



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.

Seul l'avis d'

Réévaluation des anti-JAK

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme annoncé, on va passer à la réévaluation 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 dépôt. 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 réévaluation 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 dermatologique 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 Chevret 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'évènements 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'évènement 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 31 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'évènements cardiovasculaires et d'évènements 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, qui 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 tofakinib 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 alopécie modérée 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 moins élevée 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 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 atérosclérotiques 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 tofakinib 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 tofakinib.

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

1. Réévaluation des anti-JAK - Polyarthrite rhumatoïde

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est la rhumato qui commence.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je vais commencer par la rhumatologie. On a cinq indications en rhumatologie. Je voudrais remercier particulièrement le Docteur Pina-Vegas, qui est notre experte externe aujourd'hui, ainsi que Sylvie Chevret pour sa réactivité dans ses réponses à nos questions méthodologiques. Nous avons également une contribution de l'association ANDAR pour l'indication dans la polyarthrite rhumatoïde. Également, je souhaite aussi remercier un autre chef de projet au SEM qui a participé aussi à cette réévaluation.

Ce qu'on vous propose, c'est qu'avec le Docteur Pina-Vegas, on fasse un peu d'une main ce dossier. Comme il y a cinq indications, ça risque d'être lourd, si à chaque fois on fait...

- a. OLUMIANT 2 — 4 mg (baricitinib) (CT-20328) — LILLY FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**
- b. XELJANZ (tofacitinib (citrate de)) (CT-20321) — PFIZER PFE FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**
- c. RINVOQ 15 mg (upadacitinib hémihydraté) (CT-20324) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**
- d. JYSELECA 100 — 200 mg (filgotinib (maléate de)) (CT-20311) — GALAPAGOS — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

Une cheffe de projet pour la HAS. - Du coup, on va commencer par l'indication qui a fait tout débuter, la première indication des anti-JAK, c'est la polyarthrite rhumatoïde.

Pour vous présenter rapidement le contexte, dans la polyarthrite rhumatoïde, l'indication des anti-JAK, c'est le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, active modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond. À noter que XELJANZ est indiqué en association au méthotrexate, et ne peut être utilisé en monothérapie qu'en cas d'intolérance au méthotrexate, ou lorsque le méthotrexate est inadapté, tandis que les trois autres anti-JAK peuvent être utilisés en monothérapie, ou en association avec le méthotrexate.

Dans cette indication, il y a quatre anti-JAK différents. Je vous les ai mis dans l'ordre d'arrivée. Le premier, c'est OLUMIANT, que vous aviez examiné en 2017. Ensuite, il y a XELJANZ également en 2017, ensuite RINVOQ en 2020 et JYSELECA en 2023.

Les conclusions de la commission de transparence pour ces quatre anti-JAK étaient les mêmes, à savoir un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, ainsi qu'une recommandation d'utilisation après échec d'au moins une biothérapie. Vous aviez également souhaité les réévaluer dans un délai de trois ans.

Pour ces dossiers, les quatre laboratoires revendentiquent un maintien des conclusions antérieures, avec une petite spécificité pour RINVOQ, vous allez voir, c'est le cas dans toutes les indications de rhumatologie. Ils demandent qu'en dans la stratégie thérapeutique, il soit précisé qu'en cas d'utilisation de l'anti-JAK, RINVOQ est celui à privilégier en première intention. Je vais peut-être laisser la main au Docteur Pina-Vegas pour vous parler un peu plus de la polyarthrite rhumatoïde et de la stratégie thérapeutique.

M^{me} le Dr PINA-VEGAS. - Bonjour à tous. La polyarthrite rhumatoïde rapidement, c'est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Cela touche 0,3 à 0,8 % de la population adulte. C'est une pathologie qui débute généralement autour de 50 ans, mais cela peut survenir bien plus jeune puisqu'il y a des formes juvéniles sur lesquelles on va revenir un peu plus tard sur les AJI, et des formes AD bien plus tardives, après 65 ans.

C'est plus fréquent, trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme avant 60 ans, mais ce déséquilibre de *sex-ratio* a tendance à diminuer, à s'atténuer au-delà de cet âge. C'est une pathologie qui se manifeste par des poussées articulaires, le plus souvent des douleurs et des gonflements des mains et des pieds, avec une poussée qui peut être variable, mais qui souvent est de plusieurs jours. Elles peuvent être responsables, et c'est là toute la gravité de destruction articulaire, ce qui va avoir à terme un retentissement fonctionnel important avec une altération de la qualité de vie de ces patients.

Concernant la stratégie thérapeutique, différentes recommandations ont été éditées pour essayer d'aider le clinicien dans le choix de la thérapeutique. Je vous ai mis ici les recommandations de la Société française de rhumatologie. En première ligne, le traitement recommandé est un traitement de fond conventionnel qui est le méthotrexate, avec au début une corticothérapie à petite dose temps, le temps que l'on ait l'efficacité de ce traitement conventionnel du méthotrexate.

