



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 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 – Inscription

M. COCHAT, le Président.- On fait rentrer les gens du labo.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent voter.

(Dr Cherif BENGUERBA, Pr Bernard COMBE, Marie GUÉRIN, Fabrice MICHIELS entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour, Messieurs Dames de Galapagos ; c'est exotique, mais bien. Merci d'avoir accepté le rendez-vous pour cette audition. On vous propose de présenter votre argumentaire pendant 10 minutes. Ensuite, on aura 10 minutes de questions, d'échanges avec vous, puis on discutera une fois que vous nous aurez quittés. On va d'abord présenter le produit à notre niveau par notre chef de projet.

Chef de projet, pour la HAS.- Vous recevez en audition le laboratoire Galapagos dans le cadre de la demande d'inscription Sécurité sociale et collectivités de sa spécialité JYSELECA, dans son indication d'AMM, que je cite : « 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 ». L'indication précise que JYSELECA peut être utilisé en monothérapie ou en association au méthotrexate. C'est une AMM de septembre 2020. JYSELECA est le filgotinib, un inhibiteur de Janus kinases, préférentiellement de la Janus kinase 1. C'est le quatrième représentant de la classe des anti-JAK que vous évaluez à la commission.

Je vous rappelle vos principales conclusions à l'issue de l'examen qui a eu lieu le 6 janvier dernier : « compte tenu de la mise en évidence dans les études précliniques effectuées chez le rat et le chien d'une altération de la spermatogénèse, d'effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles et d'une baisse de la fertilité, vous avez octroyé à cette spécialité un avis favorable au remboursement par l'intermédiaire d'un SMR important, mais uniquement chez les femmes atteintes de polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère dans l'indication de l'AMM, et un SMR insuffisant chez les hommes, dans l'attente des résultats des études cliniques en cours, les études MANTA et MANTA-Ray, qui évaluent justement l'effet du filgotinib sur la spermatogénèse.

Concernant la stratégie thérapeutique chez les femmes, vous avez précisé que JYSELECA, conformément à son AMM, est un traitement qui peut être utilisé à partir de la deuxième ligne de traitement. Mais néanmoins, et comme pour les autres anti-JAK, vous avez précisé qu'il soit utilisé préférentiellement en troisième ligne et plus.

Concernant l'ASMR – et rapidement, parce que ce n'est pas vraiment le sujet aujourd'hui –, vous avez octroyé à cette spécialité une ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les femmes, compte tenu principalement de la non-infériorité de JYSELECA qui a été mise en évidence par rapport à l'adalimumab, tous deux en association au méthotrexate en deuxième ligne de traitement, de l'absence de comparaison aux alternatives disponibles en troisième ligne, et des incertitudes en termes de tolérance à long terme.

Enfin, vous avez précisé que vous étiez dans l'attente des résultats des études cliniques

MANTA et MANTA-Ray et que vous réévalueriez cette spécialité dans un délai maximal de trois ans.

Voilà pour vos conclusions.

M. COCHAT, le Président.- Merci. C'est à vous, Galapagos.

M^{me} GUÉRIN.- Merci beaucoup pour ce résumé de la situation. Merci beaucoup de nous recevoir. Je m'appelle Marie GUÉRIN, je suis Directrice de l'accès au marché pour Galapagos France. Je suis accompagnée de Fabrice MICHIELS, Directeur général de la filiale. Cette structure naissante, vous le savez, le filgotinib est le premier médicament développé par Galapagos, issu de sa propre R&D, et donc le premier dossier que Galapagos dépose à la HAS. Je suis également accompagnée du Docteur Cherif BENGUERBA, Directeur médical, et du Professeur Bernard COMBE, rhumatologue PU-PH exerçant au CHU de Montpellier et qui va vous faire part de son expérience de clinicien.

