



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 février 2022

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. Examen Inscription (CT) CIBINQO* 50-100-200 mg (abrocitinib) (CT-19635) PFIZER PFE FRANCE

M. Le P^r COCHAT, Président.- On passe à CIBINQO.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, Madame Castaigne ne peut pas participer au débat ni au vote.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Encore ? Mais c'est une manie.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il y avait Madame Mallat, mais elle n'est pas encore connectée, donc tout va bien. Concernant Monsieur Guyot, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Il faut peut-être lui dire, à Ariane, qu'elle ne rentre pas.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- De toute façon elle arrivera dans la salle d'attente.

M. COCHAT, Président.- D'accord. OK. Bonjour Bernard. Merci de nous rejoindre. On va évaluer CIBINQO et c'est notre chef de projet qui va nous le présenter. Ensuite, on te donne la parole, ensuite, il y a une contribution de l'Association française de l'eczéma.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité CIBINQO 50 milligrammes, 100 milligrammes et 200 milligrammes en comprimés pelliculés sur les listes Sécurité sociale et collectivités, dans l'indication du traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique. CIBINQO, dont le principe actif est abrocitinib, un inhibiteur sélectif et réversible de Janus Kinase 1, a obtenu son AMM dans cette indication le 9 décembre 2021.

Le périmètre de remboursement sollicité par le laboratoire correspond à l'indication de l'AMM et est plus large que celui pour laquelle la CT s'était prononcée favorablement pour les quatre derniers traitements systémiques évalués, à savoir DUPIXENT, OLUMIANT, ADTRALZA et RINVOQ.

Pour rappel, la CT avait restreint le périmètre du remboursement au traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Pour ces quatre médicaments, pour rappel :

- DUPIXENT avait obtenu un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique
- OLUMIANT, un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique,
- ADTRALZA, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique,
- et RINVOQ, le plus récent, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu des inquiétudes qui avaient été soulevées en termes de tolérance, la CT a souhaité réévaluer cette spécialité dans un délai de trois ans. Pour ces quatre médicaments, la CT avait donné un SMR insuffisant en miroir chez les patients naïfs de ciclosporine, faute de données comparatives versus la ciclosporine.

La demande d'inscription de CIBINQO repose sur cinq études cliniques de phase III, comparative versus placebo et/ou dupilumab. Il s'agit d'études randomisées, en double aveugle, multicentriques, réalisées chez des patients adultes ou adolescents atteints de dermatite atopique modérée et sévère, qui nécessite un traitement systémique. A noter que dans les deux études versus dupilumab, l'étude JADE DARE et JADE COMPARE, seuls les adultes ont été inclus et les traitements ont été associés à un traitement de fond topique.

Sur la base de ces données, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV versus DUPIXENT dans l'indication de l'AMM, donc le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Deux doses d'abrocitinib vont être évaluées, 100 milligrammes ou 200 milligrammes par jour en fonction des études. Dans l'étude JADE DARE, seule la dose de 200 milligrammes a été comparée au dupilumab. Ces deux doses ont été retenues dans l'AMM.

Pour vous rappeler la posologie, la dose initiale recommandée est de 200 milligrammes une fois par jour ou de 100 milligrammes chez les patients âgés d'au moins 65 ans. Au cours du traitement, la dose peut être diminuée ou augmentée en fonction de la tolérance et de l'efficacité. En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée et la dose quotidienne maximale est de 200 milligrammes.

Je laisse maintenant la parole au Professeur Guillot pour qu'il vous présente son rapport.

M. Le P^r GUILLOT.- Je vous ai envoyé mon rapport, donc je pense que certains d'entre vous l'ont lu. Juste la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte est une pathologie très invalidante pour les patients. Ce sera dit par les associations tout à l'heure. Ce sont des gens qui font des poussées d'eczéma plus ou moins diffuses, qui peuvent toucher souvent le visage, qui peuvent toucher les membres, avec un prurit qui est très important, qui est souvent insomniant, des conséquences sur la vie relationnelle, sur la vie sociale, sur le travail, sur la vie affective, etc. C'est une maladie, c'est un fardeau relativement important pour ces patients, même si bien sûr le pronostic vital n'est jamais engagé sur cette pathologie.