En cas de contre-indication au méthotrexate, on a d'autres traitements conventionnels qui peuvent être initiés, c'est le leflunomide ou la sulfatalazine.

En cas d'échec de cette première ligne de ce traitement de fond ou en cas d'intolérance à ce traitement de fond, il y a deux possibilités. Soit on se retrouve dans le cas de formes dites sévères de plus en plus, le choix que l'on fait, c'est que l'on passe aux thérapies ciblées. Là, la Société française de rhumatologie, mais c'est à peu près pareil pour les recommandations européennes de l'EULAR, ils recommandent de mettre une thérapie ciblée, soit un biologique anti-TNF, anti-IL6 ou anti-CD20, ou anti-CTLA-4, l'abatacept, ou un anti-JAK, sans forcément établir de hiérarchie dans la stratégie thérapeutique, et sans dire clairement quelles molécules initier.

En pratique courante, ce qui est souvent initié reste les anti-TNF du fait du plus long recul d'utilisation, puisque c'était la première molécule à être arrivée sur le marché dans cette indication de la polyarthrite rhumatoïde. En cas d'échec de cette thérapie ciblée, on se retrouve avec une rotation des thérapies ciblées. On change soit de molécules au sein d'une même classe thérapeutique, soit on change complètement de classe thérapeutique.

Voilà pour les recommandations de la société française.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je vais reprendre pour les données cliniques. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il y a un développement assez prononcé en termes de données cliniques. Pour que cette réévaluation soit « digeste », je ne vais pas vous toutes vous les rappeler. Je vais vous faire un résumé ultra résumé.

Dans la partie gauche du tableau, vous aurez les données que vous aviez déjà évaluées lors de la première évaluation, et dans la partie droite, les nouvelles données qui sont fournies dans le cadre de cette réévaluation.

Pour OLUMIANT, le développement clinique est basé sur quatre études initialement, qui ont démontré leur supériorité *versus* placebo sur des critères cliniquement pertinents que sont la réponse clinique, l'activité de la maladie et la capacité fonctionnelle du patient.

C'est pareil pour XELJANZ, RINVOQ et JYSELECA, en deuxième ligne de traitement.

Ensuite, ils se sont également comparés *versus* adalimumab, qui est un anti-TNF, avec une non-infériorité qui a été démontrée pour XELJANZ, RINVOQ et JYSELECA, et une supériorité qui a été démontrée pour OLUMIANT.

A noter également que dans les niveaux de preuve qu'ils ont fournis, ils ont tous montré une efficacité qu'on appelle structurale, sur la progression radiographique, qui est un critère cliniquement pertinent dans cette pathologie, à l'exception de XELJANZ qui ne l'a pas fournie.

En troisième ligne et plus de traitement, c'est-à-dire après échec de bDMARD, la plupart du temps d'anti-TNF, une supériorité *versus* placebo a été démontrée sur des critères cliniquement pertinents pour tous ces traitements.

En termes de nouvelles données, OLUMIANT a uniquement fourni des données d'extension à long terme qui suggèrent un maintien de son efficacité sur une durée de suivi de plus de cinq ans. XELJANZ a fourni une étude ORAL-SHIFT, mais qui avait un objectif particulier. Chez des répondeurs au tofacitinib en association avec méthotrexate dans une première phase de

rodage, en deuxième et troisième ligne de traitement, ils ont démontré une non-infériorité sur l'activité de la maladie du tofacitinib en monothérapie *versus* le tofacitinib en association au méthotrexate.

L'étude la plus intéressante de cette réévaluation par la polyarthrite rhumatoïde, c'est sans aucun doute l'étude SELECT-CHOICE, qui est une étude de phase III, dont l'objectif était de démontrer la supériorité en association aux csDMARD de l'upadacitinib *versus* l'abatacept, qui est un comparateur cliniquement pertinent chez 613 patients en réponse inadéquate à au moins un traitement biologique, donc en troisième ligne et plus. Là, il y a une non-infériorité et une supériorité qui ont été démontrées *versus* l'abatacept sur la variation du DAS28, par rapport à l'inclusion. Il y a également une supériorité *versus* l'abatacept sur le pourcentage de patients atteignant une rémission clinique.

C'est la première étude *versus* un comparateur actif qui a eu lieu en troisième ligne et plus de traitement, sachant que c'est, comme vous l'a précisé le Docteur Pina-Vegas, l'endroit où on utilise majoritairement les anti-JAK, puisqu'on les utilise rarement en deuxième ligne, car les recommandations de la CT et la pratique font qu'on utilise les anti-TNF en deuxième ligne.

Il y avait également, pour RINVOQ des données d'extension interne qui ont suggéré également un maintien d'efficacité sur des périodes majoritairement à cinq ans.

Pour JYSELECA, qui est le dernier que vous aviez évalué, il n'y a pas de nouvelles données dans ces indications.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour ces dossiers de l'humato, on va discuter discipline par discipline. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a juste Madame Pina-Vegas qui devait refaire un point.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, et il y a aussi l'association que j'ai oubliée. Madame Pina-Vegas.