Si vous vous référez à la diapositive numéro 2, l'objet de la discussion est de revenir sur le SMR insuffisant et l'absence de place dans la stratégie thérapeutique reconnue par la commission dans la population des hommes, sur la base d'effets sur la spermatogénèse, observés sur des modèles animaux. Pour ce faire, le Professeur COMBE va apporter son éclairage sur trois points principaux. Tout d'abord, sur le profil des patients hommes vus en pratique clinique, ensuite sur les mesures existantes pour encadrer le risque potentiel sur la spermatogénèse, et enfin sur les bénéfices cliniques attendus du filgotinib dans la population des hommes.

Je vous remercie et je laisse la parole à Cherif BENGUERBA.

M. BENGUERBA.- Bonjour à tous. Docteur Cherif BENGUERBA, Directeur médical Galapagos France.

L'efficacité du filgotinib dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a été démontrée au travers d'un large programme d'études cliniques comprenant trois études de phase II et quatre études de phase III, incluant au total environ 4 500 patients. En préclinique, il n'y a pas eu d'altération de la spermatogénèse chez l'animal à des expositions moyennes inférieures à 2,7 fois la marge d'exposition obtenue avec une dose de 200 mg/J chez l'homme. Il a été observé chez l'animal une altération dose dépendante qui pourrait devenir irréversible à des marges d'exposition de 7 à 9 fois l'exposition à la dose de 200 mg/J chez l'homme.

L'effet potentiel du filgotinib sur les paramètres du sperme chez l'homme est en cours d'investigation dans les études MANTA. L'EMA a étudié le signal sans remise en question du rapport bénéfice-risque global du filgotinib. D'ailleurs, l'EMA, pour circonscrire le risque potentiel, a demandé l'ajout d'une précaution d'emploi et la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques incluses dans le plan de gestion de risques. De plus, l'EMA a demandé que soient versés les résultats des études MANTA une fois disponibles.

Le risque potentiel chez l'homme est aujourd'hui, de notre point de vue, bien encadré tout d'abord par le RCP et la précaution d'emploi qui figure en section 4.4 et qui invite le

prescripteur à engager une discussion avec le patient avant d'initier le traitement. Ensuite, par les documents éducationnels du plan de gestion de risques, qui doivent être remis de façon systématique aux professionnels de santé et aux patients et qui rappellent l'importance de prendre en considération le projet de concevoir un enfant. Ces documents sont aujourd'hui approuvés par l'ANSM et remis au cours des visites avec le professionnel de santé.

Je passe maintenant la parole au Professeur COMBE, qui va nous faire part du point de vue du clinicien, et je vous remercie.

M. COMBE.- Bonjour, je suis Bernard COMBE, PU-PH de rhumatologie au CHU de Montpellier. Vous pouvez voir sur la diapositive 4 mes liens d'intérêts, quelques éléments attestant de mon expertise dans la polyarthrite rhumatoïde. J'ajouterai, en pratique quotidienne, les deux tiers des patients que je vois en consultation sont atteints de polyarthrite rhumatoïde.

J'en viens tout de suite à la question principale aujourd'hui, qui est la gestion du risque potentiel du filgotinib sur la spermatogénèse. J'argumenterai sur trois points : la population, le prescripteur et l'expérience et l'expertise de ce prescripteur.

Je crois que l'on est assez d'accord sur la population cible pour les inhibiteurs de JAK qui, en France, est d'environ 30 000 patients. Les hommes représentent, sur les données épidémiologiques françaises, environ 20 % de la patientèle PR. L'âge médian de ces hommes qui va être éligible à une troisième ligne de traitement, ou plus d'ailleurs, et donc notamment un anti-JAK, est de 65 ans environ. À cet âge, on a dans la majorité des cas relativement peu de projets d'enfants, et donc une très faible population de patients va réellement être concernée par le risque potentiel sur la fertilité.

