



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Réévaluation des anti-JAK

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

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

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

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

Tolérance

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Voilà pour la présentation concernant l'étude ORAL SURVEILLANCE.

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

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

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

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

[...]

1. Réévaluation des anti-JAK - Rectocolite hémorragique

- a. XELJANZ 5 — 10 mg (tofacitinib (citrate de)) (CT-20320) — PFIZER PFE FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- b. RINVOQ 15 — 30 — 45 mg (upadacitinib hémihydraté) (CT-20322) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- c. JYSELECA 100 — 200 mg (filgotinib (maléate de)) (CT-20312) — GALLUPAGOS — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

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

M. le Pr COCHAT, Président.- On a refait rentrer les experts. On passe à la gastro, avec la rectocolite hémorragique. On change de discipline. Ce sera le chef de projet, Monsieur Bigard et Hugues et Sylvie Chevet pour la méthodo. Y a-t-il une association ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ils sont intervenus pour l'indication, mais pas pour la réévaluation. Il s'agit de la réévaluation de trois des antigènes concernés, XELJANZ, JYSELECA et RINVOQ qui sont indiqués dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Peut-être un point d'introduction. Ils ont des recommandations de prise en charge qui sont différentes, qui sont plus restreintes que leur indication AMM, première remarque. Deuxième remarque, ils ont un SMR et une ASMR qui varient selon les médicaments. Là, je vous ai rappelé de façon très brève les décisions que vous aviez déjà rendues. L'indication AMM, c'est le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les adultes qui

sont en échec, réponse inadéquate, perte de réponse ou intolérance, soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique.

La commission pour chacun de ces trois médicaments a rendu un avis favorable uniquement après échec des anti-TNF et du vedolizumab. Les données qui supportaient ces décisions, il s'agit à chaque fois d'études contre placebo. Le premier qui a été vu, c'est XELJANZ, le tofacitinib, avec une supériorité qui avait été démontrée en comparaison au placebo. Pour JYSELECA, selon qu'elle était, une supériorité avait été également démontrée en comparaison au placebo, mais avec une taille d'effet qui était faible à modeste, et des schémas d'études qui étaient moins adaptés. Enfin, le dernier que l'on a vu, c'est RINVOQ, qui a également présenté des données de supériorité, montrant sa supériorité par rapport au placebo, y compris en termes de qualité de vie. À chaque fois, dans les plans de développement, on a deux études, une étude d'induction, ensuite une étude d'entretien.

Concernant les positionnements qui ont été donnés par la commission, pour XELJANZ l'avis date de 2019. Il a eu un SMR important et une ASMR IV comme ENTYVIO. Pour le second qui a été vu, c'est JYSELECA, filgotinib, en 2022. Il a eu un SMR modéré, une ASMR V en troisième ligne. On l'a revu en 2023, il y avait des problèmes pour la spermatogenèse, mais les réserves ont été levées. On a donc aligné ces décisions hommes et femmes. Enfin, pour RINVOQ, c'est un avis qui date de 2023, là le SMR a été jugé important, et le médicament a une ASMR V, également une troisième ligne de la stratégie thérapeutique. En miroir, c'est un SMR insuffisant à chaque fois.

Les données cliniques nouvelles. La présentation est très succincte pour aller vite, mais il y a tout de même des données qui sont présentées. Cela peut paraître très synthétique, nous développerons si vous le souhaitez, mais j'ai essayé d'aller à l'essentiel.

En ce qui concerne RINVOQ, l'upadacitinib, ils n'ont pas présenté de nouvelles données dans la rectocolite hémorragique. Cependant, ils font l'objet d'une extension d'indication dans la maladie de Crohn. On verra le dossier après. Concernant JYSELECA, le filgotinib, ils nous ont présenté des données nouvelles qui sont issues d'analyses post-hoc, d'études non comparatives, qui n'a pas un niveau de preuve meilleur que ce qui avait été précédemment vu. Pour XELJANZ, là encore, ils nous ont présenté de nouvelles données, mais là encore, issues d'analyses post-hoc, d'études non comparatives. Par ailleurs, il y a des comparaisons indirectes qui ont été présentées, qui sont d'interprétation assez délicate, avec des résultats qui sont potentiellement biaisés. Pour XELJANZ, j'ai rappelé que l'on avait l'étude ORAL SURVEILLANCE disponible avec les restrictions qui ont concerné les trois médicaments par la suite.

