



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. XELJANZ - Audition — Réévaluation SMR et ASMR

*(Madame Sandrine Benaroche, Madame Valentine Famelart, Madame le Docteur Meriem Kessouri et Monsieur le Professeur Arnaud Constantin rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour, Messieurs-Dames de PFIZER. Vous êtes quatre. C'est cela ?

**Mme BENAROCHE.**- C'est cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Nous allons vous écouter pendant 25 minutes précédées. Ensuite, nous aurons 10 minutes d'échanges. Auparavant, le problème va nous être rappelé par le chef de projet.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Aujourd'hui, le laboratoire PFIZER a souhaité être auditionné suite à la réévaluation de la commission de leur spécialité XELJANZ, le tofacitinib, et spécifiquement dans deux indications en rhumatologie : le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Pour rappel, la CT avait retenu comme périmètre de remboursement le rhumatisme psoriasique correspondant aux patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal DMARD et aux anti-TNF, et avait conclu à un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, sans ISP.

Dans la spondylarthrite ankylosante, le périmètre retenu par la CT correspondait aux patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel et aux anti-TNF. Le SMR était faible, une ASMR dans la stratégie thérapeutique et sans ISP.

Il est à noter que la CT a également réévalué RINVOQ dans ces deux indications et avait conclu, dans le même périmètre retenu, à un SMR important en rhumatisme psoriasique et un SMR modéré en spondylarthrite ankylosante. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique de ces deux produits, la CT avait conclu que ces deux produits étaient des traitements de troisième ligne et plus et a souhaité souligner que RINVOQ était celui ayant le meilleur niveau de preuve de ces deux anti-JAK.

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

**Mme BENAROCHE.**- Merci pour le rappel du projet, Monsieur. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents et Mesdames et Messieurs les membres de la commission de transparence, bonjour. Je suis Sandrine Benaroche, directrice de l'accès au marché. Je suis accompagnée par Valentine Famelart, qui est directrice accès au marché en charge du portefeuille immunologie et inflammation, mais également par le Docteur Meriem Kessouri, qui est responsable médical en rhumatologie. Pour cette audition, nous sommes également accompagnées par le Professeur Arnaud Constantin, Professeur de rhumatologie au CHU de Toulouse.

Je vous propose tout d'abord de débiter par le rhumatisme psoriasique et de rappeler les évaluations antérieures de la commission. Dans cette indication, donc le rhumatisme

psoriasique, XELJANZ, le tofacitinib, a été le premier inhibiteur de JAK évalué. Dans son avis datant de décembre 2018, la commission de la transparence a octroyé à XELJANZ un SMR modéré et une ASMR V en recommandant une place dans la stratégie thérapeutique principalement après échec d'un anti-TNF bien que son AMM concernait une utilisation en cas d'échec d'un DMARD, donc un traitement conventionnel.

Par la suite, en décembre 2021, la commission de transparence a octroyé à RINVOQ, l'upadacitinib, un SMR important et une ASMR V en précisant que sa place dans la stratégie thérapeutique se trouvait principalement après échec d'au moins un anti-TNF, soit en troisième ligne et plus. Néanmoins, en l'absence de comparaison directe aux autres alternatives disponibles, la commission a conclu que sa place par rapport à ces médicaments ne pouvait être précisée.

Comme il vient d'être rappelé, dans son projet d'avis datant d'octobre dernier, la commission a décidé pour XELJANZ de maintenir les niveaux de SMR et d'ASMR précédemment octroyés. La commission a également souhaité confirmer la place de XELJANZ dans la stratégie thérapeutique comme une alternative de troisième ligne et plus sans que sa place par rapport aux autres alternatives ne puisse être précisée en l'absence de comparaisons directes robustes entre XELJANZ et RINVOQ ou entre XELJANZ et une anti-interleukine.

Par ailleurs, dans ce projet d'avis, la commission a souhaité instaurer la mention expresse d'un meilleur niveau de preuve de RINVOQ parmi les deux inhibiteurs de JAK indiqués dans le rhumatisme psoriasique. Dans ce cadre, et au vu des données disponibles, nous sollicitons le retrait de la mention faisant état d'un meilleur niveau de preuve de RINVOQ dans le rhumatisme psoriasique au sein de la classe des inhibiteurs de JAK.

À l'instar de ce qui vient d'être mentionné sur la diapositive précédente, en ce qui concerne l'indication spondylarthrite ankylosante, dans son avis de mai 2021, la commission de transparence a octroyé à RINVOQ un SMR faible et une ASMR V. La commission a précisé que sa place dans la stratégie thérapeutique était difficile à déterminer par rapport aux anti-TNF ou aux anti-IL17 notamment. Par la suite, en décembre 2022, la commission de la transparence a octroyé à XELJANZ un SMR faible, une ASMR V en précisant que XELJANZ était un traitement de troisième ligne et plus dans la stratégie thérapeutique, soit après échec d'un anti-TNF.

