



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 29 novembre 2023**

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

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

## **1. RINVOQ - Audition — Réévaluation SMR et ASMR**

*(Madame Marie-Charlotte Le Goff, Mme Évelyne Maire, Monsieur le Professeur Bernard Combe et Monsieur le Professeur Philippe Goupille rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.** Bonjour, Messieurs-Dames d'ABBVIE. Nous allons vous auditionner pour RINVOQ dans deux indications rhumatologiques. Vous avez pour cela 25 minutes de présentation de votre part. Je mets en route un chronomètre. Ensuite, nous aurons dix minutes précises de discussion entre la CT et vous. Vous gérez votre temps comme vous voulez pour les différents produits, mais vous disposez de 25 minutes.

En préambule, nous allons présenter rapidement RINVOQ. C'est le chef de projet qui présente.

**Un chef de projet, pour la HAS.** Vous accueillez aujourd'hui le laboratoire ABBVIE pour l'audition de RINVOQ. Nous avons vu ces dossiers le 29 novembre dernier suite à la réévaluation par le PRAC de ce produit notamment. Le laboratoire ABBVIE revient pour une audition dans les quatre indications rhumatologiques, à la fois dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique.

Pour rappel, vous aviez conclu les dernières fois à une restriction du SMR pour ces quatre indications avec un échec aux anti-TNF. Pour ce qui est du niveau de l'ASMR et de l'ISP, aucun de ces produits n'a reçu un ISP. Il y a eu un SMR important pour le rhumatisme psoriasique et la polyarthrite rhumatoïde et un SMR modéré pour la polyarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique, ainsi qu'une ASMR V dans la stratégie thérapeutique pour toutes ces indications.

**M. le Pr COCHAT, Président.** Merci. C'est à vous.

**Mme LE GOFF.** Bonjour, Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs les membres de la commission et des services de la HAS, nous vous remercions de nous recevoir dans le cadre de cette audition au sujet de RINVOQ dans ses indications en rhumatologie. Je me présente, je suis Marie-Charlotte Le Goff, Directrice accès au marché au sein du laboratoire ABBVIE. Je suis accompagnée aujourd'hui de Madame Évelyne Maire, responsable médicale rhumatologie ainsi que des deux cliniciens, le Professeur Bernard Combe, rhumatologue au CHRU de Montpellier et le Professeur Philippe Goupille, rhumatologue au CHRU de Tours, dont voici les liens d'intérêt.

Au cours de cette audition, nous allons revenir sur les quatre indications de RINVOQ en rhumatologie, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, les spondyloarthrites axiales radiographiques et non radiographiques.

Dans les précédents avis de la commission de la transparence concernant les indications en rhumatologie, le périmètre de remboursement était aligné avec l'indication définie par l'AMM avec, dans la stratégie thérapeutique, déjà une recommandation d'utilisation en troisième ligne.

À la suite de la réévaluation des données de tolérance des anti-JAK par le PRAC, l'EMA a maintenu les AMM d'indications initiales actant ainsi d'un rapport bénéfice/risque favorable et a introduit des mesures de minimisation de risques pour certaines populations. En octobre dernier, dans le cadre de la réévaluation, la commission de la transparence a restreint le champ de remboursement à après le traitement conventionnel et les anti-TNF.

Pour toutes les indications de RINVOQ en rhumatologie, ABBVIE sollicite un maintien des conclusions initiales de la commission de la transparence, à savoir un périmètre de remboursement aligné avec les indications définies par l'AMM, celles-ci n'ayant pas changé, avec comme précédemment une recommandation d'utilisation après échec à au moins un anti-TNF dans la stratégie thérapeutique et le renforcement des précautions d'emploi pour les populations à risque, comme déjà mentionné dans le projet d'avis.

Je cède maintenant la parole à nos cliniciens en commençant par le Professeur Combe.

**M. le Pr COMBE.-** Bonjour, Monsieur le Président, bonjour à tous. Comme ceci vient d'être dit, l'agence européenne a réévalué les anti-JAK en rhumatologie et a conclu à un maintien des libellés des indications initiales, mais aussi au renforcement des précautions d'emploi des anti-JAK.

Le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice/risque de tofacitinib, mais également des autres inhibiteurs de JAK. Le PRAC a émis des recommandations il y a environ un an, ce qui a conduit l'agence européenne, en mars 2023, à entériner l'avis du CHMP basé sur ces recommandations du PRAC. Celles-ci proposent le maintien des libellés des indications initiales des inhibiteurs de JAK, mais aussi le renforcement de la rubrique précautions d'emploi et mises en garde spéciales de tous les inhibiteurs de JAK.

Ainsi, les anti-JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients âgés de 65 ans et plus, chez ceux ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire tels que le tabagisme ou ceux ayant des facteurs de risque de tumeur maligne. Depuis cette réévaluation qui est assez récente, il n'y a pas eu d'éléments nouveaux susceptibles de modifier ces conclusions.

Je vous fais juste un retour très bref sur ORAL Surveillance, l'étude qui a conduit à la réévaluation du PRAC et que vous connaissez. Cette étude a été conduite avec le tofacitinib comparé à deux anti-TNF, soit l'adalimumab, soit l'étanercept chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant certains facteurs de risques, notamment cardiovasculaires.

La tolérance du tofacitinib a deux dosages, 5 milligrammes ou 10 milligrammes deux fois par jour, alors que je vous rappelle qu'en rhumatologie, seul le dosage à 5 milligrammes est autorisé, et a été comparé aux anti-TNF. La population était une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, mais particulièrement sélectionnée puisque les patients devaient avoir à l'entrée au moins 50 ans, et en plus, au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire.

Les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs et des tumeurs malignes, qui étaient les deux critères principaux, chez les patients

atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant certains facteurs de risque dans le groupe tofakinib par rapport à celui des anti-TNF. Par contre, notons que dans la population qui ne présentait pas ces facteurs de risque, c'est-à-dire chez les sujets âgés de moins de 65 ans, les non-fumeurs et ceux sans antécédent cardiovasculaire, il n'y a pas eu de surrisque observé entre le groupe tofakinib et celui des anti-TNF.

En parallèle de la réévaluation du PRAC, la société européenne de rhumatologie, l'EULAR, a mis à jour ses recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde comme elle le fait tous les trois ans, et ce avec une méthodologie tout à fait stricte. Les conclusions classiques sont bien sûr l'objectif de rémission, le début de traitement par du méthotrexate associé le plus souvent à de faibles doses de corticoïdes, mais ce qui nous intéresse ici c'est la phase 2, c'est-à-dire la deuxième ligne de traitement chez les patients qui sont en insuffisance de réponse au méthotrexate.

Dans ce cas, l'EULAR préconise d'ajouter un traitement biologique tel qu'un anti-TNF, mais également de considérer l'utilisation d'un inhibiteur de JAK à condition d'avoir évalué strictement les facteurs de risque en particulier cardiovasculaires et oncologiques, qui sont résumés ici mais que je ne détaillerai pas, et qui rejoignent tout à fait les recommandations du PRAC.

Il est intéressant de noter que d'une part l'agence européenne et d'autre part la société européenne de rhumatologie ont évalué en parallèle et avec des méthodologies totalement différentes les inhibiteurs de JAK et ont abouti à la même conclusion, c'est-à-dire la possibilité de les utiliser en deuxième ligne de traitement dans la polyarthrite rhumatoïde à condition d'avoir les précautions d'emploi et de respecter les facteurs de risque.

Je terminerai sur les recommandations de l'EULAR par un point important qui est le rappel que les traitements ciblés, c'est-à-dire les biologiques ou les JAK inhibiteurs, doivent toujours être utilisés en combinaison avec le méthotrexate pour une meilleure efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant, comme vous le savez, un certain nombre de patients ne tolèrent pas le méthotrexate et ne peuvent pas le poursuivre. Dans ce cas, on doit utiliser le traitement ciblé en monothérapie et l'EULAR recommande dans ce cas de privilégier soit un inhibiteur de JAK, soit un anti-IL6 en monothérapie.

Ceci nous conduit à discuter de l'utilisation du RINVOQ en monothérapie, qui est une alternative importante dans cette deuxième ligne de traitement. Ceci est supporté par les recommandations de l'EULAR, mais également par les recommandations de la société française rhumatologique de 2020 qui disent qu'en cas d'impossibilité d'utiliser un traitement de fond classique tel que le méthotrexate, il faudra éviter à ce stade d'initier un anticorps monoclonal anti-TNF en monothérapie compte tenu de son efficacité généralement insuffisante. En pratique clinique, ceci représente environ 10 % à 30 % de nos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui sont donc intolérants au méthotrexate et qui ne peuvent pas le poursuivre. Il y a donc une souplesse importante en pratique clinique à pouvoir utiliser les anti-JAK en deuxième ligne en fonction du profil et des facteurs de risque du patient.

Vous savez qu'il y a un plan de développement important du RINVOQ, je n'entrerai pas dans les détails. Il y a deux études. Il y a l'étude monothérapie où justement l'upadacitinib en monothérapie a montré une nette supériorité par rapport au méthotrexate en monothérapie, ce que n'avaient pas pu démontrer auparavant les anti-TNF et notamment les anticorps monoclonaux. La deuxième étude est l'étude COMPARE, qui est dans la population de deuxième ligne, d'insuffisance de réponse au méthotrexate, où l'upadacitinib + méthotrexate a été comparé à du méthotrexate + placebo, mais également à un anti-TNF, l'adalimumab + méthotrexate, dans une étude face-à-face de non-infériorité.