Concernant la stratégie thérapeutique actuelle chez l'adulte, après un échec aux traitements conventionnels, c'est à base d'immunosuppresseurs, forcément, ce sont des traitements tous à visée symptomatique. En deuxième ligne, il y a deux médicaments, actuellement. Cela a changé depuis l'avis de 2019, de XELJANZ, puisque à l'époque, il n'y avait que les anti-TNF après échec des traitements conventionnels en deuxième ligne. Mais ensuite, la commission a revu le vedolizumab, qui s'est comparé à un anti-TNF et qui a également obtenu un avis favorable, en deuxième ligne. C'est pourquoi il apparaît comme une alternative aux anti-TNF en deuxième ligne. En troisième ligne, en plus des anti-TNF et du vedolizumab, quand on ne

les a pas utilisés, on a l'ustekinumab, STELARA, qui est un inhibiteur d'intégrines, et les trois inhibiteurs de Janus Kinase qui sont administrés par voie orale. C'était ça l'originalité, et c'était aussi ça qui la première fois avait compté beaucoup dans la décision de la commission pour le tofacitinib, puisque c'était le premier traitement par voie orale dans cette indication après, après le traitement conventionnel.

Les points de discussion. Il est noté tout d'abord qu'il n'y a pas de nouvelles données cliniques d'efficacité robustes qui permettent de situer les anti-JAK entre eux, ou par rapport aux alternatives médicamenteuses. Les données à long terme, qui proviennent d'études de suivi, avec des réserves méthodologiques, néanmoins suggèrent un maintien du bénéfice déjà établi. Là je parle des données pour JYSELECA et XELJANZ, en notant que ce sont des analyses post-hoc, il y a de l'attrition, et un certain nombre de réserves assez importantes.

Nous n'avons pas de données cliniques nouvelles qui montrent un bénéfice en termes de qualité de vie pour XELJANZ et JYSELECA, ou pour éviter, pour tous les produits, les complications, le recours à la chirurgie.

Le profil de tolérance du tofacitinib a été actualisé, et par effet classe, il concerne le filgotinib et l'upadacitinib. La question qui va se poser, c'est un éventuel impact sur le SMR, notamment : le SMR de XELJANZ reste-t-il important, comme celui de RINVOQ ? Pour l'ASMR, l'ASMR de niveau IV pour XELJANZ est-il toujours d'actualité ? En notant qu'on a d'une part les résultats de l'étude ORAL SURVEILLANCE, d'autre part qu'on a de nouveaux traitements par voie orale, à savoir les autres anti-JAK, enfin que la place d'ENTYVIO a évolué puisque désormais c'est une alternative en deuxième ligne. Si bien qu'au minimum, il faudrait réécrire l'ASMR de XELJANZ pour justifier une ASMR IV si cela devait être le cas.

Enfin, concernant la place dans la stratégie thérapeutique, j'ai volontairement posé des questions larges. La question de leur place dans la stratégie thérapeutique, a priori, ils en gardent une, c'était une question. Ensuite, faut-il les réserver en troisième ligne après anti-TNF et au même titre que les autres ou en dernière intention ? Faut-il le faire chez tous les patients, ou chez les seuls patients à surrisque ?

Enfin, quand la commission a vu l'upadacitinib récemment, RINVOQ, dans le traitement de la rectocolite hémorragique, c'est là qu'on a écrit dans la stratégie thérapeutique que lorsqu'un anti-JAK était envisagé, il fallait privilégier RINVOQ. Est-ce toujours à l'ordre du jour ? Cette phrase est-elle justifiée ? Il faut noter que nous avons eu des commentaires des concurrents. Il y a une forme d'incompréhension sur cette phrase, en tout cas des concurrents.

M. le Pr COCHAT, Président. - Tu peux nous en dire plus ?

Un chef de projet pour la HAS. - Ils considèrent que dans la mesure où on considère qu'il n'y a pas de comparaison directe, et que les comparaisons indirectes ne sont pas suffisamment solides pour établir une hiérarchie qui soit avec un niveau de preuve élevé, ils ne comprennent pas pourquoi l'upadacitinib a été mis en avant. Il s'agit notamment du laboratoire qui commercialise le XELJANZ.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce qui est logique. Très bien. Je ne sais pas si c'est Monsieur Bigard ou Hugues qui commence. Peut-être Monsieur Bigard.

