



**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/RINVOQ — Audition — Extension d'indication**

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous terminons sur RINVOQ, mais le laboratoire n'est pas encore là. Nous sommes un peu en avance. Avons-nous le moyen de les contacter, éventuellement ?

*(Madame Marie-Charlotte Le Goff, Madame Karine Pestel, Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet et Monsieur le Professeur Xavier Roblin rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour, Messieurs-Dames d'ABBVIE. Nous pouvons démarrer. Nous allons revoir RINVOQ dans la RCH et dans le Crohn, mais en deux temps différents, avec pour chaque session une présentation rapide par notre chef de projet, puis quinze minutes pour vous et quinze minutes d'échanges avec la CT.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Pour RINVOQ, l'upadacitinib nous avons l'audition du laboratoire ABBVIE dans deux indications puisque RINVOQ se distingue des autres anti-JAK puisqu'il est le seul à avoir obtenu une indication également dans le traitement de la maladie de Crohn.

Je vous rappelle à nouveau les décisions. Concernant le traitement dans la rectocolite hémorragique, il a été positionné comme un traitement de recours chez tous les patients à risque ou non à risque identifiés par le PRAC. Un SMR important. En fait, ce SMR était déjà important avant le début de la réévaluation. La nouveauté, c'est que lors de la première évaluation, il y avait une mention dans la stratégie thérapeutique où on indiquait que lorsqu'un anti-JAK était prescrit, celui qui avait le meilleur niveau de preuve était RINVOQ. On a supprimé cette mention dans les avis qui font l'objet de l'audition.

Est-ce que je continue dans la maladie de Crohn ou est-ce que vous voulez que nous fassions indication par indication pour les rappels ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Tu peux le faire globalement.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Finalement, c'est assez simple puisque pour la maladie de Crohn, il est également positionné comme traitement de recours, en transposant un peu ce que nous avions fait dans la rectocolite hémorragique. Il a un SMR important, une ASMR V, il n'a pas d'ISP et c'est le seul anti-JAK qui ait cette indication.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien, merci. C'est à vous.

**Mme LE GOFF.**- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, merci de recevoir une deuxième fois le laboratoire ABBVIE, fois toujours concernant RINVOQ, cette fois-ci dans l'indication rectocolite hémorragique.

Je me représente, je suis Marie-Charlotte Le Goff, directrice accès au marché. Je suis accompagnée pour cette audition de Madame Karine Pestel, responsable médicale gastroentérologie, ainsi que de deux cliniciens. Il y a le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet,

gastroentérologue au CHRU de Nancy, Président sortant des sociétés savantes GETAID-ECCO et secrétaire de l'IOIBD dont voici les liens d'intérêts. Le Professeur Xavier Roblin nous accompagne également. Il est gastroentérologue au CHU de Saint-Étienne et voici ses liens d'intérêts.

Dans la rectocolite hémorragique, l'objet de notre audition est une modification du périmètre de remboursement et de la place dans la stratégie thérapeutique. Lors de la réévaluation, la commission de la transparence a conclu que RINVOQ avait un SMR important uniquement comme traitement de recours, c'est-à-dire après l'ensemble des anti-TNF, du védolizumab, de l'ustékinumab et d'éventuels nouveaux entrants.

Or, selon nous, si le remboursement de RINVOQ était limité en traitement de recours, il y aurait une vraie perte de chance pour les patients à ne pas disposer plus tôt de RINVOQ. C'est pourquoi ABBVIE sollicite un maintien des précédentes conclusions de la commission avec un périmètre de remboursement après anti-TNF et védolizumab, ces deux traitements étant les traitements de référence.

Évidemment, nous recommandons de garder les mises en garde et précautions d'emploi pour certaines populations telles que définies par le PRAC dans la stratégie thérapeutique. Nous tenons également à souligner que notre demande est plus restrictive que l'indication d'AMM et que le positionnement de la France lors de la réévaluation par le PRAC. Je cède maintenant la parole au Professeur Peyrin-Biroulet.

**M. le Pr PEYRIN-BIROULET.-** Monsieur le Président, chers collègues, merci de me recevoir pour une question que je pense très importante. Il est vrai que l'avis de la CT du 4 janvier 2023 (échec des traitements conventionnels, échec anti-TNF, échec védolizumab, les précautions d'emploi), c'était quelque chose qui, pour la communauté médicale et pour nos patients, nous semblait tout à fait logique.

C'est vrai qu'à la réévaluation le 4 octobre 2023, il y a eu une réaction de surprise. Elle a fait plus que nous questionner, parce que l'impact que cela pourrait avoir pour nos patients est quand même majeur. Il ne faut pas le négliger et cela pourrait représenter, pour nos patients, une réelle perte de chance. Maintenant, je vais essayer de vous montrer pourquoi, pour nos patients, il faut penser peut-être autrement concernant le besoin médical.

Le besoin médical est très élevé encore dans les RCH. On a besoin d'un contrôle rapide et profond dans les RCH. C'est primordial. On a des complications à long terme et à court terme chez 4 patients sur 10 qui vont avoir une colectomie, une chirurgie, des manifestations extraintestinales - et là c'est un vrai problème - qui ne sont pas adressées par les autres traitements par les anti-TNF mais pas par les autres traitements chez un tiers de nos patients, et puis des poussées sévères hospitalisées qui vont survenir chez au moins 1 patient sur 10, et là nous avons vraiment besoin des JAK.

