



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 octobre 2025

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.

Examen - Extension d'indication - RINVOQ 15 mg (Artérite à cellules géantes chez l'Adulte) (CT-21302)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au dossier suivant. Je laisserai Michel terminer parce que je partirai à 14 heures 55 pour rejoindre le collègue. On va voir RINVOQ et faire entrer Monsieur Sailler.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Sailler en situation de conflit d'intérêts.

(Dr Laurent Sailler rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Sailler. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de RINVOQ qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole. Ensuite, on aura l'évaluation méthodologique du professeur Sylvie Chevret. Quant à moi, je vous présente mes excuses parce que je devrais partir un peu avant 15 heures. Michel Clanet, premier vice-président, prendra le relais.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous évaluez aujourd'hui l'extension d'indication de la spécialité RINVOQ, à base d'upadacitinib en 15 milligrammes, comprimé à libération prolongée. L'upadacitinib est un inhibiteur de Janus kinase, un anti-JAK, et l'inscription est demandée en ville et à l'hôpital.

La date de l'AMM de cette extension dans l'artérite à cellules géantes que vous évaluez aujourd'hui a été obtenue en février 2025. Pour rappel, la date initiale avait été obtenue fin 2019 avec la première indication qui était la polyarthrite rhumatoïde. L'AMM obtenue dans l'artérite à cellules géantes est la suivante : RINVOQ est indiqué dans le traitement de l'artérite à cellules géantes chez les patients adultes. Bien que la Commission rendra un avis sur cette indication, le laboratoire sollicite un périmètre plus restreint que celui de l'AMM, à savoir le traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique.

Dans ce cadre, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR V dans la prise en charge de l'artérite à cellules géantes et pas d'ISP dans cette indication restreinte, à savoir en association à une corticothérapie dégressive chez les patients qui nécessitent une épargne cortisonique.

En ce qui concerne la présentation de la maladie en elle-même, la maladie d'Horton et sa prise en charge, je laisserai le Professeur Sailler vous faire la présentation.

Je vais vous présenter directement l'étude qui nous a été soumise pour appuyer l'extension d'indication de la spécialité RINVOQ, qui est l'étude de phase III SELECT-GCA. C'est une étude multicentrique, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, réalisée chez 428 patients qui étaient atteints d'artérite à cellules géantes nouvellement diagnostiquées ou en rechute. Le but était de démontrer à la semaine 52 la supériorité d'efficacité de l'upadacitinib avec une corticothérapie dégressive sur 26 semaines versus un placebo avec

une corticothérapie dégressive sur 52 semaines. Pour information, trois bras étaient prévus au protocole : deux bras d'upadacitinib 15 milligrammes et 7,5 milligrammes. Uniquement le 15 milligrammes par jour a été retenu dans le cadre de l'AMM. C'est ce bras qu'on présentera aujourd'hui et dont on parlera.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients en rémission prolongée à la semaine 52. Cette rémission prolongée était définie par l'absence de signes et de symptômes d'artérite à cellules géantes de la semaine 12 à la semaine 52 et le respect du schéma de décroissance en corticoïdes.

Sur les critères de jugement secondaires, qui étaient prévus au protocole avec un contrôle du risque alpha hiérarchisé, on avait : la proportion de patients en rémission prolongée complète à la semaine 52, la dose cumulée de corticoïdes entre les deux bras à la semaine 52, le temps jusqu'à la première poussée, la proportion de patients ayant au moins une poussée à la semaine 52, la proportion de patients en rémission complète à la semaine 24 et à la semaine 52. La qualité de vie notamment a été hiérarchisée dans les critères secondaires avec la variation du score SF36, notamment sa composante physique. Quatre sous-critères étaient également hiérarchisés dans les critères secondaires, savoir le nombre de poussées d'artérite à cellules géantes par patient à la semaine 52 et la variation du score de fatigue, FACIT-Fatigue, à la semaine 52.

Pour information, la cascade hiérarchique s'est arrêtée à ce score puisque pour le sous-score de satisfaction de traitement, le TESQM, la différence sur ce sous-score n'a pas été démontrée à un niveau significatif.

Les patients qui étaient inclus dans cette étude étaient des patients de plus de 50 ans avec une artérite à cellules géantes active récente ou en rechute pendant les huit semaines précédant l'inclusion. Les patients devaient être cliniquement stables pour initier une décroissance de la corticothérapie. Les patients devaient avoir été traités précédemment par corticothérapie et ne devaient pas avoir reçu, dans les quatre semaines précédant l'inclusion, de traitement par anti-JAK, par anti-IL6 dont le tocilizumab.

Au niveau de la population d'étude, les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement similaires entre les deux bras. La majorité des patients étaient des femmes, 73 %, et de type caucasien, 93 %. L'âge médian des patients était autour de 71-72 ans. Il est à noter qu'une grande majorité d'entre eux, 82 %, avaient un âge supérieur à 65

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaire, la moitié des patients environ avaient un IMC supérieur à 25, à noter que 15 % d'entre eux avaient un IMC supérieur à 30. 57 % d'entre eux n'avaient jamais fumé, mais 30 % étaient des anciens fumeurs et 10 % continuaient à fumer.

La grande majorité des patients n'avaient pas reçu antérieurement de traitement d'épargne cortisonique, puisqu'un faible effectif de patients avait reçu antérieurement du tocilizumab : environ 3 % dans le bras upadacitinib et 6 % dans le bras placebo. Pareil pour le méthotrexate,

qui est un autre traitement d'épargne cortisonique : 8 % dans le bras upadacitinib et 6 % dans le bras placebo.

À l'inclusion, ce qu'on peut noter également, c'est que la dose médiane de corticoïdes qui était donnée aux patients était de 30 milligrammes dans les deux groupes, et plus de la moitié des patients, 52 %, dans les deux groupes avaient une dose qui était inférieure ou égale à 30 milligrammes par jour.

Au niveau des effectifs, ce qu'on peut noter, c'est qu'on avait de nombreux arrêts de traitement dans cette étude : 25 % dans le groupe upadacitinib et 36 % dans le groupe placebo ont interrompu le traitement en période 1, jusqu'à la semaine 52, principalement motivé par la survenue d'un événement indésirable. 30 % des patients randomisés dans les bras avaient eu une déviation majeure au protocole.

