



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 avril 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 Extension d'indication JYSELECA 100-200 mg (CT-19520)

M. COCHAT, Président.- On va passer à JYSELECA, on va les faire entrer. On a comme rapporteur Hugues Blondon qui n'est pas là, je crois, mais qui a fait un rapport écrit. On a Sylvie et on a le professeur Bigard.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je vais le faire rentrer. Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Marc-André Bigard, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Le Professeur Marc-André Bigard rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Monsieur Bigard, bonjour, merci d'être avec nous. On va démarrer l'évaluation de JYSELECA qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite on aura la lecture du rapport écrit de notre expert interne, Hugues Blondon, mais qui est empêché aujourd'hui, il n'est pas là. Ensuite, Sylvie Chevret. On vous donnera la parole en premier, avant les deux autres experts. Puis il y a une contribution écrite d'une association qui est l'association François Aupetit.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci beaucoup. Bonjour à tous. Bonjour Monsieur Bigard. Vous allez devoir vous prononcer sur un médicament qui contient le filgotinib. C'est un inhibiteur de janus kinases. Ce sont des enzymes qui jouent un rôle important dans les processus inflammatoires survenant notamment dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde ou de la rectocolite hémorragique. C'est le second anti-JAK que la Commission évalue, le premier étant le médicament XELXANZ, c'est le nom commercial, la DCI étant le tofacitinib qui est également indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'adulte.

Je vais commencer par la lecture des indications du produit. Vous verrez que cela va ouvrir la discussion. Après, il y aura une discussion sur la place dans la stratégie thérapeutique à la lecture de ce libellé d'indications. Ensuite, je vous donnerai quelques éléments de contexte. Je décrirai succinctement la méthodologie de l'étude pivot de l'étude SELECTION, pour qu'on s'attarde quelques instants dessus. Je vous dirai les questions qui sont soulevées par ce dossier, selon l'expertise qui a été faite en étroite collaboration avec les référents et le bureau. Enfin, les rapporteurs interviendront.

Le médicament JYSELECA se présente sous forme de comprimés pelliculés. Il y a deux dosages pour lesquels le remboursement est sollicité. Le dosage à 100 milligrammes et le dosage à 200 milligrammes. Ils demandent la prise en charge. C'est le laboratoire GALAPAGOS. Ils demandent la prise en charge en ville et à l'hôpital dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez l'adulte. Le libellé d'AMM, c'est chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique, autrement dit plutôt en deuxième ligne. Mais le laboratoire revendique la prise en charge chez les patients adultes qui ont une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel et à au moins un médicament biologique, parmi les anti-TNF et le védolizumab. C'est plutôt là un

traitement de troisième ligne. Vous verrez que la discussion peut se poser de la place en quatrième ligne pour ce médicament.

Concernant des éléments de contexte. Tout d'abord, JYSELECA, la commission a déjà rendu un avis pour ce médicament dans le cadre de son indication dans la polyarthrite rhumatoïde. Je ne vous rappelle pas les décisions. En revanche, je vous rappelle le fait que la commission avait décidé de restreindre la prise en charge au seul sujet de sexe féminin, aux seules femmes. La commission n'a pas donné l'avis favorable chez l'homme, compte tenu d'une toxicité sur la spermatogénèse, qui fait d'ailleurs l'objet d'études et qui doit faire l'objet de nouvelles décisions de la part de l'agence européenne. On y reviendra peut-être. C'est un premier élément de contexte.

Le deuxième, c'est que le PRAC, au niveau de la Commission européenne, le PRAC réévalue actuellement les anti-JAK, notamment sur la base d'études disponibles pour l'un d'entre le tofacitinib, XELXANZ, qui s'était comparé aux anti-TNF. Dans cette comparaison, il était ressorti un risque accru de tumeurs notamment, et des risques cardiovasculaires avec des AVC et des infarctus notamment. Il y a une réévaluation de cette classe au PRAC actuellement.

Troisième élément de contexte, les Allemands se sont prononcés sur la valeur ajoutée de ce produit. Ils n'en ont pas trouvé, faute de comparaison avec les comparateurs cliniquement pertinents disponibles, comparaison qui était attendue.

Enfin, autre élément de contexte, la FDA n'avait pas donné d'avis favorable à ce produit, ni dans la RCH ni dans la polyarthrite rhumatoïde. Elle attendait d'avoir les résultats complets sur la toxicité sur la spermatogénèse.