Pour le traitement, il y a des recommandations européennes qui commencent à dater un peu, mais qui résument bien les choses. C'est-à-dire que dans les formes légères, le traitement est essentiellement un traitement local, voire une photothérapie. Dès qu'on a des formes modérées à sévères, on a besoin d'un traitement systémique.

Le premier traitement systémique qui a eu une AMM, c'est la ciclosporine. Je le rappelle, parce qu'aucune des molécules que nous avons vues et que nous voyons encore aujourd'hui ne s'est comparée à ce traitement de référence qu'est la ciclosporine. C'est tout à fait dommage parce qu'on ne sait pas si cette thérapie, finalement, fait mieux que la ciclosporine. L'inconvénient de la ciclosporine, c'est sa tolérance à moyen, long terme où au bout d'un an, un an et demi, ou deux ans de traitement, on voit apparaître soit des troubles de la fonction rénale, soit une hypertension artérielle, ce qui oblige à arrêter le traitement, et cela de manière définitive.

Il y a beaucoup d'autres traitements systémiques qui sont utilisés. C'est le cas notamment du méthotrexate ou du micophénolate mofétil. Ces produits n'ont pas d'AMM dans cette indication, ce qui pose tout de même un problème.

La première biothérapie que l'on a examinée, c'est le dupilumab, un anti-interleukine avec de beaux résultats versus placebo, mais aucune comparaison vis-à-vis de la ciclosporine. C'est pour cela que le

SMR qui a été donné a bien été donné chez les patients en seconde ligne après échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine.

Derrière cette anti-interleukine, arrivent les anti-JAK, cités précédemment. Aujourd'hui, on voit le quatrième anti-JAK qui a un dossier assez complet et assez intéressant, puisqu'il compare à la fois contre le placebo et contre le dupilumab, notamment dans deux études.

Il y a une dernière et cinquième étude qui n'est pas inintéressante dans son design. C'est-à-dire qu'on ne recherche pas tellement l'efficacité comparative, mais plutôt savoir si les gens vont faire moins de rechutes au fil du temps quand ils sont sous traitement, en parlant de dose d'une part et par rapport au placebo d'autre part.

Si on résume, je ne vais pas rentrer dans le détail des chiffres, mais globalement les résultats sur les critères de jugement principaux qui sont donnés, sont pertinents. C'est soit un *global assessment* par le patient de 0,1, c'est-à-dire quasiment plus de lésions ou plus du tout de lésions, ou une modification d'un score qui est tout à fait validé dans la dermatite atopique, qui est le score EASI. Ils ont même mis pour certaines des études, EASI 90, c'est-à-dire 90 % de diminution du score par rapport à l'inclusion. Là, on a très clairement une différence significative entre CIBINQO et le dupilumab. Bien sûr CIBINQO est le placebo, mais c'est surtout les études contre le dupilumab qui sont intéressantes.

Très clairement, sur l'efficacité, on n'a pas d'état d'âme. Les critères de jugement principaux sont pertinents. La durée de suivi, c'est à la semaine 12, c'est correct pour savoir si effectivement on casse bien les poussées de cette maladie. Là, on est sur des choses tout à fait pertinentes.

La difficulté de ce dossier, c'est la tolérance. La tolérance des anti-JAK est loin d'être parfaite. Plus le temps passe, plus on s'aperçoit qu'il y a un certain nombre de signaux qui peuvent être relativement inquiétants. Un de ces signaux, c'est des problèmes sur le développement osseux chez les enfants adolescents. C'est ce qui fait que bien qu'un certain nombre de ces études aient été menées chez des enfants à partir de 12 ans, l'AMM n'est retenue que pour les adultes pour éviter effectivement que l'on ait ces troubles du développement osseux, qui sont un facteur bien entendu limitant.

Deuxième problème de tolérance, ce sont des signaux relativement importants sur des risques de cancer, en particulier des cancers cutanés non-mélaniques, avec l'utilisation de ces produits. Cela pose un vrai problème parce qu'on n'a pas encore beaucoup de recul, et on a tout de même déjà ces signaux qui apparaissent. On est dans une maladie chronique, donc, il est vraisemblable que les gens qui vont recevoir les anti-JAK vont les recevoir, peut-être pas de manière très prolongée, pendant des années de suite, mais sûrement plusieurs fois de manière itérative, au fil des poussées.