Dans son projet d'avis d'octobre dernier, la commission a maintenu le SMR faible octroyé à XELJANZ et a rehaussé le niveau de SMR de RINVOQ à modéré et dans le même temps, les deux inhibiteurs de JAK ont vu leur niveau d'ASMR maintenu. La place de XELJANZ et RINVOQ dans la stratégie thérapeutique a bien été définie en troisième ligne et plus, soit après échec d'au moins un anti-TNF. Néanmoins, en l'absence de comparaison robuste des inhibiteurs de JAK par rapport aux autres alternatives disponibles, leur place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. La commission a également souhaité signaler que RINVOQ est celui ayant le meilleur niveau de preuve parmi les deux inhibiteurs de JAK dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans ce cadre, nous sollicitons également le retrait de cette mention dans cette indication, mention faisant état d'un meilleur niveau de preuve de RINVOQ parmi les deux inhibiteurs de JAK.

Voilà pour notre sollicitation. Je vous propose d'étayer le bien-fondé de cette demande en abordant dans un deuxième temps les données d'efficacité spécifiques à chaque indication et de revenir dans un premier temps sur les données de tolérance de XELJANZ, puisque ces données sont communes aux deux indications. C'est ce que le Docteur Kessouri va vous décrire.

**Mme le Dr KESSOURI.-** Merci. En premier lieu, je vous invite à revoir ensemble le profil de tolérance du tofacitinib à partir de ce que nous avons pu apprendre à travers les données d'ORAL Surveillance. Pour rappel, ORAL Surveillance est une vaste étude clinique randomisée qui a été mandatée par la FDA, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance à long terme de tofacitinib aux doses de 5 milligrammes et 10 milligrammes deux fois par jour en comparaison à un anti-TNF. Il est à noter que la dose de tofacitinib de 10 milligrammes deux fois par jour n'est pas une dose d'AMM en rhumatologie.

A été incluse dans cette étude une population sélectionnée de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active, âgés de 50 ans ou plus, présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Le profil à haut risque cardiovasculaire de ces patients mérite d'être souligné avec notamment environ la moitié des patients qui étaient des fumeurs de longue durée, ou d'anciens fumeurs de longue durée, avec une durée médiane de tabagisme supérieure à 35 ans pour les fumeurs et anciens fumeurs traités par tofacitinib.

Les analyses approfondies des données de cette étude ont montré que le surrisque d'événements indésirables d'intérêt particulier, notamment les événements cardiovasculaires majeurs et les cancers, a été principalement observé chez des populations cliniquement identifiables, en l'occurrence les patients âgés de 65 ans ou plus, les fumeurs ou anciens fumeurs, et, spécifiquement pour les événements cardiovasculaires majeurs, les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique.

En conséquence, en 2021, une mise à jour du RCP du tofacitinib a intégré une restriction d'emploi chez ce profil de patients chez qui le tofacitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

En 2022, le PRAC a initié une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'ensemble de la classe des JAK inhibiteurs motivée par les résultats finaux de l'étude ORAL Surveillance et les résultats préliminaires d'une étude observationnelle portant sur le baricitinib. Suite à l'analyse exhaustive de l'ensemble des données disponibles sur les inhibiteurs de JAK, le PRAC a conclu en premier lieu qu'il s'agit d'un profil de sécurité commun à l'ensemble de la classe des JAK inhibiteurs. En deuxième lieu, il a également maintenu les AMM initiales des différents JAK inhibiteurs concernés par la réévaluation, avec la mise en place de mesures de minimisation des risques d'effet indésirable grave concernant l'ensemble de leurs indications approuvées qui sont précisées sur cette diapositive et appliquées à l'ensemble de la classe.

Maintenant que nous avons vu ensemble les conclusions du PRAC sur le profil de tolérance des JAK inhibiteurs, je souhaite passer à la partie efficacité et débiter notre présentation par l'indication rhumatisme psoriasique.

Pour rappel, ces deux inhibiteurs de JAK sont indiqués en cas de rhumatisme psoriasique actif après échec ou intolérance d'au moins un DMARD, soit en deuxième ligne et plus, depuis

décembre 2018 pour XELJANZ et mai 2021 pour RINVOQ. Lors des évaluations initiales, la commission de la transparence a octroyé un SMR modéré et un SMR important respectivement à XELJANZ et RINVOQ en deuxième ligne et plus en se basant notamment :

- pour XELJANZ sur la supériorité démontrée versus placebo en termes de répondeurs ACR 20 chez les patients en deuxième et troisième ligne, sur l'absence de données concernant la prévention des dommages articulaires et sur l'absence de données concernant l'effet structural ;
- pour RINVOQ, sur la supériorité versus placebo en termes de répondeurs ACR 20 et de qualité de vie, d'obtention d'une activité minimale de la maladie chez les patients en deuxième ligne et troisième ligne, sur la supériorité versus placebo concernant l'efficacité sur la destruction articulaire par rapport au placebo uniquement en deuxième ligne, et sur la non-infériorité versus adalimumab en termes de réponse ACR 20 en deuxième ligne également.

