



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 janvier 2021

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. JYSELECA 100 - 200 mg (CT-18829)

Le chef de projet.- Vous examinez maintenant la demande d'inscription des spécialités Jyseleca (filgotinib) 100 et 200 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue le 24 septembre 2020 dans « le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux ». Jyseleca est le filgotinib, un inhibiteur de janus kinases et un inhibiteur préférentiel de la janus kinase 1. C'est le quatrième représentant de la classe des anti-JAK évalués par la commission dans cette indication.

Pour rappel, la CT a évalué, dans des indications de superposable le tofacitinib (Olaner), tofacitinib (Xeljanz) en 2017 ainsi que le upadacitinib (Rinvoq) en avril 2020. Dans tous ces avis, la commission a conclu pour ces médicaments à un service médical rendu important et une absence d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge de la PR active modérée à sévère chez les patients qui ont une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond.

Un petit mot sur la stratégie thérapeutique, mais je pense qu'Aymeric y reviendra en détail. Selon les recommandations de prise en charge en première ligne, il convient d'utiliser un traitement de fond commun conventionnel. Généralement, il s'agit du méthotrexate à utiliser de préférence. En cas de contre-indication, nous pouvons également utiliser le leflunomide ou la sulfasalazine. En deuxième ligne et plus chez des patients insuffisamment répondeurs ou intolérants à ces traitements de fond conventionnels, on peut soit utiliser une association de traitements de fond, soit une thérapie ciblée à utiliser de préférence avec le méthotrexate. Dans ces thérapies ciblées, on distingue les traitements de fond biologique que sont les anti-TNF, les anti-IL6 (abatacept et rituximab). On distingue également les traitements de fond synthétiques ciblés que sont les anti-JAK.

L'AMM de Jyseleca, comme celles des autres anti-JAK, le place à partir de la deuxième ligne après échec d'un traitement de fond conventionnel synthétique. Bien que la commission ait pris les autres anti-JAK au remboursement dans l'entièreté de leur AMM, elle a préconisé qu'ils soient utilisés préférentiellement à partir de la troisième ligne dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire après échec d'au moins un traitement de fond biologique, compte tenu du recul plus important que nous avons avec les anti-TNF notamment via les données de tolérance issues des registres.

Les données disponibles dans ce dossier reposent principalement sur les résultats de deux études de phase trois. L'étude FINCH I a été menée à partir de la deuxième ligne et l'étude FINCH II à partir de la troisième ligne chez des patients qui avaient reçu un traitement de fond biologique. Ont évalué le filgotinib aux posologies journalières de 100 et 200 mg mais seule la posologie de 200 mg par jour a été validée par l'AMM. L'étude de phase III FINCH I, randomisée, comparative versus placebo et adalimumab, menée en double aveugle, qui a

évalué le filgotinib en association à un csDMARD chez 1 755 patients en échec à au moins un traitement de fond classique (csDMARD) et naïfs de biothérapies (bDMARD). Le critère de jugement principal de cette étude était la réponse ACR20 à la semaine 12.

Ce pourcentage était de 76,6 % dans le groupe filgotinib 200 mg et de 49,9 % dans le groupe placebo, soit une différence de 26,7 % en faveur du groupe filgotinib, ce qui est statistiquement significatif. Plusieurs critères secondaires de jugement hiérarchisés ont montré une supériorité du groupe filgotinib 200 mg par rapport au groupe placebo sur tous ces critères (en termes d'obtention d'une faible activité de la maladie, d'obtention d'une rémission, d'inhibition de la progression radiographique ou encore de capacités fonctionnelles). Parmi ces critères secondaires hiérarchisés, la non-infériorité du filgotinib par rapport à l'adalimumab été testée et démontrée sur le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie.

Enfin, l'étude FINCH II, également une étude randomisée comparative versus placebo et menée en double aveugle, a évalué le filgotinib à un traitement de fond conventionnel chez 448 patients qui étaient en échec à au moins un traitement de fond biologique (à partir de la troisième ligne). Tout comme pour l'étude précédente, le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une réponse ACR20 à la semaine 12. Il y avait un pourcentage de 70 % dans le groupe filgotinib et de 31,1 % dans le groupe placebo, soit une différence de presque 35 %, ce qui est statistiquement significatif. Encore une fois, les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont montré la supériorité du filgotinib par rapport au placebo, notamment sur le pourcentage de patients avec une faible activité de la maladie à la semaine 12.

Il y avait d'autres données d'efficacité dans le dossier, notamment des résultats à long terme issus de l'étude de Darwin III, qui est une étude toujours en cours, non randomisée, non comparative, et qui évalue le maintien de l'efficacité et la tolérance à long terme du filgotinib chez des patients qui avaient commencé à recevoir ce traitement dans des études de phase II. Les résultats suggèrent le maintien de l'efficacité en termes de réponse ACR et DAS28 jusqu'à 156 semaines soit trois ans.

Dans le dossier, il y a également des méta-analyses comparant le filgotinib aux autres formes biologiques ou aux autres anti-JAK. Bien qu'il y ait des limites à ces méta-analyses, les résultats suggèrent l'absence de différence entre tous ces traitements en termes de réponse ACR et d'obtention d'une rémission.