Si je reprends en détail ces chiffres : 30 000 patients en population cible, 20 % d'hommes, donc on a 6 000 patients hommes qui sont dans la population, et l'âge médian est de 65 ans. Vous admettez, je crois, qu'au-delà de 65 ans, le souhait de projet d'enfant est exceptionnel. Donc on n'est plus qu'à 80 patients. Sur ceux qui ont moins de 65 ans, c'est surtout la population 20 à 45 ans qui va être la population d'intérêt. Nous sommes environ à 1 500 patients en population cible et une part importante de ces patients, bien sûr, entre 30 et 45 ans n'auront pas forcément de projets d'enfants. À l'arrivée, c'est probablement quelques centaines de patients qui vont être concernés par ce risque potentiel sur la fertilité.

Ce n'est pas parce que la population est très faible qu'il ne faut pas y accorder une grande importance, mais je crois que là, on a des garde-fous qui sont tout d'abord – et surtout, je dirais – la prescription médicale contrôlée, qui est en France probablement la plus stricte d'Europe pour les médicaments d'exception que sont les biomédicaments et les anti-JAK, avec la prescription initiale hospitalière qui, ici, va être réservée aux rhumatologues.

Ceux-ci ont pris l'habitude depuis une vingtaine d'années d'effectuer systématiquement un bilan préthérapeutique, qui est obligatoire, comme en attestent les recommandations de la Haute Autorité de Santé. Sur ces recommandations figure la recherche de possibilité de grossesse. Ensuite, une fois ce bilan effectué, le prescripteur va informer le patient sur les

risques, notamment sur les risques potentiels et sur la surveillance nécessaire avec le médicament qui aura été sélectionné. Dans la plupart des centres, il y aura une éducation thérapeutique sur le médicament prescrit qui est souvent faite par les professionnels de santé.

Au-delà de cela, les rhumatologues ont intégré depuis longtemps dans leur pratique l'utilisation courante de médicaments qui peuvent avoir un impact sur la grossesse et sur la procréation, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde, avec en particulier l'utilisation du méthotrexate qui est le médicament le plus prescrit dans cette maladie, et qui s'utilise dès le début de la maladie, donc à un âge beaucoup plus jeune. Ce médicament a un effet potentiel sur la fertilité, il peut être mutagène et il est tératogène. La sulfasalazine a également un effet sur la fertilité. Le léflunomide quant à lui, est très tératogène.

Je passe maintenant à la diapositive 6 pour parler des données d'efficacité et je ferai assez rapidement, puisque je crois que l'on est d'accord pour dire que les données d'entrée dans le programme de développement du filgotinib montrent une efficacité qui est globalement comparable à ce qui a été montré avec les autres inhibiteurs de JAK. Je voudrais juste faire une petite digression sur les critères utilisés dans ce programme de développement, parce qu'à la lumière du compte-rendu de votre commission, j'ai eu l'impression que quand ceci a été discuté, il y avait à l'arrivée un avis un petit peu négatif sur ce sujet.

Il faut, je pense, d'abord différencier les recommandations de pratiques où, effectivement, l'objectif est peut-être d'essayer d'aller vers la rémission clinique d'une part, et d'autre part, des essais thérapeutiques de phase III où l'on a comme nécessité de comparer différents bras d'intervention. Les agences internationales demandent, au-delà de vérifier l'absence de progression structurale sur les radiographies, d'évaluer sur : premièrement, la réponse thérapeutique, qui s'évalue au mieux à 12 semaines, et le meilleur outil pour l'évaluer sont les critères ACR20 et ACR50, qui sont les plus robustes et qui ont les meilleures qualités métrologiques pour comparer différents bras de l'intervention, notamment en phase III, ce qui fait que la plupart du temps ils sont retenus comme critère principal.

Le deuxième point, c'est bien sûr l'état, l'état qui est idéalement la rémission clinique, j'en conviens, mais nous ne disposons pas actuellement d'outils qui soient consensuels et concordants pour bien la mesurer. Ce qui fait que la plupart du temps, les agences retiennent en premier le critère de faible activité où là, les outils mesurent à peu près la même population. Ceci dit, ces considérations sur les critères à la limite sont intéressantes, mais on peut hésiter puisque de toute façon, les agences, comme ce qui a été dit dans votre commission, imposent leurs critères à tel point qu'ici, les critères hiérarchisés retenus par l'EMA ne sont pas les mêmes critères que ceux qui ont été retenus par la FDA. Heureusement, le critère principal est le même.