Je fais un rappel qui est quand même important pour dire que ce ne sont pas les mêmes patients. Je ne vais pas parler de la rhumatologie puisque ce sont des patients différents, des comorbidités cardiovasculaires, des patients plus âgés. On peut comprendre les décisions et ce qu'il se passe, mais là, pour les RCH, nous parlons de patients jeunes, qui ne sont pas fumeurs, avec peu de comorbidités, donc qui n'ont pas du tout le profil, et c'est ce qui a été

confirmé par toutes les analyses qui ont été faites sur les patients traités par JAK-RCH au cours de toutes ces années dans les essais cliniques et dans les données de vraie vie. Ce n'est pas la même population donc le risque n'est pas du tout le même.

Je prends un autre exemple qui est le risque cardiovasculaire. Ce sont encore une fois des données robustes qui se sont accumulées, et pas des données parcellaires, mais des données d'essais cliniques et des données de vraie vie que nous avons publiées récemment avec le GETAID qui confirment que nos patients sont à très faible risque de maladie cardiovasculaire et encore une fois, les précautions d'emploi nous permettent aisément de gérer cela en pratique.

Au niveau des niveaux de preuve, je crois que ce qui est important quand on regarde les données, c'est qu'avec le RINVOQ par rapport aux objectifs actuels et ambitieux que ce soit en induction ou en maintenance de la rémission clinique – qui veut dire une absence de symptômes, mais également une endoscopie qui s'est améliorée et vraiment un contrôle complet de la maladie même si le terme n'est parfois pas très correct – il y a des différences qui n'ont jamais été atteintes.

Nous en avons déjà parlé dans les méta-analyses, elles sont même supérieures de manière indirecte à des molécules telles que l'infliximab à plus de 20 %. En tant que clinicien, quand ces résultats ont été montrés — et cela a été confirmé par les méta-analyses et par beaucoup d'auteurs — avoir de telles quantités d'effet de traitement qui sont de 20 % à 30 % voire 40 %, c'est du jamais vu actuellement dans la RCH.

Concernant le niveau de preuve, ce qui est important c'est qu'il y a des recommandations internationales qui ont été émises. Je parle de recommandations internationales avec des objectifs thérapeutiques ambitieux et modernes. Le RINVOQ est l'anti-JAK - et même le traitement de la RCH, pas uniquement l'anti-JAK – ayant à l'heure actuelle le plus haut niveau de preuve quand on considère la supériorité statistique significative et cliniquement pertinente sur le critère principal.

C'est le premier traitement présentant une efficacité sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Il y a la rapidité d'action, nous y reviendrons, dès le premier jour en aveugle, et je ne parle pas de données de la vraie vie, c'est-à-dire versus placebo. Vous débutez le traitement le lundi, dès le mardi le patient va voir une amélioration très nette donc vous imaginez bien que pour nos patients, c'est une petite révolution lorsqu'on les interroge et qu'ils nous rapportent l'efficacité.

Pour la première fois dans la RCH également, il y a l'amélioration, le retour à la vie normale, notamment via la qualité de vie. On a besoin de drogues par voie orale, on ne peut pas négliger cet aspect-là. Il y a l'observance, la satisfaction, la préférence des patients. C'est vrai que les administrations parentérales, c'est différent. Il y a aussi surtout bien entendu un plan de développement qui est robuste en rhumatologie, dermatologie et dans toutes les maladies inflammatoires.

Je passe ensuite à une diapositive que je pense essentielle lorsque j'avais vu un peu ce qu'a été la dernière recommandation datant d'octobre. Tout cela nous semblait avoir été pris en charge très largement dans l'avis de la CT du 4 janvier et là, c'est vrai que cela a été un peu la

panique, en nous disant « nous savons comment évolue la RCH, nous connaissons la colectomie, cet intestin qui se détruit, la nécessité d'agir tôt et fort ».

Nous avons des espoirs énormes de pouvoir y arriver dès que les anti-TNF et le védolizumab n'ont pas marché, avec le positionnement qui devrait être et qui est celui qui avait été recommandé dans l'avis de la CT du 4 janvier. Là, patatras, on se rend compte qu'on ne pourra pas avoir ce traitement avant de nombreuses lignes et que ces patients auront une perte de compliance rectale, des dysplasies, des cancers, des chirurgies et tout ce qui va arriver. C'est donc un futur qui est plutôt sombre que nous allons devoir envisager.

Au niveau des manifestations extraintestinales, là, c'est vraiment majeur. C'est clair et net, il n'y a que deux traitements qui marchent, nous n'avons pas besoin d'en parler pendant des heures. Vous le savez, il n'y a que deux classes de traitement, les anti-TNF et les JAK. C'est un tiers de patients voire un patient sur deux dans certaines études, et c'est notre quotidien, qui ont mal aux articulations, qui ont des problèmes au niveau des yeux, de la peau ou autre, et c'est vrai que nous attendions les JAK depuis longtemps.