Sur la tolérance, le profil de toxicité du filgotinib est marqué dans les études par des infections dont certaines pouvaient être graves, incluant des infections urinaires, des infections ORL ou des voies aériennes supérieures, ainsi que le zona. Il y a eu de rares événements thromboemboliques veineux ainsi que des événements cardiovasculaires, mais il n'y avait pas de différence entre les groupes dans les études. De toute façon, ils sont surveillés en tant que risques importants potentiels dans le PGR. En résumé, le profil de tolérance est comparable avec les autres anti-JAK.

Il y a toutefois un risque préoccupant sur la spermatogenèse et l'infertilité masculine. Des effets pathologiques sur les organes reproducteurs mâles ont été mis en évidence dans les

études précliniques chez le rat et le chien. Le mécanisme et la réversibilité de cet effet ne sont pas connus. Ce risque est mentionné dans le RCP, dans la notice d'information et dans la brochure à destination des prescripteurs. Il est surveillé dans le cadre du PGR et deux études cliniques sont en cours pour évaluer spécifiquement ce risque et ont été demandées dans le cadre de l'AMM par l'EMA. Pour l'instant, on n'a pas de résultats. Les premiers résultats sont attendus au premier semestre 2021. A noter que ce risque a entraîné le rejet provisoire de l'AMM aux États-Unis.

M. COCHAT, Président.- Très bien, merci.

M. BINARD, pour la HAS.- Je vais développer sur le quatrième anti-JAK ayant été présenté dans l'APR. Les JAK sont des kinases servant aux transductions du message cytokinique et à la production de cytokiniques. Il a une AM comparable aux autres. Dans la stratégie thérapeutique et dans les recommandations, on dit déjà des TAC inhibiteurs qu'ils sont au même stade que les biothérapies dans les recommandations internationales et françaises. Par esprit de prudence, la commission a toujours dit que, compte tenu du recul avec les autres thérapeutiques (notamment les anti-TNF et les autres biothérapies) c'était plutôt un traitement de troisième ligne.

Dans les biothérapies, le rituximab a une place à part et est plutôt réservé dans la troisième ligne et plus lors des cas particuliers d'antécédents néoplasiques, ce qui limite l'utilisation des autres thérapeutiques. Il y a un développement des études sur le filgotinib. Une étude hors AMM a montré la supériorité de l'ajout du filgotinib versus datrexab seul chez les naïfs. Il n'y a pas de supériorité du filgotinib en monothérapie versus le méthotrexate, ce qui est habituel. Seul le dossier du tolixusimab a montré une supériorité. L'étude principale FINCH I, chez les patients en échec du méthotrexate, porte sur une population bien représentative du stade de deuxième ligne des biographies ou des thérapies ciblées, avec une population équilibrée. Le critère principal choisi est un critère d'ACR20.

Globalement, il y a 20 % d'amélioration des principaux critères et des principaux éléments cliniques de la polyarthrite rhumatoïde. C'est un vieux critère qu'ils ont du mal à changer et c'est un critère peu ambitieux par rapport aux objectifs thérapeutiques qui, dans la polyarthrite rhumatoïde, ont lieu d'être. C'était valable il y a 15 ou 20 ans mais maintenant, on est vraiment sur des critères de rémission. Comme à chaque fois dans tous les développements, c'est mis en critère secondaire hiérarchisé.

Dans cette étude, on a 48 % des patients ayant obtenu la rémission versus 16 % dans le groupe placebo : il y a une différence de 32 %. Ils ont démontré une non-infériorité versus adalimumab sur le critère du *o disease activity* sur la faible activité de la maladie. Le mieux aurait été de démontrer cette non-infériorité sur la rémission, ce qui est plutôt l'objectif en deuxième ligne lorsqu'on instaure une biothérapie. Au cours de cette étude FINCH I, ils ont aussi démontré l'efficacité structurale, ce qui est primordial pour admettre une thérapeutique dans l'APR, avec un ralentissement de la progression biologique.

L'étude FINCH III était en échec de biologique, c'est-à-dire en troisième ligne. 25 % des patients avaient eu au moins trois biologiques – il y a une proportion de patients réfractaires. De l'autre côté, 23 % étaient simplement intolérants à un biologique, ce qui correspond, en

termes de gravité de la maladie, à une population que l'on pourrait considérer comme juste de la seconde ligne car ils n'ont pas encore été mis en échec biologique, ce qui peut améliorer un petit peu les résultats.

Des analyses en sous-groupe ont été faites et montraient que les résultats étaient cohérents dans les différentes sous-populations d'échec ou d'intolérants. A nouveau, le critère ACR20 a été choisi. Il y avait une différence de 34 %, avec une réponse ACR1 à 70 % dans le groupe traitement. Heureusement, dans les critères hiérarchisés, ils avaient choisi l'*o disease activity* en second critère. Ils n'ont pas choisi la rémission, ce qui paraît assez logique et comparable à la pratique.