J'en viens à la tolérance et surtout au profil de tolérance global du filgotinib, qui nous paraît intéressant. Quand je dis « nous », c'est nous, en tant qu'académiques. Quand on regarde les différents essais thérapeutiques, on se pose la question : « pourquoi ceci pourrait être intéressant ? » Cela pourrait être lié au mécanisme d'action du médicament qui, comme vous le savez, est très spécifique et le plus spécifique des anti-JAK sur la sous-unité JAK1.

Je passe maintenant à la diapositive numéro 7 pour vous montrer ces éléments de tolérance

globale. Tout d'abord, en haut de la diapositive, les principaux essais de phase 3 avec FINCH 1, qui est dans la population nationale répondeur au méthotrexate et FINCH 2, insuffisamment répondeur à au moins un biomédicament. Tout d'abord, les infections sévères. C'est le problème principal que nous rencontrons dans la polyarthrite rhumatoïde avec les traitements ciblés, biomédicaments ou JAK inhibiteurs. Vous voyez les chiffres ici qui sont relativement faibles, mais un peu supérieurs au placebo néanmoins, et un peu inférieurs à ce que l'on a vu dans le groupe adalimumab.

Pour ce qui est du zona, qui est un effet attendu des inhibiteurs JAK, il y a peu d'événements, mais il y en a un peu plus quand même que dans le groupe adalimumab notamment.

Pour ce qui est des effets cardiovasculaires, thrombose veineuse et cancer, il y a très peu d'événements. Ce que l'on peut dire ici, c'est qu'il n'y a pas de signal, mais on ne peut pas aller au-delà.

Concernant les données de tolérance poolées de différents essais cliniques, sur le bas de la diapositive, à nouveau parlons des risques infectieux graves et l'on voit qu'il est de 1,7 pour 100 patients-années, ce qui est relativement faible par rapport par exemple à l'adalimumab, où l'incidence est deux fois supérieure, mais également faible par rapport à ce que l'on connaît de l'incidence avec les biomédicaments ou avec les autres anti-JAK.

Pour le zona, on est à 1,8 patient-années, ce qui est augmenté indéniablement par rapport au contrôle, environ le double de l'adalimumab, mais ce qui est un peu moins que ce que l'on attendait, puisqu'habituellement, avec les anti-JAK, on est plutôt à 3 ou 3,5 patients-années.

Pour ce qui est du risque cardiovasculaire et de thrombose veineuse et des cancers, là aussi, il n'y a aucune différence entre les groupes, mais je crois qu'il y a très peu d'événements. À nouveau, pas de signal. On ne peut pas aller au-delà.

Globalement, on peut dire ici que ce profil de tolérance est prometteur, il est intéressant, mais on ne peut pas conclure bien entendu. Et on ne peut pas savoir si c'est un effet du hasard ou si c'est une réalité au point où nous en sommes. Les études de tolérance à plus long terme des données de registre nous apporteront, j'espère, des éléments de réponse définitifs. À signaler que quel que soit le (*inaudible* – 34 : 29), le profil de tolérance a été similaire.

J'en conclus que le risque potentiel du filgotinib est quantitativement faible compte tenu de l'âge médian des hommes atteints de polyarthrite rhumatoïde, chez qui la question du projet d'enfant va se poser très rarement, que ce risque potentiel sur la spermatogénèse doit être contrôlé par l'expertise et l'expérience des rhumatologues prescripteurs et par les précautions d'emploi des hautes autorités de santé.

Juste à titre d'exemple, le prescripteur saura que chez un homme jeune ou chez un homme ayant des projets d'enfant, il devra éviter de prescrire ce médicament, si le risque était confirmé, comme il le fait actuellement par exemple pour un médicament très prescrit, le léflunomide, que l'on évite, qui est tératogène et qui persiste longtemps dans l'organisme après son arrêt. On évite de le prescrire aux femmes jeunes en période d'activité génitale.