Ensuite, les éléments de contexte. Je vais vous décrire brièvement les données qui sont disponibles dans le dossier. On a principalement une étude pivot qui est l'étude SELECTION. Je vais la décrire maintenant. Nous avons également une comparaison indirecte qui a été proposée par le laboratoire. Sylvie Chevret a notamment été sollicitée pour voir cette étude. Vous verrez que Monsieur Bigard a également rapporté les résultats d'une autre comparaison indirecte, que j'ai également soumise à Sylvie Chevret. C'est intéressant parce que c'est une comparaison indirecte qui, *a priori*, a une méthodologie qui est peut-être un peu meilleure que celle soumise par le laboratoire. Ce sont des éléments qui permettraient, ou pas, de positionner le produit par rapport à ces comparateurs. On avait une étude au long cours que je ne décris pas. On répondra à vos questions si vous le voulez.

Quelques mots sur la méthodologie de l'étude SELECTION, sachant que je vous rappelle que le laboratoire demande la prise en charge dans une partie de l'indication. Cette étude, c'est une étude contrôlée, randomisée. Le comparateur était le placebo. C'est une étude qui a comporté deux grandes phases. Une première phase où on cherchait à induire la rémission et une seconde où on essayait de maintenir la rémission.

Concernant la phase d'induction, on a dans cette partie de l'étude à nouveau deux sous-études, puisqu'on a deux cohortes qui ont été identifiées et pour lesquelles une randomisation a été faite. On a une cohorte de patients qui étaient naïfs de traitements biologiques et une cohorte de patients qui n'étaient pas naïfs de traitements biologiques. Je n'en dis pas plus parce que Monsieur Bigard va commenter les patients qui étaient dans ces cohortes.

Ensuite, une fois que les patients étaient répondeurs après dix semaines de traitement, ceux qui étaient répondeurs étaient rerandomisés pour commencer la phase d'entretien et à nouveau avaient la chance, ou la malchance d'ailleurs, de recevoir un placebo.

Vous notez que là ont été rerandomisés des patients qui étaient issus des cohortes dites A et B, autrement dit des patients qui n'avaient jamais reçu de traitements biologiques et d'autres qui avaient reçu des traitements biologiques. Méthodologiquement, c'est assez regrettable puisque ces patients n'ont pas les mêmes risques de base et qu'il n'est pas aussi facile de prendre en charge un patient qui a déjà reçu plusieurs traitements et qui est en échec à ces traitements ou qui ne les tolère pas, d'un patient qui ne les a pas encore reçus. Voilà pour les grandes lignes de la méthodologie.

Ensuite, concernant les résultats, je vais aller très vite. C'est Monsieur Bigard qui va vraiment vous détailler les résultats et les commenter. Simplement, j'ai relevé le fait que pour la phase d'induction, la méthodologie est solide, pas pour la phase d'entretien ; que la définition des critères de jugement est pertinente ; et que le filgotinib a été plus efficace qu'un placebo pour induire une rémission à la semaine 10, puis pour maintenir la rémission jusqu'à la semaine 58.

Ensuite, les questions qui sont soulevées par le dossier. La première question est relative au choix du placebo. J'ai assez insisté. Je ne vais pas faire la liste des comparateurs qui étaient disponibles en deuxième ligne et en troisième ligne, mais il y en avait un certain nombre. C'est la première remarque.

La deuxième remarque, c'est que vous aurez, je pense, à discuter de la quantité d'effets de ce produit contre placebo, avec une quantité d'effets dont on peut se questionner sur la pertinence clinique.

La troisième question qui va se poser à vous, c'est le choix de la dose. Le dosage qui est recommandé et qui a démontré une efficacité, c'est le dosage à 200 milligrammes. C'est d'ailleurs le même dosage que dans la polyarthrite rhumatoïde. Ceci étant dit, on apprécie de pouvoir baisser la dose pour la phase d'entretien. Là, en l'occurrence, on n'a pas de données pour le documenter et c'est d'ailleurs une demande de l'EMA. Il y a une demande d'étude pour étudier l'intérêt, l'effet de réduire la dose. Cela pourrait être intéressant au regard des risques que ce produit peut faire courir aux patients.