Maintenant, ce qui concerne les résultats de cette étude : sur le critère de jugement principal, qui était la rémission prolongée à la semaine 52, on avait une différence statistiquement significative en faveur de l'upadacitinib 15 milligrammes, avec une différence de plus de 17 %. De même pour le critère de jugement secondaire, qui était la rémission prolongée complète à la semaine 52, la différence était de plus de 20 % en faveur de l'upadacitinib 15 milligrammes versus placebo.

Sur les autres critères de jugement secondaires qui étaient hiérarchisés, avec une gestion du risque alpha, l'upadacitinib a démontré une efficacité supérieure au placebo, notamment sur la rémission complète à la semaine 24, +21 %, et à la semaine 52, +30 % entre les deux bras.

Tout cela a été démontré en lien avec l'épargne cortisonique entre les deux bras. Bien que la décroissance cortisonique était différente entre les deux bras, on avait une différence statistiquement significative.

Enfin, sur la qualité de vie qui était hiérarchisée, on avait une différence statistiquement significative de +3,75 points sur le score SF36 à la semaine 52 versus placebo, et de +4 points sur le score de fatigue à la semaine 52.

Tous ces résultats étaient cohérents avec les analyses per protocole, notamment sur le critère de jugement principal, et sur les analyses en sous-groupe qui prévoient d'évaluer ces résultats selon le statut de la maladie, nouvellement diagnostiquée ou en rechute.

Une comparaison indirecte a également été donnée par le laboratoire pour évaluer l'efficacité relative de l'upadacitinib versus le tocilizumab, une comparaison indirecte ajustée par appariement. Globalement, ce qu'on peut dire de cette comparaison indirecte, c'est qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre l'upadacitinib et le tocilizumab, notamment sur la rémission prolongée et la rémission complète, mais je laisserai le Professeur Sylvie Chevret revenir dessus.

Enfin, sur la tolérance globale, ce qu'on peut mettre en évidence, c'est que le profil de tolérance observé dans cette étude était connu, similaire à ce que l'on sait de l'upadacitinib. Les effets indésirables de grade 3 et plus, les effets indésirables graves étaient comparables

entre les deux groupes, de même pour les maladies thromboemboliques veineuses qui étaient similaires. Enfin, ce qu'on peut noter, c'est qu'au niveau des événements indésirables apparus sous traitement, les infections étaient l'événement indésirable le plus fréquent, rapporté un peu plus souvent dans le bras de l'upadacitinib, avec notamment une fréquence plus élevée de zona à la semaine 52 de 5,3 % dans le bras de l'upadacitinib versus 2,7 % dans le bras placebo.

Sur les données du RCP, ce qu'on peut noter, c'est que l'upadacitinib ne peut pas être utilisé en monothérapie, notamment pour le traitement des rechutes aiguës, puisque l'efficacité n'a pas été établie dans ce cadre. Je rappelle que suite à la réévaluation du PRAC sur les anti-JAK, les anti-JAK dont l'upadacitinib ne peuvent être donnés qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées, notamment chez les patients de plus de 65 ans avec des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaire, ou avec des facteurs de risque de tumeur maligne.

Sur les points de discussion, nous pourrions y revenir par la suite, mais je vais laisser la parole au Professeur Sailler sur les éléments évoqués.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La parole est à vous Monsieur Sailler.

M. SAILLER.- Merci Monsieur le Président. L'artérite à cellules géantes est connue comme une vascularite des vaisseaux de gros calibre, incluant l'aorte et ses branches de division jusqu'à la quatrième ou cinquième branche de division, et qui touche principalement le sujet de plus de 50 ans, avec un âge moyen en population générale de 77 ans en France, une incidence relativement rare : dix pour cent mille habitants de plus de 50 ans.

Le diagnostic repose sur le triptyque clinique, syndromes inflammatoires et preuve par l'imagerie ou l'anapath de la vascularite. Son évolution ne se conçoit que traitée : en l'absence de traitement, la maladie peut être mortelle, éventuellement par complication de l'aortite ou par des accidents vasculaires cérébraux, mais également avec un fort impact sur la qualité de vie, notamment à cause de la complication la plus redoutée qui est la cécité par neuropathie optique ischémique antérieure aiguë.

Globalement, lorsqu'elle est traitée, l'espérance de vie est sensiblement identique à celle de la population générale, avec peut-être une légère surmortalité dans les populations de suivi hospitalier.

Les complications de la corticothérapie sont fréquentes, car 50 % des patients sont sevrés après deux à trois ans de suivi seulement, et la corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement.

Il s'agit d'une maladie dans laquelle on connaît un risque cardiovasculaire accru, avec une proportion multipliée par 1,5 à 2 par rapport à la population générale. Cette augmentation de risque est attribuée soit à la corticothérapie, soit à une inflammation infraclinique des vaisseaux par eux-mêmes.

La stratégie thérapeutique consiste en un contrôle clinique et biologique de la maladie par une corticothérapie obligatoire, et la mise en place d'une épargne cortisonique dès lors que le patient s'avère soit corticodépendant, soit à haut risque de complications de la corticothérapie.

Les recommandations de pratique de traitement ont été réévaluées en 2024 dans le cadre du PNDS. La dose d'attaque de la corticothérapie n'a pas changé, on reste habituellement à 1 milligramme par kilo de corticoïde pendant deux à quatre semaines, en attendant d'envisager un sevrage qui a été accéléré à l'occasion du PNDS de 2024 avec un objectif autour du mois 12. La corticodépendance reste fréquente et les rechutes dans l'année suivant l'arrêt du traitement également. En général, on considère qu'environ un patient sur deux va rechuter au cours de sa maladie, d'où l'importance d'avoir des médicaments d'épargne cortisonique, comme le tocilizumab, ayant fait la preuve d'une capacité d'épargne, et, comme alternative proposée, le méthotrexate hors AMM.

Concernant ce dernier, l'avis des experts jusqu'à ce jour était plutôt celui d'un effet d'épargne modeste comparativement à ce qui semble pouvoir être obtenu avec le tocilizumab, et avec des essais cliniques de moindre ampleur.