Ceci nous conduit à avoir, sur la diapositive suivante, sur le critère de faible activité de la maladie, un pourcentage de répondeurs upadacitinib + méthotrexate tout à fait significatif quand on le compare au groupe placebo + méthotrexate ou au groupe adalimumab + méthotrexate.

Je vous remercie de votre attention. La parole est au Professeur Gouipple.

**M. le Pr GOUPILLE.-** Merci. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, vous le voyez, nous avons réactualisé en 2022 les recommandations de la SFR pour la prise en charge des spondyloarthrites. Vous le voyez sur cet algorithme, que ce soit dans la spondyloarthrite axiale ou dans le rhumatisme psoriasique, nous avons maintenu la possibilité d'utiliser les inhibiteurs de JAK en deuxième ligne au même titre que les anti-TNF ou anti-IL17 dans la spondylarthrite axiale en échec d'AINS, et pour le rhumatisme psoriasique en deuxième ligne en échec de DMARD conventionnel synthétique, c'est-à-dire le méthotrexate le plus souvent.

Plus intéressantes encore puisque plus récentes, il y a les recommandations de l'EULAR pour la spondyloarthrite axiale. Il faut noter d'emblée que ces recommandations ont pris en compte les conclusions d'ORAL Surveillance tout en rappelant que ces facteurs de risque identifiés par le PRAC sont beaucoup moins fréquents dans cette population, et j'y reviendrai.

Vous voyez que sur les encadres en rouge, l'utilisation des JAK inhibiteurs est laissée au même niveau que les anti-TNF ou les anti-IL17, c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement en échec des AINS, tout en prenant en compte ces populations à risque comme les recommandations dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce sont des recommandations qui prennent en compte les données d'ORAL Surveillance et qui ne modifient pas les lignes de traitement pour les inhibiteurs de JAK.

L'autre élément intéressant à noter, c'est le profil de ces patients avec spondyloarthrite axiale, qui sont généralement plus jeunes, qui ont moins de facteurs de risque cardiovasculaire, moins d'antécédents de maladie cardiovasculaire. Vous avez ici un exemple. C'est l'étude COMOSPA, une étude en vraie vie observationnelle qui a évalué chez près de 4 000 patients dans 22 pays les comorbidités de ces patients avec spondyloarthrite axiale. Vous voyez que globalement ils sont plus jeunes, ils ont 43 ans en moyenne et ils ont moins d'antécédents de pathologie cardiovasculaire. Vous voyez ici les infarctus ischémiques et les AVC avec de très faibles taux. Plus de la moitié de ces patients n'avaient jamais fumé. Ils ont moins de facteurs de risque cardiovasculaire.

Cette population de spondylarthrite axiale vérifie beaucoup moins souvent les critères des populations à risque identifiées par le PRAC. L'upadacitinib, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, a eu un programme de développement très complet et très solide dans les spondyloarthrites au sens large. C'est le seul inhibiteur de JAK qui a évalué, dans la spondylarthrite ankylosante et dans la spondylarthrite axiale radiographique, dans deux études distinctes, les patients en échec d'AINS ou en échec de traitement biologique.

C'est également le seul inhibiteur de JAK qui est développé à ce jour dans la spondylarthrite axiale non radiographique. L'autre élément supplémentaire pour des cliniciens comme moi, c'est que c'est le seul inhibiteur de JAK qui a obtenu une AMM à la fois dans la maladie de Crohn et dans le RCH, ce qui prend tout son sens quand on a des patients qui ont une association MCI et spondyloarthrite axiale.

Dans le rhumatisme psoriasique, là encore il y a un développement complet chez les patients en échec de DMARD conventionnel ou en échec de biologique, donc en deuxième ou troisième ligne de traitement.

Sur la diapositive suivante, nous verrons des résultats importants de l'étude SELECT-PsA1 qui montrent que l'upadacitinib, puisqu'il y avait une comparaison à l'adalimumab, a démontré une non-infériorité pour le taux de répondeurs ACR 20 à la semaine 12 chez ces patients qui sont en deuxième ligne, c'est-à-dire en échec de DMARD conventionnel synthétique, confirmant ainsi toute l'efficacité de l'upadacitinib à la fois dans les spondyloarthrites axiales et dans le rhumatisme psoriasique.

Je pense que j'en ai terminé pour ma part.

**Mme LE GOFF.** - Merci beaucoup pour vos exposés. En conclusion, et compte tenu des éléments qui viennent à l'instant d'être discutés, à savoir :

- le maintien du libellé des AMM initiales après l'évaluation du PRAC ;
- la cohérence avec les recommandations des sociétés savantes de 2023 ;
- le besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces notamment pour les patients intolérants au méthotrexate ;
- le profil différent de certains patients plus jeunes, avec moins de facteurs de risques cardiovasculaires, notamment dans la spondyloarthrite axiale ;
- les avantages de RINVOQ, en particulier sa demi-vie courte et son absence d'immunogénicité ;
- le développement clinique robuste avec un haut niveau de preuve dès la deuxième ligne de traitement dans toutes ces indications ;

pour toutes les indications de RINVOQ en rhumatologie, ABBVIE sollicite un remboursement dans le périmètre défini par les indications des AMM, à savoir dès la deuxième ligne de traitement, tout en respectant évidemment les précautions d'emploi dans la stratégie

thérapeutique, cela afin de laisser la souplesse aux rhumatologues d'adapter la prise en charge en fonction du profil des patients.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci beaucoup pour le temps très largement respecté et pour la qualité de vos présentations. Serge Kouzan ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- J'ai deux questions.

Premièrement, en ce qui concerne les risques induits par les anti-JAK qui deviennent « patients » dans une certaine tranche de population dite à risque alors qu'ils ne sont pas révélés dans la tranche plus jeune ou moins comorbide, je voulais savoir si à votre avis, le fait que ce ne soit pas révélé dans la tranche plus jeune n'est pas du au fait que le surrisque induit dans cette tranche est en dessous du seuil de détectabilité.

À votre avis, est-ce que l'administration d'un anti-JAK est un révélateur, par exemple sur le plan de la cancérogenèse, un accélérateur, ou est-ce qu'il peut également être un initiateur ? C'est-à-dire que la dichotomie en ce qui concerne par exemple le risque de cancérisation serait un peu artificielle en disant « au-dessus de 65 ans, cela induit des cancers, et en dessous de 65 ans, cela n'induit pas de cancer » l'hypothèse alternative étant qu'il y a quand même un phénomène d'initiation, mais qui se révélera plus tard.

Ma deuxième question est la suivante. Quand le laboratoire demande une modification du libellé entre deuxième ligne et troisième ligne, dans la diapositive 2, je ne vois pas très bien la différence entre ce que vous demandez et ce que nous avons proposé. De facto, s'il y a ne serait-ce qu'un facteur de risque, cela passe tout de suite en troisième ligne. Voilà mes deux questions.

**Mme MAIRE.**- Sur le risque de cancer, je ne sais pas si le Professeur Combe ou le Professeur Goupille veulent répondre.

**M. le Pr COMBE.**- J'avais essayé de répondre, mais c'est une excellente question que tout le monde se pose d'ailleurs. Néanmoins, il n'est pas possible de vous répondre clairement « noir » ou « blanc », d'une part parce qu'on ne connaît pas bien le mécanisme qui a conduit au surrisque observé avec les inhibiteurs de JAK, qui n'était pas réellement attendu et qui à ce jour n'a pas été confirmé par d'autres études qu'ORAL Surveillance, donc le mécanisme dont vous parlez notamment en oncologie n'est pas compris pour le moment. Pour savoir s'il y a un risque à côté duquel on passe notamment dans les populations non à risque, tout est possible et vous avez raison de soulever cette question, mais actuellement, nous n'avons aucun élément pour le sous-tendre.

**M. le Pr GOUPILLE.**- Nous nous sommes posé la même question il y a vingt ans sur les anti-TNF. Il y a une analyse post hoc dans ORAL Surveillance qui a regardé sur 6 ans le risque notamment de cancer chez les patients de moins de 65 ans n'ayant jamais fumé, qui ne montre aucun surrisque par rapport aux anti-TNF avec 6 ans de recul dans cette population dite non à risque.

**Mme LE GOFF.**- En ce qui concerne la deuxième question, ABBVIE sollicite pour RINVOQ un remboursement en deuxième ligne, donc après les traitements conventionnels, puisque nous considérons qu'une partie des patients pourrait vraiment bénéficier de RINVOQ à ce niveau-là. Pour les patients à risque définis par le PRAC, évidemment, c'est conservé, on a les précautions d'emploi et les mises en garde qui sont dans la stratégie thérapeutique, mais on sait qu'il y a des patients qui ne sont pas forcément à risque, par exemple ceux qui sont intolérants au méthotrexate, et qui méritent de pouvoir bénéficier par exemple de RINVOQ en monothérapie après un traitement conventionnel.