Nous souhaitons revenir sur les données ayant été soumises dans le cadre de la réévaluation de l'indication rhumatisme psoriasique. Certaines études soumises avaient déjà été portées à la connaissance de la commission, à savoir, pour XELJANZ, les études OPAL BROADEN en première ligne, OPAL BEYOND en deuxième ligne et OPAL BALANCE, l'extension à long terme, et pour RINVOQ, les études SELECT-PsA1 et SELECT-PsA2.

En complément de celles-ci, certaines données ont été soumises. Il s'agit respectivement des données à long terme de l'étude OPAL BALANCE pour XELJANZ et des données à long terme de l'étude Select-PsA1 pour RINVOQ. La commission a décidé, dans son projet d'avis du 25 octobre 2023, de maintenir les niveaux de SMR différents entre les deux JAK inhibiteurs dans un périmètre de remboursement qui cette fois-ci est plus étroit que lors des premières évaluations, car il s'agit d'un périmètre en troisième ligne et plus contrairement au périmètre initial en deuxième ligne et plus qui correspond donc au périmètre de l'AMM.

La commission a par ailleurs décidé d'instaurer une mention faisant état d'un niveau de preuve différent des deux JAK inhibiteurs bien que pour étayer ceci, aucune comparaison directe n'existe entre les deux JAK inhibiteurs et qu'aucune nouvelle donnée, hormis les données d'efficacité à long terme déjà citées, n'aient été soumises.

J'invite maintenant le Professeur Arnaud Constantin à vous faire part des données actuellement disponibles pour les JAK inhibiteurs en troisième ligne et plus.

**M. le Pr CONSTANTIN.-** Merci. Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Monsieur les membres de la commission. Je voulais revoir avec vous les données dont nous disposons en termes d'efficacité sur cette indication de rhumatisme psoriasique en troisième ligne. Ces données d'efficacité sont basées sur deux études, pour XELJANZ l'étude OPAL BEYOND et pour RINVOQ l'étude SELECT-PsA2. Ce sont deux études qui ont une méthodologie comparable, des critères d'inclusion comparables, le rhumatisme psoriasique actif et l'échec à au moins un anti-TNF.

Comme vous pouvez le voir sur le tableau, les caractéristiques des patients sont comparables, que ce soit en termes de genre, d'âge moyen, de durée d'évolution moyenne de la maladie,

de score fonctionnel, de score artriculaire ou de score cutané. Le critère de jugement principal de ces deux études est lui aussi comparable, à savoir ACR 20 pour OPAL BEYOND et SELECT-PsA2 avec en plus, pour l'étude de XELJANZ, un critère fonctionnel, le HAQ-DI.

Si on voit point par point les différentes données d'efficacité issues de ces deux études, d'une part, le XELJANZ et le RINVOQ ont répondu positivement au critère principal d'analyse qui était l'ACR 20 pour ces deux études. Dans le cadre d'une analyse en séquence hiérarchique, le XELJANZ a montré une efficacité comparativement au placebo sur le critère ACR 50, qui est plus exigeant et plus pertinent sur le versant clinique. En termes de rapidité d'action, l'analyse en séquence hiérarchique a pu démontrer une rapidité d'action sur la deuxième semaine sur le critère ACR 20 pour le XELJANZ.

Aucune de ces deux études, en troisième ligne, ne disposait de données structurées, que ce soit pour le XELJANZ ou pour le RINVOQ. Dans le cadre de la phase d'extension au long terme des études de XELJANZ et RINVOQ, les études suggéraient un maintien d'efficacité sur le critère ACR 20 pour RINVOQ et sur les critères d'efficacité clinique ACR 50, ACR 70 sur le versant psoriasique, le PASI75, le score PGA-PsO, les enthésites, LI et DSS, sur une durée moyenne de 125 semaines pour le XELJANZ. Il n'y a pas eu de signal de tolérance particulier issu de ces études dans le rhumatisme psoriasique, que ce soit pour le XELJANZ ou le RINVOQ.

On a déjà rappelé le contexte des recommandations du PRAC qui concerne les deux molécules pour toutes leurs indications. L'exposition cumulée pour XELJANZ est supérieure à celle du RINVOQ. Au vu des résultats issus de ces deux études chez les patients en troisième ligne, il ne me semble pas exister de différence de niveau de preuve, en termes d'efficacité, entre le XELJANZ et le RINVOQ.

**Mme BENAROCHE.**- Merci, Professeur Constantin. Pour résumer, sur le rhumatisme psoriasique, comme mentionné précédemment, la commission de transparence avait initialement octroyé un SMR modéré et important respectivement à XELJANZ et RINVOQ dans l'indication de l'AMM, soit en deuxième ligne et plus. Dans le cadre de la réévaluation d'octobre dernier qui nous intéresse aujourd'hui, et comme rappelé par le Docteur Kessouri et le Professeur Constantin, les éléments disponibles sont les suivants :

- une méthodologie et une démonstration clinique homogènes des deux inhibiteurs de JAK dans le rhumatisme psoriasique en troisième ligne ;
- une absence de nouvelles données d'efficacité depuis la précédente évaluation des inhibiteurs de JAK, hormis les données à long terme issues des études déjà évaluées ;
- une absence de comparaison directe entre les deux inhibiteurs de JAK permettant d'étayer un niveau de preuve différent de l'un envers l'autre ;
- un profil de tolérance commun aux deux inhibiteurs de JAK comme conclu par le PRAC.