Le comparateur cliniquement pertinent pour obtenir une épargne cortisonique reste là, c'était les corticoïdes plus ou moins le tocilizumab, étant donné la recommandation de prescrire ce médicament chez les patients à haut risque d'effets indésirables de la corticothérapie.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert, puisque les études de long terme de l'étude GIACTA ont montré qu'environ 50 % des patients rechutent au cours des trois années de suivi et que 15 % doivent arrêter le médicament pour intolérance. Une molécule ayant un effet d'épargne cortisonique efficace nous serait très utile pour limiter cette corticothérapie prolongée.

Les points critiques des données disponibles : la population de l'étude est considérée comme représentative. Même si l'âge est un peu inférieur à celui de la population générale, on reste entre 71 et 72 ans et la population de plus de 75 ans est bien représentée. La proportion de patients avec des antécédents cardiovasculaires majeurs est de 30 %, ce qui est assez important, même si dans la population générale, on en trouverait peut-être un peu plus. Le choix du comparateur paraît pertinent pour montrer une épargne cortisonique, étant donné la complexité de faire une étude incluant la possibilité de prescrire le tocilizumab en plus, et au moment où l'étude a été conçue.

Le sevrage à mois 12 correspond à la pratique clinique recommandée et, dans ce sens, le choix du comparateur est pertinent.

Concernant la pertinence du critère de jugement principal et critère secondaire. Le maintien en rémission prolongée avec respect de la décroissance des corticoïdes correspond à ce qu'un clinicien attend d'une molécule. A ce titre le critère de jugement est pertinent et robuste de surcroît, car il est vraiment difficile d'obtenir un maintien en rémission sans corticoïdes sur une longue période chez des patients nouvellement diagnostiqués. La quantité d'effet

observé, 46 % versus 29 %, correspond à une différence significative et montre une épargne cortisonique satisfaisante, comparable à ce qui a été mis en évidence antérieurement avec le tocilizumab.

Enfin, les données d'extension à deux ans montrent le maintien de l'effet, ce qui est très satisfaisant dans cette population et ce que nous n'avions pas observé jusqu'à présent avec d'autres molécules. Les données de qualité de vie sont en cohérence avec cette efficacité. Je formulerais cependant une réserve concernant le sous-groupe des patients fumeurs, mais qui l'étude ne montre pas de bénéfice, alors que le risque cardiovasculaire est certainement significatif dans ce sous-groupe. Ceci dit, le risque d'une corticothérapie maintenue chez des patients fumeurs reste également un problème au plan cardiovasculaire.

Concernant les événements cardiovasculaires, il n'y a pas de signal observé ni à un an ni à deux ans au cours de cette étude. Ceci peut être rapproché de l'effet d'épargne cortisonique d'une part, et d'autre part peut-être d'un meilleur contrôle de la vascularite infraclinique, mais nous n'avons pas les données pour l'affirmer.

Il y a peut-être un effet différentiel dans l'effet de classe vis-à-vis de facteurs de risques cardiovasculaires. Ma position est que, dans le contexte très particulier de cette maladie, qui est une vascularite et qui, en elle-même, est pourvoyeuse d'un risque vasculaire important, les restrictions d'utilisation du PRAC, qui ont été formulées par la polyarthrite rhumatoïde, pour laquelle cette problématique n'existe pas, ne sont peut-être pas pertinentes.

Pour ma part, sur l'étude à deux ans, on voit peut-être émerger quelques événements de thrombose numériquement un peu plus fréquents, peut-être un point de vigilance à avoir sur ce plan.

Au plan de l'infection, on sait que cette classe médicamenteuse est pourvoyeuse d'un risque spécifique de zona qui peut éventuellement secondairement se généraliser et qui nécessite volontiers une hospitalisation pour le traitement du zona chez le patient immunodéprimé. Ceci dit, on n'a pas de données concernant la protection vis-à-vis du zona dans la population de l'étude. Il y a fort à parier qu'elle était très faible. D'autre part, on dispose maintenant d'un vaccin dont on ne connaît pas encore l'efficacité dans une population traitée par corticoïdes à forte dose plus immunosuppresseurs.

Concernant le risque de cancer, pas de signal à deux ans. Il y a peut-être un point de vigilance à avoir sur la fréquence des anémies, d'une part, et d'autre part sur l'élévation de la créatine kinase qui est signalée. Je dois dire à cet égard qu'on utilise ce médicament chez les patients qui ont des maladies musculaires immuno-inflammatoires sévères avec un certain bonheur et on n'a pas de souci chez ces patients, avec une expérience limitée, il est vrai, de toxicité musculaire.

En conclusion, l'apport thérapeutique du médicament, de par son effet d'épargne cortisonique, son maintien de l'effet dans le temps, paraît être une alternative crédible au tocilizumab dans les différentes situations cliniques où le tocilizumab est proposé. L'impact sur la morbi-mortalité n'a pas été démontré, mais la durée de l'étude reste tout de même

relativement courte pour des événements qui peuvent survenir cinq ans, six ans, voire dix ans après le début de la maladie. On a un bénéfice du traitement oral versus parentéral, en particulier pour les quelques patients chez qui on a recours à la forme intraveineuse plutôt que sous-cutanée.

Le profil de tolérance paraît assez proche de celui du tocilizumab, mais avec une toxicité sur les globules blancs et les hépatites qu'on ne retrouve pas, il y a un intérêt d'avoir une molécule alternative pour des patients via ce type d'intolérance. On a une réduction espérée sur le long terme des complications tardives de la CG, on en a déjà parlé. Il y a un impact sur la qualité de vie, mais sur ce plan, je ne suis pas compétent pour juger de cette donnée. Enfin vient l'espoir théorique en termes de raccourcir la durée de la maladie par un effet propre du médicament sur la voie de l'interféron gamma, mais cela, c'est de la physiopathologie.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique : on aurait tendance à la proposer, vu l'effet d'épargne cortisonique et les bons résultats, sensiblement au même niveau que le tocilizumab. Cette proposition m'est propre, on n'en a pas discuté en groupe d'études français de l'artérite à cellules géantes et c'est au programme des mois qui viennent.

La population cible : si on retient le libellé strict de l'AMM européenne, on est quasiment à 100 % des patients. En revanche, si on l'applique aux patients pour lesquels l'épargne cortisonique recommandée, on est probablement à peu près à 50 %. Si jamais on s'en tenait aux recommandations du PRAC, évidemment on aurait une beaucoup plus faible prescription et peut-être pas au bénéfice du patient.