C'est là que pour certains patients, on voudrait maintenir l'accès, le remboursement de la deuxième ligne de traitement. Pour les patients à risque, évidemment, le médecin regardera cela et prendra cela en considération et choisira le bon traitement. C'est vraiment une différence par rapport au projet d'avis que nous avons reçu au mois d'octobre où, pour tous les patients, RINVOQ est placé, au niveau du remboursement, après traitement conventionnel et après anti-TNF.

**M. le Pr COMBE.**- Si je peux me permettre de compléter, je voudrais dire que depuis un an et les recommandations du PRAC, les rhumatologues ont parfaitement intégré, en France et en Europe, la nécessité d'évaluer le risque cardiovasculaire et oncologique dans leur pratique quotidienne. Ceci est maintenant rentré dans l'usage quotidien de la prise en charge des rhumatismes inflammatoires.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Je voudrais vous poser une question vis-à-vis de ce sujet sur les patients qui ne peuvent pas être traités parcsDMARD en association, et à ce moment-là la préférence de traiter les patients soit par une anti-interleukine-6 soit un anti-JAK, dans la polyarthrite rhumatoïde notamment. Dans la recommandation de la société française de rhumatologie, il est également noté qu'il y a l'étanercept qui ne pose pas de problème d'immunogénicité et qui est un anti-TNF. Je voulais avoir votre avis là-dessus.

**M. le Pr COMBE.**- Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'étanercept est effectivement un traitement de choix. Néanmoins, il est recommandé également en combinaison avec le méthotrexate, et quand on regarde l'étude principale de comparaison avec le méthotrexate qui a été effectuée il y a de nombreuses années, la combinaison est nettement supérieure à la monothérapie, ce qui n'est pas le cas pour les anti-JAK et les anti-IL6 dont on a parlé, où la différence d'efficacité entre monothérapie et combinaison est très faible. C'est pour cela que ceux-ci sont recommandés par la SFR et par l'EULAR dans cette indication monothérapie. La raison pour laquelle les anti-TNF ont moins d'efficacité en monothérapie, c'est certes en partie l'immunogénicité pour les anticorps monoclonaux, mais pas uniquement. Il y a d'autres facteurs qui interviennent, notamment sur la clearance du médicament, qui concernent l'ensemble des anti-TNF.

**M. le Pr GOUPILLE.**- En complément, à ma connaissance, l'abatacept pas l'AMM en monothérapie.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Oui, c'est pour l'étanercept qui pour le coup l'a. L'abatacept c'est un autre sujet.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'ai une question. Par rapport aux effets secondaires cardiovasculaires, avez-vous une idée de la survenue d'effets indésirables cardiovasculaires graves dans la population non à risque cardiovasculaire ?

**Mme MAIRE.**- Pour RINVOQ en particulier ou pour les JAK ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, pour RINVOQ en particulier.

**Mme MAIRE.**- Les analyses qui ont été faites, qui ont été publiées et qui vous ont été soumises dans le dossier de réévaluation, qui ont évalué toutes les données de RINVOQ dans les 12 études cliniques de phase 3 qui comprenaient presque 7 000 patients, 6 991 patients et jusqu'à 15 000 patients/année, n'ont pas retrouvé de surrisque cardiovasculaire.

La sous-analyse qui a été faite en rhumatologie et qui a comparé dans les essais cliniques la population à risque qui était similaire ou comparable à celle d'ORAL Surveillance — ce n'est pas exactement la même puisque les critères n'étaient pas les mêmes et que ce n'est pas une étude face-face qui a été conçue pour cela — n'a pas retrouvé de surrisque dans la population non à risque, et même pas des taux comparables par rapport à adalimumab ou même au méthotrexate. Ces données sont plutôt rassurantes sur cette population non à risque. Je ne sais pas si le Professeur Goupille ou le Professeur Combe ont quelque chose à ajouter.

**M. le Pr COMBE.**- Non, dans les populations non à risque, je pense que vous avez répondu à propos de RINVOQ et je n'ai pas d'élément supplémentaire à ajouter. La fréquence des événements est extrêmement faible dans cette population-là.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Michel Clanet ?

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.**- J'ai bien vu que dans les recommandations, dans la deuxième ligne telle que vous l'avez présentée dans les recommandations européennes de l'EULAR, il y a « add », c'est à dire « ajouter » un biologique, et « considère », ce qui a une grande différence dans les recommandations, puisqu'on sait que les termes sont importants là-dedans.

Chez un patient, pourquoi prescririez-vous particulièrement, quand il n'est pas à risque, un anti-JAK en deuxième ligne plutôt qu'un anti-TNF en association dont vous savez que le degré de risque potentiel est moins important en tant que rhumatologue ? Qu'est-ce qui vous fait choisir le terme « considère » ?

**M. le Pr COMBE.**- Je vous remercie pour cette question parce que c'est un point important dans ces recommandations. Vous l'avez vu, l'EULAR propose un traitement biologique, mais en alternative, laisse la possibilité de prescrire un anti-JAK quand il n'y a pas de facteur de risque, et donc dans certaines populations. Il ne faut pas se cacher que la pratique générale est d'utiliser un anti-TNF pour la majorité des rhumatologues.

Néanmoins, pour certaines populations, notamment celle dont nous avons discuté, telle que la monothérapie, cela peut nécessiter d'utiliser la monothérapie qui est relativement importante parce que vous le savez, le méthotrexate n'est souvent pas très bien toléré et on ne peut pas le poursuivre, et notamment dans cette population, les anti-JAK en monothérapie

font nettement mieux que les anti-TNF. Ici, ce serait un traitement de choix à envisager chez nos patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

**M. le Pr GOUPILLE.-** En complément, il faut rappeler que c'est la seule classe thérapeutique par voie orale, donc cela peut être une préférence patient même si c'est un argument moins important.

L'autre chose que l'on met souvent en avant lorsqu'on choisit un inhibiteur de JAK, c'est la rapidité d'action. On a vu des choses dans la polyarthrite rhumatoïde assez extraordinaires sur la disparition des arthrites en quelques semaines et l'obtention d'une rémission très rapide. Chez les patients jeunes très inflammatoires, on est plutôt encouragé à prescrire un JAK pour avoir un effet extrêmement rapide.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Merci beaucoup. Le temps d'échange est terminé. Merci de vos réponses à nos questions.

*(Madame Marie-Charlotte Le Goff, Mme Évelyne Maire, Monsieur le Professeur Bernard Combe et Monsieur le Professeur Philippe Goupille quittent la séance.)*

*(La séance se poursuit.)*

## **2. Discussion – Réévaluation des anti-JAK**

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous avons terminé avec les auditions. Nous avions prévu quinze minutes de discussion pour la rhumatologie et la gastrologie. Comme nous avons un peu d'avance, je vous propose que nous nous octroyions vingt minutes et que nous fassions dix minutes et dix minutes. Je voulais faire un petit commentaire en préambule. Nous allons commencer par la rhumatologie pour rester dans l'ordre.

Les points que j'ai notés, c'est cette notion de deuxième ligne qui a été mise en avant par plusieurs experts des laboratoires, la notion également que l'âge intervenait dans le risque cardiovasculaire selon les populations étudiées et notamment pour la spondyloarthrite axiale où l'âge est bien différent. Il faudra que nous rediscussions aussi du problème du meilleur niveau de preuve de RINVOQ, et là je compte sur la pertinence des méthodologistes. Il y a aussi la notion de rapidité d'action qui a souvent été mise en avant, mais, à ma connaissance, pas très souvent démontrée.

C'est un peu pour lancer la discussion, mais vous avez peut-être d'autres points à aborder. En tout cas, ceux-ci me paraissent importants si nous devions revenir sur la décision, et ce n'est d'ailleurs pas vraiment la position du Bureau puisque le Bureau proposait quand même de rester sur la même position.

**Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.-** Je suis assez surprise de voir abordée la préférence patient pour choisir le traitement. C'est plutôt au médecin de choisir le traitement qui convient le mieux à son patient, premièrement.

Deuxièmement, le patient veut un traitement efficace, sans effet secondaire, et récupérer de la qualité de vie. Ce n'est pas focaliser sur les événements indésirables graves qui vont arriver

dans le déroulé de la maladie, mais bien pouvoir vivre au quotidien sa vie le plus possible dans la normalité. C'est ce que je voulais ajouter sur l'expérience patient, parce qu'on galvaude un peu cela. L'expérience patient, pour la recueillir, il faut aller la chercher, avoir des questionnaires adaptés et la tracer avec une méthodologie robuste.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Tu as parfaitement raison, je suis de ton avis. Hugues ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je voulais intervenir là-dessus parce que cela a été évoqué, notamment pour la maladie de Crohn. Il a été évoqué comme un argument le fait que les patients redoutaient l'intervention chirurgicale en sachant que l'intervention chirurgicale a souvent été présentée dans ces maladies comme un échec thérapeutique.

Or, il y a un certain nombre de données récentes, un essai contrôlé hollandais qui a maintenant à peu près cinq ans, mais surtout une grande cohorte danoise qui a été publiée il y a un mois, qui montrent que dans la maladie de Crohn, dans certaines localisations notamment iléales, la chirurgie précoce est, semble-t-il, une alternative tout à fait satisfaisante au long cours en termes de qualité de vie, de recours ultérieur à la chirurgie et de recours ultérieur à un traitement par rapport au traitement médical.