Sur la base de ces éléments, la commission de transparence a décidé de maintenir les niveaux de SMR des deux inhibiteurs de JAK, ce que nous ne remettons pas en question aujourd'hui, tout en modifiant leur place dans la stratégie thérapeutique à des alternatives de troisième ligne et plus. En plus, la commission a souhaité ajouter la mention d'un niveau de preuve

supérieur de RINVOQ comparativement à XELJANZ, et dès lors qu'aucune comparaison directe ne permet de l'étayer, nous nous questionnons sur le bien-fondé de l'ajout d'une telle mention dans le rhumatisme psoriasique dans la mesure où les niveaux de SMR sont déjà différenciants.

Voilà pour le rhumatisme psoriasique. Je vous propose maintenant d'aborder les données spécifiques liées à l'indication spondylarthrite ankylosante. Je relaise la parole au Docteur Kessouri.

**Mme le Dr KESSOURI.**- Merci, Sandrine. Nous souhaitons ici nous concentrer sur les données évaluées dans le cadre de la réévaluation dans l'indication spondylarthrite ankylosante. Concernant XELJANZ, dans la mesure où le précédent avis datait d'au moins 6 mois aucune nouvelle donnée n'était disponible. RINVOQ, quant à lui, a soumis de nouvelles données, les données en ouvert de SELECT-AXIS 1 ainsi que l'étude SELECT-AXIS 2.

Sur la base de ces données, le projet d'avis du 25 octobre 2023 rehausse le SMR de RINVOQ de faible à modéré et instaure une mention faisant état d'un niveau de preuve différent entre les deux JAK inhibiteurs bien qu'aucune comparaison directe entre les deux JAK inhibiteurs n'existe pour étayer cela.

Si on regarde maintenant les critères d'évaluation pris en considération lors du projet d'avis CT du 25 octobre 2023, on peut observer qu'a été prise en considération, pour les deux inhibiteurs de JAK, la réponse clinique avec les scores ASAS 20 et ASAS 40, la qualité de vie, l'efficacité structurale, le manque de données en cas d'échec à deux traitements biologiques ou ciblés synthétiques de mécanismes différents, et l'absence de comparaison versus comparatif actif, ainsi que l'absence de comparaison directe entre les deux molécules.

J'invite à nouveau le Professeur Arnaud Constantin à vous présenter plus en détail les études disponibles dans la spondylarthrite ankylosante pour les deux JAK inhibiteurs et à vous faire part de la difficulté à comparer ces données.

**M. le Pr CONSTANTIN.**- Pour ce qui concerne la spondylarthrite ankylosante, nous disposons de trois études, une étude XELJANZ qui est une étude qui concerne les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active dont les trois quarts étaient en échec de deux anti-inflammatoires non stéroïdiens mais naïfs d'agents biologiques, donc d'anti-TNF, et un quart étaient en échec d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et en échec d'au moins un anti-TNF. Pour RINVOQ, nous disposons de deux études, les études SELECT-AXIS 1 et SELECT-AXIS 2.

La première étude concerne les patients en échec d'anti-inflammatoire non stéroïdien naïfs d'agents biologiques et la deuxième étude concerne les patients en échec d'anti-inflammatoire non stéroïdien et d'au moins un anti-TNF. Comme vous pouvez le voir, il existe quelques petites différences en termes de caractéristiques des patients entre ces différentes études. D'autre part, le critère de jugement principal n'était pas le même. Pour l'étude de XELJANZ, il s'agissait du critère ASAS 20. Pour l'étude RINVOQ, il s'agissait du critère ASAS 40 à 14 semaines.

Si nous prenons maintenant point par point les critères qui ont été évalués et validés pour les études de XELJANZ et les études de RINVOQ, en commençant par le XELJANZ, vous voyez qu'une différence statistiquement significative a été démontrée comparativement au placebo pour le critère de jugement principal qui était le critère ASAS 20. Dans le cadre de l'analyse en séquence hiérarchique, une différence statistiquement significative a été aussi démontrée pour le critère ASAS 40, un critère plus exigeant et cliniquement pertinent.

Une différence statistiquement significative a aussi été démontrée pour le critère de qualité de vie, le SF-36 et l'ASQoL. Il n'existait pas de données d'imagerie radiographique ou IRM pour l'étude XELJANZ, cela a déjà été dit, et il n'y a pas de comparateur actif dans cette étude.

Pour le RINVOQ, si on se focalise sur les patients en troisième ligne, c'est-à-dire les patients de l'étude SELECT-AXIS 2, les critères qui ont été validés étaient d'une part le critère principal de cette étude, l'ASAS 40. Le critère ASAS 20 a aussi été validé. Un critère de qualité de vie, l'ASQoL, a été validé. Il n'existe pas de données radiographiques dans les études RINVOQ. Il existait des données concernant l'IRM, avec une donnée qui n'est pas une donnée structurale, mais qui est une donnée d'inflammation sur un score qui s'appelle le score SPARCC, qui évalue l'œdème sur les sacro-iliaques et sur le rachis.

