



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<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ces dossiers, il n'y a pas de déport. 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<sup>r</sup> Laura Pina-Vegas, D<sup>r</sup> Émilie Sbidian et P<sup>r</sup> 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'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'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 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 l'absence 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 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 - rhumatisme psoriasique**

- a. XELJANZ (tofacitinib (citrate de)) (CT-20321) — PFIZER PFE FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- b. RINVOQ 15 mg (upadacitinib hemihydraté) (CT-20323) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

**M. le Pr COCHAT, Président.** - On va faire entrer à nouveau les experts. On va faire le rhumatisme psoriasique.

(D<sup>r</sup> Pina-Vegas, D<sup>r</sup> Émile Sbidian et P<sup>r</sup> Marc-André Bigard rejoignent la séance)

**Une cheffe de projet pour la HAS.** - Cela devrait aller plus rapidement. La plus grosse indication, c'était la polyarthrite rhumatoïde. Dans le rhumatisme psoriasique, l'indication c'est un rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal.

Après qu'il y a deux médicaments dans cette indication XELJANZ et RINVOQ, 2018 et 2021. XELJANZ est indiquée uniquement en association au méthotrexate, alors que RINVOQ peut être utilisé à la fois en association et en monothérapie.

Vous aviez accordé à l'époque de l'inscription un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique pour XELJANZ et pour RINVOQ, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, avec toujours cette recommandation dans la strate, d'être en troisième ligne et plus. En termes de revendication, les laboratoires revendentiquent un maintien des conclusions antérieures, avec toujours cette spécificité pour RINVOQ qui demande qu'on le privilégie.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Madame Pina-Vegas.

**M<sup>me</sup> Dr PINA-VEGAS.**- Un mot sur le rhumatisme psoriasique. C'est un rhumatisme inflammatoire chronique qui appartient à la grande famille des spondyloarthrites que l'on va voir ensuite, puisqu'il partage avec cette grande famille des manifestations cliniques communes, rhumatologiques, avec des atteintes périphériques, axiales, enthésitiques et extrarhumatologiques. La particularité du rhumatisme psoriasique, c'est qu'il y a sur le plan rhumatologique une forme un peu différente avec plus d'atteintes périphériques que les autres spondyloarthrites et une manifestation extrarhumatologique qui est très fréquemment présente, dans 90 % des cas, qu'est le psoriasis, cette maladie inflammatoire de la peau.

Le rhumatisme psoriasique a une prévalence de 0,01 % à 0,2 % en population générale, et de 5 à 25 % s'il y a un psoriasis cutané, ce qui touche 2 à 3 % de la population générale. Cela débute globalement entre 35 et 40 ans, et le *sex-ratio* pour cette pathologie est globalement équilibré autour de 0,5. P

On va passer sur la stratégie thérapeutique. Je vous ai repris ici les recommandations de la Société française de rhumatologie pour la spondyloarthrite, puisque vous verrez que les recommandations et d'ailleurs, la prise en charge est globale à la grande famille des spondylarthrites. Il y a quelques particularités du fait de la particularité du rhumatisme psoriasique, avec une forme plutôt périphérique. En première ligne pour les spondylarthrites et le rhumatisme psoriasique, ce sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui sont vraiment le traitement qui marche sur toutes les formes, axiales, périphériques et enthésitiques.

Après, si on est en échec, ou si il y a une contre-indication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, on va se retrouver à adapter notre thérapeutique et nos thérapies ciblées en fonction de la forme. S'il y a une forme périphérique, ce qui est souvent le cas dans le rhumatisme psoriasique, on va se retrouver dans le cas un peu proche de la polyarthrite rhumatoïde, avec en première ligne des traitements conventionnels, et surtout le méthotrexate qui favorise également sur l'atteinte cutanée, le psoriasis.

Si le méthotrexate est contre-indiqué, on peut être amené à utiliser les autres traitements conventionnels, les flunomines de sulfate d'Adiazine, et si l'on est en échec ou en contre-indication à ces traitements conventionnels, on passe sur les thérapies ciblées.

Là, cela dépend aussi des formes. Pour toutes les formes, axiales, périphériques et enthésitiques, on peut être amené à utiliser l'anti-TNF, les anti-IL17 ou les JAK inhibiteurs. Si on a une forme prédominante périphérique, on peut utiliser en plus des autres molécules, l'anti-IL12/23, l'ustekinumab, ou les anti-IL23.

En cas d'échec de cette première ligne, on se retrouve dans une rotation des thérapies ciblées.