Enfin, il y a un profil de tolérance global qui est intéressant, je vous l'ai signalé.

Ce qui fait que, à mon sens, le filgotinib a toute sa place dans l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde, chez l'homme comme chez la femme, au même titre que les autres anti-JAK et ceci, quels que soient les résultats complets des études en cours sur la fertilité, les études MANTA.

M^{me} GUÉRIN.- Merci beaucoup, Professeur. Au terme de cette présentation – et j'en viens à la diapositive numéro 9 – le laboratoire Galapagos sollicite un SMR important dans la population des hommes et une place dans la stratégie thérapeutique identique à celle des autres inhibiteurs de JAK. Nous vous remercions de votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions, si vous en avez.

M. COCHAT, le Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions de la part des membres de la commission ? Serge ?

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, bonjour. Je voulais savoir si les autres anti-JAK avaient aussi ce problème au niveau de la spermatogénèse ou si ce médicament était le seul dans sa classe à avoir cela.

M. BENGUERBA.- En tous les cas, de notre point de vue, nous n'avons pas vu sur d'autres anti-JAK des effets sur la spermatogénèse spécifiquement en données précliniques. Je laisse le Professeur COMBE éventuellement compléter ma réponse.

M. COMBE.- Oui, il est clair qu'il y a eu des données précliniques ici avec le filgotinib chez le rat et chez le chien, comme l'a dit Monsieur BENGUERBA, à des doses élevées. Il n'a pas été rapporté les mêmes effets chez les autres anti-JAK.

M. COCHAT, le Président.- OK. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Pour un certain nombre de médicaments avec ce type de risque, on propose une conservation de sperme. Vous n'avez pas du tout évoqué ceci. Est-ce que c'est à dessein ou bien ce n'est pas évoqué ?

M. BENGUERBA.- Je me permets de répondre à cette question. Nous avons les études actuellement MANTA qui doivent évaluer tout effet sur la spermatogénèse chez l'homme, chez l'humain. Pour l'instant, nous n'avons absolument pas l'objectif d'aller plus loin dans ce sujet avant la publication des résultats définitifs.

M. COMBE.- Je voudrais compléter là-dessus. Je crois que cela a été discuté dans la commission, avec notamment Monsieur BINARD qui en avait parlé, pour dire que vu la faible population concernée, effectivement, c'est un outil qui serait un petit peu démesuré par rapport au risque qui est pris.

M. COCHAT, le Président.- OK. Justement, Aymeric.

M. BINARD, membre de la CT.- Merci pour votre présentation. Merci au Professeur COMBE pour son intervention. Je crois que l'on partage tous l'intérêt d'un nouvel anti-JAK et de cette nouvelle alternative. Il n'y a pas de sujet de discussion, à la fois d'efficacité et

effectivement des données de tolérance qui peuvent être éventuellement un avantage, mais qui demandent à être consolidées par rapport aux données que l'on a.

C'est vrai que le seul point est ces données précliniques chez l'animal à des doses plus importantes que ce qui est en équivalent chez l'homme. Les rhumatologues ont l'habitude de gérer des risques par rapport à la fertilité, à la spermatogénèse, avec les différentes thérapeutiques. Le seul point qui est un peu délicat ici, c'est que finalement, on manque de données pour précisément évaluer ce risque. C'est-à-dire que les études sont en cours, nous n'avons que des données précliniques. Et à la fois dans le dialogue partagé avec le patient et à la fois d'un point de vue autorités de régulation, c'est toujours difficile de définir un champ et une place quand on n'a pas toutes les données pour les analyser.

J'entends très bien que finalement, quels que soient les résultats des études MANTA, il y a sans doute une place, mais quand même, les résultats des études MANTA sont indispensables pour bien définir cette place et pouvoir à la fois bien informer le patient et bien informer les prescripteurs sur l'amplitude du risque ou du non-risque éventuel, parce que les premiers échos sont plutôt rassurants sur ce risque. Je dirais qu'il y a besoin juste d'analyser les données qui vont être publiées assez prochainement, j'imagine. Vous aurez assez vite les résultats.