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- C'est juste pour dire qu'effectivement, l'efficacité démontrée contre placebo, dans la polyarthrite rhumatoïde, et ce sera le cas pour les autres indications rhumatisantes. Les données de ORAL SURVEILLANCE ont déjà été présentées, mais il faut garder aussi en tête que l'étude ORAL SURVEILLANCE, c'était des données qui étaient basées sur une non-infériorité, des données de tolérance, avec une analyse statistique, sur la non-infériorité, avec des risques qui n'étaient pas forcément significatifs pour toutes les analyses. Et ce surrisque n'a pas été systématiquement retrouvé non plus dans les études observationnelles en vraie vie. Ce sont donc encore des données qui restent à discuter et encore d'autres études qui doivent venir nourrir le débat.

Par rapport à deux choses, les caractéristiques de la population de ORAL SURVEILLANCE, ce sont des caractéristiques qui me semblaient proches de la population polyarthrite traitée en vraie vie. On n'en a pas parlé initialement, mais la polyarthrite rhumatoïde est associée à de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire en tant que tel, et la polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque cardiovasculaire en tant que tel. Les populations peuvent être des

sujets âgés, il y a une polyarthrite qui débute autour de 50 ans et une population qui va vieillir, avec la polyarthrite rhumatoïde.

J'avais aussi une remarque par rapport à la place des anti-JAK. Plusieurs molécules existent dans la polyarthrite rhumatoïde, mais il y a des besoins thérapeutiques qui ne sont pas complètement couverts. Puisqu'on se rend compte que dans ces pathologies chroniques, ce sera le cas pour les autres pathologies aussi, on se retrouve avec des molécules qui ne peuvent pas être utilisées sur du très long terme. Par exemple, un des *outcomes* qui peut être intéressant, c'est la persistance thérapeutique, le délai entre l'initiation et l'arrêt d'une molécule. On se rend compte que globalement, à un an, il n'y a qu'environ 70 % des patients qui ont maintenu cette première ligne thérapeutique. C'est soit parce que la molécule n'a pas marché du tout, soit parce qu'il y a une inefficacité secondaire, soit parce qu'elle n'a pas été tolérée. Nous avons donc besoin de différentes molécules thérapeutiques et différentes classes thérapeutiques.

Je voulais dire également que les JAKi étaient intéressants puisqu'ils sont efficaces, mais aussi en monothérapie, ce qui est très intéressant parce que malheureusement, on ne peut pas toujours maintenir le méthotrexate, même si c'est ce qui est recommandé. En pratique clinique, un certain nombre de nos patients ne supportent plus le méthotrexate ou ne tolèrent pas d'un point de vue biologique, avec par exemple des cytolyses hépatiques. Les anti-JAK restent intéressants parce qu'il s'agit d'une voie orale. Toutes les alternatives, ce sont des injectables. Certains patients sont un peu réfractaires aux voies injectables. Cela reste une alternative qui peut être intéressante. Cela marche très vite, ce qui peut être intéressant pour les patients qui sont en grande poussée. Il y a peu d'immunogénicité, donc tout de même une place thérapeutique qui reste intéressante.

Les tolérances dont on a parlé pas mal avec un surrisque potentiel du tofacitinib, mais qui peut être très probablement étendu à l'ensemble de la classe thérapeutique. Il y a une place qui reste à discuter, notamment chez les patients qui sont les plus à risque, et donc les plus concernés dans la polyarthrite rhumatoïde, donc les patients qui sont identifiés par le PRAC.

Une dernière chose sur la comparaison des anti-JAK entre eux. Il a été présenté la comparaison de upadacitinib contre abatacept. Je trouvais que ces données n'étaient pas suffisantes pour préférer l'upadacitinib aux autres molécules, mais cela reste à discuter. D'autant que le comparateur avec l'abatacept peut être là aussi discuté. L'abatacept, qui est l'anti-CTLA-4, n'est pas forcément la molécule utilisée en seconde ligne. Elle est souvent utilisée dans une population particulière de patients, souvent à plus grand risque infectieux. C'était discutable sur cette étude de comparateurs avec l'abatacept.

Enfin, on a un effet dose qui avait été retrouvé dans ORAL SURVEILLANCE et dans les autres études aussi, et donc probablement une minimisation de la dose à utiliser parce qu'en pratique en rhumatologie, on utilise souvent la dose minimale de l'AMM.

Voilà les points que je voulais aborder.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Peut-être que l'on peut faire part de la communication de l'association Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - L'ANDAR est une association agréée au niveau national, 80 500 adhérents, suivie sur les réseaux sociaux. Sur l'impact, je rappelle juste l'importance d'avoir le contrôle de la maladie, dont les conséquences sont importantes aussi bien pour les patients que pour les aidants.

Ils écrivent que l'arsenal thérapeutique est important, mais que la pathologie est tellement complexe que l'on reste encore, pour certains patients, sans traitement efficace. Ils citent l'existence de patients difficiles à traiter, qui ont été identifiés au niveau européen et même dans une étude française, et qui peuvent notamment justifier l'utilisation du rituximab et des inhibiteurs de JAK.