Je rappelle que la dermatite atopique de l'adulte touche les adultes jeunes. Ce n'est pas une maladie qui se déclare à 70 ans, ce sont des gens qui ont 20 ans, 25 ans, qui ont une espérance de vie longue, et qui peuvent être amenés à être exposés à ce produit de manière itérative au cours de toute leur vie. Ce problème des cancers, notamment des cancers cutanés non-mélaniques, c'est une vraie difficulté.

Il y a aussi des signaux cardio-vasculaires et thrombo-emboliques, qui, là aussi, posent tout de même un problème.

Enfin, il y a dans les effets secondaires classiques des risques de cytopénie hématologique, il faut contrôler les paramètres biologiques avant le traitement notamment. Là aussi, c'est une contrainte supplémentaire par rapport à ce que vous connaissez sur le dupilumab.

En conclusion, très clairement, on a un produit efficace. On a même un produit qui marche très bien, qui permet très clairement d'éviter les rechutes de la maladie. C'est bien démontré dans des études

qui, de mon point de vue, sont faites de manière tout à fait adaptée. Cela fait clairement mieux que le dupilumab. C'est donc tout à fait normal de le valoriser par rapport à dupilumab.

Là où je suis plus perplexe, c'est encore une fois sur la tolérance qui à mon avis est nettement moins bonne que celle du dupilumab. Le dupilumab a des effets secondaires, notamment des troubles oculaires, des hyper-ethnophilies, etc., mais on n'a pas ces signaux cardio-vasculaires, cancers et troubles du développement osseux chez l'enfant, que l'on a avec les anti-JAK. A cause de ces problèmes de tolérance, faudrait-il le dégrader ? Cela me paraît franchement difficile, mais je crois que la solution qu'avait prise la commission pour le précédent anti-JAK, de revoir assez vite le produit pour réévaluer justement cette tolérance à un peu plus long terme, c'est une prise de position extrêmement sage qu'il faudra sans doute étendre à ce produit également.

Bien entendu, le périmètre du remboursement ne peut pas être celui de l'AMM. Je signale d'ailleurs que dans les études, à peu près 50 % des patients sont déjà de toute façon en deuxième ligne, et non pas en première ligne. Je pense qu'il faut réserver ces produits après échec, intolérance ou contre-indication au traitement systémique non biologique, notamment ciclosporine méthotrexate, et non pas en première intention.

Après, je crois que l'ISP n'est pas revendiqué, mais il n'y en a pas vraiment. Le SMR important sur la pathologie, sur le fardeau de la maladie, sur la quantité des résultats, etc., cela ne se discute pas. Le IV par rapport à dupilumab, en termes d'efficacité : c'est sûr, par rapport à la tolérance : non, mais je pense que vous aurez la sagesse d'en discuter entre vous.

Je suis à votre disposition après avoir écouté les patients pour répondre à vos questions.

M. COCHAT, Président.- Merci Bernard. Juste, je rebondis sur un truc que tu as dit. Tu as parlé des effets secondaires chez l'enfant à l'adolescent, mais il n'est pas dans le cadre de la demande du laboratoire. C'est chez l'adulte uniquement.

M. Le P^r GUILLOT.- Oui, il y a une limitation, effectivement, bien qu'il y ait des 12 ans et plus qui étaient intégrés, 12 - 18 ans, ils n'ont pas été mis dans la demande d'AMM. Je crois que c'est sage pour l'instant.

M. COCHAT, Président.- OK. On a la contribution patients.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui, c'est la contribution de l'Association française de l'eczéma, qui est une association non agréée au niveau national. Pour remplir le questionnaire, ils se sont appuyés sur des études réalisées auprès de 2 411 patients adultes avec une DA et 1 266 conjoints.

En ce qui concerne l'impact de la maladie, ils disent qu'en fait, elle a un impact important sur la qualité de vie, le bien-être et le sommeil des patients, puisque 41 % des patients déclarent que leur DA a un impact réel sur le sommeil.

Ils sont de plus de sept sur dix, parmi les passants identifiés par le POEM comme DA sévère. 28,6 % des conjoints déclarent que l'eczéma a un impact également sur leur propre sommeil. Ils sont 45 % parmi les conjoints de patients identifiés par le POEM comme DA sévère.

En ce qui concerne l'impact au niveau de l'entourage, 54 % des patients ayant une dermatite atopique sévère trouvent que leur l'eczéma impacte leur vie de famille et 51 % de ces mêmes groupes ont l'impression que leur vie de famille est organisée autour de leur pathologie. Un patient sur quatre déclare craindre transmettre sa maladie à son enfant. Ils sont 38 % en cas de DA sévère. 14 % confient pour leur conjoint craint que la DA soit contagieuse.