Les anti-TNF ont grandement aidé pendant plus de deux décennies, nous étions ravis, mais c'est vrai que maintenant, quand les anti-TNF ont échoué, on a plus vraiment d'autre choix que de mettre un JAK chez ces patients-là. Maintenant, vous le savez, il y a des tonnes de séries qui ont été publiées dans le monde entier, aux États-Unis, en Europe, et les données s'accumulent tous les mois avec de très nombreuses publications. Chez les poussées sévères hospitalisées, il est vrai qu'à part l'infliximab, ce sont les JAK qu'on va utiliser, et même chez les poussées sévères non hospitalisées.

Je laisse maintenant la parole à Marie-Charlotte pour qu'elle nous fasse une conclusion et nous dise ce qu'ils recommandent.

**Mme LE GOFF.-** Merci beaucoup, Professeur Peyrin-Biroulet, pour votre exposé.

En conclusion et compte tenu des éléments qui viennent d'être discutés, à savoir :

- le profil de patient différent, avec des patients jeunes dans la rectocolite hémorragique ;
- la gravité de la maladie ;
- l'importance d'atteindre précocement les objectifs thérapeutiques ;

la démonstration de l'efficacité de RINVOQ sur le critère principal et tous les critères secondaires hiérarchisés avec des quantités d'effet importantes et cliniquement pertinentes, et pour la première fois en RCH la démonstration d'une amélioration de la qualité de vie de façon robuste ;

ABBVIE sollicite pour RINVOQ une modification du périmètre de remboursement, à savoir un SMR important après échec d'au moins un anti-TNF et du védolizumab, évidemment tout en gardant dans la stratégie thérapeutique les mises en garde et précautions d'emploi pour les populations identifiées lors de la réévaluation par le PRAC.

Tout en prenant en compte le profil individuel des patients, ici, l'objectif est de laisser aux gastroentérologues la possibilité de proposer suffisamment tôt à leurs patients atteints de RCH un traitement efficace afin d'éviter toute perte de chance.

Évidemment, dans le paragraphe « place dans la stratégie thérapeutique », nous sollicitons également la reconnaissance du développement robuste de RINVOQ avec notamment le fait que RINVOQ est le seul médicament à avoir démontré un impact sur la qualité de vie de manière robuste.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes ouverts aux questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Hugues Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Merci de votre exposé. Dans votre présentation, vous laissez entendre que le fait de garder le RINVOQ en recours serait une perte de chance pour le patient. C'est-à-dire que vous assumez le fait qu'il y aurait une supériorité démontrée vis-à-vis notamment de l'ustékinumab ? Pouvez-vous commenter ce point s'il vous plaît ?

**M. le Pr PEYRIN-BIROULET.-** Merci pour votre question. Pourquoi y a-t-il une perte de chance ? Pour toutes les indications que je vous ai dites, pour tous ces patients qui sont réfractaires, plus ou moins sévères, les manifestations extraintestinales, c'est compliqué. L'ustékinumab ne répond pas à ces données-là.

On le sait, la quantité d'effet de traitement de l'ustékinumab est très faible dans le RCH, donc c'est un vrai problème que nous avons au quotidien, comme cela a été montré dans de très nombreuses études de vraie vie, mais également au niveau des méta-analyses ou autres. Là, c'est un cas différent, c'est vraiment très net. Cela ne joue pas dans les formes sévères, cela ne peut pas agir au niveau des manifestations extraintestinales, articulaires ou autres, donc c'est vrai que ce produit-là est très loin de nos attentes pour nos patients. C'est une bonne remarque.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Serge Kouzan ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Bonjour. Je voulais savoir, concernant à la fois les manifestations extraintestinales et les poussées sévères, s'il y avait eu des comparaisons entre le RINVOQ et les anti-TNF ou avec l'infliximab en ce qui concerne les poussées sévères, ou d'autres options thérapeutiques dans ces deux sous-groupes d'intérêt que vous mentionnez. Est-ce que les comparaisons ont toujours été versus placebo ou versus des actifs actuels ?

**M. le Pr PEYRIN-BIROULET.-** Merci pour votre question qui est importante. Si je ne m'abuse, il faut passer par la case anti-TNF. La question qui se pose, c'est qu'il y a les anti-TNF dans ces indications-là, dans les formes sévères, les manifestations extraintestinales, mais après, on n'a plus rien. Les anti-TNF, comme toutes les drogues, comme les JAK ou autres, ne marchent pas chez tous les patients.

Là, comme cela fait vingt ans qu'on utilise les anti-TNF et qu'on ne l'a plus chez les patients, nous n'avons aucune option thérapeutique chez les échecs d'anti-TNF. Ce n'est pas la question de la comparaison parce que le but n'est pas de l'avoir avant les anti-TNF. C'est l'anti-TNF puis le JAK. Concernant la comparaison, il n'y a pas vraiment eu de comparaisons directes, ce sont

des données robustes, versus placebo, etc. Dans les comparaisons indirectes, en effet, cela semble très proche et maintenant les JAK sont devenus très populaires dans les formes sévères et un peu partout, mais là, vraiment, encore une fois, il n'y a pas de comparaison. C'est après les anti-TNF, mais c'est la seule drogue qui répond à ces objectifs, oui.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Sylvie Chevret ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Bonjour et merci. Je voulais revenir sur un point sur lequel vous avez insisté, le fait que dès le premier jour, RINVOQ agit et montre un effet spectaculaire. Cela m'a soulevé l'interrogation que j'avais eue sur le fait que vous aviez choisi le placebo comme comparateur. Est-ce que cela ne pose pas un problème éthique et statistique, de taille d'effet ? Il est effectivement beaucoup plus facile de montrer une large taille d'effet versus un placebo que versus un comparateur actif.