Je voulais le signaler et signaler que la crainte des patients vis-à-vis de l'intervention n'est pas toujours fondée.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Hugues, mais je souhaitais que nous parlions d'abord de la rhumatologie et nous passerons à la gastroentérologie après. Nous reviendrons peut-être sur ce point dans la deuxième partie. Sylvie ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.** Je voulais insister aussi sur le fait que par rapport à ce qui vient d'être dit sur les patients, ce qui m'a choquée, c'est un peu comme la participation aux essais, la contribution du prescripteur me semble fondamentale par rapport à la présentation du médicament au patient. On sait bien le poids de l'industrie dans la formation continue des médecins, etc. J'étais entièrement d'accord avec ce qui vient d'être dit sur le fait que ce n'est pas parce que le patient ne parle pas d'un risque de cancer que le risque de cancer n'existe pas et ne doit pas être une préoccupation pour la société et pour nous.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je suis assez d'accord. Francis ?

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.**- J'étais sensible à deux choses. La première chose, sur les recommandations, les contre-indications et les risques, c'est qu'il y a des warnings qui sont bien posés maintenant et tout le monde peut et doit les respecter. Après, dire que c'est plus ou moins fréquent en fonction du fait que c'est une population polyarthrite rhumatoïde versus spondylarthrite ankylosante, d'accord, mais de toute façon, les facteurs de risque sont les facteurs de risque, donc je pense que cela n'intervient pas dans une valorisation. Par contre, dans l'aspect précaution, bien sûr.

Par contre il m'a semblé, que ce soit en rhumatologie ou en gastroentérologie, que le positionnement plus ou moins précoce et la possibilité d'utiliser des anti-JAK plus précocement intéressait quand même les cliniciens. C'est-à-dire qu'il y avait un souhait, indépendamment des démonstrations, dans une phase plus précoce de la maladie, d'avoir

cette possibilité des anti-JAK. Il y a des arguments forts et d'autres moins forts sur ce sujet-là. Je suis d'accord avec le fait de faire parler les patients d'une façon ou d'une autre, mais je pense quand même que le mettre à disposition est intéressant pour les cliniciens, aussi bien un rhumatologue que gastroentérologue.

Ce sont les deux choses qui m'ont globalement frappé.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je suis assez d'accord avec toi, cela a bien été dit par plusieurs experts et c'est assez logique. Serge ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Je voudrais d'abord parler de la polyarthrite rhumatoïde. Je suis assez sensible pour la gastroentérologie à cette histoire de pouvoir disposer de traitements précoce, mais en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, je ne comprends pas bien la subtilité de la différence en ce qui concerne la demande d'ABBVIE, c'est-à-dire RINVOQ, pour la polyarthrite rhumatoïde, entre le positionnement de la commission de transparence et ce qu'ils demandent.

Quand on le décortique, ils souhaitent que ce soit peut-être en deuxième ligne, mais quand on lit les précautions sur leur présentation, cela revient quand même aussi à une troisième ligne de temps à autre. Je ne comprends pas bien la différence. Ce questionnement est spécifique à leur demande de polyarthrite rhumatoïde.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- En fait, on remonte ce qu'on avait déjà écrit dans la stratégie thérapeutique. Nous avions déjà écrit que cette utilisation était uniquement en échec d'anti-TNF et nous le remontons dans l'indication, dans le SMR, pour le formaliser de façon un peu plus claire et plus voyante. Pour ce qui est de la raison pour laquelle ils reviennent sur ce sujet-là, c'est sans doute une stratégie du laboratoire qui nous dépasse aussi.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- J'ai encore la diapositive sous les yeux. Quand ils disent « positionnement sollicité par ABBVIE versus réévaluation de la HAS au 4 octobre 2023 », je ne comprends pas quelle est la différence sur le plan sémantique, sauf qu'il y a un 3 qui passe en 2. Sinon, c'est un 2 avec « recommandation d'utilisation après échec à au moins un anti-TNF », mais ce n'est pas un 2, c'est un pseudo-2 qui est un 3. Je trouve que leur demande, en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, est très sophiste et spéciuse, à moins que j'aie raté un bout du film.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Non, je suis d'accord avec ton interprétation.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je pense qu'il faut répondre à Francis Bonnet sur les maladies digestives, mais ce n'est peut-être pas le moment maintenant. C'est un point très important. Peut-être que je le ferai plus tard. En tout cas, il faut le faire.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous en reparlerons après. Nous terminons avec la rhumatologie. Il n'y a d'ailleurs pas d'autre question. Je me pose quand même le problème de stratifier différemment et de ne pas positionner les anti-JAK de la même façon chez les patients à risque et non à risque.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Nous en avons pas mal discuté. C'est la proposition de LILLY. Ils vous ont fait cette proposition-là. C'est aussi parce que ces facteurs de risque ont été

identifiés dans une étude, mais on n'est pas non plus sûr qu'on ait identifié tous les facteurs de risque dans cette étude. C'est aussi compliqué de mettre dans un niveau de SMR que c'est uniquement chez les patients avec facteur de risque, en sachant qu'il y aura peut-être d'autres facteurs de risque qui seront identifiés plus tard. Il y en a peut-être quelques-uns qui seront supprimés. Ces facteurs de risque sont variables, c'est ce que je veux dire.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Vous parlez de facteur de risque cardiovasculaire ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Oui, cardiovasculaires, cancers, et un dernier que j'ai oublié

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Il y a infections et décès.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Quelle physiopathologie donnes-tu aux décès qui ne sont ni infections, ni risque cardiovasculaire, ni cancer ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Dans l'étude ORAL Surveillance, c'est lié directement aux tumeurs, au risque cardiovasculaire et aux infections. Il n'est pas différent, mais c'est démontré en termes de décès, ce qui est quand même un point important pour nos patients.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Tout à fait. Je disais d'ailleurs en aparté que si nous avions pu, nous aurions même pu raisonner en survie globale dans ces populations. C'est un peu caricatural et ce serait compliqué en termes de durées, mais cela pose ce problème quand même. Jean-Christophe Mercier ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- Je voulais revenir sur le fait qu'un certain nombre de laboratoires, en tout cas les concurrents d'ABBVIE, souhaitaient qu'on efface la mention sur la qualité de la démonstration. Je voudrais demander à Sylvie si véritablement RINVOQ avait une meilleure qualité de démonstration, en particulier parce qu'il y avait des indicateurs de qualité de vie.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, parce qu'en fait, on avait une démonstration d'un effet sur la qualité de vie alors que sur l'autre molécule, je ne sais pas si vous vous souvenez, mais dans l'arbre hiérarchique, il y avait des doses qui intervenaient. Il y avait une quinzaine de comparaisons hiérarchisées et on s'est interrompu avant la qualité de vie. Maintenant, ils se présentent comme si c'était une démonstration, mais ce n'est pas le même niveau de preuve puisqu'on ne contrôle plus le risque de faux positif. C'était ces arguments-là qui avaient joué, en plus des effectifs. Je pense que les essais étaient d'effectifs différents.

C'est pour cela que je leur ai dit. Ils ont beaucoup insisté sur le fait qu'il n'y avait pas de comparaison. Ils l'ont dit texto, comme cela. « Comme il n'y a pas eu de comparaison directe, alors leur niveau de preuve est équivalent ». Moi, je ne vois pas de lien de cause à effet entre ces deux assertions.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- Nous pouvons donc maintenir le fait que le niveau de démonstration pour RINVOQ était supérieur aux autres. Par conséquent, ce que les concurrents réclament, à savoir d'effacer cette phrase, ne me paraît ni justifié ni fondé.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est le niveau de démonstration qui est supérieur. Ce n'est pas la quantité d'effet. Ce sont deux choses différentes.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- C'est retransmis dans les niveaux de SMR différents.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, tout à fait.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- De toute façon, ils s'accrochent au fait qu'il n'y aura pas de comparaison de médicament à médicament. Il n'y a pas moyen de se sortir de cette problématique tant que c'est comparé à un placebo. Il nous a dit « vous comprenez, il y a des effets placebo qui sont très variables d'une population à l'autre ». Oui, c'est l'effet placebo, quoi. Voilà.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je propose que nous passions au vote pour la rhumatologie.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Je voulais vous présenter rapidement deux diapositives avant. Ensuite, il y aura la diapositive de vote. C'était pour résumer les arguments qui avaient mis en avant dans l'avis pour le fait de le restreindre en échec des anti-TNF. C'est-à-dire que les anti-JAK ont au mieux une non-infériorité aux anti-TNF et ils ont un surrisque de tolérance qui est démontré, en tout cas pour une certaine catégorie de patients, en sachant qu'on ne sait pas s'ils ont tous été identifiés par les facteurs de risque dans l'étude ORAL Surveillance.

On ne change pas grand-chose en rhumatologie dans le sens où c'est quelque chose que nous avons déjà mis dans nos avis précédents, dans la place dans la stratégie thérapeutique. Nous les avons déjà restreints en troisième ligne après échec de csDMARD et après échec d'anti-TNF. C'était aussi l'avis de l'experte et c'est aussi l'avis que nous avons repris du représentant de la France au PRAC, avec l'avis contradictoire qui a eu lieu pour la France.

Les arguments de ne pas mettre en dernier recours, en tout cas de ne pas aller plus loin dans la restriction, ce sont les nombreuses comorbidités entre ces différentes pathologies, notamment les spondyloarthrites axiales et les MCI. Les autres médicaments disponibles par exemple pour la spondyloarthrite axiale sont les anti-IL17 et ces anti-IL17 sont contre-indiqués en cas de MCI. C'est pour avoir un traitement commun aux deux pathologies.