Une recommandation particulière concernant l'efficacité après échec du tocilizumab : on a vu que c'est une population importante puisque les patients n'étaient pas représentés dans cette étude, donc vigilance sur les risques de thrombose, zona, anémie, augmentation des CK. Enfin, c'est vraisemblablement un médicament peu pertinent chez les fumeurs.

Je vous remercie pour votre attention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr SHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le schéma d'étude. C'est une étude à trois bras, vous l'avez compris, ce qui était déséquilibré puisque c'est un ratio 2-1-1, 2 pour la dose 15 milligrammes, et les deux autres bras, 7,5 milligrammes et le placebo à mi-efficacité par rapport à la dose de 15 milligrammes.

C'est une stratégie de comparaison qui est clairement exposée dès le protocole initial, avec des comparaisons qui sont faites sur le critère principal, puis sur tous les critères secondaires avec la dose la plus élevée, puis un recyclage possible avec des comparaisons avec la dose la plus faible, qui d'ailleurs ne sont pas significatives.

Il y a eu deux randomisations. On a beaucoup parlé de l'effet de la première randomisation dont je viens de parler. Il faut savoir que les malades qui étaient en rémission durable à la douzième semaine pouvaient être randomisés entre la poursuite du traitement pour ceux qui l'avaient déjà ou le *switch* vers le placebo.

Je voulais revenir rapidement sur ce qui vient d'être dit sur l'effet sur le critère du jugement principal. Ce qui m'a tout de même gênée, c'est le fait que les calculs d'effectifs, c'est toujours basé sur des hypothèses qui sont parfois fantaisistes, pas toujours bien étayées dans la littérature. La taille de l'effet observée est tout de même inférieure à celle attendue, avec effectivement des estimations mal ajustées, puisque ce qui était attendu, c'était 40 % dans le bras placebo versus 60 % dans le bras traité, donc une différence de 20 %. Ce qu'on observe, c'est 29 % dans le bras placebo, inférieur pratiquement de 10 % à ce qu'on attendait, et 46 % versus 60 % dans le bras expérimental.

C'est ma première question à l'expert : que pense-t-il de ces variations de quantification de la réponse ? Habituellement, s'attend-on plutôt à 40 % ou 30 % de réponse en l'absence, sous la seule décroissance des corticoïdes ?

La deuxième chose, c'est que la population était hétérogène. On voulait limiter les malades entre les de novo et les secondaires. Il y a tout de même 70 % de la population qui est de novo. C'est ma deuxième question à l'expert : cela a-t-il un sens de mélanger des malades qui ont une maladie de Horton de novo ou non ?

M. SAILLER.- Merci Madame pour ces questions. Concernant le différentiel d'effet, on constate que 70 % des patients atteignent le critère de jugement principal dans le groupe placebo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a 29 % qui sont dans le groupe placebo versus 46 % dans le groupe traité. Est-ce un critère qui est utilisé habituellement ? C'est ma question pour savoir si c'est facile de quantifier, sur des données connues de la littérature, le taux attendu de réponse sur ce critère chez ces malades. Est-ce dépendant du fait que la maladie soit de novo ou pas, par exemple ?

M. SAILLER.- Chez les patients qui sont en rechute, la possibilité d'entrer en rémission va être étroitement fonction de la manière dont on va gérer la corticothérapie. La corticothérapie dans le groupe traité en rechute était clairement plus longue que ce que l'on fait habituellement chez un patient qui présente une rechute mineure. Habituellement, on remonte la dose de corticoïdes juste au palier supérieur et on reprend la décroissance. Ce sont des données assez rares. Le meilleur comparateur que l'on puisse avoir serait éventuellement par rapport à l'étude prospective GIACTA, puisque le schéma de l'étude était relativement proche.

Ensuite, il est très difficile d'obtenir une rémission clinique maintenue d'une durée de six mois en l'absence d'autres traitements dans la pratique clinique. C'est tout de même un critère assez stringent. Je dirais que ce que l'on observe sous placebo est plutôt un meilleur résultat que ce qui était attendu. Le calcul était sincère, mais l'étude a fait qu'il y a un peu plus de patients que ce qui était initialement attendu dans le groupe placebo et ça a réduit un peu l'amplitude de l'effet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, il y en a moins, Monsieur, on est passé de 40 % attendu à 29 % observé, mais bon... Sinon, sur l'étude de GIACTA, je voulais rajouter un mot

sur la comparaison indirecte, puisque je n'ai pas bien compris pourquoi vous pensiez qu'une comparaison au tocilizumab n'était pas appropriée. J'avais l'impression que c'était une comparaison que l'on aurait pu avoir envie de voir, plutôt que simplement versus épargne ou diminution des corticoïdes.

M. SAILLER.- La pratique qui était répandue au moment où l'étude a été *designée* était avant tout de faire une corticothérapie seule et de réserver le tocilizumab à des patients qui allaient être en deuxième ou troisième rechute, etc. C'était justement l'objet de PNDS qui ont été ultérieurs à la mise en place de cette étude que de faire remonter en quelque sorte le tocilizumab dans le délai de prescription. À ce jour, le tocilizumab n'est pas recommandé de manière systématique chez tous les patients présentant une artérite à cellules géantes.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci. Ils nous fournissent tout de même cette comparaison à cet essai GIACTA qui a comparé le tocilizumab au placebo dans une population qui est différente, puisque dans GIACTA, moins de la moitié des malades étaient de novo, contre, on l'a dit, 70 % dans l'essai SELECT-GCA. Ils font une comparaison indirecte ajustée par appariement, qui est soit ancrée, soit non ancrée en fonction des critères de jugement, avec la prise en compte comme facteurs modificateurs d'effets de cinq facteurs qui sont équilibrés sur l'essai GIACTA.

Sur tous les critères qu'ils nous montrent et sur les nombreuses analyses... Je voulais revenir aussi sur le fait que dans toutes ces comparaisons indirectes, on a pléthore de critères de jugement, on a pléthore d'analyses au groupe et tout cela est effectué sans aucune tentative de contrôle du moindre risque d'erreur. On ne trouve pas de différence, malgré l'effort important du laboratoire d'en trouver une.

Il n'y a pas de différence entre les deux essais, même quand on prend en compte les différences de population en essayant du moins d'estimer l'effet du traitement sur la population qui ressemble à celle de GIACTA, c'est-à-dire avec 45 % uniquement de malades de novo.