Quatrième point à discuter, c'est la place dans la stratégie thérapeutique de ce médicament. Je n'insiste pas : deuxième, troisième ou quatrième ligne de traitement. En ce qui me concerne, ce serait plutôt quatrième ligne de traitement. C'est ce que j'ai essayé de développer dans le document préparatoire.

Le cinquième point que vous aurez à aborder, c'est si vous donnez un avis favorable chez l'homme dans cette indication, ce que vous n'aviez pas fait dans la polyarthrite rhumatoïde. Un mot : le laboratoire a déposé des données qui étaient attendues pour étudier la toxicité du produit sur la spermatogénèse. On ne dispose que de résultats intermédiaires. Pour le moment, l'agence européenne n'a pas statué sur ces données.

Enfin, pour éclairer les débats, on a fait appel à trois experts : le professeur Bigard qui va intervenir, Hugues Blondon qui a fait un rapport très détaillé. J'ai beaucoup échangé aussi avec

Sylvie Chevret pour essayer de lire au mieux les résultats notamment de l'étude SELECTION, sachant qu'il y a pas mal d'analyses en sous-groupe d'une part, et beaucoup de critères avec une gestion du risque alpha qui a été plutôt bien fait. On peut souligner au moins ce point.

Voilà pour ma présentation.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Monsieur Bigard, je vous donne la parole.

M. BIGARD.- Cet anti-JAK est présenté comme un anti-JAK de deuxième génération, mais je ne vois pas trop pourquoi. Il est peut-être un peu plus sélectif, mais parler deuxième génération, c'est peut-être un peu abusif. On a une étude qui est une étude de phase IIb III, ce n'est pas seulement une étude de phase III. Il y a à la fois une recherche de doses, ce qui va nous poser, à mon avis, des problèmes.

Le laboratoire demande une restriction aux patients qui ont déjà reçu des médicaments biologiques, probablement instruits par l'avis qui a été donné sur le XELJANZ, où la commission, dans sa sagesse, avait dit on le prend pour les gens qui ont eu des médicaments biologiques, mais pas dans les autres cas. Ils restreignent l'indication. Heureusement, dans cette étude, il y a effectivement une randomisation dès le départ avec les patients ayant reçu ou non des médicaments biologiques. Ce qui nous intéresse essentiellement, c'est ce qu'ils appellent la cohorte B, les patients qui ont reçu un ou plusieurs traitements biologiques.

Ils ont pris un critère qui est le Mayo score, un peu rétréci. On enlève l'appréciation du médecin, on enlève une partie subjective, sachant tout de même que l'endoscopie, c'est également un peu de subjectif, mais cela peut être revu par les experts. C'est tout de même plus solide. On a tout de même le score Mayo complet qui a été utilisé dans tous les autres médicaments, qui nous permet une certaine comparaison indirecte.

Au total, dans cette cohorte B, il y a eu près de 700 patients. Les groupes sont comparables. Ce sont surtout des hommes, 60 %, un âge médium de 43 ans, on n'est pas surpris, une ancienneté moyenne de la maladie assez importante, dix ans, et des patients qui ont une maladie sévère. Puisque le Mayo score supérieur à 9, avec un maxi de 12 dans 75 % des cas. La calprotectine, qui est un marqueur d'exsudation au niveau de l'intestin, est élevée. Normalement, elle est inférieure à 50, elle est à 2 500. La CRP est également élevée de façon habituelle dans la rectocolite hémorragique, à 12 milligrammes.

Dans ces patients, 43 % étaient en échec d'au moins deux traitements. Ils avaient deux traitements de mécanismes différents. C'est-à-dire que les traitements que l'on peut faire avant, ce sont sur les anti-TNF et le vedolizumab, qui est une anti-intégrine. La moitié avait donc reçu déjà ces deux traitements. 45 % étaient sous corticoïdes, à une dose moyenne de 17 milligrammes, ce qui est tout de même assez important en chronique.

Quand on regarde le résultat, effectivement, à la semaine 10, le groupe 200 milligrammes fait mieux que le placebo, alors que le groupe 100 milligrammes n'est pas efficace. La différence d'effet est tout de même relativement peu importante : 11,5 % de succès, c'est-à-dire des gens qui ont atteint une rémission, contre 4,2 % avec le placebo, donc une différence de 7 %. Ce n'est pas les chiffres qu'on a habituellement avec beaucoup d'autres essais, où on est plutôt dans les 10 à 12 %. J'y reviendrai. Tous les critères secondaires, notamment la rémission

endoscopique, la rémission histologique, sont négatifs. Le 100 milligrammes, comme je l'ai dit, est inefficace.