Les facteurs de risque identifiés par le PRAC sont relativement cliniquement identifiables. En tout cas, c'était l'avis de l'experte côté rhumatologie. Le surrisque de tolérance était versus anti-TNF, mais pas aux autres traitements.

Contrairement à la gastrologie, il y a un bon niveau de preuve en termes d'efficacité des anti-JAK en rhumatologie, disons plus qu'en gastrologie, avec notamment des études comparatives versus anti-TNF, c'est-à-dire des études de non-infériorité, mais des études comparatives tout de même, et avec des études qui sont spécifiques en cas d'échec d'anti-TNF, ce qui n'est pas forcément le cas des indications gastrologiques.

De plus, les comparateurs cliniquement pertinents sont, pour le coup, assez nombreux, en tout cas surtout en polyarthrite rhumatoïde et en rhumatisme psoriasique, avec des niveaux de preuve qui peuvent être très variables en termes d'efficacité. On ne peut pas dire que les anti-JAK arrivent après tous ces médicaments qui parfois ont un niveau de preuve faible. Pour le coup, cela ne serait pas du tout être en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes, de l'avis l'experte et de l'avis de l'EMA.

Vis-à-vis de cela, pour ce positionnement des anti-JAK, il y aura juste une petite notion que je voudrais vous préciser. Dans le SMR, nous avions écrit initialement dans l'avis que nous les réservions en échec aux anti-TNF et nous vous proposons de le changer par « en échec à au moins un anti-TNF ». Cela vient du fait que dans les recommandations, il est écrit notamment qu'en cas d'échec primaire à un anti-TNF, il est recommandé de changer le mécanisme d'action. Cette phrase laissait un flou sémantique sur le nombre d'anti-TNF qu'il était nécessaire de tester. Nous recommandons au moins un.

**M. le Pr COCHAT, Président.** - Cela paraît logique.

**Un chef de projet, pour la HAS.** - Ce n'est pas revendiqué, mais pour ce qui est de la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique, dans l'avis initial nous avions omis de mettre qu'il fallait privilégier en troisième ligne les anti-interleukines-17 quand c'est possible, parce qu'au mieux ils ont le même niveau de preuve en termes d'efficacité que les anti-JAK, voire même plus, et que c'était déjà écrit précédemment. C'est plus un oubli.

Pour cette problématique de phrase, nous voudrions rappeler qu'il y a une différence de niveau de preuve entre RINVOQ et XELJANZ, en sachant que dans le rhumatisme psoriasique, si on reste uniquement dans la troisième ligne qui est celle à laquelle on restreint le SMR aujourd'hui, il y a quand même une quantité d'effet qui n'est pas pareil, mais surtout, RINVOQ a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie, deux critères assez importants en rhumatisme psoriasique, ce que n'a pas démontré XELJANZ.

Pour reprendre dans la spondylarthrite ankylosante, il n'y a en réalité pas d'étude spécifique de XELJANZ en troisième ligne, donc ils n'ont pas démontré réellement avec une bonne gestion de l'inflation du risque alpha quel que ce soit en troisième ligne, en sachant qu'il n'y avait que 23 % des patients qui étaient inclus qui étaient effectivement les patients auxquels on va réserver les anti-JAK aujourd'hui.

Suite à cela, nous avons beaucoup réfléchi à cette phrase que nous avions proposée initialement et qui était « la commission souligne que RINVOQ est celui ayant le meilleur niveau de preuve des deux anti-JAK ». Nous vous proposons de la préciser en mettant ce que nous entendons par « ce niveau de preuve », dans les deux phrases en dessous, à savoir « dans le rhumatisme psoriasique, la commission souligne que RINVOQ, ayant un SMR important, a démontré son efficacité sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique en échec aux anti-TNF contrairement à XELJANZ avec un SMR modéré ».

Pour la spondylarthrite ankylosante, nous vous proposons de marquer que « la commission souligne que RINVOQ dispose de données spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, en échec aux anti-TNF, contrairement à XELJANZ ».

Pour la diapositive de vote, en rouge vous voyez les résultats de la première évaluation. En bleu, c'est avec les modifications que nous vous proposons aujourd'hui, donc il s'agit de voter entre le non-maintien ou le maintien avec les reformulations que nous vous proposons.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.** - C'est bien.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, cela me paraît tout à fait approprié. Il y a eu une bonne réflexion en amont et cela me paraît tout à fait bien. Je propose donc que nous votions le maintien ou non.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- J'avais une question avant le vote, parce que cela ne m'apparaît pas clair. Ce positionnement, tel qu'il est proposé actuellement, est-il en adéquation avec les guidelines de l'EULAR rhumatologie pour dire que s'il n'y a pas de facteur de risque, cela peut être envisagé en deuxième ligne ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Les guidelines en deuxième ligne ne différencient pas en deuxième ligne, tous les traitements peuvent être donnés en fonction des pathologies anti-JAK compris. En revanche, dans les recommandations françaises, mais pas dans les recommandations européennes, ils précisent à chaque fois que l'anti-TNF est préféré en première intention. En tout cas, dans les recommandations, les anti-JAK sont en deuxième ligne.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Ce ne sera donc pas en dernier recours ni en troisième ligne en l'absence de facteur de risque ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Comment ça ? Pour nous, en l'absence de facteur de risque, ce n'est pas en dernier recours. C'est uniquement en présence de facteur de risque que c'est en dernier recours. En l'absence de facteur de risque, c'est en échec à au moins un anti-TNF.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Cela bascule donc en deuxième ligne après un TNF, en l'absence de facteur de risque ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- On appelle cela une troisième ligne.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est une troisième ligne quand même. La deuxième ligne, ce sont les médicaments classiques.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- La troisième ligne ce sont les anti-interleukines, globalement, et les anti-JAK. Quand c'est possible, en fonction du niveau de preuve, on propose de préciser qu'on préfère les anti-interleukines, sans forcément les positionner après les anti-JAK.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- C'est donc en adéquation avec les guidelines de l'EULAR en ce qui concerne les gens qui n'ont pas les facteurs de risque ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Non, ce n'est pas en adéquation. Les guidelines sont très larges et après échec de ce qu'on appelle les csDMARD, le traitement conventionnel, elles disent que tous les types de traitement disponibles peuvent être utilisés, dont les anti-JAK.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'ai deux questions à propos de cette formulation « à au moins un anti-TNF ». Cela sous-entend-il une durée de traitement par anti-TNF quand on écrit cela ? On pourrait très bien dire dans ce cas qu'on met trois jours d'anti-TNF et qu'on passe aux anti-JAK.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Dans les guidelines, il y a des durées pour réévaluer le patient. Ils réévaluent le patient au bout de trois mois et en fonction de la réponse, c'est un changement de traitement.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Ce n'est pas « après », c'est « en échec ».

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, c'est « en échec à », mais si on donne trois jours, on sera forcément en échec. Je poussais le bouchon un peu loin, mais s'il est précisé que ce sont des paliers de trois mois, c'est très bien.

Mon autre question au chef de projet est la suivante. Dans les revendications que vous proposez pour le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, pourquoi ne mettons-nous pas aussi « en échec à au moins un anti-TNF ? »

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Oui, ce sera changé.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Sur ces bases-là, je vous propose que nous votions sur le maintien ou le non-maintien, et si ce n'était pas un maintien, nous reverrons les points à discuter.

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

**Mme LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 16 votants et vous êtes 16 pour le maintien des conclusions de l'avis.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Sylvie Castaigne, tu voulais dire quelque chose ?

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- C'est trop tard, puisque nous avons voté.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous passons à la gastroentérologie. Je voulais faire des commentaires globaux suite à ce que nous avons entendu et qui sont d'ailleurs un peu les mêmes. On a l'impression qu'il y a un moindre risque du fait de patients plus jeunes avec RCH notamment, avec toujours ce dénominateur commun qu'il n'y a pas de risque sans facteur de risque, et cela, il faut le pondérer, mais c'est ce que j'ai dit pour la rhumatologie. Je n'ai pas de proposition supplémentaire.

La rapidité d'action a été remise en avant, mais Hugues pourra nous commenter ce point. Les experts ont insisté sur le bénéfice du traitement précoce. C'est quelque chose qui n'est pas démontré dans les essais que nous avons, mais les cliniciens semblent assez d'accord. Il y a un autre point qui est important dans la rubrique gastroentérologie, c'est l'action sur les atteintes extradigestives.

Serge Kouzan ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Moi aussi, j'étais très sensible, à la différence avec la rhumatologie, au fait qu'abstraction faite du fait que les patients sont plus jeunes et qu'on a plus de temps en ce qui concerne les facteurs de risque associés, il existe un chaland de patients pour lequel il y a la nécessité d'une intervention très précoce. Un des experts parlait

de stratégie top-down qui a été validée versus step-up. Cette intervention précoce serait donc peut-être garant d'un devenir intestinal meilleur au long cours. J'étais sensible à cet argument.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Vas-y, Hugues.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je voulais justement répondre à ce point parce que les derniers experts ont été très habiles, par rapport aux précédents, en amenant des arguments émotionnels, d'ailleurs sans data précise, sur l'importance du traitement précoce, le risque de perte de chance, l'incompréhension, les préférences patients, un certain nombre d'éléments assez subjectifs qu'il faut remettre en perspective.