En ce qui concerne les thérapeutiques les plus adaptées, les traitements disponibles actuellement sont peu nombreux. Dès qu'ils sont dirigés vers le bon spécialiste, ils essayent d'abord un traitement atopique. Ce sont des dermocorticoïdes, dont la nécessité est de se badigeonner, voire de se bander lorsque la poussée est très sévère. Il est nécessaire, dans la mesure du possible, de poursuivre ces traitements chez soi, mais c'est très contraignant. Le lavage, le crémage prend également une heure et demie, matin et le soir. Cela prend du temps et de l'argent, car les émoullients recommandés ne sont évidemment pas tous remboursés par la Sécurité sociale. Un seul l'est à ce jour. Cela a un impact forcément économique pour eux.

Depuis 2009, de nouveaux traitements sont disponibles et proposés en cas d'échec, des traitements habituels le dupilumab en monothérapie ainsi que le baricitinib, anti-JAK1, et 2. D'après la littérature existant au propos du dupilumab et d'après les expériences de leurs adhérents, tous les patients ne répondent pas à ce traitement, ou la réponse au traitement diminue avec le temps.

En ce qui concerne les attentes vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique, pour eux, il est important de pouvoir dormir paisiblement, ne plus souffrir au quotidien et retrouver une autonomie et une vie sociale qui leur permettent de leur donner confiance en soi.

L'expérience avec les médicaments évalués : ils ont contacté une dizaine de patients espagnols ayant participé à ces essais. Ces patients ont rapporté une bonne expérience avec le médicament, avec peu de problèmes de toxicité, notamment les douleurs abdominales résolues avec des anti-acides pour certaines personnes, et des résurgences d'herpès simplex pour une autre.

En ce qui concerne l'expérience au niveau de la littérature des résultats des essais, ils sont en attente de résultats d'études à plus long terme afin d'être rassurés sur les possibles effets indésirables sur le long terme, notamment comme cela a été indiqué les risques de cancérogénicité.

En conclusion, la dermatite atopique est considérée pour eux comme une maladie très handicapante, extrêmement douloureuse et le manque de thérapie disponible, efficace et avec des effets secondaires acceptables sur le long terme et simple d'utilisation, est à l'origine d'un espoir pour les patients en souffrance.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Nous avons quelques questions. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Merci. Peut-on établir un parallèle avec le RINVOQ, le précédent anti-JAK, qui avait eu une ASMR à IV ? Compte tenu de ce qui avait été dit au début, faudra-t-il qu'on soit obligé d'en tenir compte ? Je n'avais pas le souvenir des effets indésirables. On l'a revu, ils sont quasiment le double qu'avec du dupilumab qui avait eu une ASMR à III. Dans notre réflexion, on doit tenir compte à la fois du positionnement, même si Bernard nous a dit que le CIBINQO était supérieur au dupilumab, mais avec des effets secondaires supérieurs. Comment fait-on pour avoir une bonne appréciation, en sachant qu'il est supérieur en efficacité, mais qu'il est moins bien toléré, avec des effets indésirables deux fois plus nombreux ? Il faut tenir compte aussi du paramètre qu'il y a un autre médicament, le RINVOQ, qui est aussi un anti-JAK et qui avait obtenu une ASMR à III.

M. Le P^r GUILLOT.- Ces deux médicaments sont tout à fait comparables. On en avait discuté, avant que je quitte la conversation, on avait évoqué ces problèmes des effets secondaires et des warnings avec les anti-JAK sur le cœur et sur les cancers. Je crois que le RINVOQ a eu ce que demandait le laboratoire, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV, si mes souvenirs sont bons. Là, on est dans le même cas de figure. C'est vrai qu'en termes d'efficacité, on est très supérieur au dupilumab, cela ne se discute pas. Est-ce qu'à cause de signaux de tolérance, il faut dégrader ? Pour l'instant, je n'en suis pas certain. Ce ne serait pas très cohérent par rapport à ce qui avait été décidé pour dupilumab.

L'idée qui a été faite et qui a été rappelée pour le RINVOQ, de le revoir assez tôt est sûrement une bonne idée. Ou les warnings de tolérance se confirment et à ce moment-là, vraisemblablement, la commission pourra être amenée à revoir sa position. Si par contre, les signaux de mal-tolérance ne se confirment pas, c'est un peu dommage de dégrader d'emblée ces médicaments.