**M. le Pr PEYRIN-BIROULET.-** Déjà, ce sont les recommandations de l'EMA donc nous n'avons pas trop le choix. Le gros problème que nous avons à l'heure actuelle, c'est que l'effet placebo n'est pas du tout maîtrisé. C'est-à-dire qu'il varie d'une étude à l'autre. D'ailleurs, toutes les molécules disponibles jusqu'ici — il y a les JAK, mais il y a tous les autres — sont des études versus placebo. Le gros problème que nous avons, c'est que l'effet placebo n'est pas du tout maîtrisé, il varie d'une étude à l'autre donc sans effet placebo, on ne peut pas dire qu'une drogue marche. Cela a déjà été discuté lors de la précédente évaluation, mais il n'y a pas de souci particulier, je dirais même que ce serait plutôt un vrai problème de faire des études uniquement contre comparateur actif parce que cela varie d'un essai à l'autre. Il faut donc les deux.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Les essais avec double placebo existent aussi.

**M. le Pr PEYRIN-BIROULET.-** Oui, voilà, exactement. Le gros problème que nous avons, en effet, et encore une fois ce sont les recommandations européennes et cela a été le cas pour toutes les molécules développées dans le RCH jusqu'ici et cela restera d'ailleurs comme ça pour les prochaines années, c'est cet effet placebo qui reste très fort et qui varie d'une population à l'autre. Nous sommes donc obligés de passer par la phase placebo, en effet. Vous n'êtes pas d'accord ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Il n'y a pas de commentaire additionnel, Sylvie ? Non ? Très bien. Merci. Nous allons passer au suivant, si vous êtes d'accord. Nous vous redonnons quinze minutes, puis dix minutes de discussion.

**Mme LE GOFF.-** Merci à nouveau, Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, de nous écouter une dernière fois, cette fois-ci sur RINVOQ dans la maladie de Crohn. Je suis toujours accompagnée pour cette audition de Madame Karine Pestel et ici du Professeur Xavier Roblin, gastroentérologue au CHU de Saint-Étienne.

Dans la maladie de Crohn, l'objet de notre audition est une modification du périmètre de remboursement et de la place dans la stratégie thérapeutique. À la différence des autres indications déjà discutées ce matin, ici, il s'agit de la première évaluation de RINVOQ dans la maladie de Crohn. Dans le projet d'avis, la commission de la transparence a conclu que

RINVOQ avait un SMR important uniquement comme traitement de recours, c'est-à-dire après les anti-TNF disponibles, l'ustékinumab, le védolizumab, et d'éventuels nouveaux entrants.

Or, ici, à nouveau pour nous, si le remboursement de RINVOQ était limité en traitement de recours, il y aurait une perte de chance pour les patients à ne pas disposer plus tôt de RINVOQ. C'est pourquoi ABBVIE sollicite un SMR important après échec d'au moins un anti-TNF. Nous gardons ici évidemment les mises en garde et les précautions d'emploi pour certaines populations telles que définies par le PRAC dans la stratégie thérapeutique. Il est à noter que cette sollicitation est plus restrictive que l'indication d'AMM. Je cède maintenant la parole au Professeur Roblin.

**M. le Pr ROBLIN.-** Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, je suis ravi d'être avec vous aujourd'hui. Lorsqu'on voit les données de phase 3 avec l'upadacitinib, je dois vous dire que j'étais ravi et dans un grand espoir au vu de données extrêmement positives dans la maladie de Crohn, mais j'ai une grosse déception si on a l'upadacitinib en traitement de recours dans la maladie de Crohn, où il n'est pas positionné comme il le faut, et où clairement, on va avoir des pertes d'efficacité et des pertes de chance pour nos patients. Voilà un peu les éléments.

Le premier point est le suivant. Malgré le fait qu'en aucune manière on ne remette en place les précautions d'emploi requises, c'est clair et net, lorsqu'on compare la phase 3 maladie de Crohn et les patients d'ORAL Surveillance, on n'a absolument pas les mêmes patients, comme on pouvait l'imaginer, avec des facteurs de risque des événements cardiovasculaires qui sont très rares dans la phase 3 maladie de Crohn alors qu'ils sont importants pour la polyarthrite rhumatoïde dans l'étude ORAL Surveillance.

On peut dire que cette phase 3 est extrêmement biaisée par des facteurs d'exclusion qui ont été forts. En fait, ce n'est pas vraiment le cas. J'ai pris à gauche les données d'incidence de la maladie de Crohn dans le registre canadien et on voit clairement qu'il existe un pic d'incidence entre 20 et 30 ans, qui est le pic maximum. Ce sont ces patients-là qu'on veut traiter au mieux et au plus vite. Il est donc normal qu'on n'ait pas les mêmes patients.