On est de moins en moins exigeants au fur et à mesure des lignes quand on est au deuxième ou au troisième biologique. Une réactivité faible de la maladie avec une exposition à un nouveau traitement nous satisfait et on ne fait pas forcément d'intensification pour absolument obtenir la rémission lorsque nous avons déjà eu un échec d'un ou plusieurs biologiques. 40 % des patients étaient en faible niveau d'activité versus 15 %, avec une différence de 25 %.

Leurs méta-analyses concluaient que l'efficacité semblait comparable aux autres traitements. L'étude Darwin III était surtout une étude de tolérance et de maintien d'efficacité dans la population qui avait eu le traitement dans les études de phase II. Les données de tolérance sont relativement concordantes avec ce que nous connaissons déjà dans cette classe thérapeutique, avec toujours le risque infectieux. Cela concerne principalement des infections peu sévères – même si avec quelques infections sévères. Le risque de zona est bien connu pour les anti-JAK. Sur le plan cardiovasculaire, il n'y a pas eu de signal particulier entre les différents groupes – sachant que c'étaient des populations assez sélectionnées et il faut toujours avoir à l'esprit que la polyarthrite rhumatoïde augmente le risque cardiovasculaire et que cela mérite une surveillance particulière. À la différence d'autres anti-JAK, il n'y a pas eu de signal particulier sur les maladies thromboemboliques. C'est peut-être parce que c'est un inhibiteur sélectif de JAK 1, mais cela reste un élément à surveiller. C'est peut-être un tout petit avantage sur les autres, mais ce n'est pas définitif.

Le problème principal est effectivement la question, chez l'homme de l'impact sur la spermatogénèse. Il n'y a encore pas de données cliniques disponibles. Une altération de la spermatogénèse a été montrée chez le rat et le chien, avec des altérations. La marge d'exposition est à 2,7 fois la dose de filgotinib chez l'homme avec une atteinte physiologique qui semble dépendante de la dose et qui n'est pas toujours réversible, même pour des doses peu importantes. Elles deviennent irréversibles quand on a 7 sept fois la dose humaine prévue en termes de marge d'exposition. Certains produits (comme le méto ou la salzopirine) ont un impact sur la spermatogénèse, avec toujours une réversibilité à l'arrêt du traitement. La question de la réversibilité est vraiment importante et non tranchée. Il n'y a pas eu de signal particulier, dans les données disponibles et de l'EMA, sur une altération de la fertilité chez la femme – outre le risque tératogénicité connu chez la femme et commun à cette classe thérapeutique.

En conclusion, il y a globalement des données d'efficacité à peu près comparable aux autres biothérapies et à ses cousins anti-JAK. Les données d'évolution structurale sont satisfaisantes

sur le plan clinique à propos des destructions radiologiques. Le profil de tolérance est globalement comparable aux autres. La question qui me pose un problème est celle de l'atteinte de la spermatogénèse.

Chez la femme, sur les données cliniques et de développement disponibles, je n'ai pas de raison de limiter son utilisation. Chez l'homme, la question se pose entre une position un petit peu dure d'un SMR insuffisant rouge ou de juste de mettre un warning sur ce risque potentiellement irréversible. Ce n'est pas très clair mais chez l'homme, dans mon esprit et dans ma pratique, ce sera plutôt la dernière roue du carrosse. Nous avons quand même de nombreuses alternatives thérapeutiques et il n'y a pas urgence à disposer de ce médicament chez l'homme.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup à tous les deux. C'est vrai que c'est tout de même un produit qui n'apporte pas grand-chose sur le plan thérapeutique. Il a l'avantage de la forme orale mais il comporte quand même cette grosse question de l'atteinte de la spermatogénèse. On va en parler.

M. LENGLINE.- Nous avons l'impression que le besoin médical est couvert par un certain nombre de classes thérapeutiques, y compris des classes thérapeutiques de plusieurs représentants. Est-ce qu'il y a, dans la littérature, des données comparatives entre les classes et éventuellement entre les différents médicaments ? Comment choisissez-vous, en deuxième ou en troisième ligne, le traitement que vous allez donner ? Qu'est-ce que ce médicament apporte par rapport aux autres, selon toi ? Est-ce que ça s'adresse à des patients particuliers ? Quels sont les déterminants de vos choix ? C'est toujours contre placebo et c'est donc très difficile à démontrer.

M. BINARD, pour la HAS.- Il y a une comparaison anti-TNF, qui montre une infériorité. Un représentant de la classe avait montré une supériorité. Malheureusement, nous avons peu d'études sur les anti-JAK en face à face. Nous avons quelques face à face anti-TNF. Comme beaucoup de domaines thérapeutiques, ils rechignent à se comparer entre eux et le placebo a encore de l'avenir. Comment choisit-on ? Il n'y a pas de hiérarchie particulière dans les recommandations. Globalement, même si c'est discuté, la plupart des patients qui nécessitent une biothérapie de deuxième ligne commencent par un anti-TNF. La pratique, c'est ça dans 70 % des cas.

Il y a une assez grosse pression de la part des patients, qui sont assez demandeurs des formes orales et de choses comme ça. Le profil de tolérance fait que je ne mets pas d'anti-JAK en deuxième ligne : je suis plutôt anti-TNF. S'il y a un échec primaire, nous avons plutôt tendance à attendre une autre cible. Là, il n'y a pas de hiérarchie et c'est suivant la pratique personnelle. Quand il y a un échec secondaire, on utilise souvent un autre anti-TNF.