Ensuite, on peut jeter un coup d'œil sur la cohorte A, la cohorte des gens qui n'ont pas reçu de médicaments biologiques. On s'aperçoit là que le 200 milligrammes est efficace, le 100 milligrammes n'est pas efficace, même dans cette cohorte A. Ce n'est pas différent du placebo. Ce dosage à 100 milligrammes, l'induction, n'est pas efficace, quelle que soit la situation du patient.

En entretien, c'est difficile à interpréter puisqu'on a des patients qui viennent de différentes cohortes d'origine, qui ont été traités par placebo, qui ont été traités par 100 milligrammes, par 200 milligrammes, c'est un peu compliqué, mais disons que *grosso modo*, il faut avoir 200 milligrammes en entretien pour rester en rémission plus que sous placebo. Sous 100 milligrammes, cela ne fonctionne pas. La demande de l'EMA de voir si le 100 milligrammes ne serait pas suffisant, dans le RCH, cela ne me paraît pas du tout clair. Quand on voit les patients qui viennent de la cohorte B, c'est-à-dire les gens qui avaient déjà reçu des médicaments biologiques, on est à 23 % de rémissions EBS, c'est-à-dire le score réduit, contre 4,5 %. Ce qui est relativement intéressant, c'est le score de rémission sans corticoïdes. C'est tout de même important pour le clinicien que les gens, au bout de plusieurs mois, n'aient plus de corticoïdes, puisqu'on sait les effets délétères importants. Il est de 14,3 % *versus* 4 %. De façon un peu inhabituelle par rapport aux médicaments utilisés dans la rectocolite hémorragique, on a une posologie du traitement d'entretien qui est exactement celle du traitement d'induction.

Je ne vais pas revenir sur la tolérance, puisque cette classe des anti-JAK fait l'objet d'une réévaluation par le PRAC en raison d'une augmentation de risques de cancers et d'événements cardiovasculaires avec le tofacitinib. On a vu ces problèmes sur la spermatogénèse qui ne sont pas encore complètement réglés.

Pour me résumer, le filgotinib 200 milligrammes apparaît supérieur au placebo, en induction, 7,2 % en maintien de la rémission, différence avec 20 % pour les patients du groupe B. On peut dire que ces données sont tout de même robustes, mais elles ne sont pas très importantes.

La méta-analyse en réseau, le chef de projet en a parlé. Cela ne permet pas de conclure sur l'efficacité relative de 200 milligrammes sur la rémission par rapport à celle des comparateurs cliniquement pertinents, notamment en troisième ligne de traitement. J'ai trouvé dans la littérature une autre analyse en réseau qui vient d'être publiée, qui est un peu différente, qui range les médicaments avec les sports sucrats et qui conclut que le tofacitinib et l'ustékinumab étaient les molécules les plus efficaces pour l'induction d'une rémission clinique, pour l'induction d'une amélioration endoscopique, celle du tofacitinib et l'ustékinumab, qui étaient les molécules les plus efficaces. La molécule la mieux tolérée, c'est l'expérience de tout le monde, c'est le védolizumab, la moins bien tolérée, étant l'ozanimod qui fera l'objet d'une prochaine commission, je crois.

Quand on regarde des comparaisons tout à fait indirectes en regardant le Mayo score dans les différents essais, tofacitinib, ustékinumab, védolizumab, on a souvent des différences d'environ 10 %. Là, pour ce score, on a une différence de 5 % entre filgotinib 200 milligrammes

et placebo. On est à un chiffre inférieur, même si ces comparaisons effectivement NE sont pas des comparaisons directes. On n'est pas très impressionné.