Le deuxième élément, c'est qu'on oublie que la maladie de Crohn est associée à une surmortalité, quelle que soit la strate d'âge que l'on a à prendre en charge. Là, j'ai mis les plus jeunes. Ce sont des gens de moins de 18 ans qui avaient 16 ans de moyenne d'âge, qui démarraient une maladie inflammatoire, appariés à 10 patients du même âge, du même sexe, du même niveau socioéconomique et du même endroit géographique, suivis 20 ans. Il y a trois fois plus de décès dans les 20 ans de suivi lorsque vous avez une maladie inflammatoire.

Les auteurs estimaient que ces gens jeunes perdaient 10 ans de leur vie. Quand vous regardez toutes les strates quel que soit l'âge, vous avez les mêmes résultats, ce qui veut dire qu'alors qu'on est à l'heure des anti-TNF dans cette étude, il nous faut des molécules beaucoup plus innovantes et efficaces pour changer cet élément de mortalité.

Les recommandations STRIDE-II sont faites pour cela en partie. Les recommandations STRIDE-II, qui sont des recommandations internationales, nous disent que vous devez, dans la maladie de Crohn, avoir un objectif à court terme qui est la réponse clinique afin justement d'éviter des traitements trop longs qui ne serviraient à rien.

Là, dans la phase 3 upadacitinib, le point est coché. Quand vous regardez le cocritère d'analyse principale, il est là. Quand vous regardez les objectifs à moyen terme, il faut une rémission clinique forte, c'est-à-dire pas de diarrhées ni de douleurs abdominales. L'upadacitinib permet significativement dans la phase 3 de l'obtenir. Quand vous regardez la normalisation/amélioration des biomarqueurs, la phase 3 coche encore la case, nous avons ce point-là. Quand vous regardez sur le long terme — qui est à 1 an dans cette étude — si nous obtenons la cicatrisation endoscopique, la réponse est oui avec l'upadacitinib dans la maladie de Crohn de manière très significative.

Enfin, pour la première fois on met le patient au milieu de tout cela parce qu'on oublie le patient, et on regarde sa qualité de vie et son handicap. Ils sont extrêmement et fortement impactés dans la maladie de Crohn. Quand vous regardez par exemple la fatigue de la maladie de Crohn, elle est aussi gravement forte que dans un cancer. C'est-à-dire que ces gens jeunes sont très impactés. Là, pour la première fois, la qualité de vie s'est normalisée et le handicap s'est profondément amélioré dans cette phase 3 sur l'upadacitinib dans la maladie de Crohn.

Si vous regardez par exemple les cocritères principaux, c'est vrai que quand on les a entendus puis relus, nous n'avions pas eu ces deltas dans les autres phases. Nous ne sommes qu'à la semaine 12 et quand vous regardez la rémission clinique sur le PRO, c'est-à-dire un malade qui n'a aucun symptôme, on vous rapporte l'étude d'induction chez les gens ayant eu au moins un échec d'anti-TNF. Vous voyez que vous avez des deltas de 26 % sur la rémission clinique et des taux de réponse endoscopique avec des deltas de +1 %.

C'est vrai que c'est le premier JAK inhibiteur. Donc il fallait bien se comparer à un placebo parce que les deux autres JAK, tofacitinib et filgotinib, n'ont pas montré leur efficacité dans la maladie de Crohn, et réellement ces superiorités sont extrêmement pertinentes chez nos patients tant en termes de rémission clinique que de réponse endoscopique. À la semaine 52, nous avons les mêmes résultats.

Comme le disait tout à l'heure le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet, clairement, le développement de cette phase 3 est très robuste et colle aux recommandations de STRIDE-II. Tout d'abord, c'est le premier JAK inhibiteur. Tout d'abord, c'est une seule prise par jour et quand on regarde l'acceptabilité de nos patients, ce qui est un point important parce qu'ils ne vont pas adhérer, le traitement en une prise par jour par voie orale est le traitement le mieux accepté par le patient, puis ce sont des sous-cutanés toutes les 12 semaines, et à la fin on décale. Deux prises par jour, cela a un impact extrêmement défavorable sur la voie orale.

Le deuxième point, c'est la rapidité d'action. STRIDE-II le dit et clairement, pour nos patients, s'il n'y a pas de rapidité d'action, on va être obligé de mettre une corticothérapie en même temps avec tous les effets délétères que nous avons. Vous avez vu qu'il y avait des critères de jugement secondaires hiérarchisés montrant une qualité de l'étude très bien faite en faveur d'un retour à la vie normale, qui est l'ultime Graal que l'on souhaite chez nos patients. Il y a une amélioration de la qualité de vie sur ces critères hiérarchisés.

La rémission sans corticoïde est bien prouvée à la semaine 12 et à la semaine 52. Enfin, des plans de développement robustes ont été faits en rhumatologie et en dermatologie.

Qu'en est-il réellement en pratique ? Pourquoi serait-on profondément déçu de ne l'avoir qu'en dernier recours et pas en deuxième ligne de biologique en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à un anti-TNF ? C'est tout d'abord parce qu'on a besoin d'un contrôle rapide et profond de la maladie de Crohn. On y joue là l'histoire de la maladie. On a vu que l'upadacitinib savait le faire et que les autres ne savaient pas le faire, donc on va avoir besoin de l'avoir.