Dans le cas particulier de la monothérapie, on essaye toujours d'être en association méthotrexate parce qu'il y a un effet synergique avec les biothérapies et les anti-JAK. Quand on est obligé d'aller à la monothérapie pour des questions de la tolérance, certains bio médicaments comme le tolixusimab ou les anti-JAK semblent supérieurs aux autres. Voilà, c'est comme cela que nous faisons notre cuisine de stratégies.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Il y a plusieurs questions. Il y a une contribution de patient et j'aimerais bien qu'on l'écoute avant la suite des questions.

Mme SIMONIN, pour la HAS.- Oui. Je donne mon nom aux représentants des usagers. C'est une contribution de l'ANDAR (L'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde). C'est une association agréée de plus de 3 500 adhérents et des patients experts ainsi que des membres du bureau ont réalisé cette contribution. Ils décrivent le fardeau de la maladie.

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique auto-immun qui entraîne la destruction des articulations, une fatigue intense qui ne s'améliore pas avec le repos et des atteintes viscérales possibles avec des comorbidité (notamment des risques cardiovasculaires comme des cancers, de l'ostéoporose et des infections). Il y a un retentissement majeur sur l'autonomie et encore trop souvent recours à la chirurgie. C'est un obstacle social et relationnel, avec des problèmes professionnels et de relations avec les proches. Concernant l'impact sur les aidants : le proche devient aidant et cela entraîne une évolution dans la relation préexistante, avec des problèmes de famille ou de couple. Ils décrivent les autres traitements, qui sont multiples, avec les avantages et les inconvénients. Concernant les attentes des patients sur ce nouveau traitement, il faut savoir qu'ils n'ont pas d'expérience avec. Ils espèrent un nouveau traitement avec une meilleure tolérance et dans la conclusion, ils appuient sur la forme orale plus facile à prendre. Un traitement avec une seule prise par jour est aussi un atout pour l'adhésion au médicament, avec une observance plus accessible et étant directement liée à l'efficacité optimale de la stratégie thérapeutique. La posologie pourra présenter un avantage important.

Ensuite, ils concluent sur les grandes difficultés avec le handicap : les problèmes relationnels, l'obstacle de cette maladie à une vie professionnelle normale, des traitements actuels nombreux mais sur des cibles différentes et qui ne permettant pas à toutes les personnes d'atteindre la rémission. Avec cette nouvelle thérapeutique et notamment dans la forme orale mieux adaptée à une vie sociale ou professionnelle, ils espèrent une meilleure tolérance et une opportunité supplémentaire pour les personnes malades d'atteindre la rémission. Je vous remercie.

M. COCHAT, Président.- Aucune allusion n'est faite à cette histoire de toxicité ?

Mme SIMONIN, pour la HAS.- Personne n'en parle. Ils ont surtout fait une revue des traitements existants et ils n'ont pas d'expérience avec ce traitement. Ils ont juste repris les études exposées dans la présentation.

M. COCHAT, Président.- Merci. On revient sur les questions. Bernard ?

M. GUILLOT, pour la HAS.- Merci. Merci Aymeric pour ton rapport. J'ai deux questions concernant d'une part l'efficacité et d'autre part concernant la tolérance. Sur l'efficacité, je trouve c'est un petit peu irritant de continuer à voir des études ACR20 en 2021. L'usage d'un placebo sur l'objectif principal rend absolument impossible l'établissement d'une stratégie thérapeutique. Je n'ai pas repris tous les dossiers des autres entités, mais je suppose que c'était le même niveau d'évaluation ACR20 contre placebo ?

M. BINARD, pour la HAS.- Certains ont fait un tout petit peu mieux après. Globalement, oui. De temps en temps, il y en a un qui prend un critère de rémission mais beaucoup ont pris les critères ACR comme critère principal.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Ce qui est énervant, c'est le placebo. Vous avez une multitude de produits en première ligne et je trouve ça un petit peu bizarre. Je ne sais pas s'il faut continuer à mettre un SMR important à ces produits qui refusent de se comparer à ce qui existe déjà et qui fait bien le travail.

La deuxième chose, c'est sur la tolérance. C'est vrai qu'il n'y a pas plus de maladie thromboembolique veineuse que dans le groupe de contrôle. Néanmoins, il y a quand même un décès d'embolie pulmonaire dans le groupe produit. Aujourd'hui, y a-t-il une attitude préventive systématique de thrombose veineuse avec des anti-JAK ? Est-ce que ce serait justifié nécessaire ou est-ce que c'est totalement inutile ?

M. BINARD, pour la HAS.- A part repérer les personnes qui ont déjà eu des antécédents thrombopéniques avant l'instauration du traitement alliés à des mesures préventives, il n'y a rien dans ce sens. Ces événements, chez les patients qui n'ont pas de facteur de risque, restent des événements plutôt rares. C'est à surveiller, mais il n'y a pas de traitement et cela ne me semble pas justifié de mettre un traitement préventif systématique.