M. le Pr BIGARD.- Ces trois anti-JAK sont-ils équivalents ? Ce n'est pas évident. Quand on regarde les rémissions cliniques à la suite, c'est à peu près toujours le même critère, dans la RCH de ces trois médicaments. Le tofacitinib donne 11 % de rémission, différence avec le placebo le filgotinib 7 % et l'upadacitinib entre 17,5 % et 27 %. Quand on regarde à S52, on a 23 % avec le tofacitinib, 26 % avec le filgotinib, 63 % avec l'upadacitinib. Bien sûr, ce sont des comparaisons un peu sauvages, mais les essais se ressemblent tout de même beaucoup. On a toujours un meilleur résultat avec l'upadacitinib.

Pourquoi ? Probablement pour une raison de dose. Ils ont testé au départ quatre doses en face d'eux, de 7,5 à 45. Ils ont choisi la dose la plus forte de 45. Cela joue un rôle important dans leurs résultats. On peut dire qu'actuellement, on a tout de même des raisons de penser que l'upadacitinib donne plutôt de meilleurs résultats parmi les anti-JAK.

Deuxième raison de penser ça, c'est que quand on regarde la maladie de Crohn, tous les médicaments actuellement, les anti-TNF, le vedolizumab avaient l'indication Crohn et RCH. Le tofacitinib a fait des phases II qui ont été négatives versus placebo. Le filgotinib a fait des phases II légèrement positives dès qu'il y a la phase III avec plus de 1 000 patients. Les résultats viennent de sortir : pas de différence avec le placebo. Alors que l'upadacitinib avec sa dose follement élevée sort par rapport au placebo. On voit que ces trois molécules, probablement pour des raisons de doses, n'ont pas tout à fait les mêmes résultats.

Après, à quel niveau faut-il se servir de cette classe thérapeutique ? Les gastro-entérologues sont dans le plus grand questionnement. On leur dit que le tofacitinib, vous pouvez vous en servir après les anti-TNF. OK. Le filgotinib l'upadacitinib, non, il faut attendre anti-TNF et vedolizumab. On a des stratégies différentes prônées par la HAS, alors que le gastro-entérologue qui s'intéresse aux MICI ne voit pas bien la raison de différencier ces trois molécules.

Je pense qu'il s'agit d'un médicament de recours et que l'on doit prendre en dernière intention, avec toutes les précautions, puisqu'il y a tout de même un gros problème de tolérance, chez des patients qui sont souvent avec des facteurs de risque, qui vont prendre des traitements très prolongés. Ce traitement devrait se situer en troisième ligne de biothérapie, après la première ligne de biothérapie, actuellement les anti-TNF et l'ENTYVIO, deuxième ligne l'ustekinumab et en troisième ligne les anti-JAK et, à mon sens, on privilégie l'upadacitinib.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet n'a rien à redire ? J'ai oublié de faire intervenir l'association de patients. Je ne sais pas si c'est toi Jean-Pierre.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est une erreur de ma part, désolé, c'est pour la maladie de Crohn.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, donc Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Les données ont bien été rappelées par le chef de projet et les points importants ont été exposés par Monsieur Bigard. Ce que je voudrais pointer tout de même, c'est que si l'on revoit aujourd'hui ces anti-JAK, c'est parce qu'ils ont fait l'objet d'une révision par le PRAC en raison d'une problématique importante de tolérance. Cette problématique de tolérance a été considérée par le PRAC comme un effet de classe. Je vais avoir un propos qui va les considérer d'abord globalement, sans les différencier.

Ce que l'on note dans la rectocolite hémorragique, les données ont été rappelées, c'est qu'il y a une efficacité qui a été démontrée contre placebo, et que malheureusement, pour aucun de ces médicaments, on n'a de comparaison vis-à-vis des comparateurs pertinents. En aucun cas, on ne peut affirmer qu'on a une supériorité par rapport à l'un quelconque des comparateurs pertinents.

En revanche, clairement, il y a plus qu'un signal, il y a eu une démonstration, en tout cas pour le tofacitinib, d'une problématique de tolérance qui est majeure. Puisque, comme cela a été rappelé, on a mis en évidence certes dans la polyarthrite rhumatoïde, certes dans une population de plus de 50 ans, mais dans une étude, une phase III, il a été mis en évidence un surrisque de cancer, un surrisque de maladies cardiovasculaires, un surrisque d'infection et surtout un surrisque de décès, ce qui est important à prendre en compte pour un traitement dont le but est essentiellement symptomatique.