M. SAILLER.- Je n'ai pas compris exactement quelle est la question, Madame.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y en a pas.

M. SAILLER.- Je partage tout à fait votre analyse. C'est-à-dire que le médicament n'a pas montré un bénéfice supplémentaire vis-à-vis du tocilizumab. De surcroît, on ne sait pas non plus ce qu'il fait si on le positionne après le tocilizumab, puisque ces patients n'étaient pas inclus dans l'essai clinique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Jean-Christophe, tu me permets de poser ma question, parce que je vais partir après, je prends ton tour.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai juste une question à vous poser, parce que je ne suis pas très à l'aise avec la restriction de périmètre qui est proposée par l'industriel, à savoir : le

traitement de l'artérite à cellules géantes en association à une corticothérapie dégressive chez les patients adultes nécessitant une épargne cortisonique. Pour moi, c'est tous, étant donné l'âge des patients et étant donné les doses de corticoïdes qui sont nécessaires, qui sont tout de même plus que significatives. Très peu de patients sont à l'abri d'un quelconque effet secondaire, et pour moi tous les patients rentrent dans cette catégorie. Qu'en pensez-vous ?

M. SAILLER.- Je dirais que la question a été largement débattue en groupe d'experts qui a écrit le PNDS il y a simplement un an, pour une molécule avec laquelle on a huit ans de recul, qui est le tocilizumab. Chez ces patients, la perception est que la molécule devient totalement pertinente plutôt chez des patients qui vont expérimenter une rechute ou qui ont des risques importants d'effets indésirables de la corticothérapie. Cette restriction, je crois qu'il faut le dire, est clairement d'ordre médico-économique. Sur un strict point de vue d'efficacité et de sécurité, je vous suis en disant que tous les patients seraient éligibles en l'occurrence au tocilizumab, et ici à l'upadacitinib. Mais c'est en tenant compte d'une forme de responsabilité sociale que le PNDS est écrit, en essayant de cibler la population la plus à même de bénéficier concrètement, cliniquement, de l'effet d'épargne cortisonique. Sinon, sur un strict point de vue d'efficacité et de sécurité, tous les patients pourraient être traités par une thérapie innovante et démontrant un effet d'épargne cortisonique important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci Pierre. Bonjour Laurent, merci à vos expertises. J'ai une question, puisqu'on parle de balance bénéfice-risque, sur le risque de cancer, pour lequel on a retenu un effet de classe, notamment dans les suites de l'essai ORAL. Cet essai, indépendamment de la dose de tofacitinib comparative aux anti-TNF, montrait une augmentation de 50 % relative du risque de cancer. Si on considère dans une population souffrant d'artérite à cellules géantes à 65 ans ou plus, majoritairement, un risque annuel de cancer de 1 % ou 2 %, il faudrait imputer en absolu un surrisque de 0,5 % à 1 % par an. C'est un nombre de patients à traiter pour induire un cancer d'environ 100. En sachant que c'est un traitement qui est probablement suspensif, à peu près comme tous les immunosuppresseurs qu'on utilise dans les maladies auto-immunes, incluant l'artérite à cellules géantes. Autrement dit, on ne saura pas comment arrêter, comment gérer ce risque et surtout comment positionner l'upadacitinib par rapport au tofacitinib qui ne présente pas cet inconvénient.

M. SAILLER.- Je n'ai pas de compétences spécifiques pour porter une éventuelle appréciation sur cette évaluation. En revanche, pour ce qui est de la possibilité d'arrêt du médicament, on a derrière, soit le tocilizumab si le patient ne l'a pas encore eu, soit la corticothérapie, voire peut-être le méthotrexate. Mais on n'est pas délétère aux patients sur le traitement de la maladie à devoir arrêter en cas de cancer.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Disons qu'au même temps, on va exposer les patients. Autrement dit, on traite les gens deux ans par exemple, ou un an et on arrête chez tout le monde et on les re traite par un autre traitement d'épargne. Il faut envisager d'emblée une limitation, parce qu'on ne peut pas laisser cinq, six, sept ans, considérant probablement que ce risque est cumulatif évidemment en fonction du temps. Peux-tu préciser ?

M. SAILLER.- Oui, on a des données de suivi à deux ans qui paraissent relativement rassurantes, avec la restriction du fait que les effectifs sont limités, je suis entièrement d'accord avec cela. Mais pour l'instant dans cette population, on n'a rien observé à ce jour.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, mais il faut des milliers de patients. Dans l'essai ORAL, il y avait des 5 000 patients 1.21.22 ; il en faudra 6 000 probablement pour montrer les différences que j'évoque. On ne tirera rien de ces analyses a fortiori.

M. SAILLER.- Oui.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Entendu, merci.

M. SAILLER.- Je suis d'accord.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Christophe. Une question de Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Je suis gastro-entérologue et j'ai l'habitude d'utiliser des corticoïdes à assez forte dose dans les maladies inflammatoires chroniques. Je suis frappé, quand je vois les collègues internistes qui traitent les Horton, que dans la décroissance, on utilise des doses qui finalement sont très petites, avec des ajustements qui se font, si je ne me trompe pas, milligramme par milligramme dans les derniers mois de traitement. C'est également votre pratique.

M. SAILLER.- Oui, il y a plusieurs façons de faire. Je crois qu'il y a pas mal de personnes qui font du 10, 7,5, 5 et même qui parfois arrêtent brutalement de 5 pour mettre de l'hydrocortisone. Il y a plusieurs façons de le faire.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma réflexion, c'était qu'au bout de quelques mois, les doses de corticoïdes sont tout de même relativement limitées, voire très faibles par rapport au traitement d'attaque. Finalement, quelle était la pertinence de diminuer cette exposition à ces doses très faibles par rapport à celle d'introduire un médicament dont, comme l'a souligné Jean-Christophe, on a tout de même des interrogations sur les risques éventuellement majeurs à moyen terme ?

M. SAILLER. Il y a un relatif consensus à dire que la corticothérapie, même à 5 milligrammes par jour de PREDNISONNE, a un effet délétère au long terme sur les organismes.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais probablement les anti-JAK aussi.