Après, ils décrivent les trois classes thérapeutiques. Je vais directement aux anti-JAK parce qu'ils écrivent que « cette classe est de préférence utilisée en troisième intention, au plus, à savoir après l'échec d'une biothérapie, soit en association au méthotrexate, soit en monothérapie. » Quand la maladie est mal contrôlée, les patients ont changé de traitement, on l'a vu, tous les trois ans, en moyenne. Dans 60 % des cas, le changement est dû à un manque d'efficacité et dans 31 % des cas à un problème de tolérance.

Important, plus de 60 % des patients interrogés préfèrent la voie d'administration orale qui est plébiscitée.

L'autre inconvénient de la biothérapie, c'est la difficulté de prise et de conservation.

Ils concluent à peu près en disant que la classe de JAK a démontré une efficacité. Ils ont une communication, après la période de réévaluation de la classe demandée par l'Agence européenne en 2022. Ils écrivent que la mise en place des mesures de précaution, notamment sur les personnes à risque, permet aux personnes concernées de rester confiantes dans leur traitement, avec les anti-JAK. Cette classe garde toute son importance. La forme orale garde aussi un atout pour l'adhésion aux médicaments et une observance plus accessible.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK, c'est intéressant. Il ne faut quasiment pas référence aux effets secondaires, finalement.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT. - Si, mais si les précautions sont respectées, et ils le mettent bien en troisième ou en deuxième ligne, après échec aux agents biologiques.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK. Jean-Christophe Lega. Pardon, je suis désolé, c'est parce que je suis obsédé par le temps. Sylvie à toi, tu aurais dû même être avant Jean Pierre.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - On m'a demandé de revoir la méta-analyse en réseau qui a été effectuée et publiée à partir d'un article dans le journal *Clinical Pharmacy and Therapeutics* en 2020. C'est une méta-analyse en réseau dans la PR qui visait à comparer l'efficacité des anti-JAK aux anti-TNF chez des malades en réponse insuffisante aux anti-TNF.

C'est une étude de la littérature réalisée en juillet 2020, qui a utilisé comme critère de jugement d'efficacité, la proportion de réponses à 12 semaines sur le critère d'ACR20 %, et pour la tolérance, la proportion malade avec événements indésirables.

Ils ont utilisé les données de neuf essais, qui totalisent 3 577 malades suivis sur 12 semaines. Mais après, ils n'ont réalisé que trois méta-analyses en regroupant d'une part l'ensemble des anti-JAK d'un côté et l'ensemble des agents biologiques de l'autre. Ils ont fait une première comparaison des anti-JAK au placebo, une deuxième comparaison des agents biologiques au placebo, et la troisième comparaison des anti-JAK aux agents biologiques.

À chaque fois, ils ont exprimé les résultats sous forme d'*odds ratio*, ou la méthode du SUCRA qui vise à ordonner les estimations d'efficacité ou de tolérance de ces groupes de molécules. Ils n'ont jamais regardé l'effet propre de chaque molécule.

Globalement, la recherche de la littérature est très peu détaillée. Il n'y a pas d'évaluation, notamment des biais de publication de la qualité des études. Comme l'on dit, « *Gerbershing, gerbert famous.* » Aucune évaluation des hypothèses sous-jacentes n'est rapportée, ce qui fait que notamment, il semble y avoir tout de même une grande hétérogénéité entre les études, une absence de possibilité de s'assurer que tout malade pouvait être inclus dans tous les essais comparés.

Je pense donc que la limite des résultats est suffisamment importante pour ne pas que je poursuive plus loin cette réflexion.

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est clair. OK. Merci. Cette fois-ci, on passe aux questions, avec Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci beaucoup. Merci à nos experts. Je suis interniste. J'avais une question, je vais essayer d'être très court. Le premier, c'est sur l'étude randomisée. Les anti-TNF sont réputés diminuer le risque cardiovasculaire, par rapport à rien du tout, à augmenter le risque de cancer. Ne sous-estime-t-on pas le risque des biologiques pour le cardiovasculaire, ne sous-estime-t-on pas le risque de cancer parce que ce comparateur a un effet ? Je vous laisse répondre et je passe à d'autres questions.

M. le Pr COCHAT, Président. - On vous laisse répondre à cette première question.

M^{me} Dr PINA-VEGAS. - C'est une très bonne question. Les biologiques semblent diminuer le risque cardiovasculaire. Il y a encore des débats sur certaines pathologies, mais sur la polyarthrite rhumatoïde, cela semble globalement établi. C'est vrai que comparer les anti-JAK, sachant qu'on ne sait pas exactement comment ils se placent par rapport aux anti-TNF, cela reste une des limites.