C'est un peu comme cela que je vois les choses à Monsieur Trinh Duc.

M. COCHAT, Président.- Merci. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Un chef de projet avait un commentaire, peut-être avant.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Je voulais vous préciser que pour RINVOQ, pour tenir compte justement de cette mauvaise tolérance, nous avons mis des précautions au niveau de la stratégie thérapeutique. On avait dit que : la commission précise que le choix du traitement systémique de deuxième ligne doit se faire au cas par cas, en fonction de la sévérité de la maladie, des caractéristiques du patient, de ses antécédents de traitement, des risques d'intolérance et des contre-indications aux différents traitements disponibles.

Concernant l'upadacitinib, il conviendra de prendre en compte son profil de tolérance moins favorable que celui du dupilumab, voire les RCP respectives de ces médicaments, la nécessité de suivi de différents paramètres biologiques, hématologiques, lipidiques et hépatiques, sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur le risque cardio-vasculaire thrombo-embolique veineux et cancérogène mentionné dans le PGR de l'upadacitinib et commun aux autres anti-JAK. Plus la phrase qui demandait la réévaluation dans un délai de trois ans.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est important de rappeler cela, effectivement.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, merci pour ton bon rapport. Ma question, indépendamment de la cohérence avec ce qu'on a dit pour les autres anti-JAK dans cette indication, je me demandais si, compte tenu du questionnement actuel sur l'iatrogénicité, on ne pourrait pas envisager de le positionner en ligne après dupilumab en cas d'échec du dupilumab.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour le coup, c'est un peu sévère parce que clairement, l'efficacité est très supérieure à dupilumab. La difficulté dans ces maladies chroniques. On est en train de vivre avec la dermatite atopique, ce qu'on a vécu depuis quelques années avec le psoriasis. J'ai eu l'occasion d'exposer à propos d'un accès précoce, je crois que c'est ADTRALZA. On est en train de rentrer dans une aire de prise en charge rotationnelle. C'est-à-dire qu'on fait un traitement, on va au bout de ce traitement en termes de tolérance, d'efficacité, etc. Puis on change parce que le malade fait une rechute et qu'il a un mauvais souvenir du traitement précédent, etc.

On va être amené à manipuler l'ensemble de ces traitements de manière successive. D'emblée, faut-il mettre une barrière en disant on fait l'ordre chronologique, c'est-à-dire la ciclosporine, puis le dupilumab, puis un anti-JAK ? Cela me paraît un peu sévère, compte tenu de l'efficacité très supérieure. L'efficacité serait identique.

Il y aurait une non-infériorité démontrée au dupilumab, je dis que tu aurais tout à fait raison de faire cette proposition de mon point de vue. C'est-à-dire qu'à équivalence d'effets, on commence par le dupilumab, et effectivement, s'il y a un problème, on passe à l'anti-JAK à cause de la mauvaise tolérance. Mais là, ce n'est pas le cas. On a vraiment la démonstration claire de la supériorité. Je trouve cela un peu dur.

Par contre, ce que je regrette vraiment beaucoup, c'est qu'on n'aura plus jamais, c'est fini, la comparaison à la ciclosporine. Du coup, on ne sait pas du tout si finalement la ciclosporine n'est pas tout à fait supérieure à tous ces produits. Je ne sais pas. A vue de nez, sans doute tard, mais quelquefois le nez se trompe.

M. COCHAT, Président.- OK. Merci. Il n'y a pas d'autres questions ? Bernard, merci beaucoup pour ton expertise.

Une intervenante.- J'avais encore une question à propos du dosage qui est proposé en 50 milligrammes, puisque les études ont été réalisées avec du 100 et du 200 milligrammes. Le RCP parle d'une dose de 200 milligrammes, voire 100 grammes pour les patients de plus de 65 ans. Il est dit que dans le traitement d'entretien, la dose doit être la plus faible possible.

Faut-il sous-entendre qu'on peut faire du 200 milligrammes, du 150 milligrammes, du 100 milligrammes, mais il me semble que faire du 50 milligrammes tout seul cela ne correspond pas aux données cliniques disponibles. Ne faut-il pas mettre un avertissement à propos de ce dosage ?