M. SAILLER.- Peut-être les anti-JAK aussi. La question que vous posez est difficile parce que les patients sous corticoïdes qui gardent 5 milligrammes, on observe chez certains très peu d'effets indésirables, et chez d'autres on voit bien une l'imprégnation qui ne régresse que lorsque l'on arrive à les sevrer. Il y a des effets interindividuels, c'est certain. Fera-t-on mieux avec un anti-JAK qu'avec 5 milligrammes en termes de santé globale ? C'est toute la question qui est posée, en sachant que la morbi-mortalité n'a pas été améliorée dans cette étude. Mais quand vous avez 60 ou 75 ans et que vous avez 20 ans d'espérance de vie devant vous, si vous

devez rester 5 ans sous corticoïdes, ce n'est pas forcément non plus anodin. Je ne sais pas, objectivement, je pense que personne à ce jour n'a la réponse à la question que vous posez.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- A posteriori, cela éclaire peut-être la question de Pierre Cochat et de la restriction de l'indication à une sous-population plus à risque que revendique le laboratoire ? Ce n'est pas seulement un argument économique, mais aussi éventuellement un argument médical.

M. SAILLER.- Oui, je comprends très bien, mais en sachant que les plus grosses doses de corticoïdes prescrites et peut-être les plus délétères sont les doses initiales. Si on se met dans cette logique, cela serait effectivement de dire qu'il faut éviter les grosses doses initiales et décroître plus vite. Peut-être qu'on ne décroît pas encore assez vite. Certains groupes américains font des essais avec des décroissances accélérées sur moins de trois mois, mais on n'a pas encore osé le faire et on n'a pas les données pour dire que cela sera bénéfique aux patients.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci Hugues. Geric Maura.

M. MAURA, CNAM.- Bonjour, merci pour votre présentation. Je voulais juste que vous nous clarifiiez la position du traitement. Dans le RCP aujourd'hui de ce traitement, il est clairement inscrit que son utilisation doit être envisagée que en l'absence d'alternatives thérapeutiques chez les plus de 65 ans. Il y a deux autres conditions qui ne sont pas cumulatives et qui ne s'ajoutent pas à celle-ci : les antécédents de maladies cardiovasculaires et des tumeurs. Or, vous avez dit que dans cette vascularite, on est chez les plus de 65 ans, voire plus de 75 ans, il existe au moins une alternative thérapeutique à la cortisone qui est le ROACTEMRA, auquel le laboratoire aurait pu se comparer, puisqu'il était disponible au moment des inclusions, voire une seconde, qui est le méthotrexate. Dans votre présentation, vous semblez vous asseoir un peu sur les recommandations du PRAC, à part chez les fumeurs. Comment positionnez-vous alors ce produit par rapport au RCP actuel et à l'absence de réponse qu'on a versus les deux autres ?

M. SAILLER.- Oui, j'entends bien. Les RCP actuels ont intégré très logiquement la recommandation du PRAC, qui émane d'études de surveillance dans une pathologie où la problématique cardiovasculaire est radicalement différente, et où la corticothérapie est même gérée de manière radicalement différente. Ce qui motive prioritairement les rhumatologues, c'est de protéger l'articulation. Nous, on est dans protéger les vaisseaux en donnant le moins de corticoïdes possibles.

Il y avait assumé la possibilité de voir des événements cardiovasculaires sérieux chez ces patients de l'étude SELECT-GCA qui est un signal sur le risque. Or, sur deux années de suivi, chez les patients exposés à l'upadacitinib, il n'y a pas de masse. Personnellement, je n'ai pas la réponse. J'ai des ébauches de réponses qui sont de dire que peut-être en donnant moins de corticoïdes et peut-être en contrôlant une vascularite infraclinique de meilleure façon qu'avec les corticoïdes, on réduit peut-être ce risque. Mais je n'ai pas de preuve de ce que j'avance. Ce sont des données d'observation.

M. MAURA, CNAM.- Merci. Autrement dit, vous le positionneriez plutôt en deuxième ou troisième intention ce produit ou au même niveau que ROACTEMRA ?

M. SAILLER.- Personnellement, au vu de l'effet d'épargne cortisonique et de la sécurité observée, personnellement, je le positionnerais au même niveau en termes d'efficacité et de sécurité globale.

M. MAURA, CNAM.- D'accord. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière intervention.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste apporter une précision sur la discussion actuelle. Effectivement, le PNDS recommande en première intention la corticothérapie à haute dose, qui de manière générale est par ailleurs le plus souvent suffisante pour maintenir et contrôler les syndromes inflammatoires. Chez les patients qui n'ont pas d'antécédent de risque, avec un objectif de sevrage à douze mois, et chez les patients qui sont à risque ou qui vont faire des rechutes, effectivement, on va leur redonner de la corticothérapie. Mais étant donné leur antécédent d'avoir déjà été mis sur corticothérapie à long cours, on va leur donner un traitement d'épargne cortisonique. Aujourd'hui, le traitement d'épargne cortisonique qui a le meilleur niveau de preuve, recommandé par le PNDS est le tocilizumab.

C'est vrai qu'aujourd'hui, la corticothérapie qui est donnée notamment chez les patients nouvellement diagnostiqués et même chez les patients en rechute, il me semble que c'est 20 % des patients qui vont être répondeurs et qui n'auront pas la même nécessité de traitement d'épargne cortisonique par la suite. Pour le fait peut-être de donner en première intention la corticothérapie, puis ensuite de mettre un traitement d'épargne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions, ou d'autres commentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, Membre de la CT.- Je voulais juste revenir sur l'effet des deux essais, parce que ces comparaisons indirectes ne montrent pas de différence. Ce qui m'a frappée, c'est qu'ils attendaient un bénéfice beaucoup plus important du tocilizumab puisque c'était 40 % dans le calcul d'effectif et c'est d'ailleurs 40 % qui est observé. Alors que dans cet essai, ils attendaient 20 % de différence et ils n'en trouvent que 15 %, alors qu'ils ont beaucoup plus de malades de novo. Est-ce vraiment un modificateur d'effet, le fait d'être en rechute ou pas ? Le malade marche-t-il mieux s'il est en rechute ? C'était ma question tout à l'heure, et je ne suis pas sûre d'avoir bien compris ce que vous m'avez dit.