Par rapport au risque de cancer, c'est encore assez débattu, dans le sens où on sépare les cancers solides des hémopathies. Il y a un surrisque propre de la polyarthrite rhumatoïde d'hémopathie, probablement un surrisque de lymphome, surtout. Sur le risque de cancer en tant que tel, on a l'impression dans les études qu'il y a le plus de risques de cancer solides aussi, du fait de l'inflammation chronique. Le risque des anti-TNF sur les cancers solides, hors les cancers dermatologiques non-mélanomes, on n'a pas encore assez de preuve, à mon sens. C'est difficile de se comparer par rapport aux anti-JAK sur ce critère.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, réponse très claire. J'avais une autre question sur le critère d'évaluation. Sylvie a bien soulevé l'ACR20, pour tous les collègues, et pour faire très simple, c'est l'amélioration de 20 % sur des critères de clinico-biologiques. Je pense que vous serez d'accord avec moi pour dire qu'une amélioration ACR20 n'est pas compatible avec une vie normale. On est plutôt sur ACR50, 50 % d'amélioration, ACR70, 70 % d'évaluation. On voit qu'on a une difficulté dans l'évaluation à balance bénéfice-risque, puisque le critère d'efficacité n'est pas le bon. On a des critères en flux de tolérance qui sont toujours les mêmes quel que soit le critère d'efficacité. N'est-ce pas le moment de switcher vers ACR50 à 70 pour qu'on ait enfin une vraie balance bénéfique-risque ?

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- Oui, c'est sûr, en rhumatologie, on a du mal à faire passer des ACR, au-delà de l'ACR20. Cela n'a pas été le cas en dermatologie, où il y a eu une grosse révolution, notamment dans le psoriasis. On a monté les PASI, même passé 90, PASI 100. En rhumatologie, on reste bloqué à des ACR20, qui sont tout à fait insuffisants en pratique clinique, insuffisants pour nos patients. Il serait intéressant de passer à des critères d'efficacité plus drastiques dans la polyarthrite rhumatoïde et dans la spondylarthrite.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je me permets une dernière question sur la place (*inaudible, F3, 0.41. 21*), vous le dites par votre diapositive, cela a parcouru votre discours. Quelles sont les lignes nécessaires avant d'introduire l'anti-JAK ? On a beaucoup de médicaments efficaces (*inaudible*), abatacept, les anti-IL6, rituximab pondéré par la Covid, qui continue à circuler. Mais ne faudrait-il pas, finalement, puisqu'il n'y a pas vraiment de préminence pondérée par l'effet qui a été démontré sur l'abatacept, ou traitement par un autre, ne peut-on pas sur les populations à risque les laisser en *inaudible 0.41.17* ? Pourquoi proposer un échec de biothérapie alors qu'on attend d'autres et qui sont coût-efficaces ?

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- OK. Merci beaucoup. Je trouve que c'était vraiment la question. C'est pour cela que je l'ai mise dans la diapositive. Le laisse-t-on en échec à au moins une thérapie ciblée ou en l'absence d'alternatives ? En pratique clinique, ce qu'on fait déjà, c'est probablement dépendant un peu des centres, en tout cas sur le centre dans lequel je travaille à Mondor, c'est qu'on le laisse plutôt en dernière ligne chez les patients qui n'ont pas d'autres choix thérapeutiques, qui n'ont pas répondu ou qui ont une intolérance ou une contre-indication à une autre ligne thérapeutique, notamment un anti-CTLA-4, ou un anti-IL6.

Après, en pratique clinique, on se retrouve aussi avec des patients qui ont des comorbidités diverses, des pathologies associées et diverses. En pratique, on peut se retrouver avec une contre-indication à, par exemple, un anti-TNF parce qu'il y a une pathologie, une sclérose en plaques associée, ou une sclérose en plaques très proche. On pourrait peut-être rapprocher chez des patients, mais en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Cela me paraîtrait quelque chose de tout à fait discutable et qui colle avec ce qu'on fait en pratique clinique.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, c'est très clair.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. J'ai une brève question, mais comme elle concerne tous les autres anti-JAK que je me permets de la poser au début. Le chef de projet a mis en avant, mais je ne sais pas quelle est la quantité, les problèmes liés aux zonas. Chez ces patients,

n'envisagerait-on pas une vaccination de manière systématique ? Cela a-t-il été discuté, fait ? Y a-t-il des données là-dessus ?

M^{me} Dr PINA-VEGAS. - Oui, il y a le vaccin. Surtout ce qui va changer les pratiques, et ce sera rediscuté au niveau aussi des recommandations, c'est le vaccin atténué contre le zona qui devrait être sur le marché prochainement en France. Il est déjà mis sur le marché aux États-Unis, et probablement qu'il faudra vacciner nos patients chez qui on veut initier un anti-JAK contre zona à terme, avec ce nouveau vaccin.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK. De manière un peu plus technique, n'est-ce pas quelque chose que l'on pourrait mettre dans vos avis aussi ? Systématiquement pour tous les anti-JAK le suggérer ? OK. Madame Sbidian.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Très rapidement, parce que cela vaut pour les discussions qui suivent. C'est plutôt des remarques par rapport à ORAL SURVEILLANCE qui mobilise beaucoup, et qui a fait beaucoup parler de lui. Cela nécessiterait tout de même que l'on revienne aux résultats avec, sur la population incluse, des plus de 50 ans avec au moins un facteur de risque, un risque cardiovasculaire qui était avec un HR à 1,1 non significatif. C'était toutes populations confondues.

