montre bien que cette réévaluation de classe est opportune, vu tout ce que nous voyons. Je propose que nous passions au vote.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour un SMR faible et 1 voix pour un SMR modéré. Nous avons 22 voix pour une ASMR V, donc à l'unanimité.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous pouvons l'adopter sur table.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Si tu es d'accord, il n'y a pas de problème.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela me va très bien.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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