D'abord, concernant le traitement précoce, tout le monde est d'accord, les gens ne sont pas laissés sans traitement dans la maladie de Crohn. Les gens sont traités et il existe, à ces stades de la maladie où se positionnent les anti-JAK, des comparateurs qui ont un niveau de preuve important et une efficacité reconnue. Le souci, c'est que les anti-JAK ne se comparent pas à ces comparateurs alors que ces comparaisons sont tout à fait possibles.

On a vu en rhumatologie qu'il y avait eu des études de non-infériorité qui avaient été faites entre les anti-JAK et les anti-TNF. Ces études étaient tout à fait possibles également en gastroentérologie et d'ailleurs, plus de deux comparateurs des anti-JAK se sont comparés. Il y a eu une comparaison entre le vedolizumab et l'adalimumab, et plus récemment une comparaison entre l'ustekinumab et le SKYRIZI. Il y a donc des comparaisons possibles entre ces comparateurs.

Les arguments considérant qu'il y aurait une perte de chance à ne pas traiter préocemment les patients semblent assumer une supériorité des anti-JAK sur tous les autres comparateurs, ce qui n'est en aucun cas démontré, c'est tout à fait clair. Par ailleurs, il faut distinguer l'effet à court et moyen terme dans la maladie de Crohn et les effets à très long terme, les conséquences à long terme de la maladie, et sur cela, malheureusement, nous avons très peu de data, pour aucun traitement en fait.

Ensuite, il faut mettre en balance l'absence de supériorité et même de non-infériorité démontrée vis-à-vis des comparateurs avec le surrisque potentiel en termes de cancer, d'infection, de maladie cardiovasculaire et de décès, en sachant que même si certains sous-groupes plus à risque ont été identifiés, cela ne veut pas dire que les groupes non identifiés comme plus à risque ne soient pas à surrisque. Cela a été bien rappelé par l'ANSM, d'autant plus que si les sujets sont jeunes, ils sont à risque d'être exposés pendant plus longtemps aux risques du médicament.

Je voulais dire aussi que dans ces populations, il y avait des facteurs de risque potentiels plus importants. Par exemple, les maladies de Crohn sont des patients qui sont exposés au tabagisme, plus que la population générale, ce qui constitue un facteur de risque. Le facteur de risque de cancer est augmenté pour les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, du moins les cancers digestifs. Pour moi, la balance bénéfice/risque de ces médicaments reste sujette à discussion.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Avant de passer la parole à Sylvie, je voudrais rebondir sur ce que tu viens de dire. Tu dis « les Crohn sont traités ». Ok, ils sont traités, mais est-ce que le

bénéfice sur l'évolutivité du Crohn, à la fois sur le digestif et sur l'extradigestif, n'est pas potentiellement meilleur avec les anti-JAK qu'avec la corticothérapie ? Je suis provocateur, là.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Je ne parle pas de la corticothérapie, parce que c'est un traitement à court terme des poussées. Là, on est en train de parler de traitements censés modifier l'évolutivité de la maladie à moyen terme, et tous les comparateurs ont cet objectif.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Tous ? D'accord, ok.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Sont-ils supérieurs ou équivalents ? Nous n'avons pas la réponse formelle. Même s'ils ont évoqué, par exemple, la possibilité d'un bénéfice sur les fistules anopérinéales dans la maladie de Crohn, ce qui effectivement est un problème extrêmement important, là encore, il n'y a pas de démonstration. Il y a effectivement un critère secondaire non hiérarchisé qui montre qu'il y a peut-être un petit bénéfice par rapport au placebo, mais là encore, le bénéfice réel par rapport aux comparateurs mériterait d'être validé. Il n'y a pas d'effet démontré.

Il est vrai que sur le plan rhumatologique, pour un certain nombre de patients, il semble clair que les anti-JAK puissent agir à la fois sur l'aspect digestif et l'aspect articulaire de la maladie, et c'est probablement un bénéfice de cette classe thérapeutique qui est partagé aussi par les anti-TNF, mais qui n'est pas partagé, par exemple, par le védolizumab et qui n'est probablement pas partagé par l'ustékinumab.

Ça, c'est sans doute un élément réel, mais qui est encore à mettre en balance avec le surrisque de ce médicament. C'est pour cela que la formulation qu'il faudrait modifier pour laisser les cliniciens pouvoir avoir recours à ces médicaments s'ils jugent que c'est nécessaire dans certaines circonstances particulières, c'est-à-dire pas marquer « en dernier recours », mais plutôt « en l'absence d'alternative ». Effectivement, une maladie rhumatologique mal contrôlée ou difficile à contrôler pourrait être un argument pour considérer qu'il n'y a pas d'alternative à ces médicaments. C'est ce que je suggérerais.

Je pense tout de même que de façon globale, la balance bénéfice/risque, sous réserve de l'effet classe assumé par le PRAC, reste très sujette à caution. Je rappelle qu'il y a quand même un surrisque de mortalité démontré, et pas par rapport au placebo, par rapport aux anti-TNF alpha qui sont déjà des médicaments qui ont un surrisque cardiovasculaire, un surrisque infectieux, un surrisque de tumeur. Le surrisque par rapport à la population générale semble très important. Je crois donc qu'il faut rester très prudent.

D'autre part, c'est vrai que ce risque n'est démontré que pour le tofacitinib. Même si le PRAC assume à juste titre de façon prudentielle que c'est un effet classe, nous n'en sommes pas certains et peut-être que nous pourrions revenir, si les études de phase 4 et de pharmacovigilance montrent que ce risque n'est finalement pas attesté pour les autres anti-JAK, sur cette attitude prudentielle, mais là, je pense que nous sommes obligés de considérer l'effet classe comme le fait le PRAC.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Sylvie Castaigne ?

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- La discussion vient d'être faite, mais j'avais été sensible à des experts qui disent que tous les patients ne sont pas les mêmes et que chez certains on va préférer donner en deuxième ligne l'anti-TNF et ensuite l'anti-JAK, mais que pour d'autres, il serait mieux de donner l'anti-JAK en deuxième ligne. Ils ont cité ceux qui ont les manifestations articulaires, donc cela se comprend facilement. J'ai pensé que c'était un bon argument. La deuxième chose, c'est la rapidité d'action qui a été souvent mise en avant pour les anti-JAK.

Ils ont tous dit à peu près la même chose, c'est-à-dire que parfois, les patients répondent vraiment dans la semaine qui suit la mise en route du traitement. Je sais bien que ce que je raconte n'est pas statistique, mais j'ai été influencée.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est probablement vrai.

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- On ne peut pas écouter les experts et dire que par définition ils ne disent que des mensonges.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Non, ils ne disent pas des mensonges.

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- Attends, je finis. J'ai trouvé que c'était des arguments qui pouvaient paraître importants pour les patients.

L'autre chose qui me fait un peu peur, c'est l'empilement. On connaît ça très bien en hématologie, tu empiles des médicaments et des médicaments, qui sont tous immunosupresseur au passage. Quand on parle de l'IMUREL au début, nous connaissons bien les complications de l'IMUREL ou du méthotrexate au long cours. Tout cela donne des tumeurs aussi. On empile. Évidemment, ils nous faisaient un empilement qui était en premier l'anti-TNF, deuxième et troisième, donc évidemment les anti-JAK arrivaient très longtemps après, mais il y a toujours un risque au fur et à mesure des phases de traitement chez un patient.

Tu cumules les toxicités, c'est sûr. Si pour certains patients il est préférable pour des raisons cliniques de donner l'anti-JAK, j'ai été sensible à cela d'autant plus que nous sommes dans une population qui n'est pas la population qui a été décrite comme étant à risque. Je ne dis pas qu'ils n'ont aucun risque. C'était juste pour dire cela.

**M. le Pr COCHET, Président.**- Merci. Je suis désolé sur les autres, mais nous avons terminé le temps de questions.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- J'ai un seul point sur la rapidité d'action parce que j'est revenu à plusieurs reprises et c'est important de remettre cela en perspective. C'est probablement vrai, cela n'a pas été comparé, mais cela sort dans toutes les études et dans la pratique. Ce vrai que ce sont des médicaments qui ont des délais d'action très rapides. Ceci dit, ce qu'il est important de comprendre, c'est que ces médicaments sont des traitements de fond. Ils sont donnés pour le fond et pour contrôler la maladie à moyen terme.

Finalement, même si c'est un plus, la stratégie habituelle dans ces maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, c'est de casser la poussée avec des corticoïdes. Cela diminuera

peut-être le recours aux corticoïdes, mais finalement, le bénéfice attendu de ces médicaments n'est pas sur la poussée ou sur l'immédiat, il est à moyen terme.