M. SAILLER.- Ce qu'on a observé dans l'étude GIACTA, c'est que chez les patients en rechute, la dose efficace était de 162 milligrammes par semaine, de manière clairement plus efficace que 162 milligrammes toutes les deux semaines, alors que chez les patients nouvellement traités, on était quasiment à égalité entre ces deux doses. Il est possible que les patients multi-rechuteurs soient des patients chez qui il est plus difficile d'obtenir à long terme une rémission.

Ce qui me surprend surtout, c'est 29 % de rémission chez des patients qui sont nouvellement diagnostiqués, selon les critères et selon le schéma de corticothérapie établi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Sailler, donneriez-vous aussi ce médicament en première intention chez des de novo ?

M. SAILLER.- Personnellement, à ce jour, non. Personnellement, je m'alignerais sur ce que nous faisons avec le tocilizumab.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dernière intervention.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Bonjour. Si on est dans cette logique, le tocilizumab est mieux supporté que le RINVOQ. À ce titre, il faudrait choisir plutôt le tocilizumab. Il me semble que les anti-IL6 ont moins d'effets secondaires que ce qui est présenté ici.

M. SAILLER.- Je ne suis pas sûr qu'on puisse dire qu'une des deux molécules est clairement mieux tolérée que l'autre. Sur quelle donnée clinique vous vous fondez ?

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Je suis cardiologue, donc plutôt sur un profil cardiovasculaire.

M. SAILLER.- D'accord, sur le profil cardiovasculaire. Personnellement, j'ai été réservé assez longtemps sur l'utilisation du tocilizumab parce que ce médicament, je l'ai trouvé puissant, rapidement efficace, mais on a eu des effets indésirables en population réelle au plan infectieux qui m'ont paru assez inhabituels et qui n'étaient pas rapportés dans les GIACTA. Peut-être qu'on a mis trop de corticoïdes à un moment donné ou autre, mais je dirais que ces données de risque d'infection en population réelle sont rapportées par d'autres équipes, notamment une cohorte espagnole importante. On a une toxicité infectieuse qui est plus importante que dans l'essai GIACTA.

Après pour ce qui est du risque cardiovasculaire, effectivement, je suis mal à l'aise avec une étude qui dit que nous avons traité tant de patients pendant deux ans, et nous n'avons pas observé d'événements cardiovasculaires majeurs alors qu'il y avait 30 % de patients qui avaient déjà fait un événement cardiovasculaire majeur dans cette étude. Là, il y a une zone, je dirais, de surprise. Je n'ai pas la réponse. Pourquoi ces patients n'ont-ils pas fait d'événements cardiovasculaires alors qu'on s'attendait à ce qu'ils puissent en faire ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Laurent Sailler merci beaucoup d'avoir éclairé l'ensemble de ce dossier compliqué. À bientôt et une bonne fin d'après-midi.

(Dr Laurent Sailler quitte la séance)

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a oublié de dire tout de même que dans une maladie rare, la conduite d'essai randomisé sur des effectifs conséquents est possible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas si rare que ça, la maladie de Horton tout de même.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est marqué maladie rare 1/10 000.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est peut-être un biais de spécialistes. Il y a une chose qu'on va discuter, mais il y a une chose qui est tout à fait évidente, c'est qu'un RCP, il y a un PRAC, et qu'on ne va pas aller contre le RCP et contre le PRAC. C'est la première chose. Ensuite, Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne veux pas rebondir ou plutôt continuer à décrire le risque cardiovasculaire et oncologique. Je voulais juste dire que les centres experts en France ont été sollicités pour discuter. J'ai bien discuté de la réalisation d'un essai académique du upadacitinib et tocilizumab, pour parler défendre la pièce qui est effectivement l'absence de comparaison directe.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- En première intention.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On n'a pas le plan expérimental, mais c'est la question. C'est sûr qu'entre l'essai tocilizumab et upadacitinib, on peut se poser la question d'une différence d'effet, même si la comparaison directe ne permet pas de suggérer de tailles significativement statistiques ou l'inverse. Il faut créer la hiérarchie à un moment, et comme les industriels ne répondent malheureusement que rarement à cette question. Ils ne s'affrontent pas à des comparateurs modernes, ce sont les académiques qui, sur des financements publics, font des études.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS. Rapidement sur le comparateur. L'AMM, c'est certes le traitement de l'artérite à cellules géantes. Le périmètre revendiqué, c'est avec une corticothérapie dégressive chez les patients qui nécessitent une épargne. Pour nous, le comparateur pertinent, c'est le tocilizumab. La comparaison directe n'a pas mis en évidence de différence.

Juste pour rappeler les données, c'était ce que voulait sans doute le Professeur Sailler, effectivement, on a une démonstration qui a été faite sur la rémission prolongée, la rémission prolongée complète, sur la qualité de vie qu'on n'avait pas forcément avec le tocilizumab. Mais aujourd'hui, on ne peut pas placer l'un par rapport à l'autre. C'est ce qui a été voulu avec la comparaison indirecte. On ne peut pas. C'est vrai que sur les revendications du PRAC, on place très bien à sa place, l'upadacitinib, anti-JAK, chez ces patients. C'est une des choses à discuter sur la place, à savoir en deuxième intention, après le tocilizumab qui est le traitement approprié chez ces patients de plus de 65 ans à risque cardiovasculaire. On sait que c'est une bonne proportion d'entre eux.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que c'est ce qu'il faut faire. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Comment fait-on pour se démarquer entre les de novo et les récives, puisque les données ne permettent pas de trancher ? Aujourd'hui, le laboratoire ne le positionne pas, il ne précise pas si c'est du de novo ou de la récive. Or, dans un rapport, il dit que c'est à peu près la moitié qui ne récidivera pas. Ça veut dire qu'on peut

potentiellement proposer ce médicament chez des patients qui n'en auront pas besoin, pour lesquels la pratique ne le recommande pas. Comment on va pouvoir trancher ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pouvez-vous nous rappeler comment est positionné le tocilizumab exactement ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le tocilizumab a obtenu un SMR important, une ASMR chez les patients qui nécessitaient une épargne cortisonique et qui avaient une corticothérapie dégressive. C'est notamment chez les patients, je cite l'avis qui a été donné pour ROACTEMRA, en cas de corticodépendance à une dose supérieure à 7,5 milligrammes par jour de PREDNISONE, qui va entraîner des rechutes itératives chez les patients qui ont besoin d'une décroissance rapide et précoce de la corticothérapie parce qu'ils ont une intolérance ou des comorbidités sévères : diabète, troubles thymiques et psychotiques sévères, ostéoporose et on sait que c'est une pathologie qui touche particulièrement les femmes, hypertension artérielle sévère non contrôlée notamment. C'est insuffisant dans toutes les autres situations.