Finalement, les surrisques dont on parle étaient pour des populations de plus de 65 ans qui avaient eu une dose à 10 milligrammes deux fois par jour, dose qui n'est pas utilisée, ni en dermatologie ni en rhumatologie, en France et qui ne l'a jamais. C'est important de préciser ces points.

Par ailleurs, le Docteur Pina-Vegas mentionnait des études observationnelles sur des bases médico-administratives ont été réalisées aux Etats-Unis, STAR RA, qui n'a pas retrouvé de surrisque. Nous avons réalisé également sur les données du SNDS en lien avec le JC Piffard, sur une population de plus de 8 000 patients qui ont été exposés à des JAK inhibiteurs, et on n'a pas retrouvé ce surrisque non plus. Évidemment, on est dans des niveaux de preuves qui sont moindres qu'un essai clinique, mais ce sont des choses à prendre en considération dans nos discussions je pense.

Un dernier point par rapport à la place de l'upadacitinib comme premier choix entre les JAK, le Docteur Pina-Vegas a fait aussi ce commentaire sur l'abatacept, qui n'est pas l'alternative de premier choix devant un échec d'un premier biomédicament, d'un premier anti-TNF. Là aussi, les données semblent peu suffisantes pour privilégier tel ou tel JAK sur cet essai clinique dans l'indication de la PA. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Oui, puisque vous évoquez l'étude de non-infériorité qui ne s'interprète pas sur l'intervalle de confiance, il n'est pas question de savoir si c'est un super intervalle de 00. Vous maintenez ce que vous dites sur le fait que sur les TMAS, il y a une prudence sur le fait qu'il reste statistiquement, parce qu'on ne met pas la pression médicale, il n'y a pas de gestion du type 1, malgré le fait qu'il faut prendre le détail prudent sur le masque, alors que l'étude conclut à la non-infériorité.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - L'étude ne conclut pas à la non-infériorité.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Ne conclut pas à la non-infériorité s'entend. Si c'était une borne de supériorité de 1.8 qui ne devait pas atteindre, or ils l'ont systématiquement dépassé. J'imagine que s'ils ont fait ça, c'est qu'ils devaient avoir des données préalables qui suggéraient un surrisque, au nom d'un raisonnement Climay-Malésien, probabilistique.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Qui sont liés à des doses à ce groupe de patients qui prenaient 10 milligrammes deux fois par jour, doses qui ne sont pas prescrites.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - OK.

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est un point important que vous avez soulevé là, mais ce qui m'ennuie, c'est qu'on ne le retrouve pas dans les données européennes de pharmacovigilance.

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Oui, j'avais fait partie du PRAC. Cela avait été discuté et ça n'a pas été noté en effet, mais c'est un point important.

Un chef de projet pour la HAS. - Les remarques de l'expert se discutent effectivement, mais le parti pris que nous avons pris, ce n'était de ne pas retarder l'évaluation du PRAC. C'est pour cela qu'on vous a présenté les résultats assez succinctement, les conclusions. Pour rappel, ils ont fait appel également à un groupe d'experts. Les conclusions que nous avons présentées, nous ne les avons pas rediscutées. On n'a pas posé non plus la question aux experts sollicités entre autres pour la gastro, par exemple, je ne leur ai pas demandé si, par exemple, on remettait en cause l'effet classe. On est parti de l'effet classe. On peut simplement noter que dans un cas, on a une étude contrôlée randomisée pour le tofacitinib, que pour les autres, c'est un effet classe qui est décidé sur la base d'arguments indirects.

M. le Pr COCHAT, Président. - D'accord. On va s'en tenir là.

Je vais vous introduire une méthodologie un peu compliquée, surtout pour les experts, mais on est obligé de faire comme ça. Après la discussion qu'on a eue avec vous, après les échanges, on se doit d'avoir un débat sans les experts et de voter sans les experts. Ce qu'on va vous demander à tous les trois, c'est de vous déconnecter et de vous reconnecter rapidement pour qu'on vous voie dans la salle d'attente et qu'on vous fasse rentrer dès qu'on a terminé. Merci à vous trois de vous déconnecter. On fera ça, malheureusement, pour chaque vote. C'est une perte de temps, mais on est absolument soumis à cette réglementation.

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

M. le Pr COCHAT, Président. - On va essayer de limiter le temps, parce qu'on est déjà très en retard. Albert, vas-y.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - J'ai compris dans ce que le chef de projet a dit, qu'ils ont voulu faire un résumé, mais tout de même quel point a-t-on donné aux différentes études du CNDS ? Elles sont toutes négatives, que ce soit pour les facteurs cardiovasculaires, pour les MAS ou pour les cancers, ou sur une population française dans la vraie vie. Je sais très bien

que méthodologiquement, c'est moyennement recevable, mais tout de même, sur une grosse population, par rapport à cet essai, on ne peut pas le balayer d'un revers de manche tout de même.