Le deuxième point concerne l'empilement des traitements. Ce sont des maladies où il y a un épuisement progressif des traitements et effectivement, on empile des traitements, mais nous n'avons pas d'étude de stratégie de bonne qualité pour dire dans quel ordre il faut le faire. C'est exact.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- C'est au chef de projet pour les diapositives de conclusion.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Là, j'ai repris les arguments qui ont été mis en avant par le laboratoire. Je ne vous les rappelle pas, vous venez de les discuter. J'ai repris là les principaux arguments qui ont été mis en avant par les experts avec les laboratoires dont la rapidité d'action, le besoin qui est très mal couvert, le profil de patients atteints de MICI qui diffère de celui des patients inclus dans ORAL Surveillance et de façon générale atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Il n'y a pas de données des anti-JAK versus les alternatives, donc on ne peut pas les situer par rapport à eux, ils sont peut-être plus efficaces. Si on place les anti-JAK en recours, on peut faire perdre des chances dans la prise en charge des patients, par exemple s'il y a des poussées sévères ou des manifestations extra-intestinales. Pour essayer de gérer le problème de la tolérance, c'est une maladie au long cours, avec un intérêt potentiel de la voie orale. D'ailleurs, ce point avait été évidemment reconnu par la commission avec une ASMR IV pour XELJANZ, qui était le premier anti-JAK que nous avions vu dans les MICI dans la rectocolite hémorragique.

En revanche, les arguments pour être un peu moins enthousiaste, c'est de rappeler la position de l'agence européenne qui finalement, après sa réévaluation, a inchangé son libellé d'indication, et donc les produits restent indiqués après échec d'un traitement conventionnel ou d'un agent biologique, donc potentiellement avant les anti-TNF. C'est surprenant. Pour rappel, la commission positionne les anti-JAK avant le début de la réévaluation, après les anti-TNF, comme en rhumatologie d'ailleurs. C'est une première remarque.

La deuxième remarque, c'est que chez les patients qui sont à surrisque tels qu'ils ont été identifiés par le PRAC, avec les limites que vous avez discutées, à savoir le fait qu'ils ont fait avec les données qu'ils avaient, le PRAC a finalement appliqué le principe de précaution à l'ensemble des maladies inflammatoires chroniques, pas seulement à la polyarthrite rhumatoïde et donc pas seulement au tofacitinib, mais à tous les anti-JAK.

Par ailleurs, la position que vous avez prise jusqu'à présent laisse les anti-JAK disponibles pour les patients. Les anti-JAK restent disponibles. XELJANZ a même gardé son SMR important, RINVOQ un SMR important et JYSELECA un SMR modéré, mais ils n'ont pas d'argument pour revenir là-dessus. En tout cas, les produits restent disponibles.

Ensuite, pourquoi avoir positionné les anti-JAK en dernier recours chez tous les patients ? L'idée était d'inciter à privilégier les alternatives après les anti-TNF avec peut-être l'idée, quelque part, de limiter la durée d'exposition aux anti-JAK compte tenu des risques. Pourquoi ? Pour rappel, en termes d'efficacité, on n'a que des comparaisons au placebo et

cela n'a pas été assez souligné à mon avis, mais y compris chez des patients qui étaient naïfs d'anti-TNF en gastroentérologie, ce qui, je vous le rappelle, avait posé des problèmes. Nous nous étions interrogés sur le fait d'inclure ce type de patients dans des essais cliniques.

La conséquence, c'est qu'on est obligé de faire des analyses exploratoires pour évaluer l'intérêt des produits chez les patients qui sont en échec à au moins un agent biologique, en pratique un anti-TNF. C'est là que les laboratoires, d'ailleurs, revendentiquent la prise en charge. On a donc un niveau de preuve qui est un peu dégradé. C'est un peu différent en rhumatologie puisqu'ils ont des études de non-infériorité, Hugues l'a rappelé. C'est une première remarque.

L'incidence, c'est que nous n'avons donc évidemment pas de preuve de supériorité d'efficacité ni même de non-infériorité ou d'équivalence versus les alternatives. Là encore, c'est différent de la rhumatologie, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. À ce titre-là je ne vois donc pas trop de perte de chance et je pense que la position de la commission sur ce plan est inattaquable.

Ensuite, il y a le problème du profil de tolérance. Là, finalement, on a une étude avec un haut niveau de preuve, qui a duré plusieurs années, qui a inclus plus de 1 000 patients et qui permet de conclure, avec toujours un risque de se tromper évidemment, que cette classe d'immunosuppresseurs est plus à risque que les anti-TNF qui était déjà une classe qui était connue comme étant à risque avec, parmi les événements qui sont clairement ressortis, des infections sévères, des cancers, un risque cardiovasculaire, des décès et des embolies pulmonaires.

On peut noter que les infections sévères et les thromboses sont a priori difficilement prévisibles. Par ailleurs, cela a été souligné aussi avec une question de Hugues à l'un des intervenants, et c'était basé sur une publication de cet intervenant, dans les MICI, on a un risque accru par rapport à la population générale de thrombose artérielle, et surtout veineuse, qui est doublé d'après la publication. C'est donc un élément à prendre en compte.

Au final, on a trois médicaments, notamment pour le tofacitinib, puisque c'est clairement lui qui a la démonstration, qui sont donc à surrisque.

En conclusion, on peut dire que le rapport efficacité symptomatique/effets indésirables est non établi versus les alternatives, qu'on n'a pas non plus d'effet établi sur les complications ou le recours à la chirurgie. C'est vrai pour les anti-JAK, c'est vrai pour les autres, sauf pour les anti-TNF. En tout cas, on n'a pas de données solides pour établir cela. Clairement, c'est exploratoire.

La conséquence, c'est aussi qu'il faut renforcer la surveillance de cette classe d'immunosuppresseurs. Voilà les arguments qui pourraient justifier de maintenir les conclusions de la commission. Enfin, je vous rappelle que la commission a conclu à une ASMR V, donc il n'y a pas de progrès dans la prise en charge par rapport à l'existant.

En termes de vote, je vous ai rappelé là les décisions qui ont été prises dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn. Je ne le rappelle pas, nous l'avons fait à plusieurs reprises. Vous avez noté que JYSELECA souhaite que le SMR soit revu de modéré à important. Pour les autres, ils n'ont pas de revendication sur le niveau d'ASMR et sur le SMR et

finalement, les revendications portent donc sur deux points clés qui sont la place dans la stratégie thérapeutique comme traitement après les autres, donc en recours — c'est ainsi que nous l'avions exprimé initialement — chez les patients qui ne sont pas identifiés comme à risque. C'est la première revendication qui est partagée par tous les laboratoires.

Deuxièmement, faut-il ou non donner une prime à l'un d'entre eux ?

Suite à l'examen des observations des laboratoires, prenant en compte aussi toutes vos discussions et après préparation avec le Bureau, voilà les propositions qui étaient à l'ordre du jour jusqu'à maintenant. La première, c'est qu'on pensait supprimer la mention « traitement de recours », c'est-à-dire plutôt citer les alternatives médicamenteuses qui sont concernées dans la restriction de la prise en charge chez les patients non à risque. Clairement, dans la RCH, c'est de citer les traitements conventionnels, au moins un anti-TNF, le védolizumab et l'ustékinumab.

Je vous rappelle que pour le védolizumab, c'est le seul agent biologique qui a une comparaison aux anti-TNF. Dans la maladie de Crohn, de la même façon, on citera clairement les alternatives, c'est-à-dire, en dehors des traitements conventionnels et des anti-TNF, l'ustékinumab (STELARA), le risankizumab (SKYRIZI) et le védolizumab (ENTYVIO), en sachant que cela a été signalé aussi pendant les auditions et je l'ai fait devant le laboratoire concerné, pour le risankizumab (SKYRIZI), il est intéressant de noter qu'on dispose des résultats d'une étude de supériorité contre l'ustékinumab. Il est inutile de vous dire que le laboratoire a des revendications avec notamment une demande d'ASMR.

Ensuite, concernant la place relative des anti-JAK dans la RCH et en l'absence de preuves solides en faveur d'un anti-JAK, puisqu'on n'a que des études comparatives versus placebo et les conclusions des comparaisons indiquées ne sont pas très robustes, on a toute une série d'arguments qui ont été signalés par les laboratoires eux-mêmes dans leur dossier.

Nous proposons donc de dire que la commission préconise que le prescripteur tienne compte, en dehors de la situation particulière de son patient, des éléments suivants, à savoir de tenir compte :

- de la qualité de la démonstration et donc de rappeler que le SMR est important pour RINVOQ et XELJANZ alors qu'il est modéré pour JYSELECA ;
- d'un effet établi sur la qualité de vie pour RINVOQ, qui est le seul qui l'a établi clairement et de façon robuste avec une gestion du risque alpha ;

du fait que ces médicaments ont un profil de tolérance commun, le PRAC ayant conclu à un effet classe, mais en soulignant que c'est à partir des résultats d'une étude contrôlée randomisée ayant comparé le tofacitinib aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, la troisième proposition était d'ajouter que la commission souhaite être destinataire de toutes nouvelles données cliniques permettant de mieux préciser leur place dans la stratégie thérapeutique, ce qui permettra de réajuster au vu des études nouvelles, en sachant que nous allons avoir des études nouvelles. Il y a SKYRIZI dans la maladie de Crohn, avec des données

nouvelles, mais il y a aussi OMVOH. J'ai un dossier OMVOH que nous verrons le 20 décembre dans la rectocolite hémorragique qui va être une nouvelle alternative, qui est une anti-interleukine. Il y a un nouveau traitement qui arrive.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci, Patrick. Tes propositions me paraissent bien adaptées à tout ce que nous avons dit. Juste, nous mettrons aussi pour la rhumatologie que la CT souhaite être destinataire de toutes nouvelles données cliniques. Nous l'ajouterons aussi. Enfin, quand je vais vous demander de voter, la notion de maintien inclura, et j'insiste là-dessus, la notion d'un SMR modéré que nous maintiendrions aussi pour JYSELECA. Si certains d'entre vous n'étaient pas d'accord sur ce point, il ne faudra pas voter le maintien.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Je n'ai pas osé le faire parce que je voulais laisser de la fluidité dans vos discussions et les présentations des laboratoires, mais je voudrais juste voter qu'il y a un article qui a été publié en juillet-août, qui a été signé par l'un des spécialistes qui sont venus avec les laboratoires. Ils étaient deux signataires.