M. Le P^r GUILLOT.- Oui, tu as raison d'aborder ce point. Très clairement, dans les niveaux de démonstration, dans les études, le 200 est supérieur à 100. On comprend bien que la dose de base pour les patients de moins de 65 ans, ce soit 200 milligrammes, vu les résultats qu'on a à 100. Encore une fois, comme ces traitements vont être prolongés, cette petite phrase qui dit qu'il faut essayer de trouver la plus petite dose efficace, cela laisse penser, et c'est vraisemblablement ce qui va se passer en pratique, qu'au fil du temps, quand les patients vont s'améliorer, on va passer de 200 à peut être directement à 100. Puis si cela va bien, avec des petits signaux de persistance de la maladie, on va laisser à 50, et on sera content d'être à 50. Il y a peut-être des patients qui seront maintenus à 50, bien qu'on n'en ait pas aujourd'hui la preuve formelle démontrée.

C'est tout de même important de garder cela parce que dans les anti-JAK, si mes souvenirs et mes informations sont bonnes, un certain nombre de ces effets secondaires, et notamment les cardio-vasculaires, sont assez doses-dépendant. Peut-être que je me trompe et tu peux me corriger si je me trompe. Dans cette hypothèse, l'idée sur le long terme de pouvoir avoir un tout petit dosage qui permette de maintenir des patients en bon statu quo de rémission n'est pas obligatoirement inutile. Je pense que si le praticien ou le patient a à leur disposition du 50 milligrammes est sans doute assez intéressant.

M. COCHAT, Président.- OK. Hugues, une micro-question.

M. BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas une micro-question, c'est juste un commentaire sur la famille des anti-JAK qui est tout de même problématiques. Les effets indésirables ne sont pas seulement des signaux, mais à mon sens, sont bien démontrés. Pour le tofacitinib qui est celui qui nous concerne, en gastroentérologie, c'est pour cela que j'en parle, il y a deux semaines, il y a eu une étude de phase III publiée dans le *New England*, qui a été réalisée à la demande de la FDA, dont l'objectif principal était non pas un objectif d'efficacité, mais un objectif d'effet indésirable. C'était dans la polyarthrite rhumatoïde et c'était le tofacitinib, ce n'était pas l'anti-JAK en cause aujourd'hui. Il était versus les anti-TNF, et il a démontré une augmentation tout à fait statistiquement significative du risque d'évènements cardio-vasculaires sur le mass, et également de survenue de tumeurs. Il y a probablement un effet de classe avec ces médicaments qui, à mon sens, pose problème.

M. Le P^r GUILLOT.- Oui. Attention que ce ne soit pas les mêmes populations en termes d'âge et de comorbidité entre la dermatite atopique qui n'a rien de commun.

M. BLONDON, membre de la CT.- C'est juste, et ce n'est pas ce médicament, ce n'est pas cette molécule. Je suis d'accord.

M. Le P^r GUILLOT.- La grande problématique de ce dossier, c'est cela. Mais vous allez être sages comme d'habitude et vous allez très bien trancher.

M. COCHAT, Président.- OK. Un chef de projet voulait faire un petit commentaire.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement, cette problématique de tolérance est suivie au niveau national et au niveau européen. Il y a une revue. Le chef de file, c'est évidemment le signal avec le baricitinib où il y a eu une publication sur le site de l'agence en juillet 2021, par rapport à ces problématiques de tolérance.

Aujourd'hui, c'est toute la classe des anti-JAK qui va être revue sur ce plan par le groupe de travail de pharmacovigilance de l'EMA, par rapport à la tolérance de l'ensemble de la classe.

M. COCHAT, Président.- Bernard, on te remercie beaucoup.

M. Le P^r GUILLOT.- Bon après-midi, bonne continuation. Je me déconnecte.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Il y a peut-être d'autres questions ou commentaires ? Clairement, le Bureau positionnait avec un SMR important et une ASMR IV versus DUPIXENT dans le traitement limité à l'indication qu'on a dite, c'est-à-dire intolérance ou contre-indication à la ciclosporine avec un SMR en miroir pour les patients naïfs de ciclosporine. Si vous êtes d'accord sur cette proposition qui me paraît en accord avec ce qu'on vient de dire, on peut voter.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Y avait-il un ISP ? Il y avait une demande d'ISP, il me semble.

