



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 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.

Réévaluation des anti-JAK

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme annoncé, on va passer à la révision des anti-JAK. On a plusieurs experts à faire rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ces dossiers, il n'y a pas de départ. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Pina-Vegas, le Docteur Sbidian, le Professeur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

(D^r Laura Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidian et P^r Marc-André Bigard rejoignent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs Dames les experts, Madame Pina-Vegas, Madame Sbidian et Monsieur Bigard. On va avoir une session assez importante sur la révision des anti-JAK, qui a été déclenchée par des signalements du PSUR, pour lequel l'équipe du SEM a travaillé pendant plusieurs semaines, et vous a sollicités pour revoir les différents domaines que sont la gastro, la dermato et la rhumato. Nous avons pensé qu'il était plus enrichissant pour la discussion que les trois experts participent aux trois domaines, parce qu'il y a des interactions qui peuvent être intéressantes, et en interne on a des rapporteurs aussi. On a Sylvie Chevet pour la méthodologie et Hugues Blondon pour la partie gastro-entéro.

Tolérance

M. le Pr COCHAT, Président.- Je laisse la parole à la cheffe de service en premier. On commence par la rhumato ? Je ne sais pas quel ordre vous aviez prévu.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Un autre chef de projet va faire d'abord un petit point sur la tolérance.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons commencer la réévaluation en faisant un petit point sur les données de tolérance, puisque ce sont elles qui ont motivé cette réévaluation. Comme vous avez pu le constater dans les documents préparatoires qu'on vous a envoyés, juste un point de méthode, nous avons rédigé les avis par discipline en adoptant un plan commun. Concernant la tolérance, nous avons, d'une part, une première partie concernant la réévaluation du PRAC avec leurs conclusions. Ensuite, le profil de tolérance de chaque molécule dans chaque indication, avec notamment un rappel du PGR qui est fait.

Concernant les données de tolérance, comme vient de l'indiquer le Président, le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice-risque du tofacitinib d'abord, ensuite de plusieurs inhibiteurs de Janus kinase, à savoir abrocitinib, CIBINQO, le filgotinib, JYSELECA l'upadacitinib, RINVOQ et le baricitinib OLUMIANT. Je ne les ai pas classés dans l'ordre alphabétique, c'est une erreur. Suite aux résultats de deux études qui évaluent la sécurité du tofacitinib et du baricitinib, de XELJANZ et d'OLUMIANT, notamment concernant le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette réévaluation a abouti à une décision de la Commission européenne le 10 mars 2023.

Ce que je vous propose, c'est de rapidement présenter les éléments concernant l'étude ORAL SURVEILLANCE qui est l'étude phare qui a conduit à la révélation du PRAC, même si d'autres éléments ont bien sûr été pris en compte. L'étude ORAL SURVEILLANCE est une étude de tolérance de phase III-IV, qui inclut 4 300 patients, qui a comparé le tofacitinib à deux doses 5 milligrammes ou 10 milligrammes deux fois par jour aux anti-TNF.

C'est une étude qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans et plus, et qui avait un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Je ne les détaille pas là, il y en avait un certain nombre. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude, et un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les co-critères principaux d'évaluation ont été les tumeurs malignes avérées et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs avérés. L'étude avait été *designée* de sorte qu'il y ait au moins 1 500 patients qui soient suivis pendant trois ans. En raison d'un signal d'événement thromboembolique veineux dose dépendante, le traitement par tofacitinib 10 milligrammes deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu la dose de 5 milligrammes deux fois par jour.

Enfin, un dernier mot pour présenter l'étude. Pour la majorité, c'est-à-dire 90 % des patients sous tofacitinib, ils étaient fumeurs ou anciens fumeurs, avec une durée de tabagisme qui était supérieure à dix ans, une médiane respectivement de 35 et 39 années de tabagisme.

Concernant les principaux résultats, je ne vais pas détailler les données quantitativement. Cela va être peut-être inutile, par contre ce que l'on peut noter, d'une part, c'est qu'il y a effectivement plus d'événements cardiovasculaires et d'événements thromboemboliques veineux, avec notamment des infarctus, des embolies pulmonaires. L'incidence de ces événements est dose dépendante. La majorité sont graves, certains entraînent le décès.