Deuxièmement, un patient sur deux en 2020 dans nos données de registre danois est toujours opéré. 50 % vont être opérés dans les 10 ans qui suivent, et de ces 50 %, deux tiers vont être réopérés dans les 10 ans suivants. C'est la principale peur de nos patients. Quand nous interrogez les patients sur leurs peurs dans la maladie de Crohn, c'est premièrement le risque d'être opéré, donc il faut des molécules très rapides et très efficaces, deuxièmement « j'ai peur d'une stomie », troisièmement, « j'ai peur de faire un cancer du côlon ». Il est évident que ce trépied-là, avec l'espoir que l'upadacitinib soit efficace chez nos patients, il nous permet de le diminuer.

Les manifestations extraintestinales, comme le disait Laurent, cela a un impact majeur chez nous, et en dehors des anti-TNF on ne voit pas qui pourrait faire mieux. 25 % de nos patients, nous allons y revenir, ont des lésions anopérinéales, c'est le fardeau majeur de nos patients. 20 % de ces malades, à cause de cela, vont avoir une stomie définitive. Ils sont opérés, réopérés, drainés, etc., donc il faut les aider au plus vite.

Concernant le contrôle rapide et profond, on connaît l'histoire de la maladie. Il va y avoir des sténoses dans le temps qui vont apparaître, qui vont être des sténoses finalement définitives, des fistules, des abcès, des recours à la chirurgie, et la sténose qu'il faudra réopérer une deuxième fois, donc clairement, on a une fenêtre de tir qui est très vite et si on mettait l'upadacitinib, qui est une des molécules de référence, en fin de course, elle n'a aucune chance de marcher, je peux vous le dire. Devant une sténose qui est déjà présente, si vous mettez le meilleur traitement de la terre, il perdra. Il faut donc clairement, pour changer cette histoire, mettre nos traitements les plus efficaces et rapides très tôt dans l'histoire de la maladie.

On sait que ce sont des études post hoc exploratoires qui ont été rapportées, mais comme dans la rectocolite hémorragique, on voit que quand on regarde les patient reported outcomes, c'est-à-dire le nombre de diarrhées et de douleurs abdominales, dès J7 voire J5, on avait une différence significative dans la maladie de Crohn, ce qu'on n'avait jamais vu, je peux vous le dire, dans ce cas-là.

Le deuxième élément, ce sont les manifestations intra-intestinales. Je vais relativement vite. Ce sont 30 % au moins de nos patients, si ce n'est 50 %. Là, les anti-TNF ont leur place, évidemment, mais on a souvent des échecs des anti-TNF, soit sur les deux maladies, soit sur l'une ou l'autre des maladies. Là, on peut donc vraiment espérer, avec l'upadacitinib, avoir une action commune et une efficacité très claire et très nette.

Si on ne l'a qu'en cours, que va-t-on faire ? On va faire jusqu'à maintenant. C'est-à-dire que la nature ayant horreur du vide, on va être un peu des Docteur Mabuse, on va associer des combiothérapies qui vont marcher sur l'une des maladies et sur l'autre maladie avec un surrisque d'effet indésirable. On sait que les combiothérapies, par exemple, augmentent les

complications infectieuses avec hospitalisation de 10 %. C'est pour cela qu'il faudrait avoir la possibilité d'avoir la molécule très vite dans notre arsenal en cas d'échec d'anti-TNF.

Pour les lésions anopérinéales, c'est encore plus net. 25 % de nos malades subissent un véritable chemin de croix. C'est le mot qu'il faut employer. Souvent, même les anti-TNF sont en échec malgré le fait qu'on utilise les anti-TNF avec des doses plus élevées que d'habitude en combothérapie avec un immunosuppresseur. Vous voyez que là, l'upadacitinib sait faire. Ce sont des critères exploratoires, et vous en voyez des différences très significatives.

Les dernières données sur l'upadacitinib nous ont été rapportées en congrès international dans l'étude post hoc. 143 patients de ces études avaient des fistules, 48 avaient des ulcérasions, et on voyait clairement que l'upadacitinib, dès S12, améliorait de manière très significative ces lésions anopérinéales en fermeture des fistules, en écoulement des fistules, en disparition des ulcérasions précédemment décrites.

Pour nous, c'est un élément majeur. Sinon, qu'allons-nous faire ? La confiance va disparaître dans le temps par les formes anopérinéales, par les chirurgies multiples et variées qu'ils vont avoir, et finalement, on va choisir soit une stomie définitive — leur principale crainte — soit des associations alors qu'on ne sait rien, pour tenter de bloquer l'inéluctable.