M. GUILLOT, pour la HAS.- D'accord. Ma dernière question porte sur le problème de spermatogénèse. C'est un effet de classe ?

M. BINARD, pour la HAS.- Il n'y a pas de données dans ce sens.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Et voudrait dire quoi de refuser le SMR pour les hommes ou de préconiser systématiquement une conservation de sperme chez les hommes à qui on donnerait ce produit ?

M. BINARD, pour la HAS.- Compte tenu des alternatives, je trouve cela bien lourd. Chez un jeune, je ne voudrais pas. Nous avons quand même plein de biothérapies et plein d'anti-JAK. De fait, c'est presque une question conceptuelle de se dire qu'il y aura un jeune qui aura éventuellement besoin de cela. Sur la question de la classe, c'est un petit peu l'ambiguïté. On parle toujours des JAK inhibiteurs mais ils n'inhibent pas les mêmes JAK. Le premier est sélectif de la JAK1. En termes à la fois d'efficacité et de tolérance, ce n'est pas forcément une classe thérapeutique comme on l'entend pour les anti-TNF – qui, globalement, sont tous pareils en termes d'efficacité et de tolérance. Ce n'est pas évident parler en termes d'efficacité et de tolérance pour cette classe.

M. GUILLOT, pour la HAS.- D'accord. Merci beaucoup.

M. BLONDON, pour la HAS.- Je raisonne un petit peu par analogie avec les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, qui ont un petit peu les mêmes problématiques. Je suis surpris de l'évaluation à 12 semaines pour cette pathologie chronique. Par exemple, pour les maladies inflammatoires, nous avons des évaluations qui sont plutôt à 52 semaines. Je me demande si, pour les autres produits dans l'APR, l'évaluation était également

uniquement à 12 semaines. J'entends par là l'évaluation comparative car j'ai bien compris qu'il y avait un essai plus prolongé d'efficacité, mais qui n'est pas comparatif.

M. BINARD, pour la HAS.- Oui. S12 est un critère assez courant d'évaluation pour nous. On évalue un changement thérapeutique à trois mois, en tout cas sur le plan clinique. Là, il y a aussi des données comparatives et notamment sur la rémission à 24 semaines. Sur les critères ACR, le S12 est le critère classique. On dit qu'on ne peut pas l'évaluer avant trois mois et pour rediscuter d'un changement thérapeutique, c'est entre trois et six mois.

Le chef de projet.- Dans les études, le critère principal est à S12. Or, dans les critères secondaires hiérarchisés, il y a une évaluation à S24 notamment sur la rémission clinique, comme le dit Aymeric, ainsi que sur l'obtention d'une rémission radiographique. Nous avons des données de suivi jusqu'à 156 semaines dans l'étude de Darwin III.

M. BINARD, pour la HAS.- Comparatives, pour le coup.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Françoise ?

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Oui. D'abord, je me mets d'accord avec Bernard sur le fait que l'ACR20 est un critère qui ne devrait plus être utilisé dans les études. Maintenant, je voudrais revenir sur l'aspect de la pharmacovigilance. On est dans un contexte où il y a d'autres traitements. Aymeric, je suis d'accord avec toi sur le fait que ce n'est pas tout à fait la même cible, mais cela peut peut-être expliquer les différences d'effets secondaires observés et redoutés. Cette histoire de spermatogénèse a pour l'instant lieu chez l'animal. Des études sont cours et nous allons les avoir dans l'année 2021. De fait, je pense qu'il serait raisonnable d'attendre avant de se prononcer définitivement pour les hommes. Pour les femmes, tu nous as dit qu'il y avait une tératogénicité et on sait aussi qu'il y a des bébés de petit poids. On se retrouve avec un doute chez les hommes et un doute ou une contre-indication relative chez les femmes susceptibles d'avoir une grossesse. Qu'est-ce qu'il reste, comme indication ? Je me le demande. Pour moi, ce médicament est évalué trop prématurément.

M. BINARD, pour la HAS.- Pour le coup, la question de la tératogénicité est la même que pour les autres représentants de la classe. Ils ont tous été acceptés mais ils sont tous contre-indiqués en grossesse et ils ont tous nécessité une contraception efficace pendant le traitement. Le Neto, notre traitement d'ancrage, est tératogène et il nécessite une contraception efficace. La tératogénicité est donc un point commun à beaucoup de ces traitements. Il y a eu une vingtaine de grossesses sous filgotinib dans les études : il y a eu quelques avortements spontanés, quelques bébés nés sans malformation et quelques bébés avec. Pour moi, la tératogénicité comporte le même problème que d'autres thérapeutiques de l'APR, notamment le méthotrexate qui est le traitement principal. Chez l'homme, pour le coup, c'est une particularité.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Je suis d'accord avec Françoise. Je pense que le fond du problème, c'est d'essayer d'interpréter la différence de décision. Compte tenu du nombre d'alternatives dans l'APR – c'est un arsenal thérapeutique bien rempli – avons-nous vraiment l'avantage qui justifierait de prendre tout de suite ce produit ? Faut-il plutôt s'aligner sur la position de la FDA qui demande un an de plus ? Je ne sais pas trop comment interpréter cela. On comprend

que c'est une firme européenne qui pousse ce produit et que le partenaire américain vient de revoir son accord pour ne pas suivre. C'est toujours un petit peu compliqué s'il y a une dimension industrielle dans les décisions des organismes FDA ou MA. Je pense que ce n'est pas le cas mais néanmoins, je pense que la décision de la FDA doit vraiment être considérée. Est-ce qu'on peut justifier un risque ou est-ce qu'on ne peut pas plutôt s'aligner et attendre un an comme le conseille Françoise ?