Il n'y avait pas non plus dans les études RINVOQ de comparateur cliniquement pertinent.

Si on passe à la synthèse des données d'efficacité concernant XELJANZ et RINVOQ dans la spondylarthrite ankylosante, d'une part, il y a des schémas d'étude avec une étude pour XELJANZ et deux études pour RINVOQ, avec un certain degré d'hétérogénéité, notamment concernant les critères d'évaluation clinique dans un cas ASAS 20 pour le XELJANZ et ASAS 40 pour le RINVOQ.

Le critère le plus exigeant, l'ASAS 40, a aussi été validé pour le XELJANZ comme critère secondaire avec une supériorité statistiquement significative versus placebo. En termes de rapidité d'action dans le cadre de l'analyse en séquence hiérarchique, XELJANZ a démontré une efficacité sur le critère ASAS 20 dès la deuxième semaine et sur le critère ADAS 40 dès la quatrième semaine.

En termes de données d'imagerie, il n'existait pas de données radiographiques, que ce soit pour le XELJANZ ou pour le RINVOQ. Il existait des données IRM pour l'étude de RINVOQ qui concernaient non pas les données structurales, mais l'inflammation. En termes de critère patient, le XELJANZ a démontré une efficacité comparativement au placebo sur les scores fonctionnels SF-36, FACIT-F qui est le score de fatigue et sur le dérouillage matinal.

En termes de tolérance, il n'existait pas de signal de tolérance inattendu dans les études du programme de développement de ces deux inhibiteurs de JAK dans la spondylarthrite ankylosante et le contexte des recommandations du PRAC a déjà été rappelé avec, en termes d'exposition cumulée, une exposition cumulée plus importante pour le XELJANZ que pour le RINVOQ.

Au vu de l'ensemble de ces données, le XELJANZ et le RINVOQ ont démontré leur efficacité versus placebo dans l'indication spondylarthrite ankylosante et on ne dispose pas d'étude de comparaison directe entre les deux dans cette indication.

**Mme BENAROCHE.-** Pour reprendre ce qui a été mentionné dans les deux indications, tout d'abord, dans le rhumatisme psoriasique, compte tenu :

- d'un profil de tolérance identique entre XELJANZ et RINVOQ ;
- d'une méthodologie et d'une démonstration clinique des deux inhibiteurs de JAK homogènes en troisième ligne ;
- du fait que XELJANZ est le seul inhibiteur de JAK ayant démontré une réponse ACR 50 statistiquement significative ainsi que sa rapidité d'action à travers la réponse ACR 20 à la semaine 2 ;
- du fait qu'aucun inhibiteur de JAK n'a démontré d'efficacité sur les données structurales au travers de la progression radiographique ;
- de l'absence de données comparatives entre les deux inhibiteurs de JAK en l'absence de nouvelles données disponibles hormis des données à long terme, et du maintien des niveaux de SMR précédents ;

nous sollicitons le retrait de la mention faisant état d'un meilleur niveau de preuve de RINVOQ dans le rhumatisme psoriasique au sein de la classe des inhibiteurs de JAK.

Concernant la spondylarthrite ankylosante, compte tenu :

- d'un profil de tolérance identique entre XELJANZ et RINVOQ ;
- du fait que XELJANZ a démontré une réponse ASAS 40 statistiquement significative et qu'il est le seul inhibiteur de JAK à démontrer sa rapidité d'action au travers des réponses ASAS 20 à la semaine 2 et ASAS 40 à la semaine 4 ;
- du fait qu'aucune donnée structurale radiographique n'a été démontrée pour les deux inhibiteurs de JAK ;
- de l'absence de données comparatives entre les deux inhibiteurs de JAK couplée à une hétérogénéité des critères évalués dans le cadre des essais de phase 3, ne permettant pas de conclure à un niveau de preuve différent ;

nous sollicitons également dans cette indication le retrait de la mention faisant état d'un meilleur niveau de preuve de RINVOQ parmi les deux inhibiteurs de JAK.

Je vous remercie pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour toute question.

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

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Bonjour. En fait, si on considère juste la question de la robustesse des dossiers et du nombre d'arguments qui sont dans l'un versus dans l'autre, je ne suis pas rhumatologue, mais j'ai noté les points suivants. Il y a un des deux JAK qui, dans le rhumatisme psoriasique, amène plus d'arguments en ce qui concerne la qualité de la vie, l'activité minimale, la destruction articulaire – sans que je sache quelle est la différence avec

les données structurales –, et également une non-infériorité versus l'adalimumab. Ça, c'est pour le rhumatisme psoriasique.

En ce qui concerne la spondylarthrite ankylosante, il y a apparemment des données structurales, et il y a aussi le fait que deux études ont été réalisées. Deux études, cela amène une robustesse bien plus importante sur le risque alpha, qui est diminué de manière substantielle. Je pense donc, de mon point de vue, qu'il y a quelques arguments pour dire qu'un dossier amène plus d'arguments sur le plan méthodologique que l'autre, sans entrer dans les détails de comparaison des critères de l'un versus l'autre au niveau des critères communs qui ont été utilisés dans ces dossiers de molécules de même classe.