Comment situer ce filgotinib dans la stratégie thérapeutique ? Clairement, le laboratoire demande une troisième ligne. C'est-à-dire qu'on prend des médicaments habituels, c'est-à-dire cinq ASA, corticoïdes immunosuppresseurs, les médicaments anciens, je dirais *grosso modo*, mais qui sont toujours d'actualité. Ensuite, si cela ne fonctionne pas, s'il y a un échec, on va passer à un médicament biologique, soit à un anti-TNF. Actuellement, clairement l'anti-TNF de choix de première ligne, cela reste l'infliximab. C'est le premier anti-TNF qui a été utilisé dans la RCH, mais qui a de meilleurs résultats que les traitements de l'adalimumab et du golimumab, essentiellement parce que c'est, je pense, un traitement par voie intraveineuse. Les autres ce sont des traitements par voie sous-cutanée. Souvent, on n'a pas les mêmes résultats au bout de 6 ou 8 semaines. Actuellement, les gens qui s'occupent de MICI utilisent surtout l'infliximab, s'ils prennent un anti-TNF en première ligne ou de biologique.

L'autre médicament en première ligne biologique, c'est le védolizumab. Il y a eu des essais comparatifs, mais on ne peut pas trancher. Je veux dire qu'actuellement, on peut prendre l'un ou l'autre, c'est également un traitement par voie intraveineuse. En fait, les gens vont se servir des traitements conventionnels. En cas d'échec, on va prendre soit un anti-TNF, soit le védolizumab et on va switcher si cela ne marche pas. Si l'anti-TNF ne marche pas, on passe au védolizumab et inversement. C'est à mon avis, après l'échec de ces deux traitements que se situe éventuellement le filgotinib, sachant qu'il est en concurrence avec l'ustékinumab.

Je pense que ces traitements doivent être personnalisés. Il faut tenir compte, bien sûr, dans ce cas, du sexe du patient, des antécédents de cancer, de maladies cardiovasculaires, éventuellement de la préférence sur la voie d'administration, puisqu'on a un traitement par voie orale qui est souvent plus facile pour les patients. Il faut privilégier tout de même l'efficacité par rapport à la voie d'administration.

Egalement, quand on parle d'échec, il y a différents types d'échecs sur l'échelle primaire. Vous donnez un anti-TNF, cela ne marche pas du tout. Soit l'échec secondaire, pourquoi ? Parce qu'il s'est développé des anticorps ou pas. C'est là qu'on peut avoir besoin des dosages de médicaments dans le sang, et des anticorps. C'est une situation que l'on peut un peu plus fouiller, qui n'est pas dans les essais. Dans les essais on vous dit : les patients sont intolérants, ils sont en échec. Oui, mais pourquoi ? À ce moment-là, on peut adapter notre stratégie thérapeutique.

Actuellement, le filgotinib a démontré une certaine action à 200 milligrammes par rapport au placebo, mais tout de même, c'est un traitement qui a l'air d'être moins efficace que ses concurrents. Il a des effets indésirables qui ne sont pas encore bien tranchés. C'est pour cela que j'étais orienté plutôt vers un SMR modéré, avec une ASMR de niveau V, bien sûr.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Peut-être le chef de projet peut nous lire le rapport de Hugues.

Un chef de projet pour la HAS. - Ce que je propose, c'est que je vais vous décrire son rapport, mais ne dire que les parties qui viennent compléter ce que vient de dire Monsieur Bigard, ils

sont complètement en accord. D'abord Hugues rappelait les libellés d'indications. Ensuite, il y a un paragraphe assez important sur la stratégie thérapeutique où il insistait, comme vient de le faire Monsieur Bigard, sur les alternatives disponibles. Ensuite, il nous rappelait que la revendication du laboratoire reposait principalement sur l'étude SELECTION, qui est une étude de phase IIb contre placebo, et sur une méta-analyse en réseau, dont je pense ensuite, Sylvie Chevret fera d'autres commentaires. Ensuite, je vais vous dire ce que Hugues disait sur les résultats et pas le design de l'étude, puisque maintenant, vous l'avez bien en tête. Là, je commence à lire intégralement.