M. BINARD, pour la HAS.- La position de la FDA a été poussée par la problématique d'attendre les résultats chez l'homme.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Il n'y a pas le feu.

M. BINARD, pour la HAS.- Non. Après, rationnellement et sur les données, je n'ai pas de raison de ne pas le prendre plus que les autres. Si vous me demandez si cela pose un problème clinique majeur de ne pas le prendre, je vous réponds non du point de vue global. Sur un plan purement scientifique et rationnel, je n'ai pas de raison particulière, en fonction des données d'efficacité et de tolérance, de ne pas me dire que c'est la même que pour les autres. Il n'y a pas une donnée qui me dit que je devrais me passer d'utiliser ce médicament chez la femme. Chez l'homme, je comprends et je suis le premier à considérer que c'est la dernière roue du carrosse et qu'il faut attendre les résultats.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Moi, je vais un petit peu dans le même sens. L'évaluation sur un critère évalué en dernier devrait être un petit peu différente. Ensuite, il s'est comparé au placebo et il n'y a pas de face à face avec un autre anti-JAK. Là-dessus, on aimerait avoir des éléments. Ma question, c'est de savoir ce qui fait que tu choisirais ce médicament chez une femme plus que les trois autres anti-JAK, Aymeric. On a déjà les autres, qu'est-ce que ça apporterait de plus ?

M. BINARD, pour la HAS.- Effectivement il y a un bras placebo et effectivement la comparaison principale se fait au placebo. Cela étant, il y a quand même un bras et une comparaison versus anti-TNF. Elle est loin d'être systématique dans l'admission des thérapies contre l'APR. Pourquoi je choisirai celui-là plutôt qu'un autre ? Je n'ai aucun argument pour dire qu'il apporte quelque chose de plus que les autres. Il peut apporter quelque chose de moins chez l'homme, effectivement. Voilà la pratique. C'est une forme orale mais les autres le sont aussi. Je ne peux toutefois pas distinguer davantage. Je suis plutôt conservateur et les nouveaux produits, je les utilise souvent avec retard.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Une toute petite nuance sur le critère ACR20 parce que vous avez mentionné plusieurs fois. C'est vrai que c'est le critère de jugement principal ayant été choisi et qu'il n'est pas du tout optimal, comme le disait Aymeric. Parmi les critères secondaires hiérarchisés où il y a eu une démonstration de supériorité, il y a eu des critères pertinents et notamment la rémission clinique ou la progression radiographique.

M. BINARD, pour la HAS.- Il y a tous les critères que l'on voudrait dans les analyses hiérarchiques. Il y a à la fois le HAQ, la rémission et les activités dans tous les bras ainsi que la comparaison à l'adalimumab. Ce qui est dommage, c'est que l'ACR reste le critère principal alors qu'ils devraient remonter d'un cran la rémission, qui était le critère 3. Sur un plan formel,

on a une avec les bons critères formels, le niveau de preuve satisfaisant. Ça arrange sans doute bien les industriels mais je crois que la MDA est attachée aux critères américains de rhumatologie.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- C'est exactement ça : pour avoir l'AMM, ces critères sont imposés.

M. BINARD, pour la HAS.- L'EMA a des guidelines depuis une dizaine d'années, qui demandent un critère de rémission. La FDA recommande un critère ACR et les industriels se retrouvent au milieu des deux. C'est peut-être pour cela qu'ils choisissent de les mettre ensemble, dans un ordre qui n'est pas le bon pour une vision européenne de la chose.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Je voudrais en ajouter une petite couche sur ce que vient de dire notre ami rhumatologue. C'est un dossier qui est bien fait et nous n'avons vraiment pas d'arguments pour le déclasser par rapport à ce dont on dispose. On aura du mal à le justifier ou à mettre en avant cet impact sur la spermatogénèse. Le fait qu'il soit contre placebo n'est pas forcément une mauvaise chose. C'est discutable pour les patients mais il est aussi contre le traitement actif, avec une méthodologie tout à fait tout à fait recevable et des conclusions très correctes. L'argument sur l'ACR vient d'être démonté : c'est une exigence réglementaire. A partir du moment où il y a les critères hiérarchisés, qu'ils sont pertinents et qu'ils sortent, je crois que l'argument de la non-pertinence du critère de jugement principal ne tient pas. À ce moment-là, il ne fallait pas reprendre tous les autres.