**Mme le Dr KESSOURI.**- Si je commence par le rhumatisme psoriasique, effectivement, si on regarde les différentes séquences hiérarchiques, on avait la qualité de vie, on avait d'autres critères PRO qui n'ont pas pu être démontrés vu qu'il y a eu un arrêt dans la séquence hiérarchique. Par ailleurs, si on regarde l'effet structural qui a été démontré par l'upadacitinib ainsi que la démonstration de non-infériorité versus adalimumab, c'était le cas uniquement en deuxième ligne et plus.

Ici, dans le SMR dont nous discutons actuellement, la différence de niveau d'ASMR se trouve en troisième ligne et plus, et si l'on regarde uniquement les données de troisième ligne et plus, l'upadacitinib n'a pas démontré de données structurales, donc d'inhibition sur l'effet structural, et n'a pas de données versus comparateur actif. Il a effectivement ces données, mais il les a exclusivement en deuxième ligne. Là, si on se réfère à la troisième ligne qui est le périmètre d'évaluation de l'ASMR dont on discute aujourd'hui, dans ce périmètre-là, on est plus ou moins comparable et aucun ne dispose de ces données-là.

En ce qui concerne la SA, effectivement, RINVOQ dispose de deux études distinctes en deuxième et en troisième ligne. On a une étude unique avec les deux populations au sein de la même étude, une étude qui a été validée par les autorités et qui a permis l'obtention de l'AMM. À travers cette étude, on a pu voir qu'on disposait de l'ASAS 40 dans le cadre de la séquence hiérarchique, donc protégé de l'erreur de type 1 et déclaré significativement différent. On peut observer également qu'il y a plusieurs autres critères qui ont pu être validés tout au long de cette étude, des critères plus ou moins comparables à ceux qui ont été évalués pour RINVOQ.

Je souligne encore une fois que pour RINVOQ, comme l'a précisé le Professeur Constantin, le critère IRM est un critère purement inflammatoire. Il ne s'agit pas d'un critère structural. Aucune des deux molécules, que ce soit en deuxième ou en troisième ligne, ne dispose de données sur l'efficacité structurale vu que la pathologie elle-même ne le permet pas en termes d'évaluation, vu que c'est une évolution très lente pour la pathologie. Je pense que le Professeur Constantin pourra vous répondre plus amplement sur le sujet.

**M. le Pr CONSTANTIN.**- Vous voulez que je dise un petit mot ? Mon impression, pour ce qui est du rhumatisme psoriasique, c'est que notre utilisation des inhibiteurs de JAK, du RINVOQ, du XELJANZ, va être limitée de toute manière à la troisième ligne donc ce dont nous discutons et ce que je vais regarder en termes de données pour ma décision thérapeutique, ce sont les données dont je dispose en troisième ligne. Les données dont je dispose en troisième ligne pour le rhumatisme psoriasique, ce sont celles des deux études que je vous ai présentées et,

à mon sens, il n'y a pas de différence de niveau de preuve entre le XELJANZ et le RINVOQ au vu de ces deux études. Ce sont les données que je vous ai présentées.

Pour ce qui concerne la spondylarthrite ankylosante, l'utilisation va là aussi être restreinte et va se faire uniquement dans le cadre de la troisième ligne. C'est vrai qu'il y a deux études pour le RINVOQ dont une étude qui est dédiée à cette troisième ligne, ce qui n'est pas le cas pour XELJANZ. Je vous ai présenté les différents critères d'efficacité qui avaient été évalués dans l'étude XELJANZ et les deux études RINVOQ. Je me suis focalisé sur l'étude RINVOQ en troisième ligne.

Pour ce qui concerne les données structurales, je confirme qu'il n'existe pas dans la spondylarthrite ankylosante, d'efficacité structurale qui soit démontrée avec quelque traitement que ce soit. Cela n'existera vraisemblablement jamais parce que la progression des signes radiographiques est trop lente dans la spondylarthrite ankylosante pour qu'elle puisse être évaluée dans des études.

Ce dont nous disposons dans la spondylarthrite ankylosante, ce sont des données d'imagerie à l'IRM. Ces données d'imagerie à l'IRM concernent l'œdème. L'œdème évolue et peut diminuer rapidement quand on met en place un traitement efficace. C'est ce que l'on mesure et ce n'est pas un reflet des lésions structurales. C'est un reflet de l'inflammation et de l'œdème, et c'est ce dont on dispose dans les études RINVOQ dans la spondylarthrite ankylosante.

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

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Je voulais redire la même chose que Serge Kouzan sur l'interruption d'une séquence hiérarchique et donc l'absence de contrôle du risque d'erreur de type 1, et je voulais revenir sur quelque chose que vous avez dit à plusieurs reprises et qui m'a un peu interpellée. Vous considérez que ces deux molécules ont un niveau de preuve identique puisqu'il n'y a pas eu de comparaison directe entre elles et je dois avouer que je ne comprends pas cet argument. Je ne vois pas en quoi le niveau de preuve équivalent des deux drogues pourrait être affecté par l'absence ou la présence d'une comparaison directe entre elles. Pour moi, ce sont deux choses très différentes. Je voulais juste le souligner.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Avez-vous des commentaires sur le sujet ? Non ?