L'analyse a cherché à essayer d'identifier des facteurs prédictifs pour le développement d'un infarctus du myocarde, qu'il soit mortel ou pas. À l'aide d'un modèle de Cox multivarié, ont été identifiés les facteurs suivants : un âge supérieur à 65 ans, un tabagisme ancien ou actif, des antécédents de diabète, des antécédents de coronaropathie.

L'autre élément qui est ressorti, c'est un surrisque également de tumeurs malignes, notamment de cancer du poumon, de lymphome et de cancers cutanés non mélanomateux.

Enfin, il y a une surmortalité sous tofacitinib, là encore, qui semble être dose dépendante et qui est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes. À nouveau, une augmentation dose dépendante des infections graves, une augmentation aussi des infections graves observées chez les plus de 65 ans pour la dose la plus élevée. Autre donnée issue de cette étude, une augmentation des cas de zona a également été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF et des variations de plusieurs paramètres biologiques d'intérêt. Je passe sur ce point.

Il faut noter également qu'il n'y avait aucune étude contrôlée, randomisée, qui a été réalisée pour les autres anti-JAK pour évaluer spécifiquement ces risques. On n'a pas d'autre étude

versus anti-TNF et on n'a pas non plus d'étude de tolérance de bonne qualité méthodologique comparant les anti-JAK. Par contre, on disposait aussi des résultats préliminaires d'une étude observationnelle rapportée pour OLUMIANT, et qui allait dans le même sens, avec les mêmes signaux.

Sur la base de données mécanistiques disponibles, du profil de sécurité connu des anti-JAK, le PRAC a considéré que ces événements observés avec le tofacitinib dans l'étude ORAL SURVEILLANCE étaient des événements généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK. Ce point est également soutenu par un groupe d'experts *ad hoc* qui a travaillé avec le PRAC. Un effet de classe a donc été évoqué.

Ils ont discuté notamment d'appliquer les mesures de précaution qui vont suivre dans l'ensemble des indications, notamment y compris dans la dermatite atopique et dans l'indication alopecie modéré à sévère. Je vous lis la motivation qui explique pourquoi ils ont étendu leurs recommandations également à ces indications : *En notant tout d'abord que la prévalence des facteurs de risque dans ces indications était différente et moindre que dans les indications précédentes, néanmoins, comme l'a souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient a des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de l'examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés dans des indications qui nécessitent un traitement chronique. Exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves, peut-être cliniquement pertinente.*

À l'issue de l'ensemble de ces éléments, le PRAC a proposé, et l'Agence européenne a validé, des modifications des AMM des médicaments concernés. Première remarque, il n'y a pas eu de modification du libellé des indications d'AMM à proprement parler. Cependant, le PRAC a précisé, cela apparaît dans plusieurs rubriques du résumé des caractéristiques du produit, notamment dans la mise en garde spéciale, qu'ils ne doivent pas être utilisés en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants : les plus de 65 ans, les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, tels que les fumeurs, anciens fumeurs de longue durée, enfin, chez les patients qui ont des facteurs de risque de tumeur maligne, qu'elles soient actuelles ou pour les patients qui ont des antécédents de tumeurs malignes.

Dernier point, à noter qu'il y a eu une position divergente de certains États membres qui a fait l'objet d'une communication, comme c'est la pratique. Parmi ces pays figure la France. C'est aussi pour cela que l'on va vous présenter un peu plus cette position. Sur la base d'un certain nombre d'arguments que l'on pourra détailler tout à l'heure, si vous le souhaitez, ils ont considéré que pour assurer un bilan bénéfice-risque positif pour les produits concernés, outre la mise en garde pour les patients de plus de 65 ans, ou les patients ayant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires et de malignité, les indications devraient être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants aux anti-TNF ou pour lesquelles les anti-TNF sont inappropriés à au moins un traitement systémique antérieur, ou pour lesquels les traitements systémiques alternatifs sont inappropriés, et aux options de traitement alternatif, ou pour qui les options de traitement alternatif sont inappropriées.

Voilà pour la présentation concernant l'étude ORAL SURVEILLANCE.

Pour terminer, si je devais résumer ce que je viens de vous dire brièvement. Finalement, on a un surrisque d'évènements cardiovasculaires, d'infection grave, de tumeurs documentées dans une étude contrôlée, randomisée, contre anti-TNF, le tofacitinib en pratique, dans une indication de polyarthrite rhumatoïde et chez des patients de plus de 50 ans avec facteur de risque.