M. le Pr COCHAT, Président. - Si le chef de projet veut répondre.

Un chef de projet pour la HAS. - Je voudrais vous rappeler la discussion que l'on avait eue pour un autre médicament, pour la réévaluation des histoires de la pompe à protons. On avait une multitude d'études qui suggèrent de multiples risques, tous les uns plus graves que les autres. Cela avait motivé d'ailleurs la réévaluation. Puis il y avait eu un essai contrôlé, randomisé, qui était bien foutu et qui balayait un peu tout cela. C'est là-dessus que la commission s'est appuyée.

Finalement, la réponse est que oui, dans le dossier qui nous a été présenté, c'est vrai qu'on a beaucoup d'études que les laboratoires nous ont présentées, qui sont des études de niveau de preuve plus faibles a priori que l'étude ORAL SURVEILLANCE. Par ailleurs, le PRAC est passé par là. Ils ont fait appel à un groupe d'experts. Ils ont tranché. On s'est aligné sur leur position pour ce qui est de la tolérance, c'est vraiment leur boulot. Ils ont tout de même conclu assez clairement qu'il y avait un surrisque d'événements cardiaques, de tumeurs, etc. Ce qui a abouti à des restrictions d'utilisation.

M. le Pr COCHAT, Président. - Jean-Christophe, après, on arrêtera les questions.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Pour continuer sur ces bases de données administratives, on ne peut pas ajuster sur des facteurs de risques oncologiques majeurs tels que l'exposition à l'alcool ou au tabac, pris en charge par la randomisation.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Oui, exactement. Elles ont été faites sur la population générale. Elles n'ont pas été faites sur les facteurs de risque. Tant la surmortalité, et tous les problèmes, c'est chez les patients avec des facteurs de risque. Ce n'est pas dans la population générale. C'est peut-être ça la plus grosse limite.

M. le Pr COCHAT, Président. - C'est important. OK. C'est un vote un peu compliqué.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je peux le présenter. La question a été : en rhumatologie, pour l'instant, dans toutes les indications, on n'a jamais restreint le SMR. La question serait de le restreindre après échec des anti-TNF, au moins car recul plus important et meilleur dans les problématiques de tolérance. En termes de revendications, les laboratoires ne demandaient rien de particulier. Je vous rappelle qu'ils avaient bien obtenu un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

Les réflexions, c'était : seriez-vous d'accord avec cette restriction du SMR ? Pourrait-on noter d'une façon ou d'une autre, sans dire qu'on priviliege RINVOQ, parce qu'après discussion avec l'experte et les propos de cette CT, ça semble compliqué de le montrer, mais de dire qu'il a un meilleur niveau de preuve ? Parce que c'est le cas. C'est le seul avec une comparaison active en troisième ligne, même si celle-ci comporte les limites. Et il y aurait le maintien du statut de médicament exception.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur la troisième ligne, je ne pense pas qu'il y ait beaucoup de discussions. La discussion, c'est ce qu'on fait de la différence potentielle entre RINVOQ et les autres, qui a été peu mise en avant par les experts. Il faut bien le retenir. À mon avis, il y a deux façons de faire : soit on met un SMR différent, par exemple, important pour RINVOQ, et modéré pour les autres, soit on met à tout le monde le même SMR avec une mention spéciale pour RINVOQ, comme tu le suggères, dans l'avis, cela peut être une autre option. La question que je me pose et je me tourne vers Sophie, je ne sais pas comment on va voter ça en pratique. Parce qu'on ne va pas voter non plus produit par produit.

Un chef de projet, pour la HAS.- (*Intervention inaudible, F3, 0.54.10.*)

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord.

Un intervenant.- peut être en miroir ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je réfléchis à haute voix, si on fait tout en même temps, cela veut dire qu'on n'inclut pas l'éventuelle différence de RINVOQ. Si vous la partagez, par rapport aux autres ?

Un chef de projet, pour la HAS.- (*Intervention inaudible, F3, 0.54.35.*)

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une bonne idée. Il faut faire comme ça. Oui, tu as raison.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et maintien des conclusions précédentes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Les conclusions précédentes, c'est : dans le périmètre restreint de la troisième ligne. Quel était le maintien ? C'était SMR important, pas d'ISP, ASMR V dans la strate. Et pour RINVOQ, on privilégierait le choix de RINVOQ dans l'avis. C'est cela ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Nous en avions bien discuté hier, et effectivement, comme le dit Jean-Pierre Thierry, il faut faire attention, je pense. Du coup, on ne dit pas qu'on privilégie RINVOQ, parce qu'on n'a pas de base pour dire que l'un est meilleur que l'autre. On n'a pas de comparaison entre les anti-JAK. On dit juste qu'il a un meilleur niveau de preuve, on le précise.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ça. D'accord. On le précise sans... On va tout de même le voter pour savoir si on modifie le SMR ou pas. Oui, je suis d'avis du chef de projet, c'est plus simple.