« Le critère de jugement principal a été atteint chez 11,5 % des patients du groupe filgotinib versus 4,2 % du groupe placebo, différence significative ; le premier critère secondaire n'atteignait pas la significativité et la séquence hiérarchique a été interrompue. Pour information la rémission endoscopique a été observée chez 3,4 % versus 2,1 % des patients respectivement. » Ensuite, il décrivait les résultats pour la phase d'entretien. Là, il disait que « l'analyse exploratoire en sous-groupes des patients issus de la Cohorte B, celle qui fait l'objet de la demande de prise en charge montre que des résultats plus faibles numériquement que dans la population globale, avec par exemple pour le score EBS, Monsieur Bigard le rappelait, 23,9 versus 4,5 pour la réponse endoscopique, 5 versus 3 %. »

Concernant les effets indésirables, il écrivait : « les événements indésirables ont été peu fréquents et similaires dans les bras de traitement et placebo. Quelques cas de zona sont toutefois à signaler. Les événements thrombo-emboliques ont été rares, ainsi que les tumeurs sur la durée de l'étude. »

Enfin, il rappelait que le filgotinib a une toxicité sur la spermatogénèse chez l'animal, que deux études chez l'homme demandées par les autorités d'enregistrement étaient en cours, dont seuls les résultats intermédiaires étaient disponibles.

Maintenant, je vais vous lire sa discussion. La discussion se découpait en quatre points. Le premier point : « Alors qu'il existe de nombreux comparateurs dans le traitement d'entretien de la RCH, donc un besoin partiellement couvert, on ne peut que s'interroger sur le choix d'une comparaison au placebo d'un deuxième traitement de la classe des anti-JAK. Cela ne permet pas de positionner le traitement par rapport aux lignes de traitement bien établies d'autant que la population de la cohorte B est hétérogène en nombre de lignes antérieures, mais dont la moitié n'avait pas reçu la séquence privilégiée, c'est-à-dire un anti-TNF et le védolizumab. »

Le deuxième point concerne : « La quantité d'effet du traitement est faible en traitement d'induction : 11 % d'atteinte de la rémission clinico-endoscopique et 3 % de la rémission endoscopique à 10 semaines. Elle est modeste en traitement d'entretien : 24 % de réponse clinico-endoscopique et 5 % de réponse endoscopique à 58 semaines chez les répondeurs initiaux de la cohorte B. L'absence de comparaison directe ne permet toutefois pas de positionner cette quantité d'effet par rapport aux autres traitements. Le bénéfice sur la qualité de vie n'est pas établi. »

Troisième élément relevé : « Les événements indésirables, notamment les événements indésirables graves, sont peu fréquents et semblent donc moins importants que pour l'autre médicament de la même classe. Toutefois, pour ce dernier la sur-incidence d'événements

cardiovasculaires et tumoraux n'a été mise en évidence qu'en post-commercialisation ce qui incite à la vigilance. »

Enfin, quatrième point : *« la toxicité sur la spermatogénèse chez l'animal a conduit la CT à réserver le filgotinib aux sujets de sexe féminin dans l'indication polyarthrite rhumatoïde ; deux études sont en cours chez l'homme dont seuls des résultats préliminaires sont connus. »*

Pour conclure : *« ce nouveau traitement est difficile à positionner dans la stratégie thérapeutique, faute de comparaison au traitement de référence, d'autant que la quantité d'effets apparaît faible. Je propose de le réserver aux situations d'échec ou d'intolérance à tous les traitements ayant un périmètre de remboursement en deuxième ligne après les anti-TNF et du védolizumab. Compte tenu des doutes sur la spermatogénèse non levés à ce jour et à la place a priori modeste dans l'arsenal thérapeutique, je propose de réserver ce traitement au sujet de sexe féminin jusqu'au résultat définitif des études chez l'homme, l'ASMR ne peut être que V. Le SMR me semble plutôt modéré qu'important. »*

M. COCHAT, Président.- Très bien. Nos experts sont sur la même longueur d'onde. Sylvie.

M. BIGARD.- On n'a pas eu de contact.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. J'ai lu deux analyses. Celle du dossier, dont on a déjà entendu parler, qui a été basée sur une analyse en réseau avec 17 essais thérapeutiques randomisés contre placebo qui ont été sélectionnés. Les auteurs après n'ont gardé que les neuf qui ont porté sur une population qui avait été antérieurement traitée par des agents biologiques. Il n'y a pas de mesure du risque de biais de ces études, même si on pense que comme c'étaient les essais randomisés en double aveugle, on peut imaginer que leur qualité était correcte.

Ce qui m'a frappée, c'est qu'ils ont utilisé un critère ordinal de réponse dont vous n'avez pas parlé spécifiquement pour cette méta-analyse. Cela pose deux types de problèmes. D'abord, c'est un critère qui est difficile à interpréter puisque c'est un critère ordinal en trois catégories. La première, ce sont les non-répondeurs. La deuxième, ce sont les répondeurs sans rémission et la troisième, ce sont les répondeurs avec rémission. Je ne sais pas si l'expert voudra commenter.