Deuxièmement, un effet classe a été reconnu à la classe des anti-JAK qui sont indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

Troisièmement, nous n'avons pas de données de tolérance comparant les médicaments, et pas d'étude de tolérance de même niveau de preuve pour les autres anti-JAK concernés, en dehors du tofacitinib.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

[...]

1. Réévaluation des anti-JAK - Dermatite atopique

- a. OLUMIANT 2 — 4 mg (baricitinib) (CT-20329) — LILLY FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- b. CIBINQO 50 — 100 — 200 mg (abrocitinib) (CT-20319) — PFIZER PFE France — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- c. RINVOQ 15 — 30 mg (upadacitinib hémihydraté) (CT-20325) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

(D^r Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidian et P^r Marc-André Bigard rejoignent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- On continue, on passe à la dermato.

Un cher projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. On va passer maintenant à la dermatologie. Vous allez examiner les trois anti-JAK suivants : CIBINQO, OLUMIANT et RINVOQ, indiqués dans la dermatite atopique. Pour cette réévaluation, nous avons fait appel aux professeurs Émilie Sbidian, qui est clinicienne au CHU Henri-Mondor à Créteil, et au professeur Sylvie Chevret. J'en profite pour les remercier toutes les deux, une nouvelle fois pour leur contribution. Nous aurons également une contribution de l'Association française de l'eczéma.

Je vais d'abord laisser la parole au professeur Sbidian pour vous expliquer la dermatite atopique et la stratégie thérapeutique.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Merci beaucoup. Très rapidement, la dermatite atopique, c'est 20 % des enfants dans les pays industrialisés, 10 % d'adultes et 4 % de formes chez les adultes qui ont une forme sévère nécessitant traitement systémique.

Une meilleure compréhension de l'eczéma a permis le développement de nouvelles thérapeutiques ces dernières années, et notamment des inhibiteurs des interleukines 4 et 13 et la famille des JAK inhibiteurs.

Il y a peu de données sur les molécules les plus anciennement utilisées, qui sont la ciclosporine, un immunosuppresseur et le méthotrexate principalement. Un essai a été publié récemment, un essai français portant sur 97 patients. Il montre une efficacité à court terme meilleure avec la ciclosporine et à moyen terme, quand on a des doses de méthotrexate qui sont plus importantes, une augmentation de l'efficacité. Là, c'était sur un score clinique qui est le SCORAD de 50, une amélioration de 50 % par rapport à l'état de base. Il montrait environ 40 % des patients qui obtenaient au moins 50 % d'amélioration de leur score clinique.

Pour les autres thérapeutiques, il n'y a que des données indirectes qui sont résumées par des méta-analyses en réseau, avec très peu d'essais dans chaque bras. Les conclusions sont donc à prendre avec précaution et peut-être sur le tableau de droite, des éléments intéressants pour la discussion. Il s'agit des JAK inhibiteurs et d'un biomédicament, un anti-IL13, qui est comparé au dupilumab, qui est le premier biomédicament qui a eu l'AMM dans la dermatite atopique. On peut voir des différences d'efficacité entre ces lignes thérapeutiques, notamment pour deux JAK inhibiteurs que sont l'upadacitinib et l'abrocitinib.

La stratégie thérapeutique actuelle est la suivante : débuter par un traitement par un non biomédicament ou thérapie ciblée, soit la ciclosporine qui est un immunosuppresseur et qui est le seul à avoir l'AMM, soit le méthotrexate, qui est également largement utilisé hors AMM dans la prise en charge de la dermatite atopique, l'azathioprine et le mycophénolate mofetil. Ce sont plutôt des prises en charge anecdotiques.

En deuxième intention, il y a la possibilité d'un traitement par dupilumab ou par un des JAK inhibiteurs.

Voilà où on en est actuellement. Probablement, on l'a vu, des différences d'efficacité selon ces lignes et on rediscutera suite au PRAC de la nouvelle place de ces médicaments les uns par rapport aux autres dans la suite de la présentation.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Je vais reprendre maintenant avec les comparateurs cliniquement pertinents. Au niveau de la stratégie thérapeutique chez l'adulte, après échec de la ciclosporine, vous avez les trois anti-JAK qui font l'objet de la réévaluation d'aujourd'hui : CIBINQO, OLUMIANT, RINVOQ, avec des évaluations différentes. Pour rappel, CIBINQO et RINVOQ ont obtenu un SMR important et une ASMR de niveau IV *versus* DUPIXENT, tandis que OLUMIANT, lui, a un SMR faible et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique. Je vais venir vous rappeler après les données initiales qui ont abouti à ces évaluations.