Mais il y a l'histoire de la troisième ligne qui n'est pas dans le vote, dans l'avis antérieur. Peut-être qu'il faut que l'on vote la troisième ligne séparément.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- D'autant plus qu'il y a une erreur sur la diapo. Je ne sais pas ce que c'est que les anti-IL. Je pense que ce sont les anti-IL6.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est anti-interleukines tout court.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Mais les anti-interleukines, certes les anti-IL1 ne sont pas utilisés, les anti-IL6, mais il y a l'abatacept, comme vous dites, il y a le rituximab. Que voulez-vous dire par là, les anti-IL ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - En troisième ligne, on recommanderait peut-être d'utiliser les anti-interleukines sur les meilleurs niveaux de preuve. Comme vous l'avez dit l'abatacept effectivement, c'est réservé à des patients particuliers. Traditionnellement, et pour le coup, je ne voyais pas trop de raisons de changer, mais c'est à votre guise, on précisait tout de même dans la stratégie thérapeutique qu'en troisième ligne, entre le choix des anti-interleukines et des anti-JAK, la CT recommandait l'utilisation les anti-interleukines, en raison notamment des problématiques de tolérance des anti-JAK.

M. le Pr COCHAT, Président. - Le fait de le positionner après les anti-interleukines, c'est correct.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Voilà, mais ce n'est pas officiellement une ligne, ce n'est pas une restriction de SMR. C'est un peu moins.

M. le Pr COCHAT, Président. - On le laisse comme ça. Clara tu voulais ajouter ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Il n'y en a qu'une seule. C'est le dossier du mauvais (*inaudible, F3, 0.57.03*). On ne dit pas anti-interleukine. L'anti-JAK n'est pas un anti-interleukine. L'abatacept n'est pas un anti-interleukine.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, c'est un anti-TNF.

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - L'abatacept c'est un huitième CTLA-4. Cela veut dire que ce n'est pas le bon terme. N'utilisez pas ce terme, ce n'est pas ça.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, je comprends. Ce sont les biothérapies, comme on pourrait faire ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Ce sont toutes des biothérapies.

M. le Pr COCHAT, Président. - Y compris les anti-JAK. Ou on les liste.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je vous proposerai une formulation, et je vous la ferai relire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui parce que c'est une question de forme. On est d'accord sur le fond, mais la forme est à préciser. Je suis entièrement d'accord. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Je ne suis pas sûre d'avoir compris. En troisième ligne, le RINVOQ a un essai clinique contrôlé, randomisé, mais si je comprends bien, le comparateur n'était pas pertinent. Veut-on vraiment dire qu'il a un meilleur en niveau de preuve à partir du moment où le comparateur n'est pas pertinent ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est un comparateur cliniquement pertinent. Ce n'est juste pas le plus pertinent. Mais officiellement, il fait partie des CCP listés. Ce n'est pas le plus pertinent, car ce n'est pas le plus utilisé, mais il y a des limites, tout ce que vous avez énoncé. Je n'ai pas d'autre argument.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourtant l'expert n'a dit que ça, quand elle a parlé de ces essais. L'expert n'a dit que ça, que c'était un mauvais essai puisque le comparateur n'était pas...

Une cheffe de projet pour la HAS.- En plus, la taille d'effet est plus petite, si je peux me permettre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faudra être très prudent, ou ne pas le mettre. Je suis de l'avis de Clara. Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je pensais qu'il fallait ne rien mettre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est le plus sage à mon avis. Je suis d'accord. L'idée serait de maintenir et on enlèverait la ligne RINVOQ. Je vais vous faire voter sur : après échec des anti-TNF, *and Co.* Ensuite SMR important, pas d'ISP, ASMR V dans la strate, mais pas de commentaire particulier pour RINVOQ. Ceux qui sont d'accord avec cette proposition, qui n'est pas vraiment maintien, puisqu'il y avait le commentaire sur RINVOQ. Le maintien, c'est-à-dire SMR important, pas d'ISP, ASMR V dans la strate et après échec des anti-TNF *and Co.* On vote sur le maintien ou pas de cette proposition. Stéphanie, on peut y aller.

Je vous fais une parenthèse. On est très en retard. Il faut accélérer aussi bien au niveau des chefs de projet que des discussions pour la suite.

(Il est procédé au vote par appel nominal)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien et 1 abstention.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Du coup, c'est le maintien, mais comme on était dans le périmètre restreint, et sauf à ce que vous signaliez si vous n'êtes pas d'accord, mais le vote s'entendait avec le SMR en miroir en deuxième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout le monde est d'accord ? Si quelqu'un ne l'est pas, merci de me le dire, mais a priori ça coule de source. OK très bien.

Index

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

AD	4
Climay-Malésien	12
huitome	15
JC Piffard.....	11
L'anti-JAK	15

MAS.....	1
médicale.....	14
STAR RA.....	11
TMAS.....	11

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