**Mme LE GOFF.-** Merci beaucoup pour votre exposé, Professeur Roblin. En conclusion, dans la maladie de Crohn, compte tenu des éléments qui viennent d'être discutés, à savoir :

- du profil différent des patients, avec des patients jeunes à plus faible risque de maladie cardiovasculaire ;
- de l'importance d'atteindre précocement les objectifs thérapeutiques ;
- du bénéfice clinique démontré de RINVOQ dès la deuxième ligne de traitement ;
- du bénéfice cliniquement pertinent de RINVOQ sur les critères de rémission clinique et de réponse endoscopique ainsi que d'une démonstration robuste sur l'amélioration de la qualité de vie, fatigue et l'échelle spécifique IBDQ ;
- du fait que RINVOQ soit le premier traitement par voie orale ;

ABBVIE sollicite une modification du périmètre de remboursement pour RINVOQ, avec un SMR important après au moins un anti-TNF tout en incluant les mises en garde et précautions d'emploi dans la stratégie thérapeutique pour certaines populations définies par le PRAC.

L'objectif ici est de laisser aux gastroentérologues la possibilité de proposer suffisamment tôt à leurs patients atteints de la maladie de Crohn un traitement efficace afin d'éviter toute perte de chance.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes ouverts aux questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Parfait, merci beaucoup. J'ai une question, mais je ne sais pas si je l'avais déjà partiellement posée à vous ou à d'autres laboratoires puisque nous avons vu

plusieurs fabricants d'anti-JAK ce matin. Elle était à propos des effets secondaires cardiovasculaires chez les patients non à risque. Est-ce à vous que j'avais posé cette question ?

Je voulais vous poser la même question pour le risque de cancer. Vous avez défini sur votre dernière diapositive des sujets à risque de cancer. Qu'en est-il chez les sujets non à risque de cancer ?

**M. le Pr ROBLIN.-** Quand on regarde la phase 3 de l'upadacitinib dans la maladie de Crohn, seuls 3 cas sur plus de 1 000 patients inclus ont été rapportés entre l'upadacitinib et le cancer. Aucun des 3 cas n'était relié à la prise d'upadacitinib. En gros, dans l'histoire du cancer que l'on a dans la maladie de Crohn elle-même comme d'ailleurs dans la rectocolite hémorragique, qui est le cancer du côlon, on n'est pas du tout dans la même histoire que dans le cancer du côlon chez le sujet sain.

C'est-à-dire que c'est vraiment l'inflammation elle-même qui est la principale cause de cancer. On sait que si on bloque l'inflammation, on va bloquer la genèse du cancer. On a les données, même avec l'IMUREL, qui pourtant est une molécule très ancienne et qui fait très peur, où l'IMUREL en analyse multivariée ressortait comme un facteur protecteur, tout simplement parce qu'elle permettait - c'était la première - de cicatriser la muqueuse elle-même et ainsi d'améliorer l'évolution du patient et de diminuer ce risque de cancer.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Merci. Serge Kouzan

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** J'ai deux séries de questions. J'ai cru comprendre que les deux autres anti-JAK se sont révélés inefficaces dans le Crohn. Je voulais savoir si vous aviez une idée des mécanismes d'action de cette différence.

Deuxièmement, en ce qui concerne à la fois l'intervention dans les stades précoce, qui semble être extrêmement importante pour le devenir à long terme, ou inversement dans les stades plus tardifs pour éviter des opérations, y a-t-il des essais de stratégie pour savoir quelle est la stratégie la plus optimale ?

**M. le Pr ROBLIN.-** Ce sont deux très bonnes questions. Sur la stratégie d'emblée, la stratégie la plus intense possible, nos données sont claires. C'est-à-dire que quand on traitait selon un essai top-down par exemple publié dans le Lancet en 2008, les malades gagnaient significativement en termes de rémission, et en rémission durable, par rapport à un step-up plus lent même s'il était proactif. On voit clairement que de taper vite et fort et de trouver ensuite le traitement de maintenance paraît être l'élément le plus rassurant pour nous.

Pouvez-vous me répéter votre première question ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** C'était sur les deux autres anti-JAK.

**M. le Pr ROBLIN.-** C'est un mystère pour nous. C'est vrai que nous étions un peu désarçonnés. Le tofacitinib, c'est un pan-JAK inhibiteur. Les deux autres sont des JAK inhibiteurs préférentiels ou sélectifs de JAK1, donc peut-être qu'il y a une explication scientifique.

Le deuxième point, c'est que probablement que la dose d'induction joue un rôle majeur et on peut imaginer que dans l'essai DIVERSITY, qui est la phase 3 avec le filgotinib, la dose

d'induction ait été faible ou trop faible en tout cas pour permettre ensuite de garder une efficacité favorable et ainsi une maintenance. C'est une hypothèse, on n'a pas les données nécessaires, mais quand on regarde l'upadacitinib et qu'on bloque le signal JAK-STAT, c'est quand même la molécule de loin la plus puissante à cette dose-là.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Hugues Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Au-delà des anti-TNF, nous disposons actuellement dans la maladie de Crohn de plusieurs molécules efficaces, au moins deux, dont l'une, par exemple le SKYRIZI, a fait la preuve récemment d'une quantité d'effet importante. On a un peu de mal à positionner, en termes d'efficacité, l'upadacitinib par rapport à ces molécules. A priori, il n'y a pas de comparaison prévue alors que certaines molécules qui ont la même position en termes de stratégie se comparent entre elles.