**Mme BENAROCHE.**- Non.

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

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.**- Je voulais poser à peu près la même question. Comme Serge Kouzan, je ne suis pas rhumatologue, mais ce qui était très frappant lorsque nous avons fait l'évaluation de tous ces médicaments, c'est qu'il y avait toujours des comparaisons contre placebo et jamais de comparaison entre molécules. Peut-être qu'une comparaison devrait être faite au niveau académique, par exemple par EULAR, qui a quand même la possibilité de recruter un nombre important de malades et de pouvoir avoir une véritable comparaison entre les différents médicaments.

Là, la commission de transparence était extrêmement gênée de voir que chaque médicament était comparé versus des placebos sans que l'on puisse aller au-delà. Avez-vous une idée de la façon dont les choses pourraient avancer pour le bénéfice des patients ?

**M. le Pr CONSTANTIN.**- Je peux faire une réponse en tant que rhumatologue. Nous avons effectivement besoin d'études face-face pour pouvoir comparer des molécules avec des mécanismes d'action différents. Nous disposons d'études face-face dans la polyarthrite rhumatoïde, des études qui ont comparé notamment l'efficacité des inhibiteurs de JAK aux anti-TNF.

Nous ne disposons pas de ce type d'études dans le rhumatisme psoriasique ou les spondyloarthrites axiales. Je ne suis pas persuadé que ce seront les institutionnels qui pourront faire ce type d'études parce que les financements sont difficiles à obtenir. Il y a des études de stratégie qui sont faites sur les séquences de traitement et ce sont les institutions qui le font, et je ne suis pas persuadé que les industriels feront dans les années à venir des études de comparaison face-face dans le domaine du rhumatisme psoriasique, en tout cas entre les inhibiteurs de JAK et les différents traitements biologiques dont nous disposons dans ces indications de rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci beaucoup à vous tous pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Nous vous souhaitons une bonne journée. Au revoir.

*(Madame Sandrine Benaroche, Madame Valentine Hamelart, Madame le Docteur Meriem Kessouri et Monsieur le Professeur Arnaud Constantin 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 avons 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 rediscutions aussi du problème du meilleur niveau de preuve de RINVOQ, et là je compte sur la pertinence des méthodologistes. Il y a aussi la notion de rapidité d'action qui a souvent été mise en avant, mais, à ma connaissance, pas très souvent démontrée.

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

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

Deuxièmement, le patient veut un traitement efficace, sans effet secondaire, et récupérer de la qualité de vie. Ce n'est pas focaliser sur les événements indésirables graves qui vont arriver dans le déroulé de la maladie, mais bien pouvoir vivre au quotidien sa vie le plus possible dans la normalité. C'est ce que je voulais ajouter sur l'expérience patient, parce qu'on galvaude un peu cela. L'expérience patient, pour la recueillir, il faut aller la chercher, avoir des questionnaires adaptés et la tracer avec une méthodologie robuste.

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

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

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

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

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci, Hugues, mais je souhaitais que nous parlions d'abord de la rhumatologie et nous passerions 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 avons déjà écrit que cette utilisation était uniquement en échec d'anti-TNF et nous le remontons dans l'indication, dans le SMR, pour le formaliser de façon un peu plus claire et plus voyante. Pour ce qui est de la raison pour laquelle ils reviennent sur ce sujet-là, c'est sans doute une stratégie du laboratoire qui nous dépasse aussi.

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

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

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

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

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Nous en avons pas mal discuté. C'est la proposition de LILLY. Ils vous ont fait cette proposition-là. C'est aussi parce que ces facteurs de risque ont été identifiés dans une étude, mais on n'est pas non plus sûr qu'on ait identifié tous les facteurs de risque dans cette étude. C'est aussi compliqué de mettre dans un niveau de SMR que c'est uniquement chez les patients avec facteur de risque, en sachant qu'il y aura peut-être d'autres facteurs de risque qui seront identifiés plus tard. Il y en a peut-être quelques-uns qui seront supprimés. Ces facteurs de risque sont variables, c'est ce que je veux dire.

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

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

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

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

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

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Tout à fait. Je disais d'ailleurs en aparté que si nous avions pu, nous aurions même pu raisonner en survie globale dans ces populations. C'est un peu caricatural et ce serait compliqué en termes de 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 pas les concurrents d'ABBVIE, souhaitent 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 comparez, 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 mais 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 spondyloarthrite 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 avons écrit initialement dans l'avis que nous nous 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 avons 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 avons proposée initialement et qui était « la commission souligne que RINVOQ est celui ayant le meilleur niveau de preuve des deux anti-JAK ». Nous vous proposons de la préciser en mettant ce que nous entendons par « ce niveau de preuve », dans les deux phrases en dessous, à savoir « dans le rhumatisme psoriasique, la commission souligne que RINVOQ, ayant un SMR important, a démontré son efficacité sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique en échec aux anti-TNF contrairement à XELJANZ avec un SMR modéré ».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

autre point qui est important dans la rubrique gastroentérologie, c'est l'action sur les atteintes extradiigestives.