M. COCHAT, Président.- On avait pris compte de cette dimension au niveau du bureau. On était un petit peu embêté parce qu'en gros et c'est ce découle de la discussion, il y avait deux options. Soit on aligne sur les autres anti-JAK avec une limitation aux femmes non-enceintes, soit on opte pour un SMR insuffisant à des arguments scientifiques qui sont tenus, comme tu viens de le soulever. Le besoin de ce médicament – mais ce n'est plus le sujet du SMR — est quand même limité.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Je n'ai pas assez de culture dans le domaine, sur cette problématique de fertilité. Est-ce qu'elle a été trouvée parce qu'elle a été recherchée ou est-ce qu'elle est recherchée systématiquement ?

M. COCHAT, Président.- Le chef de projet peut peut-être s'exprimer. On a fait un énorme travail là-dessus au Bureau et Le chef de projet a tous les éléments de réponse.

Le chef de projet.- Oui. C'est systématiquement recherché. Cela a été recherché dans les anti-JAK et ce risque n'a pas été retrouvé dans les études précliniques des autres anti-JAK.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- Mais comme l'a dit Aymeric, ce n'est pas tout à fait le même anti-JAK.

Le chef de projet.- Ce n'est pas tout à fait le même. Une des hypothèses est que c'est un inhibiteur préférentiel de la JAK 1, mais qui pourrait avoir une action sur d'autres protéines kinases non-JAK qui ont un rôle dans la fertilité et la spermatogénèse. Toutefois, ce n'est qu'une hypothèse.

M. COCHAT, Président.- Et Françoise avait posé la question de l'atteinte ovarienne. A priori, Le chef de projet n'a rien trouvé en termes de risque ovarien et cela semble donc être propre à cet anti-JAK sur la spermatogénèse. Comme le dit Dominique, il faut effectivement une contraception efficace pendant le traitement pour les femmes qui seraient traitées. Si vous êtes d'accord, nous pouvons voter SMR insuffisant ou suffisant. Si on votait suffisant, on voterait pour l'alignement pour prescription aux femmes protégées de toute grossesse. Il y a un commentaire de Patrick mais Le chef de projet pourra répondre.

Le chef de projet.- On n'a pas de données cliniques, ce sont seulement des données chez l'animal.

M. DUFOUR, pour la HAS.- Et si nous devons le restreindre ou l'exclure aux femmes, il faut peut-être préciser que c'est en attente des résultats des études sur la fertilité.

M. COCHAT, Président.- Oui. Et ce quel que soit le choix : même si on met un SMRI, ce sera la même chose. Cela implique des compléments d'étude et nous sommes d'accord là-dessus. Vous êtes d'accord pour que l'on vote suffisant/insuffisant et que si on vote suffisant, pour éviter un second vote, on l'aligne sur les autres anti-JAK avec une limitation aux femmes non exposées chez la grossesse ?

M. CLANET, Vice-Président.- Donc tu proposes insuffisant chez l'homme quoiqu'il arrive et vote pour la femme ?

M. COCHAT, Président.- Je ne sais pas si on peut faire ça. Soit on vote en SMRI pour tout le monde, soit on vote un alignement avec les autres anti-JAK avec une limitation d'utilisation aux femmes protégées de grossesse.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- On fait un premier vote où on vote suffisant ou insuffisant dans l'indication, en incluant à la fois les hommes et les femmes, et si le suffisant se détache, on rediscute du périmètre du suffisant.

M. CLANET, Vice-Président.- Si on rediscute du périmètre ensuite, cela veut dire que c'est un SMR insuffisant chez les hommes.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- Oui, et on fera le miroir dans tous les cas.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est peut-être mieux de faire un vote global. Donc on vote suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote.)

Le vote aboutit 12 voix pour un SMR suffisant et 5 voix pour un SMR insuffisant.

M. COCHAT, Président.- Donc on va revoter par rapport au sexe. L'idée est d'aligner avec les autres anti-JAK. Pour mémoire, c'était un SMR important et une ASMR V en le limitant aux femmes. En miroir, on a un SMRI chez l'homme.

M. GUEYFFIER, pour la HAS.- Et l'absence d'ISP.

M. COCHAT, Président.- Et aux femmes avec une protection. Je ne sais pas comment le formuler mais ça fait partir du RCP. On vote pour les femmes, le miroir et l'ISP.

Mme GATTULLI, Chargée de mission.- Donc pour ou contre l'alignement chez les femmes avec les autres anti-JAK ? Suffisant/insuffisant/miroir chez l'homme.

(Il est procédé au vote.)

Le vote aboutit à 1 abstention, 16 voix pour l'alignement avec les autres anti-JAK chez la femme.

(Il est procédé au vote.)

Le vote aboutit à 1 abstention et 16 voix pour un SMR insuffisant chez l'homme.

M. COCHAT, Président.- Merci.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- Nous avons juste un petit point, avec Le chef de projet. Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ? On adopte Jyseleca, vous êtes d'accord ?

M. COCHAT, Président.- Oui, ça me paraît correct.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- Très bien, alors on embraye.