Là encore, comme vous le voyez, pas de position claire des sociétés savantes, que ce soit la société française de rhumatologie, la société européenne, l'EULAR, pour savoir quelle ligne mettre en échec de cette première ligne, parce qu'il y a très peu de données comparatives en face à face sur les molécules.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Rapidement, je vais vous présenter les données cliniques pour cette indication. Les deux, que ce soit XELJANZ et RINVOQ, ont démontré leur efficacité par rapport au placebo, sur la réponse thérapeutique, sur la capacité fonctionnelle et sur l'atteinte cutanée en deuxième ligne de traitement, c'est-à-dire après échec de csDMARD, principalement du méthotrexate. A noter que la quantité d'effets de XELJANZ sur la réponse thérapeutique avait été qualifiée de modeste lors de l'inscription. RINVOQ a également démontré sa supériorité par rapport au placebo sur l'efficacité structurale, qui est un critère d'intérêt, ainsi que sur la qualité de vie. Il a également démontré sa non-infériorité par rapport à un anti-TNF qui est l'adalimumab.

En troisième ligne et plus, après échec de bDMARD, XELJANZ et RINVOQ ont démontré leur efficacité par rapport au placebo sur la réponse thérapeutique et sur la capacité fonctionnelle. A noter que toujours cette quantité d'effets chez XELJANZ sur la réponse thérapeutique était qualifiée de modeste à l'époque. RINVOQ a également démontré sa supériorité par rapport au placebo sur l'atteinte cutanée et sur la qualité de vie.

Aucun de ces deux traitements n'a démontré d'efficacité sur la progression radiographique en troisième ligne, qui est la ligne où on les utilise. Aucun de ces deux traitements ne s'est comparé à un comparateur cliniquement en troisième ligne, alors que c'était faisable. Également, aucune comparaison robuste d'efficacité n'a permis de les comparer.

Pour ce qui est des nouvelles données, il n'y en a pas beaucoup dans cette indication, mis à part des données d'extension à long terme qui, pour le coup, suggèrent un maintien de l'efficacité.

Docteur Pina-Vegas, je vous laisse conclure, si vous voulez.

**M<sup>me</sup> Dr PINA-VEGAS.**- Très rapidement. Il n'y avait pas beaucoup plus de données et d'apports par rapport à la polyarthrite rhumatoïde. Ce qu'on peut dire déjà sur les caractéristiques des populations polyarthrite rhumatoïde, comparativement au rhumatisme psoriasique, c'est que c'est une population assez similaire dans le sens où ce sont les patients qui ont souvent 50 ans ou plus, qui ont de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires. Cela avait été bien démontré dans le rhumatisme psoriasique, avec une incidence plus importante de syndromes métaboliques, donc plus d'obésité, plus de dyslipidémies, plus d'hypertension, mais aussi souvent plus de tabagisme dans cette population. Il y a donc un risque cardiovasculaire dans cette population et assez proche de celui de la population polyarthrite rhumatoïde.

Pour le reste, pas de choses particulières au rhumatisme psoriasique à rajouter par rapport à polyarthrite rhumatoïde, c'est propre aux anti-JAK. À mon sens, il n'y a pas de données suffisantes pour permettre de privilégier un anti-JAK *versus* un autre, parce que pas d'étude de stratégie thérapeutique réelle, l'élisant et comparé.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Sylvie, tu avais des commentaires méthodo ? Non. OK. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? A priori pas, donc nous allons redemander aux experts de sortir et d'attendre dans la salle d'attente.

(D<sup>r</sup> Pina-Vegas, D<sup>r</sup> Émilie Sbidian et P<sup>r</sup> Marc-André Bigard quittent la séance.)

**M. le Pr COCHAT, Président.**- La cheffe de projet veut-elle commenter la diapositive ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Pour cette indication, il n'y a pas grand-chose de nouveau. Sans les classer réellement, vous aviez effectivement mis un SMR important pour RINVOQ et un SMR modéré pour les XELJANZ. Là, pour le coup, c'était basé sur le niveau de preuve avec cette quantité d'effets qui était qualifiée de modeste pour XELJANZ, alors qu'elle était correcte au niveau de RINVOQ. En deuxième ligne, une efficacité structurale avait été démontrée pour RINVOQ et une non-infériorité *versus* un comparateur actif pertinent, qui sont deux choses d'importance.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- La qualité de vie, c'est significatif pour RINVOQ ? Parce que vous en avez parlé tout à l'heure.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Oui, c'était significatif.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- Il faut le prendre dans une évaluation hiérarchisée, correcte. C'est pour ça qu'on a mis important.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Oui, je suis désolé, j'ai oublié, effectivement, c'est un point essentiel. Il y avait la qualité de vie, alors que dans l'autre, il n'y en avait pas, et l'atteinte cutanée aussi.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, c'est important. Hugues,