Personnellement, cela m'a posé problème aussi parce que dans l'analyse, on choisit un modèle multinomial avec un lien probit. C'est sûrement du chinois pour vous, mais cela veut dire que l'interprétation des coefficients n'est pas naturelle. On peut mal interpréter l'effet qui est mesuré dans ces modèles.

Par ailleurs, si on regarde le réseau, chaque comparaison entre les molécules, les comparaisons indirectes deux à deux ne sont (*inaudible 1.01.34*) que par un seul essai, ce qui revient à dire que l'hétérogénéité entre les populations et les différentes études ne peut pas être prise en compte par un modèle à effet aléatoire. On a quasiment contraint à utiliser un modèle à effet fixe du fait de l'absence de variabilité sur ces comparaisons. Les auteurs, de manière un peu amusante, disent que cela a été justifié ce choix de modèles à effet fixe pour réduire la largeur des intervalles de confiance. Cela me semble éminemment maladroit.

Enfin, ce que je voulais dire, c'est que le respect des hypothèses de ce fait, l'hétérogénéité est mal prise en compte. Le fait que les populations soient interchangeables, qu'il y ait une des hypothèses nécessaires à ce type de méta-analyse n'est pas non plus évident, puisque j'ai noté des hétérogénéités en termes de traitement antérieur, en termes de définition de population, d'instant de mesure des critères de jugement entre les différents essais. Globalement, l'ensemble plaide pour un niveau de preuve assez faible de cette méta-analyse.

Si je vais rapidement sur la deuxième qui a été publiée, même si elle n'est pas présentée par le laboratoire, je l'ai trouvée de bien meilleure qualité. Elle est mieux faite. Il y a un critère de rémission qui est clair, qui reprend celui des études. Il y a néanmoins une forte hétérogénéité qui peut exister entre les études. Il n'y a pas d'évaluation de ces hypothèses, mais il y a une qualité des essais qui est évaluée, il y a un modèle à effet aléatoire qui est utilisé, etc. Enfin, si on n'est plus rassuré quant à la pertinence des résultats de cette seconde méta-analyse, la dose de 100 milligrammes est la seule qui est montrée dans cette méta-analyse comme non efficace par rapport au placebo. La dose de 200 milligrammes est rarement montrée comme le meilleur traitement. J'ai retenu que c'est l'upadacitinib qui montre sa supériorité sur tous les autres traitements de l'induction.

Enfin, il y a des contradictions sur les résultats qui sont présentés en termes d'effets indésirables, avec un bon score du filgotinib à 200 milligrammes sur l'ensemble des EI, et un mauvais score sur les EIG, ce que j'ai trouvé un peu contradictoire et difficile à expliquer.

M. COCHAT, Président.- Merci. Il y a une contribution d'association aussi.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est moi qui vais la présenter. C'est l'association François Aupetit AFA Crohn RCH France, qui est une association de patients agréés au niveau national et reconnue d'utilité publique. Elle recense 8 000 membres, 25 000 sympathisants, 700 000 utilisateurs de leur site internet, 270 bénévoles actifs, avec 11 équipes à temps plein en termes de salariés et 10 vacataires d'activité, tels que des assistantes sociales, des diététiciennes, avocates, etc.

En ce qui concerne le questionnaire, plusieurs actions ont été mises en œuvre sur le ressenti des patients, avec les remontées *via* un questionnaire transmis sur un forum, développé par un data scientifique où ressort le vécu de la maladie sur les dix dernières années. Ils ont également utilisé les données d'une étude qualitative réalisée fin 2019. C'est une étude qui a été faite par l'AFA ainsi que l'IPSOS, dans lequel ils ont utilisé un regard croisé sur les MICI.

Ils indiquent qu'actuellement, le filgotinib n'a été donné qu'à des patients dans le cadre d'études cliniques, patients qu'il a été difficile d'atteindre. Cette contribution va leur permettre de donner une idée du contexte et de l'intérêt de développer et de commercialiser des traitements où le patient gagne en qualité de vie et évite la chirurgie et ses conséquences.