Pour revenir sur la question du professeur Trinh Duc, 70 % de patients étaient nouvellement diagnostiqués versus 30 % en rechute. C'est tout de même supérieur à ce qu'on avait vu dans l'étude de tocilizumab, puisque c'est à peu près 45/55. Il y a un test d'intégration qui a été fait par le laboratoire en post-doc, qui n'a pas mis en évidence d'une interaction qui a été fait par le laboratoire en post hoc qui n'a pas mis en évidence d'interaction qualitative sur le statut de la maladie nouvellement diagnostiquée ou en rechute. Mais on sait aujourd'hui que chez les patients nouvellement diagnostiqués, on a tout de même un problème de transposabilité, puisque les patients sont traités par corticothérapie et qu'un pourcentage d'entre eux vont rester en rémissions prolongées, ils ne vont pas rechuter. C'est vrai qu'on a un problème sur la transposabilité des résultats en pratique clinique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il faut le positionner en dernière ligne en prenant exactement la même précision qu'il y a avec le ROACTEMRA, ce qui fait qu'on le met vraiment à l'arrière chez ce type de patients que l'on a déjà identifiés avec le ROACTEMRA. Cela vous convient ? Patrick.

M. Le Dr MAUDET, membre de la CT.- Il y a certains patients, par exemple, hypertendus, diabétiques, pour lesquels on n'a pas envie d'utiliser une forte dose de corticoïdes, et ceux-là pourraient bénéficier du traitement d'emblée. Ceux-là ont besoin d'une épargne cortisonique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est dans les recommandations du PNDS. Chez ces patients, le traitement d'épargne est considéré d'emblée, puisqu'ils sont à risque de traitement à long cours.

Un intervenant.- Ce sera beaucoup plus l'anti-IL-6 à ce moment-là.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, ce sera d'abord l'anti-IL-6. Il faut prendre une proposition qu'il y a pour l'anti-IL-6 et positionner ce médicament après l'anti-IL-6. Si l'anti-IL-

6 ne peut pas être utilisé. En alternative, en cas d'impossibilité d'utilisation de ce médicament. C'est comme ça qu'on le positionne par rapport au PRAC.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il faut d'abord utiliser les anti-IL-6.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais c'est ce que je dis. C'est-à-dire qu'on le mettra après l'anti-IL-6, en alternative de l'anti-IL-6, quand l'anti-IL-6 ne peut pas être utilisé.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il faut mettre l'anti-IL-6 avant. Qu'a-t-on comme preuve ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick, la réponse est simple : le PRAC nous dit de le mettre en dernière ligne. C'est ce qu'on a dit tout à l'heure. Le PRAC et le RCP nous disent de le mettre en dernière ligne, dans tous les cas, comme tous les anti-JAK. On a une alternative à l'anti-IL-6, et l'anti-IL-6, c'est d'abord.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce qu'on vous propose, c'est de le placer en alternative au tocilizumab chez les patients qui sont contre-indiqués par le PRAC. Finalement, on ne peut pas s'émanciper de cette contre-indication. Mais, possiblement on peut le placer en seconde intention. Et chez les patients qui ne répondent pas à cette indication, c'est-à-dire les patients de plus de 65 ans qui ne sont pas à risque, et on imagine que c'est tout de même très peu de patients, on peut possiblement laisser le choix au clinicien, au cas par cas en fonction du profil de tolérance avec les anti-JAK et de choisir entre le tocilizumab ou l'upadacitinib. Sachant que, oui, on n'a pas de données en relais ou en rechute du tocilizumab.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- C'est pour cette raison qu'il faut le mettre si contre-indiqué, et pas en cas d'échec de tocilizumab. Ça, on ne peut pas le dire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On n'a pas de données.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Par contre, s'il y a une intolérance ou une contre-indication, personnellement, je le mets.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce ne sera peut-être pas une contre-indication, mais tout de même l'anti-IL-6 est un immunosuppresseur puissant. S'il y a déjà des éléments infectieux importants, des choses comme ça, ce sera peut-être un autre. Il est en alternatif en cours, même en sachant très bien qu'on n'a pas les données pour le moment, pour dire qu'il peut être marcher derrière. Il faut le mettre sur cette place dans la stratégie. Le périmètre, c'est celui que l'on vous propose. Je ne vois pas comment on peut faire autrement. Dans ce périmètre, nous avons considéré que le SMR était tout de même important, l'ASMR V et qu'il n'y avait pas d'ISP. Je vous laisse voter, avec un miroir bien sûr et SMR insuffisant pour le reste.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Peut-on nous rappeler les conséquences du statut de médicament d'exception ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut faire une ordonnance spéciale avec un papier qui comporte quatre volets et que tu ne trouves jamais dans ton tiroir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça peut protéger les patients ou ça a des conséquences ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ça permet le suivi des prescriptions. Peut-être que Geric voudra compléter.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le médecin responsable s'engage fortement, il y a des délais, en même temps de réinscription du médicament, etc.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le médicament a un statut d'exception dans toutes les autres indications.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous propose de voter avec le périmètre que nous avons retenu, avec un SMR miroir, s'il vous plaît.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans les MITI, par exemple, ou l'AMPR, suite à la réévaluation de la balance bénéfice/risque, on avait mis un SMR important.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour le RINVOQ oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'évaluation du tozilizumab, c'était juste sur l'épargne cortisonique ou il y avait des critères de morbi-mortalité ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y avait des critères de rémissions prolongées avec la démonstration d'une épargne cortisonique ou une décroissance qui était de 26 semaines dans les deux bras. Une même décroissance dans les deux bras, alors que là, on a une décroissance qui est différente, plus courte chez les patients qui ont reçu de l'upadacitinib, mais avec une démonstration qui est également faite de l'épargne cortisonique.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix contre. Concernant le SMR, j'ai 13 voix pour modéré, 9 voix pour important. L'ASMR, 22 voix pour le niveau V et un SMR insuffisant en miroir.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On a fini.

INDEX

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

5 000, 13
l'APR, 20

MITI, 20
ORAL, 12

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