Il y a également deux anti-interleukines : DUPIXENT, le dupilumab qui est une anti-IL4, anti-IL13 qui avait obtenu un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie

thérapeutique. Comme l'a dit le professeur Sbidian, c'était le premier médicament biologique dans la dermatite atopique, et ADTRALZA, le tralokinumab, avec un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique.

Chez l'adolescent, il y a uniquement RINVOQ au niveau des anti-JAK qui avait obtenu un SMR important et une ASMR de niveau V, et les deux anti-interleukines avec respectivement DUPIXENT, un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique, et ADTRALZA, un SMR important et récemment une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique, comme DUPIXENT.

Pour vous rappeler à titre de rappel, les données initiales lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments. Pour l'abrocitinib, CIBINQO, la supériorité avait été démontrée *versus* dupilumab chez l'adulte sur la réponse EASI75, EASI90 et sur le prurit. Pour le baricitinib, la supériorité avait été démontrée *versus* placebo sur la réponse IGA 0 ou IGA 1. Pour l'upadacitinib, la supériorité avait été démontrée *versus* dupilumab chez l'adulte sur la réponse EASI75, EASI90 et sur le prurit également. L'upadacitinib avait également été supérieur au placebo sur la qualité de vie, avec une amélioration cliniquement pertinente du score DLQI, avec une quantité d'effets importante. Chez l'adolescent, l'upadacitinib avait démontré sa supériorité *versus* placebo.

En conclusion de ces données, l'efficacité est démontrée *versus* placebo et *versus* dupilumab chez l'adulte, uniquement pour RINVOQ et CIBINQO, et une efficacité a été démontrée *versus* placebo sur la qualité de vie uniquement pour RINVOQ à la dose de 30 milligrammes. Pour le baricitinib, c'est une supériorité démontrée *versus* placebo.

Nous n'avons également pas de données *versus* la ciclosporine, qui est utilisée en première intention. Nous n'avons également pas de données chez les patients en échec de la ciclosporine, à l'exception d'OLUMIANT pour l'une de ces études.

La commission avait estimé que le profil de tolérance était principalement marqué par des infections, et avait également souligné la nécessité d'avoir des données à plus long terme.

Au total, ces médicaments ont une AMM avec un libellé similaire dans le traitement de la dermatite atopique, modérée à sévère, de l'adulte, nécessitant un traitement systémique, à l'exception de RINVOQ qui a également l'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus.

Pour rappel, lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments, la CT avait donné un avis favorable, mais dans un périmètre restreint par rapport à celle de l'AMM, en ciblant uniquement les formes de DA, modérée à sévère, qui nécessitent un traitement systémique, et du coup en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Pour l'adolescent, le périmètre de remboursement est identique à celui de l'AMM.

Au niveau des évaluations, je vous les ai déjà rappelées précédemment.

Maintenant, pour vous parler des nouvelles données disponibles, pour chaque spécialité, vous l'avez sur la diapositive à l'écran. En résumé, il s'agit essentiellement de données de suivi à

long terme, d'efficacité et de tolérance, issues des phases de suivi des études de phase III précédemment examinées par la commission. Globalement, elles montrent un maintien des réponses cliniques, voire une légère baisse. Il y a également des méta-analyses qui ont été déposées, mais de faible qualité méthodologique. Je laisserai Sylvie vous en parler plus tard.

Maintenant, je vais repasser la parole au Professeur Sbidian pour vous exposer ces points de discussion.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- C'étaient les questions qui avaient été soulevées. On ne va pas revenir sur l'absence de nouvelles données. Concernant la population atteinte de dermatite atopique qui est traitée, en effet, il s'agit d'une population plus jeune par rapport aux populations atteintes de rhumatismes inflammatoires avec lesquelles on avait débuté, ce qui a concerné l'essai ORAL SURVEILLANCE.