Je trouve que finalement, ce qui est un peu dommage à mon sens, c'est qu'à quelques mois près, peut-être que vous avez soumis le dossier un peu trop tôt, ce qui fait que l'on est un peu dans une décision intermédiaire. Ce SMR est suffisant, ce n'est pas une fin de non-recevoir chez l'homme. C'est juste dire qu'il y a besoin de données vraiment cliniques chez l'homme pour bien analyser la problématique éventuelle et border le problème. Même si le problème, je suis d'accord avec le Professeur COMBE tout à fait, ne se discute pas largement de la même façon suivant les types de patients, et que pour beaucoup, c'est un non-sujet.

M. COMBE.- Si je peux me permettre de répondre, Monsieur BINARD, je suis totalement d'accord avec vous sur le fait que l'on préférerait avoir les études en cours sur la fertilité. Ce serait beaucoup plus simple et beaucoup plus clair. Et surtout d'ailleurs pour le médicament, le filgotinib, parce qu'à l'arrivée, même si le signal concerne peu de gens, s'il était confirmé, ce n'est jamais positif pour un médicament, quel qu'il soit. J'ai pris l'exemple du léflunomide, ce n'est jamais un élément intéressant pour un médicament par rapport à la concurrence, je dirais.

Néanmoins, vous l'avez remarqué dans mon argumentation, je me suis positionné dans le cas où le risque serait confirmé sur l'infertilité. Et je pense que dans ce cas-là, compte tenu de la faible population concernée, compte tenu de l'expertise des rhumatologues, on saura gérer ce risque s'il était avéré. Que l'on soit maintenant ou que l'on soit dans quelques mois, si le risque est confirmé, je vois mal ce produit non considéré chez la population masculine, qui sera très faiblement considérée.

M. COCHAT, le Président.- OK. Dominique LUTON.

M. LUTON, membre de la CT.- J'avais juste une question sur la spermatogénèse chez un homme dans la tranche 50 ou 60 ans, si c'est juste diminuer la spermatogénèse, dans la majorité des cas, cela ne posera pas de problème. Je voulais être certain que vous n'avez pas

d'arrière-pensée de tératogénèse ou de problématiques plus embêtantes chez un homme qui concevrait à 55 ans sous ce traitement. Est-ce que vous avez des data là-dessus ?

M. BENGUERBA.- Oui, en préclinique, nous n'avons pas observé de problématique de tératogénèse.

M. LUTON, membre de la CT.- Parce que c'est le point le plus important à mon avis.

M. BENGUERBA.- En préclinique, seules des problématiques de spermatogénèse et de modification histologique sur la production des spermatozoïdes ont été observées chez l'animal.

M. LUTON, membre de la CT.- D'accord. Cela reste un point de vigilance, à mon avis.

M. COCHAT, le Président.- OK. Il n'y a pas d'autre question dans le chat, donc nous vous remercions beaucoup pour ces échanges et ces précisions, et vous remercions de vous déconnecter. Bonne fin de journée. Merci.

• (Dr Cherif BENGUERBA, Pr Bernard COMBE, Marie GUÉRY, Fabrice MICHIELS quittent la séance.)

M. COCHAT, le Président.- Est-ce que, dans le groupe, il y a des échanges ? Est-ce que le chef de projet voulait apporter des précisions suite à ce qu'ils ont dit ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non, pas vraiment. Peut-être juste sur l'aspect de la tératogénicité, les anti-JAK sont connus pour être tératogènes et ils sont contrindiqués (*inaudible* – 44 : 55). C'est tout ce que je voulais préciser.