Tout cet argumentaire pour dire que pour ma part, je rejoins à la fois ce que vient de dire Monsieur Bigard, mais également la position convergente finalement de la France dans l'analyse de dossiers dans le vote au PRAC. C'est que la balance bénéfice-risque me paraît défavorable par rapport à tous les comparateurs, puisqu'il y a un risque potentiel, y compris de décès, augmenté et pas de bénéfices supplémentaires démontrés. De ce fait, dans cette pathologie, la RCH, je pense que ces médicaments doivent être réservés au dernier recours.

Ensuite, avait-on des arguments pour différencier les anti-JAK, entre eux dans l'indication spécifique de la RCH ? La première réponse est qu'il n'y a pas de comparaison directe, et *stricto sensu* on ne peut pas le faire avec rigueur. Toutefois, si on se positionne comme clinicien, il est clair que l'un des traitements a une quantité d'effets qui paraît nettement supérieure aux autres.

Je rappelle que l'un de ces médicaments, du fait de la quantité d'effets, a eu un SMR simplement modéré, ce qui montre qu'il y a déjà eu un avis de la commission indirectement sur un bénéfice différentiel en termes de quantité d'effets entre les anti-JAK. D'autre part, même si le PRAC a considéré, sans doute à titre prudentiel, qu'il y avait un effet de classe, finalement, le surrisque que j'ai expliqué jusqu'à présent n'est parfaitement documenté qu'avec le tofacitinib. Il est vrai que sur les études, il n'y a pas énormément de patients et pas un recul considérable, que l'on a concernant les surrisques qui ont été mis en évidence avec le tofacitinib.

Ces éléments inciteraient le clinicien à privilégier le RINVOQ en première intention, comme cela avait déjà été pointé, mais dans le corps, avec un niveau de démonstration qui est très faible. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a plein de comparaisons indirectes qui sont proposées dans ce dossier. Il y a deux types : il y a des méta-analyses en réseau et des MAIC. Vous vous souvenez, les méta-analyses en réseau, c'est quand on n'a que des données non individuelles alors que les MAIC, c'est quand on a des données individuelles pour un médicament et qu'on compare à des données publiées.

Si je commence par les méta-analyses en réseau, les objectifs sont différents. Il y en a une qui visait à montrer la non-infériorité de JYSELECA, mais qui ne définit pas de marge de non-infériorité. Rien que pour ça, on ne va pas pouvoir en dire grand-chose. Les autres étaient plus comparatives, mais mettent en évidence ce que je discutais avec mon voisin, c'est le fait qu'elles basent leur comparaison sur la méthode des SUCRA.

La méthode des SUCRA vise à ordonner les traitements en fonction de leurs résultats, sur un critère donné, mais cela ne tient pas compte ni de l'incertitude que l'on a sur ces classements ni de la proximité qui peut exister, par exemple entre le premier et le deuxième. On peut être classé premier et avoir le deuxième tout près de nous ou très éloigné. C'est pour cela que c'est critiqué en ce moment.

Parce que cette méta-analyse mettait en avant notamment la supériorité de RINVOQ.

La troisième qui met aussi en évidence une supériorité de RINVOQ, c'est sur la rémission à la semaine 2, à la semaine 4 et à la semaine 6, cette fois-ci de manière plus intéressante, puisqu'elle quantifie le bénéfice sur des risques relatifs qui sont de l'ordre de deux à quatre en termes de rémissions cliniques.

Enfin, pour les MAIC, je dirais qu'elles sont de niveau plutôt limité. Les tailles d'échantillon sont relativement faibles, et nous n'avons pas d'incertitude que tous les facteurs d'hétérogénéité et modificateurs d'effets, ce qui est tout de même, par rapport aux méta-analyses en réseau, une tentative plus intéressante de prendre en compte justement les hétérogénéités de populations entre les études. Alors que je vous rappelle que les méta-analyses en réseau font l'hypothèse que ce qu'on appelle la transitivity, c'est que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai. Cela revient à dire qu'il n'y a pas d'hétérogénéité vraiment en termes de modificateur d'effets entre les essais, ce qui n'est pas vraiment évalué.