La place des JAK inhibiteurs suite au PRAC dans la stratégie thérapeutique, à mon avis, ne doit pas changer par rapport à ce qui avait été proposé, à savoir après échec de la ciclosporine qui est seul médicament avec AMM. En pratique clinique, on débute souvent par un biomédicament, donc l'inhibiteur d'interleukine. Mais pour des patients qui refusent ou qui ne souhaitent pas des injections, qui n'ont pas de facteurs de risque cardiovasculaires et qui sont âgés de moins de 65 ans, il n'y a pas de raison, à mon avis à l'heure actuelle, de leur contre-indiquer cette possibilité de ligne par JAK inhibiteur.

Pour le maintien de la ciclosporine en première ligne, c'est plutôt une question médico-éco. La ciclosporine, c'est un immunosuppresseur qui est à l'origine de nombreux effets infectieux chez les patients qui en reçoivent. C'est un peu comme pour d'autres pathologies, d'autres dermatoses inflammatoires, notamment le psoriasis, où on a laissé un certain nombre de thérapies non ciblées. Je ne suis pas sûre que je sois d'une grande aide pour répondre à cette question, qui est principalement médico-éco pour moi, puisque les thérapies ciblées sont plus efficaces que ces anciens médicaments.

Je pense que tout a été abordé sur les points de discussion.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Sylvie peut-être.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On dispose pour cette dernière indication, de trois méta-analyses qui ont été publiées cette fois-ci par des auteurs différents, qui proviennent de pays différents, d'ailleurs, des Chinois, des Américains et des Danois, a priori, ce sont des analyses indépendantes. Ils ont comparé l'efficacité et la tolérance des anti-JAK aux autres traitements de la dermatite atopique uniquement de l'adulte, avec des objectifs un peu différents. L'une, c'était la comparaison de trois anti-JAK, une autre, c'était uniquement centré sur les agents biologiques et la dernière sur les comparaisons aux anticorps monoclonaux.

Les populations cibles étaient un peu différentes, modérées à sévères, ou pas. Ils ont tous utilisé des essais randomisés de phase II ou de phase III.

Globalement, la principale limite, même si globalement je trouve qu'elles sont de meilleure qualité que celles que l'on a vues dans les autres indications, notamment parce qu'il y a un

peu plus de préoccupations sur les hypothèses sous-jacentes à ces méta-analysées, la plupart ont la même limite commune en termes d'hétérogénéité des études incluses. Elle est d'ailleurs évaluée dans deux sur trois et qui rapporte des mesures qui sont très importantes.

Cela reflète effectivement que les populations incluses, et le schéma des études, notamment en termes de critères d'exclusion, de recrutement, durée de suivi, doses des traitements, des critères d'évaluation des traitements eux-mêmes, et des caractéristiques des patients en termes d'âge et de score, notamment initial, de dermatite atopique, qui sont les seuls détaillés entre études. Cela montre qu'il y a tout de même des variations importantes. Je ne sais pas si l'expert voudra en dire quelque chose. Par exemple, le EASI qui varie de 19 à 34 en moyenne entre les différentes études utilisées dans la méta-analyse de Nusbaum.

Il peut y avoir un biais de publication qui n'est jamais évalué. Globalement, même si la qualité est meilleure que celle de ce matin, cela aboutit tout de même à des conclusions que je trouve surinterprétées, qui confirment le plus souvent uniquement l'effet des molécules testées *versus* le placebo. Il n'y a pratiquement jamais de bénéfice d'une molécule par rapport à l'autre, ou uniquement sur des mesures de SUCRA, qui ignorent complètement à la fois l'incertitude sur ces classements et, comme je le disais aussi, les différentes estimations des faits qu'on peut avoir entre ces traitements.

Je termine ici, j'ai essayé de faire le plus vite possible.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Il n'avait aussi une contribution d'une association. Je ne sais pas qui la fait.

M^{me} BARKA, membre de la CT. Bonjour à tous. C'est moi qui vais la présenter. C'est l'Association française de l'eczéma qui est une association non agréée qui recense plus d'une centaine d'adhérents, avec une communauté sur les réseaux sociaux assez importante puisqu'ils sont plus de 5 000 et très actifs. Ils répondent à tous les questionnaires que transmet l'association concernant la qualité de vie et l'impact de la maladie sur le quotidien.

C'est une maladie visible, affichante, parfois douloureuse, avec un impact physique et psychologique, une influence sur les relations sociales, scolaires et professionnelles. Le sommeil des malades est également fortement impacté. Ils relatent tout cela à travers des témoignages qui ont été exprimés par des adolescents et des adultes.