Serge Kouzan ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Moi aussi, j'étais très sensible, à la différence avec la rhumatologie, au fait qu'abstraction faite du fait que les patients sont plus jeunes et qu'on a plus de temps en ce qui concerne les facteurs de risque associés, il existe un chaland de patients pour lequel il y a la nécessité d'une intervention très précoce. Un des experts parlait de stratégie top-down qui a été validée versus step-up. Cette intervention précoce serait donc peut-être garant d'un devenir intestinal meilleur au long cours. J'étais sensible à cet argument.

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

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je voulais justement répondre à ce point parce que les derniers experts ont été très habiles, par rapport aux précédents, en apportant 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. Les 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 védolizumab et l'adalimumab, et plus récemment une comparaison entre l'ustékinumab 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 précocement 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 bénéfique/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 bénéfique/risque, sous réserve de l'effet classe assumé par le PRAC, reste très sujette à caution. Je rappelle qu'il y a quand même un surrisque de mortalité démontré, et pas par rapport au placebo, par rapport aux anti-TNF alpha qui sont déjà des médicaments qui ont un surrisque cardiovasculaire, un surrisque infectieux, un surrisque de tumeur. Le surrisque par rapport à la population générale semble très important. Je crois donc qu'il faut rester très prudent.

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

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

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

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

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

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

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

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

L'autre chose qui me fait un peu peur, c'est l'empilement. On connaît ça très bien en hématologie, tu empiles des médicaments et des médicaments, qui sont tous immunosuppresseurs 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.

Si 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 diminue 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 diagnostics de conclusion.

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

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

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

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

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

Ensuite, pourquoi avoir positionné les anti-JAK en dernier recours chez tous les patients ? L'idée était d'inciter à privilégier les alternatives après les anti-TNF avec peut-être l'idée, quelque part, de limiter la durée d'exposition aux anti-JAK compte tenu des risques. Pourquoi ? Pour rappel, en termes d'efficacité, on n'a que des comparaisons au placebo et cela n'a pas été assez souligné à mon avis, mais y compris chez des patients qui étaient naïfs d'anti-TNF en gastroentérologie, ce qui, je vous le rappelle, avait posé des problèmes. Nous nous étions interrogés sur le fait d'inclure ce type de patients dans des essais cliniques.

La conséquence, c'est qu'on est obligé de faire des analyses exploratoires pour évaluer l'intérêt des produits chez les patients qui sont en échec à au moins un agent biologique, en pratique un anti-TNF. C'est là que les laboratoires, d'ailleurs, revendiquent 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.

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

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

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

En termes de vote, je vous ai rappelé là les décisions qui ont été prises dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn. Je ne le rappelle pas, nous l'avons fait à plusieurs reprises. Vous avez noté que JYSELECA souhaite que le SMR soit revu de modéré à important. Pour les autres, ils n'ont pas de revendication sur le niveau d'ASMR et sur le SMR et finalement, les revendications portent donc sur deux points clés qui sont la place dans la stratégie thérapeutique comme traitement après les autres, donc en recours — c'est ainsi que nous l'avions exprimé initialement — chez les patients qui ne sont pas identifiés comme à risque. C'est la première revendication qui est partagée par tous les laboratoires.

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

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

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

Ensuite, concernant la place relative des anti-JAK dans la RCH et en l'absence de preuves solides en faveur d'un anti-JAK, puisqu'on n'a que des études comparatives versus placebo et les conclusions des comparaisons 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 l'ajouterons aussi. Enfin, quand je vais vous demander de voter, la notion de maintien inclura, et j'insiste là-dessus, la notion d'un SMR modéré que nous maintiendrions aussi pour JYSELE. 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-août, qui a été signé par l'un des spécialistes qui sont venus avec les laboratoires. Ils étaient deux signataires.

Cet article était vraiment intéressant. Il s'intitulait « essais en face-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 revendiquent. 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 attaquable. Même s'il n'y a pas eu de comparaison, je me demande s'il ne faut pas marquer « en l'absence d'alternative ». Il reste aussi le problème de l'indication potentielle en rhumatologie. Je suis un peu en retrait, mais je me dis que marquer « en l'absence d'alternative » et laisser un certain flou serait mieux.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Un chef de projet, pour la HAS.-** C'est peut-être mieux parce qu'effectivement, quand on va voir par exemple SKYRIZI dans la maladie de Crohn, clairement, il va bousculer la stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn. Je ne veux pas anticiper vos décisions, mais ce sera sûrement un bon 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 une alternative avant l'autre, et je pense notamment aux patients avec des manifestations rhumatologiques importantes. Peut-être que d'une certaine façon, il faut laisser un peu de souplesse pour que ce soit une alternative. Je ne sais pas comment le formuler.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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