Comme l'a écrit le chef de projet dans le rapport, aucune conclusion robuste ne peut être tirée des MAIC. Comme je pense que vous êtes pressés, je vais m'arrêter là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? A priori, pas. Je vous propose à nouveau de vous mettre dans la salle d'attente.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu voulais réintervenir ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous ai présenté la diapositive pour le vote, et je vous ai rapporté les points de discussion, avec notamment cette question de la place de RINVOQ par rapport aux deux autres. Pour rappel, le SMR important et l'ASMR IV de XELJANZ, et notamment l'ASMR IV qui est un peu anachronique aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le périmètre, je pense que l'on sera tous d'accord pour dire que c'est entre les lignes, après échec des anti-TNF et du vedolizumab. Pour le reste du vote, le laboratoire, vous avez en haut ce qui est revendiqué : XELJANZ inchangé, important IV, JYSELECA, modéré, Y, et RINVOQ, important, V. Les trois sont en troisième ligne, mais après échec des anti-TNF et du vedolizumab.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre, Pierre. Les deux experts se posent la question de positionner le produit non pas en simple troisième ligne mais en dernier recours. C'est l'évolution par rapport à la position actuelle, à savoir après échec seulement d'un anti-TNF et du vedolizumab. Clairement, cela veut dire que ce serait aussi après échec du ustekinumab, STELARA.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, ça rajoute STELARA donc c'est dernière ligne, avec STELARA. Je suis d'accord. Hugues, tu voulais intervenir.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais exactement pointer ça. Ils se posent vraiment la question prudentielle, là encore de savoir s'il ne faut pas étendre à toute la population les restrictions qui n'ont été proposées par le PRAC que pour une sous-population. En sachant que les facteurs de risque qui ont été mis en évidence rétrospectivement ne sont peut-être pas uniquement les facteurs de risque pertinents que pour beaucoup de cancers, et notamment les lymphomes, les facteurs de risque ne sont pas connus. Donc c'est difficile de définir une population moins à risque. Enfin si on s'adresse aux patients jeunes, comme cela avait déjà été pointé tout à l'heure dans la discussion, le risque d'exposition prolongée est plus important. Il y a donc aussi une incertitude en termes de tolérance là-dessus.

Je serai très partisan d'une attitude prudentielle. Je n'ai pas parlé de XELJANZ et de l'ASMR du XELJANZ. Depuis longtemps, cette ASMR de niveau IV me paraît inadaptée. Il faut le remettre à la même place que les autres. Le bénéfice en termes de voie orale ne me paraît pas justifier cette différence d'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Et les SMR, c'est pareil parce que SMR, on avait important pour XELJANZ, modéré pour JYSELECA et important pour RINVOQ.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne vois pas de raison de changer, si on se positionne en dernière ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, on pourrait mettre le même SMR. Je ne dis pas lequel, mais le même SMR pour les trois, parce qu'il n'y a pas d'élément majeur, sauf si Sylvie nous dit le contraire. Mais on peut dans le texte de l'avis, par contre, éventuellement, comme on l'a fait pour les autres, en rhumato, positionner RINVOQ.

Ma question est de savoir comment on va voter parce qu'on ne peut pas voter le maintien ou pas de l'avis actuellement. Je propose qu'on vote par médicament, l'idée étant d'aligner les SMR. Essayez d'être cohérents dans votre mode de SMR, même si on vote les trois séparément, pour les ASMR aussi, en tenant compte de la surévaluation de l'ASMR de XELJANZ. On est d'accord que l'on maintient en dernière ligne de traitement. Je suis tout à fait d'accord là-dessus, pour l'ensemble.

Un chef de projet pour la HAS.- Je suis en train de penser ensuite à la justification des votes. Du coup, si vous alignez les SMR, et par exemple, vous votez un SMR modéré, cela veut dire que RINVOQ va voir son SMR passer de important à modéré. Cela va être compliqué à justifier tout de même. J'étais aussi inquiet, mais moins pour passer d'un SMR important à un SMR modéré pour XELJANZ. Il y a des arguments qui ont été exposés par Hugues notamment.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela veut dire en bref, que tu n'es pas d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, ce n'est pas que je ne suis pas d'accord. Je dis simplement parce qu'on va avoir un gros contentieux. Il n'y en a aucun qui va être content. Du coup, il faut bien qu'on ait des arguments qui soient solides. C'est vrai que pour XELJANZ, les faits nouveaux, ce sont les résultats de l'étude ORAL SURVEILLANCE, c'est ça finalement la nouveauté et donc une toxicité dose dépendante. Il faut donner 10 milligrammes pour avoir une efficacité avec le tofacitinib.