Concernant les traitements disponibles, ils indiquent qu'ils sont peu nombreux. Beaucoup de patients ne suivent pas les traitements, soit parce que la prise des médicaments est trop contraignante, soit parce qu'ils ne soulagent pas suffisamment ou qu'ils sont trop coûteux.

Concernant les médicaments évalués, le fait que ce soit des traitements par voie orale est un avantage puisque leur mode d'administration est simple. Ils pourraient être également une réponse pour les patients ayant un besoin d'un traitement flexible qui serait pris en fonction de la survenue des crises épisodiques.

Concernant le médicament CIBINQO, ils indiquent que les essais cliniques n'ont pas eu lieu en France. Ils ont pu contacter les patients espagnols qui ont participé à ces essais. Ils ont reporté

qu'une bonne expérience avec le médicament a été exprimée et peu de problèmes de toxicité, hormis les douleurs abdominales qu'ils ont résolues avec des antiacides. Ils citent toujours pour CIBINQO les résultats publiés des études de Jeanne Moreau qui montrent l'effet très rapide du médicament sur le prurit, et qui serait diminué dès 24 à 48 heures après instauration du traitement, et jusqu'à une douzaine de semaines de traitement au moins.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur la dermatite atopique ? J'ai une petite question pour l'experte. Vous avez cité des médicaments comme le mycophenolate, etc. qui ont réellement leur place. Pouvez-vous développer un peu cet aspect sur l'emploi actuel de ces produits ?

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Ce sont des choses qui sont rapportées de revue de la littérature en revue de la littérature. En pratique, ce n'est pas utilisé en France. Les deux traitements systémiques utilisés en France sont la ciclosporine et le méthotrexate, et la photothérapie également. Nous n'utilisons pas la ZADU des patients avec une dermatite atopique.

M. le Pr COCHAT, Président. - D'accord. C'est pour ne pas les exposer dans notre avis. OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Oui, Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Je vais demander à Madame Sbidian. Je voudrais savoir comment vous positionnez maintenant, au vu de l'étude du PRAC, les médicaments dont on discute par rapport à l'anti-IL4/13. En particulier chez l'enfant, il n'y a pas nécessité à mettre en balance, si nous avons donné une ASMR IV, c'est qu'il y avait une efficacité clinique additionnelle, mais de mettre en balance cette efficacité additionnelle *versus* un risque non nul, surtout sur pathologies qui induisent un traitement long cours.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Encore une fois, les données d'ORAL SURVEILLANCE, c'est une population sélectionnée. Les critères d'inclusion, c'était plus de 50 ans et au moins un facteur de risque cardiovasculaire. On peut le voir sur la description des patients, ce sont des patients avec une obésité importante, tabagiques, etc., et des facteurs de risques personnels, dont l'infarctus. Ce n'est pas la population qui est traitée pour la dermatite atopique. À mon avis, ces recommandations supplémentaires ne modifient pas la prise en charge actuelle, sauf à traiter une personne de plus de 65 ans qui présente un facteur de risque cardiovasculaire en plus. Mais ce n'est pas la population que l'on traite de façon majoritaire.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - La raison pour laquelle je pose la question, malgré le fait qu'effectivement, de prime abord, les populations sont différentes, c'est qu'on voit maintenant, avec l'augmentation de l'obésité, une incidence de carcinogenèse qui augmente un peu. On peut se demander si ces médicaments ne peuvent pas commencer à jouer un rôle délétère bien avant l'individualisation de ces facteurs de risque actuels. C'est dans cette optique que je me posais la question.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - C'est vrai aussi pour d'autres biomédicaments. Tout à l'heure, dans les indications Crohn, ou de RCH, on parlait des anti-interleukines 12/23 et 23. Ce sont des interleukines comme la classe des anti-IL17, dont le surrisque cardiovasculaire est largement débattu avec un support physiopathologique pour l'illustrer. Ce sont des choses qui sont également questionnées, pas plus, pas moins qu'avec les JAK inhibiteurs. Pour l'instant, on