Le chef de projet.- Il y a une petite erreur et je vous prie de nous excuser. Vous avez voté l'alignement aux autres anti-JAK qui ont eu une ISP et nous vous avons indiqué qu'il n'y avait pas d'ISP. Vous avez voté pas d'ISP alors que les autres en ont un et il faudrait peut-être rediscuter de ce point. Nous voulions également aussi mentionner le fait que pour les autres anti-JAK, la commission avait demandé d'être destinataire des résultats d'études en cours. Elle avait également demandé à réévaluer les médicaments dans un délai dans un délai de trois ans et nous vous proposons de faire la même chose pour Jyseleca. Il y a donc deux choses : l'ISP et la demande de réévaluation à trois ans.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- Je vous rappelle que les anti-JAK en ont eu un parce que c'étaient des voies orales, par rapport aux voies IV et sous cutanées des biotérapies.

M. DUFOUR, pour la HAS.- Il faut peut-être arrêter de donner des ISP : c'est la quatrième voie orale qui arrive.

Mme KONE, Adjointe à la Cheffe de service.- En général, on l'écrit au même titre que les autres anti-JAK.

M. BINARD, pour la HAS.- Un sage disait il n'y a pas longtemps qu'il ne fallait pas s'arc-bouter sur nos décisions antérieures. L'ISP a toujours été un petit peu tangent pour les anti-JAK parce que le seul argument est que c'était une voie per os. Si on regarde dans le tableau, c'est effectivement une maladie grave et il y a effectivement une prévalence élevée. Il faut que ça apporte une modification importante dans le parcours de soins ou dans la qualité de vie et nous avons considéré de très façon très débattue que l'administration d'une forme orale était un plus. Les patients sont très demandeurs mais dans les autres biothérapies, certaines prennent forme d'une piqûre par mois.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous rappelle quand même que nous n'avons pas accepté ce médicament chez les hommes et ça me gênerait un petit peu de dire que le médicament a un ISP chez la femme et pas chez l'homme.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Ce problème est valable sur le premier qui arrive sur le marché en changeant la stratégie, parce que ça passe par voie orale. Pour les suivants, tant pis pour eux : ils n'apportent rien de plus puisqu'il y a déjà quelque chose par voie orale. Un ISP pour le produit que nous avons vu ce matin...

M. BINARD, pour la HAS.- On a limité la population et ce n'est plus du tout la même prévalence.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Je suis sensible à l'argument de Michel mais je suis d'accord avec vos autres arguments. En même temps, il faut être cohérent. Je suis d'accord pour ne plus donner d'ISP de manière itérative à chaque fois qu'un nouveau produit arrive avec les mêmes avantages — de voie orale par exemple — que les précédents. Mais pourquoi est-ce qu'on commencerait à ne plus donner d'ISP au quatrième ? Il aurait fallu le faire avant. Il faut qu'on se donne une stratégie de commission, là.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Je suis d'accord sur le fait qu'il faille s'aligner. Il n'y aurait pas eu ces questions chez l'homme, on aurait mis un ISP comme pour les autres. Là, le fait qu'on soit obligé d'écarter toute une population est problématique et c'est un argument suffisant pour faire une différence.

M. COCHAT, Président.- Moi, je préfère cet argument à l'autre. L'autre argument est également important mais il faut qu'on discute en général et pas seulement à propos des anti-JAK. Quand nous avons un produit qui arrive avec un avantage certain mais qui finit par s'épuiser au fur à mesure de la production, ce n'est plus un ISP. Je suis bien d'accord mais dans ce cas-là, il faut en admettre un seul et ne pas le donner aux autres et il faut être cohérent.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Mais là, on a le problème de la population.

M. COCHAT, Président.- Un jour, il faudra peut-être quand même que nous rediscutions de l'autre aspect. Moi, je suis d'accord sur le principe.

M. BINARD, pour la HAS.- Et de la difficulté de définir ce qu'est une modification du parcours de soins. Est-ce qu'une forme orale versus une injection mensuelle sous cutanée représentée une grosse modification ? J'ai du mal à voir.

M. GUILLOT, pour la HAS.- En revanche, le fait d'avoir rapidement les données ne me paraît pas être une mauvaise idée, surtout sur ce produit.

Le chef de projet.- Ce sont des études en cours, non comparative mais qui évaluent l'efficacité et la tolérance à long terme.

M. GUILLOT, pour la HAS.- Sur le plan national ?

Le chef de projet.- Oui. Et ensuite, est-ce que vous êtes d'accord pour revoir ce produit dans un délai de trois ans ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

Le chef de projet.- Dans tous les cas, vous verrez les résultats des études qui évaluent les effets sur la spermatogenèse dans un délai assez court. Au-delà de ça, est-ce que vous êtes d'accord pour réévaluer dans un délai de trois ans comme pour les autres ?

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Pour l'ISP, il faut peut-être quand même voter formellement.

M^{me} GATTULLI, Chargée de mission.- Oui, nous allons le voter.

(Il est procédé au vote.)

Le vote aboutit à 15 voix pour l'absence d'ISP.

M. COCHAT, Président.- Très bien.

M. GUILLOT, pour la HAS.- C'est simple, il faut dire que la sortie publique est populationnelle et que là, nous sommes obligés de scinder les populations.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. Il y a un cadre particulier pour celui-ci. Cela permet d'argumenter de manière plus solide.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

téranocité6

tolixusimab..... 5, 7

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