Pour le RINVOQ, il y a un effet classe, certes, mais pas de démonstration dure. Deuxièmement, on a des données nouvelles qui suggèrent un petit bénéfice. C'est fragile tout de même. Mais on n'a rien de nouveau pour dégrader le SMR, il me semble, sauf si c'est pour des arguments de tolérance.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais aller dans ton sens, surtout si on réserve notamment le RINVOQ à la dernière ligne. Il y a une quantité d'effets importants, un effet rapide et si on le réserve à un périmètre restreint de façon prudentielle, cela me paraît difficile de dégrader le SMR de RINVOQ.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela ne me choque pas dans la mesure où justement on est en dernière. Le SMR doit être jugé en dernière ligne, et si l'on considère qu'il doit rester important pour RINVOQ, cela ne me choque pas. C'est pour cela que je vous le propose. On peut le voter important pour XELJANZ aussi.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais il est important pour XELJANZ.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais la question est de savoir si on a des arguments pour, en dernière ligne, *upgrader* JYSELECA.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ça.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il ne me semble d'après ce que vous avez dit.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ajoute un élément aussi à la discussion, c'est que finalement, on a très peu de données en dernière ligne. Si on le réserve, c'est de façon un peu

prudentielle du fait de l'alerte sur la tolérance, et sur le risque de surmortalité. J'insiste là-dessus. Ce n'est pas seulement une alerte prudente, c'est une surmortalité démontrée.

Néanmoins, nous avons des éléments, notamment pour le RINVOQ qui montrent que selon qu'on est en deuxième ou en troisième ligne, les résultats semblent du même ordre. Ce sont des résultats post-hoc, mais qui semblent du même ordre quand on monte en ligne. C'est donc une certaine réassurance quant au fait que l'effet se maintient probablement en dernière ligne, mais ce n'est pas démontré.

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Pour la surmortalité, n'est-ce pas plus exact de dire que c'est la non-infériorité qui n'est pas démontrée ?

M. le Pr COCHAT, Président. - Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Tu veux dire la non-infériorité de qui par rapport à qui ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Ce n'était pas sur les métalyses.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'était la non-infériorité de JYSELECA, qui n'est pas démontrée.

Un intervenant. - Méthoral, c'est une phase III pour le tofacitinib ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - C'est ça, si j'ai compris ton propos parce que j'ai compris que tu évoques une surmortalité démontrée dans l'estimation ponctuelle effectivement, on va dans le sens d'une surmortalité. Il n'y a pas d'étude de supériorité, c'est une étude de non-infériorité, donc c'est la non-infériorité qui n'est pas démontrée.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - De toute façon, ce n'était pas sur la mortalité et en plus, il y a pleins de marges. Ils ont juste comparé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Encore une fois, on n'est pas en dernière ligne, donc difficile de conclure.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Si je peux intervenir. Pour la surmortalité, c'est le PRAC qui a conclu de cette façon. C'est pour ça qu'on se permet de conclure de cette façon sur ORAL SURVEILLANCE.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK.

Un intervenant. - Ils se sont basés sur l'étude ORAL, en disant pour eux que c'est démontré, c'est ça ?

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je reprendrai les mots précis du PRAC après.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on va avancer parce que l'on est très en retard. Je propose que l'on passe au vote de chacun des produits. Je vous demande de donner le SMR, l'ASMR pour chaque produit, et un miroir puisqu'on est en dernière ligne.

Je vous redis le périmètre : dernière ligne. On peut commencer dans l'ordre XELJANZ, JYSELECA, RINVOQ pour le miroir. On peut faire le SMRI global en début de vote, ensuite dans cet ordre : XELJANZ, JYSELECA, RINVOQ.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Nous étions 22 votants. Pour le miroir insuffisant, 22 voix. Pour le premier vote, XELJANZ, important 13 voix, modéré 9 voix pour l'ASMR, 22 voix pour le niveau V. Pour JYSELECA, modéré à 21 voix, une voix pour important ; niveau V, 22 voix. Pour RINVOQ, important, 22 voix, et niveau V, 22 voix.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. La cheffe de projet voulait intervenir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était juste pour revenir sur le point de Monsieur Lega sur cette notion de différence entre le fait de ne pas démontrer une non-infériorité et de démontrer une supériorité. La conclusion spécifique de l'EMA, sur ce qui a été dit et ce qui a été mis, c'est que ces médicaments sont liés à un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires majeurs, d'évènements thrombotiques, de cancers et d'infections, ainsi que de mortalité toutes causes. On fera attention à bien garder cette formulation dans nos avis.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On fait rentrer à nouveau les experts.

Index

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

Méthoral.....11 selon qu'elle était

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