n'en sait strictement rien, que ce soit pour les molécules qui sont déjà commercialisées et pour lesquelles on ne voit pas l'indication ou pour les JAK inhibiteurs.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Il me semble que l'anti-IL4/13 n'a pas soulevé de point d'interrogation de ce genre.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Puis, sinon il y a une limitation de son utilisation sur des conjonctivites allergiques qui sont données, et qui limite son utilisation à long terme, et sur une absence de réponse chez certaines personnes. Ce passage obligatoire par un anti-IL4/13 ou un anti-IL13, avec une alternative qui est plus efficace, on a des essais face-face, on parlait de méta-analyse, mais il y a tout de même quelques essais face-à-face qui ont montré une meilleure efficacité des JAK, dans une population qui n'est pas concernée par les précautions émises par le PRAC, il me semble difficilement justifiable.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Michel Clanet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de la clarté de vos réponses et de votre présentation. Une question courte : dans la dermatite atopique, quand vous prescrivez un anti-JAK, la durée du traitement est-elle limitée dans le temps par rapport aux autres maladies, ou pas ?

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Vous voulez dire : au moment de la réponse, arrête-t-on le traitement ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Exact.

M^{me} le Dr SBIDIAN.- On diminue, on trouve la dose minimale efficace et pour l'instant, on en est là. Là aussi, la décroissance, la désescalade thérapeutique est questionnée pour les biomédicaments, et également pour les JAK. Malheureusement, on a peu de données. Ce qu'on essaye de faire, c'est de trouver la dose minimale efficace. Ce qu'on fait également pour le méthotrexate, avant de l'arrêter. Évidemment après, quelques mois ou quelques années, avec une dose minimale efficace, on arrête le médicament pour voir ce qui se passe, mais on a les mêmes interrogations avec les autres classes thérapeutiques. On essaye évidemment, en cas de réponse de décroître et d'arrêter. C'est spécifique à la dermato. Je sais que mes collègues en gastro et en rhumato le font moins, mais nous, on essaye le plus possible de diminuer et d'arrêter les molécules, avec des risques de rechute.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non. Du coup, on va vous demander de nous laisser, mais cette fois-ci de manière un peu différente. Peut-on demander à Madame Sbidian de rester avec nous parce qu'on a deux autres dossiers de dermatologie derrière qui ne sont pas dans le cadre de cette réévaluation des anti-JAK ? Pardon, il reste le Crohn. Seulement Madame Pina-Vegas peut nous laisser, même Monsieur Bigard si vous pouvez rester avec nous, ce serait bien. Pour résumer, on demande à Madame Sbidian et à Monsieur Bigard de rester dans la salle d'attente parce qu'on vous fera revenir pour les deux autres dossiers. Par contre, comme ce sont des dossiers d'évaluation de droit commun, on ne vous prendra pas en même temps. C'est un peu différent de la réévaluation. On va commencer par OLUMIANT avec Madame Sbidian, ensuite RINVOQ avec le Crohn avec Monsieur Bigard. Si vous pouvez nous attendre tous les deux dans la salle d'attente, ce serait parfait. On va voter la fin des anti-JAK.

(D^r Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidian et P^r Marc-André Bigard quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- OK ? Y a-t-il des questions ou des commentaires complémentaires sur la dermatite atopique ? Je laisse le chef de projet commenter la diapositive de vote.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, pour vous rappeler les revendications des laboratoires pour CIBINQO et OLUMIANT, elles sont inchangées. Pour CIBINQO, un SMR important et une ASMR IV *versus* DUPIXENT. Pour OLUMIANT, un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Pour RINVOO, c'est également inchangé chez l'adulte, SMR important et ASMR IV *versus* DUPIXENT. Par contre, chez l'adolescent, ils revendiquent un changement. Actuellement, ils ont SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique, incluant DUPIXENT. Là, ils demandent un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique comme DUPIXENT, suite au changement de libellé notifié en audition à ADTRALZA récemment. Ils revendiquent un développement concomitant de la même façon.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que ça discute. Je ne reviens pas sur les deux positions inchangées pour CIBINQO et OLUMIANT. Mais pour RINVOO adolescent, c'est vrai qu'il y a les deux options : soit on maintient la comparaison avec DUPIXENT, et donc c'est un IV, soit on l'aligne sur ADTRALZA, c'est un III, dans ce cas. Le Bureau n'était pas tellement favorable à cette dernière option, mais ce sera à vous de juger. Ils veulent un III comme avait eu ADTRALZA.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est uniquement pour l'adolescent. Ils avaient eu une ASMR V, dans la stratégie qui incluait du DUPIXENT pour l'adolescent, ils revendiquent donc l'ASMR III dans la stratégie thérapeutique comme du DUPIXENT.