Cet article était vraiment intéressant. Il s'intitulait « essais en face à face, où en sommes-nous ? ». Je vais vous lire les conclusions, parce que je les trouve intéressantes.

« Avec l'augmentation du nombre de molécules disponibles, les études comparant l'efficacité des différents médicaments deviennent indispensables pour les médecins, les patients et les autorités de santé ». Les auteurs sont donc clairement d'accord avec l'idée qu'il faut des études de bonne qualité, dans l'idéal comparatives, avec une comparaison directe justement pour pouvoir mieux situer ces produits.

Ils soulignaient aussi dans leurs conclusions qu'il y avait plusieurs questions sans réponse. Quel est l'effet à long terme des molécules sur le plan de la tolérance ? Quid de la modification de l'histoire naturelle de la maladie ? Faut-il privilégier les essais de non-infériorité puisque l'efficacité des traitements actuels semble avoir atteint un plateau ?

C'était juste un petit clin d'œil. Par ailleurs, cet article passait en revue toutes les études qui sont attendues et dont certaines ont été initiées par le GETAID.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ok. Très rapidement, Serge ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Oui, avant de voter, parce que je ne comprends pas bien le point 1, ce serait donc après anti-TNF, après védolizumab et après ustékinumab, ou est-ce après anti-TNF parmi védolizumab et ustékinumab ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Pour être très clair, la proposition qui vous est faite est de garder le principe de les prescrire après les alternatives tout en introduisant de la souplesse, d'où la suppression de la mention du traitement de recours. On parle de patients non à risque. Chez les patients non à risque, la notion de traitement de recours laisse entendre qu'il serait toujours en dernière intention, quels que soient les nouveaux entrants. Ce que nous pensons plus sage, c'est de citer quelles sont les alternatives au vu des données disponibles aujourd'hui. Aujourd'hui, on n'a des études que contre placebo et les comparateurs pertinents sont ceux-là.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- La façon dont je le lis, c'est qu'il serait après l'ustékinumab dans un cas et le védolizumab dans le Crohn. Est-ce bien cela ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Dans le Crohn, cela interviendrait après l'ustékinumab, le risankizumab et le védolizumab, qui sont les trois traitements de troisième ligne, alors que dans la RCH, ce serait après le védolizumab et l'ustékinumab. Finalement, le seul traitement de troisième ligne est l'ustékinumab, en pratique, dans la RCH actuellement.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Ce serait donc en quatrième ligne. Qu'avons-nous comme argument pour faire ce hit-parade ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- L'argument, c'est de positionner ces produits quand on n'a plus la possibilité d'utiliser les traitements précédents. C'était la position initiale qui avait été prise. C'était le terme « traitement de recours ». Au lieu de mentionner « traitements de recours », ce qui laisserait à penser que ce serait toujours vrai, l'idée était de citer les traitements auxquels ces médicaments ne se sont pas comparés aujourd'hui, en sachant que les risques sont différents pour ces différents médicaments. La position actuelle est celle-là.

Actuellement, ces médicaments sont positionnés, dans la RCH après au moins un anti-TNF et le védolizumab. C'est ce qu'ils revendentiquent. En pratique, on ajoute l'ustékinumab qui n'a pas les mêmes risques que les anti-JAK.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Est-ce que pour faire simple il ne faut pas marquer « en l'absence d'alternative », plutôt que de faire la liste ? Cela va être évolutif, et c'est vrai que le védolizumab dans le Crohn, c'est attaçable. Même s'il n'y a pas eu de comparaison, je me demande s'il ne faut pas marquer « en l'absence d'alternative ». Il reste aussi le problème de l'indication potentielle en rhumatologie. Je suis un peu en retrait, mais je me dis que marquer « en l'absence d'alternative » et laisser un certain flou serait mieux.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Je suis d'accord.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- « En l'absence d'alternative », je pense que cela ne veut rien dire.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Cela redonne la possibilité aux gastroentérologues d'évaluer les rapports bénéfice/risque de tous ces médicaments qui ne se sont jamais comparés entre eux.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- À ce moment-là, je pense qu'il faut être plus clair, il faut les positionner en troisième ligne après échec d'au moins un anti-TNF et du védolizumab, ce qui était la position initiale, et ne plus indiquer qu'ils sont indiqués après les autres.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Non. Serge, il y en a qui se sont comparés entre eux, justement. Ceux-là ne se sont pas comparés aux autres, mais certains de ces médicaments de troisième ligne se sont comparés entre eux.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ce que tu dis, si j'ai bien compris, mais peut-être que j'ai mal compris, cela veut dire pour la RCH après au moins un anti-TNF et après deux anti-interleukines ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Non, ce sont deux classes différentes.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Un anti-intégrine.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, un anti-intégrine et un anti-interleukine, mais pour toutes les RCH, on veut la séquence des trois, et pour le Crohn, la séquence des quatre ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- C'était la position qui avait été prise initialement, à savoir de les positionner après les autres traitements. Si on cite les traitements, j'oublie les traitements conventionnels qui sont, disons, les traitements de première ligne. On a ensuite les anti-TNF. On a mis « à au moins un anti-TNF », c'était déjà le cas.

Il y a le védolizumab qui est un traitement de deuxième ou de troisième ligne, et actuellement, dans les avis actuels avant la réévaluation, c'était la stratégie thérapeutique. C'est-à-dire que dans la CRH, tout traitement autre que le védolizumab était positionné après anti-TNF et védolizumab. Si vous maintenez la position de positionner les anti-JAK après les alternatives, à ce moment-là, il faut citer l'ustékinumab. Soit on écrit « comme traitement de recours » et on reste vague, soit on cite les produits, et à ce moment-là les produits sont ceux-là.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- J'ai une troisième proposition qui n'est pas non plus celle proposée par Hugues. Et si on met simplement « en dernière ligne » ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Si un nouveau médicament arrive, cela le positionne forcément derrière.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Là, c'est pareil, si un nouveau médicament arrive, il faudra le positionner.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- C'est peut-être mieux parce qu'effectivement, quand on va voir par exemple SKYRIZI dans la maladie de Crohn, clairement, il va bousculer la stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn. Je ne veux pas anticiper vos décisions, mais ce sera sûrement un bon challenge.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais cela ne changera pas le fait qu'on les laissera en dernière ligne.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- C'est toute l'ambiguïté. Pour les patients qui sont jugés à risque, on s'est aligné sur la position du PRAC qui les met après toutes les alternatives, les alternatives d'aujourd'hui comme de demain, si on lit les choses comme cela. Nous avons repris cette formulation du PRAC, nous ne la discutons pas. Par contre, si vous maintenez la position chez les patients non à risque, nous nous sommes dit qu'il était plus sage de citer les traitements concernés et donc de ne pas mettre en dernière ligne chez ces patients.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- J'interviens juste encore sur un point. La seule chose qui me gêne, c'est que là, cela a un côté qui s'impose d'avoir essayé toutes les lignes avant dans tous les cas. Or, il y a probablement des cas où on peut discuter le traitement comme alternative avant l'autre, et je pense notamment aux patients avec des manifestations rhumatologiques importantes. Peut-être que d'une certaine façon, il faut laisser un peu de souplesse pour que ce soit une alternative. Je ne sais pas comment le formuler.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Hugues, la souplesse était là, en fait. C'était en dehors de la situation particulière du patient. Nous pouvons être plus explicites et marquer entre parenthèses « comme des manifestations extraintestinales », si vous le souhaitez, en sachant que sur les manifestations extraintestinales, nous n'avons pas de démonstration très solide. En tout cas, nous pouvons l'introduire ici.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ce n'est pas mal, ça.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Ce point, c'était pour laisser la main au prescripteur.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Ok.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Ce n'est pas mal. Ok.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Oui, mais alors est-ce que c'est en contradiction avec le 1 ?

**Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- Il vaut mieux mettre dans le chapitre 1 l'histoire de la situation particulière du patient. Je trouve qu'il est plus logiquement lisible dans le chapitre 1 que dans le chapitre 2.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Absolument.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je vous propose que nous fassions confiance au chef de projet pour la rédaction.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- J'ai entendu ce que vous dites. Nous pourrons l'intégrer.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Il y a déjà deux personnes qui sont parties et j'ai peur que nous n'ayons plus le quorum. Je suis désolé, je fais la pression pour que nous votions. Nous allons voter sur cette diapositive avec la prudence que je vous ai indiquée sur le SMR de JYSELECA et la discussion que nous venons d'avoir avec le chef de projet. Je vous propose de voter sur l'accord ou non avec cette diapositive.

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

**Mme LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 14 votants. Il y a 14 voix pour le maintien des conclusions.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Je vous remercie et je salue le travail fait par les chefs de projet, parce que ce n'était pas très simple.