M. COCHAT, le Président.- D'accord, Michel ?

Michel CLANET, le vice-président.- J'ai bien entendu l'argumentaire du Professeur COMBE, qui est un argumentaire que l'on peut entendre. On l'entendrait particulièrement, je pense, s'il y avait un seul anti-JAK. Or, il y a d'autres anti-JAK. Par conséquent, je ne pense pas qu'en égard aux risques que l'on connaît mal encore à l'heure actuelle, en attente de MANTA, je pense qu'il n'y a pas de perte de chance pour d'autres patients. Donc je ne vois donc pas pourquoi nous changerions notre façon de voir les choses.

M. COCHAT, le Président.- Tout à fait d'accord. Bernard.

M. CHILLOT, membre de la CT.- Moi, ce dossier, je trouve surtout que c'est sa faiblesse globale qui est ennuyeuse. Après, on revient quand même sur une appréciation de bénéfice-risque qui avait été jugée favorable par les instances réglementaires qui s'en chargeaient. Ça, ça pose un petit problème. Mais c'est vrai que compte tenu de l'existence d'au moins trois anti-JAK disponibles dans cette maladie, je ne suis pas certain que ce produit apporte énormément de choses. Aymeric m'avait convaincu du fait qu'on était à peu près en équivalence, mais je ne vois pas tellement l'intérêt de changer notre positionnement sur le sujet, d'autant que l'on devrait avoir rapidement, si j'ai bien compris, les résultats des études sur la spermatogénèse chez l'homme.

M. COCHAT, le Président.- OK. Aymeric.

M. BINARD, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord, il n'y a aucune urgence. On a un arsenal thérapeutique étoffé, même s'il y a toujours des patients en difficulté, donc nous avons besoin de nouvelles alternatives. C'est le quatrième. Il y a un signal particulier. En termes d'autorité de régulation, c'est difficile de prendre une décision sur les données sans avoir les données, même si finalement, on dira peut-être qu'il n'y a aucun souci. Je ne sais pas. C'est vrai que les premiers résultats sont plutôt rassurants, que les données sont attendues, vont être consolidées d'ici quelques mois. Il y a un problème de rapidité dont je comprends la logique industrielle. C'est vrai que l'EMA a jugé un bénéfice-risque favorable, même chez l'homme. Peut-être qu'ils ont raison. La FDA a effectivement pris une solution plus d'attente en disant : « on attend les résultats des études pour bien définir le champ de l'utilisation. »

Comme je le disais au Professeur COMBE, cela ne me choque pas d'imaginer qu'on va l'utiliser même chez l'homme, même s'il y a un impact sur la spermatogenèse, mais d'avoir les données nous permettra à la fois dans le dialogue partagé avec le patient de bien informer le patient et de bien choisir et de bien définir la population cible et le risque éventuel dans certains cas. Il n'y a pas d'urgence à statuer. Ce n'est pas une innovation thérapeutique. C'est un (*inaudible* – 47 : 56) qui a peut-être quelques petits avantages, mais ça, ça reste encore à démontrer, et un petit questionnaire. Il n'y a donc pas d'urgence à le mettre au remboursement et il va être disponible déjà chez la femme. On va avoir les résultats des études MANTA et MANTA-RAY. Il sera temps qu'ils reposent les données, qu'on les analyse et qu'on réévalue le sort de l'homme.

M. COCHAT, le Président.- OK. Très bien. Donc je vous propose, s'il n'y a pas d'autre commentaire, que l'on passe au vote. L'idée du bureau, c'est exactement ce que vient de dire Aymeric, c'est qu'on pensait, au fait de tout ce que l'on a dit, ne rien changer et maintenir ce que l'on avait dit au départ, c'est-à-dire, je vous le rappelle, un SMR important chez les femmes, insuffisant chez les hommes dans l'attente d'études confirmatoires et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Pas d'ISP. Je propose que l'on vote là-dessus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour le maintien, 1 voix contre et 1 abstention.

M. COCHAT, le Président.- Merci. On peut l'adopter sur table celui-ci, si vous êtes d'accord.

(La Commission n'exprime aucune observation.)

M. COCHAT, le Président.- Pas d'opposition. Adoption sur table alors.