M. le Pr COCHAT, Président.- Personnellement, je n'ai pas vraiment d'opposition. Les deux options sont proposées, à vrai dire, il n'y a pas beaucoup d'arguments pour choisir l'une ou l'autre, j'avoue. Soit on le maintient avec son IV par rapport à DUPIXENT, soit on l'aligne sur ADTRALZA.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qu'on peut rappeler, c'est qu'à l'époque, la commission était inquiète par rapport à la tolérance. C'est aussi pour cela qu'elle avait opté pour une ASMR V et ne pas mettre en avant une ASMR III.

M. le Pr COCHAT, Président.- ASMR IV, tu veux dire ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, là c'est pour les adolescents.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, on parle des adolescents. Le IV, c'est chez l'adulte. Il n'y avait pas de comparaison à DUPIXENT chez l'adolescent

M. le Pr COCHAT, Président.- J'avais mal compris, il n'y avait même pas de comparaison, donc j'ai dit une bêtise, c'était un V par rapport à DUPIXENT. C'est ça ? Peux-tu me confirmer que c'était un V par rapport DUPIXENT ?

Un chef de projet pour la HAS.- Actuellement RINVOQ chez l'adolescent, à un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, incluant DUPIXENT. Maintenant, ils revendiquent SMR important et ASMR III dans la stratégie thérapeutique, comme DUPIXENT.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et comme ADTRALZA.

Un chef de projet pour la HAS.- Et comme ADTRALZA, du coup.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question. Tout ça, n'est-ce pas des histoires de chronologie par rapport aux comparateurs et de temps de développement ? Parce que si les premiers médicaments se comparaient aux médicaments très anciens, cela faisait une ASMR III. Mais les autres qui arrivent, on ne peut pas leur donner une ASMR III s'ils ont été développés plus tard, et qui se sont comparés aux antépénultièmes. Ce n'est pas introduire qu'une survalorisation parce qu'une ASMR III ou ASMR III versus des traitements il y a dix ans. Mais cela me semble un peu tiré par les cheveux courts.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il s'agissait de développements concomitants entre DUPIXENT, ADTRALZA et RINVOQ pour l'adolescent uniquement. C'est pour cela qu'ils revendiquent cette ASMR III, comme DUPIXENT, qui était le premier dans la stratégie thérapeutique. Pour RINVOQ, la commission avait voté plutôt pour une ASMR V, malgré ce développement concomitant, dans un contexte d'incertitude sur la tolérance, puisqu'on avait déjà à l'époque les premières évaluations du RAA.

M. le Pr COCHAT, Président.- La question porte finalement sur la tolérance entre ADTRALZA et RINVOQ.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Mais notre experte nous a expliqué que le problème de la tolérance est différent dans la dermatite atopique, puisqu'il s'agit d'une population beaucoup plus jeune.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les options sont de maintenir, contrairement à ce que j'ai dit tout à l'heure, un V dans la stratégie incluant DUPIXENT, c'est-à-dire l'avis antérieur, soit de l'aligner et de lui mettre un III comme du DUPIXENT et ADTRALZA. Mais je vous le redis, le Bureau n'était pas tellement favorable à cet alignement sur ADTRALZA du fait de la pharmacovigilance, et peut-être malgré le fait que ce soit des sujets plus jeunes. C'est un peu par principe de précaution. C'est vrai que l'argumentaire méthodologique du principe de précaution est limité, j'en conviens.

Ce que je vous propose, c'est de voter CIBINQO, OLUMIANT, pour lesquels on proposait de ne pas changer ce qui avait été évalué, avec un miroir qui serait commun aux trois médicaments. Et pour RINVOQ adulte on vous propose : inchangé, et adolescent, de vous prononcer sur maintien ou pas maintien, le maintien étant V dans la strate comportant DUPIXENT.

Est-ce clair ou pas ? On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le miroir insuffisant, 22 voix, et pour les quatre maintiens, 22 voix.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Excusez-moi, juste une petite question par rapport au libellé chez l'adolescent, ASMR V dans la stratégie qui comprend DUPIXENT, rajoute-t-on aussi et ADTRALZA, puisque ADTRALZA est arrivé après RINVOQ ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je pense qu'il faut actualiser.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est en accord avec la discussion qu'on vient d'avoir.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

Jeanne Moreau.....7

ZADU

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