M. COCHAT, Président.- Je ne m'en rappelle pas.

M. CLANET, Vice-Président.- Ils ne revendiquent pas d'ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK. SMR et ASMR et SMR miroir.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Dans le périmètre restreint, nous avons 19 voix pour un SMR important. Nous avons 19 voix pour une ASMR IV versus DUPIXENT et nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant en miroir chez les patients naïfs de ciclosporine.

M. COCHAT, Président.- Très bien. L'adoptons-nous sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'est ce qu'on allait vous proposer.

M. COCHAT, Président.- OK, cela marche.

Un chef de projet pour la HAS.- Sachant qu'on va aligner les mentions de précaution par rapport à RINVOQ. En termes de stratégie thérapeutique et pour le fait de demander la réévaluation dans un délai de trois heures 0.59.55.

M. COCHAT, Président.- OK.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Plus le statut de médicament d'exception.

M. COCHAT, Président.- Albert, si ta question est très rapide, en attendant le prochain expert, tu peux la poser.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Par rapport au suivi, peut-être qu'ils ont demandé accès précoce comme l'avait fait RINVOQ. Le suivi, dans le cadre du PET de RINVOQ permettra-t-il de suivre au plus près les effets indésirables ?

M. COCHAT, Président.- Je pense que oui, mais peut-être qu'un chef de projet le sait.

Un chef de projet pour la HAS.- Excuse-moi, je n'ai pas entendu la question.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je disais qu'on est inquiet par rapport aux effets indésirables. Le RINVOQ, qui a l'accès précoce, a donc un PET. Cela permettra-t-il de le suivre au plus près ? Peut-on demander au laboratoire d'envoyer des rapports régulièrement par rapport à cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pour RINVOQ, oui, les rapports sont prévus. Je n'ai pas en tête les délais, mais il est prévu qu'on reçoive à différents temps ces rapports sur ces données.

M. COCHAT, Président.- Et la question sur le suivi des effets indésirables ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le PUT, il est demandé en cas d'arrêt du traitement pour quelle raison le traitement est arrêté, et on pointe le cas des effets indésirables.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Ne faut-il pas mettre spécifiquement dans les PUT, le risque de cancer et le risque cardio-vasculaire, que ce soit déclaré spécifiquement ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Pour RINVOQ, vous êtes en train de me perdre. Parce qu'en fait, dans le plan de gestion de risque de tous ces traitements, en fait, ces risques sont déjà identifiés.

Après, je ne suis pas intervenue pour ne pas embrouiller.

M. COCHAT, Président.- On ne t'entend plus Sarah, il y a un problème, un bruit de fond.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il y avait une interférence. Je disais dans le programme de travail de la HAS, c'est déjà identifié depuis 2019 : on a déjà demandé une réévaluation des anti-JAK. Le RINVOQ et l'OLUMIANT, quand ils ont été vus dans la polyarthrite-rhumatoïde, et même le ZELJOR, on a les dossiers de réévaluation qui ont été déposés. Il est donc prévu qu'il y ait une réévaluation.

Dès lors que dans l'avis on va afficher le fait que vous ayez des préoccupations en termes de tolérance et que vous demandez au laboratoire de vous fournir toutes les données qui seront collectées, que ce soit dans les études observationnelles, les données de pharmacovigilance, elles seront réévaluées par la commission de transparence. Le laboratoire a déjà l'information parce que c'est marqué dans les avis. Cette réévaluation est prévue dans toutes les indications.

On va commencer par la polyarthrite rhumatoïde. Les produits qui ont l'indication dans la RCH qu'a analysée, Hugues, pareil, on va les réévaluer. Ce sont des produits que vous allez revoir, clairement.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Par rapport au PET de RINVOQ, comme il a l'AMM, tout ce qui est gestion et données sur les effets indésirables, cela rejoint tous les autres médicaments. À savoir, c'est la déclaration classique des effets indésirables propres à tous les médicaments post-AMM. Il n'y a pas de suivi supplémentaire prévu dans le PUT.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- C'était justement la question. C'est-à-dire qu'on sait très bien qu'on sous-déclare les évènements indésirables. Le fait de le faire dans RINVOQ, où il y a un PUT qui est obligatoire, cela permettait d'avoir avec ce médicament un suivi tout rapproché et beaucoup plus régulier.

M. COCHAT, Président.- C'est sûr.

Index

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

heures.....10
hyper-etnophilies6

mass 9
ZELJOR..... 11