J'aimerais un commentaire de votre part là-dessus, d'autant que sur le plan de l'effet classe et donc de la balance bénéfice/risque, on a quand même une interrogation vis-à-vis des anti-JAK en général, et en l'occurrence vis-à-vis du RINVOQ, par rapport aux autres molécules qui n'ont pas ce signal.

**M. le Pr ROBLIN.-** La première réponse va peut-être être inattendue, mais on va faire parler les patients. Dans l'étude patient, on a interrogé les patients. Plus de 1 000 patients dans le monde ont été interrogés pour avoir leurs peurs. Je vous ai dit que le trio de tête de la peur, c'était la stomie, la chirurgie et le risque de cancer du côlon, mais inversement, la peur des effets indésirables était en fin de liste. Ce n'est pas qu'ils les acceptent. Ils savent qu'on va prendre toutes les précautions que vous nous proposez quand on va utiliser l'upadacitinib, mais en tout cas dans les craintes, parce que c'est ce qu'ils ressentent, les trois premières sont très en avant.

Pour l'arrivée du risankizumab, peut-être, on a la chance d'avoir deux molécules extrêmement fortes en termes d'efficacité, mais je dirais très complémentaires. C'est-à-dire que l'une joue très bien sur le caractère notamment de maladie biciphalie inflammatoire-rhumatologique et sur le plan d'une maladie digestive, alors que le risankizumab a moins d'impact sur la spondylarthrite axiale, et pareil sur le plan des lésions anopérinéales.

C'est-à-dire qu'on va discuter au cas par cas, et tant mieux pour nos patients, et c'est pour cela que ce serait dommage de ne pas l'avoir. C'est fini, on ne peut pas avoir des algorithmes communs pour tout le monde alors que comptent l'histoire du patient, son ressenti, ses craintes et tout ce qu'il a comme fardeau. C'est avec lui qu'on va faire des choix thérapeutiques. Cela ne peut pas être par un algorithme très simpliste qui dit « je vais faire A, puis B, puis C, puis D ». Notre patient va donc nous emmener, et tant mieux si on l'a, vers des chemins qui vont être très personnalisés.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Notre chef de projet ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je voudrais juste apporter un commentaire, et je pense que je peux le faire puisque c'est le laboratoire ABBVIE qui commercialise le produit SKYRIZI et donc le risankizumab dont vous venez de parler.

Pour information, je vous rappelle que nous avons vu ce produit assez récemment, avec des résultats qui étaient plutôt bons, et ce qui avait surtout intéressé la commission, et cela avait d'ailleurs fait ensuite l'objet d'une audition, c'était les résultats versus l'ustékinumab, donc STELARA, résultats qui sont attendus par toute la communauté des gastroentérologues.

J'ai un article sous les yeux qui le stipule et qui est rédigé par l'un des experts présents aujourd'hui. Clairement, ce dossier va faire l'objet d'une réévaluation, donc sans dévoiler les résultats qui sont publics, du reste, il est possible de faire une comparaison versus un traitement actif et en l'occurrence c'est bien l'ustékinumab qui a été choisi pour cette comparaison.

**M. le Pr ROBLIN.-** Absolument. L'étude s'appelle SEQUENCE. Cette étude montre une supériorité à la semaine 48 en termes de réponse endoscopique, ce qui est un élément fort. Le risankizumab fait mieux que l'ustékinumab, mais l'upadacitinib lui rapporte ses caractéristiques sur certains malades où, notamment dans les formes où on peut aller très vite pour des raisons de gravité ou pour des malades pour lesquels on souhaite traiter des lésions anopérinéales sévères en échec des anti-TNF ou des éléments extra digestifs, on a l'impression qu'il peut nous aider, donc ce seront ensuite des sources de discussion avec le patient pour choisir avec lui le meilleur traitement à proposer.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Il me reste à vous remercier. Il n'y a pas d'autre question et pas de commentaire donc merci pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Bonne journée.

(Madame Marie-Charlotte Le Goff, Madame Karine Pestel, Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet et Monsieur le Professeur Xavier Roblin 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 RIVOQ, et là je compte sur la pertinence des méthodologues. 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, 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 précoces, 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 convaincante. 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 sophistée et spacieuse, 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 RINVOQ. 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 risque 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 cardiovaskulaire ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Oui, cardiovaskulaires, 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 cardiovaskulaire, ni cancer ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Dans l'étude ORAL Surveillance, c'est lié directement aux tumeurs, au risque cardiovaskulaire et aux infections. Il n'est pas différent, mais c'est démontré en termes de décès, ce qu'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 durée, 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 le 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 MICI. Les autres médicaments disponibles par exemple pour la spondyloarthritis axiale sont les anti-IL17 et ces anti-IL17 sont contre-indiqués en cas de MICI. 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 quoi 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 diffèrent 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, ça s'est 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'il y 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 ne 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 influencé.

**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 immunosuppresseur 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 COCHAT, 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 c'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 MCI 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 MCI 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 XELJANZ, 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 4 000 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 l'ajouté 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 indirectes 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 aiderons 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 YSELCA. 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 noter qu'il y a un article qui a été publié en juillet-aout, 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-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 attaquant. Même s'il n'y a pas eu de comparaison, je 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 challenger.

**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 CASTAGNE, 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.

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