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je me pose la même question que tout à l'heure dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est que si on le positionne après échec des anti-TNF alpha, on considère finalement que les anti-JAK ont la même balance bénéfice-risque que les comparateurs auxquels ils ne se sont pas affilé au directement. Cela me gêne un peu dans la mesure où le surrisque paraît avéré. Je les positionnerai plutôt quand il n'y a pas d'alternative.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Cela revient un peu au même non ? Si on met après échec des anti-TNF.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Apparemment, il y a d'autres molécules, les anti-IL6, les anti-JAK... Je ne connais pas bien la pathologie, mais apparemment il y a d'autres comparateurs que les anti-TNF.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- L'idée devrait être de faire comme pour la polyarthrite rhumatoïde, c'est-à-dire après les autres produits, les autres biothérapies.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Ce n'est pas ce qu'on a voté dans la polyarthrite rhumatoïde ? On a voté, après échec des anti-TNF, on va même les louer.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Anti-TNF, anti-interleukines, on a mis après toutes les autres biothérapies, sauf bien sûr les anti-JAK.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est ce que j'avais vu écrit, mais d'accord.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, mais c'est ce que j'avais expliqué à l'oral, Hugues.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je n'ai pas percuté.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- On pourrait faire la même chose ici, c'est-à-dire après les anti-TNF et les autres biothérapies, sauf les anti-JAK.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Il y a une distinction, c'est que l'on propose de le mettre dans le SMR après les anti-TNF, notamment due à cette problématique de tolérance qui a été démontrée d'ailleurs sous anti-TNF. Ensuite, dans la stratégie thérapeutique, effectivement, on ne recommande pas après échec de toutes les alternatives dans la population générale, mais ce serait de privilégier et de recommander que la CT privilégie les autres médicaments en raison des problématiques de tolérance et que dans la population avec des facteurs de risque, ceux énoncés par l'EMA, là on le mette en échec de toutes les alternatives thérapeutiques disponibles.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- D'accord donc on le met dans le contexte.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- C'est ça, Je voulais aussi préciser un truc, c'est que ces médicaments sont des médicaments d'exception. Ils ont tout de même une prescription qui est un peu particulière. La stratégie thérapeutique, comme l'a précisé la commission transparence, a une importance, tout le temps, mais là, en l'occurrence, elle doit être respectée dans la question des médicaments d'exception.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est bien ce que j'avais compris : ce n'est pas dans le périmètre, c'est dans la stratégie thérapeutique. Cela m'interpelle. Cela m'interroge.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Pour le coup, je suis ton avis. Je l'aurais volontiers mis dans le périmètre, c'est ce que tu veux dire ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Oui, c'est bien ce que je veux dire, et je l'aurais fait pour la PR. C'est pour ça que je me suis abstenu sur la PR d'ailleurs. Parce que la balance bénéfice-risque me paraît pas favorable. Il y a un surrisque de mortalité qui a été démontré tout de même, une mortalité globale. Pour moi, c'est une limite.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais ce n'est que par rapport aux anti-TNF, la mortalité globale, c'est vrai, par rapport aux autres, c'est tout de même très limite.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est un secret signal.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais là, on met : après échec aux anti-TNF. Et pour les autres, ce n'est pas démontré.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Ce n'est pas démontré qu'il soit supérieur. Il y a toujours ce risque. C'est *versus* anti-TNF, bien sûr que cela a été démontré, mais dans la pharmacovigilance, il y a des surrisques qui sont tout de même bien mis en évidence, quel que soit le comparateur.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Il y a un surrisque, mais les facteurs de risques ont été bien identifiés dans le rapport du PRAC. Pour les patients avec des facteurs de risque, il me semble que vous avez décidé de le positionner en dernier recours. Mais chez les patients sans facteur de risque, c'est difficile de les positionner par rapport aux autres produits en dehors des anti-TNF, puisque nous n'avons pas de données qui permettent de conclure que c'est moins bien toléré que les autres.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Si c'est mentionné dans le texte, cela devrait suffire, je pense. Si on respecte les facteurs de risque, le chef de projet vient de l'énoncer, et que l'on le mentionne dans l'avis, on peut en rester au périmètre : après échec des anti-TNF et préciser l'astreinte dans l'avis.

Je propose que l'on vote sur la base de ce que la cheffe de projet nous montre, c'est-à-dire le maintien des conclusions, avec un SMR modéré, pas d'ISP, ASMR V dans la strate pour XELJANZ et pour RINVOQ, SMR important, pas d'ISP, ASMR V dans la strate avec les précisions que je viens de vous donner. Là aussi, on a le SMRI en miroir qu'on a globalisé tout à l'heure, mais que je vous remercie de préciser cette fois.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien, 1 abstention et pour le miroir, 22 voix insuffisant.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Si je peux me permettre de poser une question. Dans cette indication, vous votez le maintien avec modéré et important. Pourrait-on noter cette phrase qui explique : dans cette indication, RINVOQ a le meilleur niveau de preuve ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui. Mais je dis oui et en même temps, je réfléchis, parce qu'on met déjà un SMR différent, est-ce utile de mettre les deux ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- C'est justement pour illustrer ce SMR. C'est-à-dire qu'on a mis un SMR différent, si c'est basé sur un niveau de preuve. Ce n'est pas on rajoute un autre.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Pour moi, cela a le même sens. Très bien.

## Index

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

flunomines de sulfate d'Adiazine .....4

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