En ce qui concerne l'état des lieux de la RCH, rectocolite hémorragique, en 2021 et 125 000 patients ont été recensés en France. Il existe un pic diagnostique entre 15 et 30 ans, et après 60 ans. À l'heure actuelle, la RCH est une maladie qui peut être maîtrisée dans un tiers des cas, mais seulement une partie des malades résiste à tout traitement et risque à terme des complications que vous connaissez : des anémies, thrombophlébites, des colites sévères.

Ensuite, en ce qui concerne les symptômes de la maladie, c'est une maladie qui isole, beaucoup de douleurs abdominales, diarrhées sanglantes et fatigue qui rythment le quotidien des malades. Ces symptômes peuvent contraindre les patients à renoncer à beaucoup de déplacements et dans les cas les plus sévères, le confinement et l'isolement s'imposent. La fatigue, le manque d'appétit, l'altération de l'état général accompagnent souvent les poussées et requièrent par ailleurs des efforts considérables pour maintenir une activité quotidienne, et une activité professionnelle la plus normale possible.

La RCH répond à des phases d'activité d'intensité et de fréquences variables, des poussées qui se traduisent chez des patients par une impossibilité d'organiser leur vie sociale sur du long terme. Pour certains malades, des poussées sont espacées de deux ou trois ans, mais que pour d'autres, les poussées sont rapprochées et de longue durée, dont les symptômes peuvent s'exprimer pendant plusieurs semaines quand ce n'est pas plusieurs mois. L'imprévisibilité des poussées leur impose de ne pas pouvoir planifier leur quotidien.

En ce qui concerne l'impact sur la vie professionnelle, 9 % des patients font état d'un licenciement directement lié à leur maladie. Cela ressort d'une étude AFA IFOP qui a été réalisée auprès de 1 400 patients en 2016. Beaucoup de patients sont obligés de modifier leur temps de travail lié justement à l'impact de la maladie.

Enfin, dans cette contribution, ils font apparaître les témoignages de patients qui indiquent que leur vie sociale est au point mort, et génère beaucoup d'anxiété et de dépression, une vie intime, compliquée, voire souvent impossible.

Pour finir, en conclusion, ils indiquent que la colectomie totale amène son lot de complications, dont une infertilité chez 50 % des femmes, en cas de laparotomie. Le comprimé *versus* la perfusion ou l'injection est une avancée majeure pour la qualité de vie des patients.

M. COCHAT, Président. - OK, merci beaucoup. On a une question de Christophe Lega.

M. LEGA, membre de la CT. - J'avais une question pour nos experts par rapport à la toxicité sur la spermatogénèse. En sait-on plus ? Cela paraît-il réversible ? Cela peut-il aboutir à une stérilité ? Merci à vous.

M. BIGARD. - Ils nous ont donné des données préliminaires. On ne sait pas trop.

Un chef de projet pour la HAS. - C'est cela que j'allais dire.

M. LEGA, membre de la CT. - Même chez l'animal, chez les mammifères ?

Un chef de projet pour la HAS. - Chez l'animal, il y a une toxicité. C'est ce qui a déclenché les attitudes préventives et les demandes de données complémentaires chez l'homme. Dans le document préparatoire, je l'ai décrit. Le laboratoire a déposé ses données, d'ailleurs il a demandé à ce qu'on ne les rende pas publiques pour le moment, mais elles sont décrites dans le document préparatoire. Elles sont rassurantes pour les résultats intermédiaires. C'est une étude randomisée contre placebo. Par contre, ce sont des résultats intermédiaires. On n'a pas les résultats définitifs et on ne les aura pas avant plusieurs semaines. Je ne peux pas vraiment vous répondre en me basant sur les données.

M. COCHAT, Président.- J'avais la même question. Serge, tu avais une question sur le rapport efficacité-tolérance.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour, Monsieur Bigard. Ma question, c'est au vu de tout ce que nous avons entendu en ce qui concerne la modicité de la taille de l'effet thérapeutique, des questionnements d'une part pour cette molécule, d'autre part pour la classe elle-même, et du fait qu'il y a déjà un anti-JAK et d'autres alternatives, y a-t-il une place actuelle, y a-t-il un vrai besoin et ce besoin est-il comblé d'une certaine manière ou d'une autre par cette molécule ?

M. BIGARD.- Il y a toujours un besoin. Il y a sûrement un besoin par exemple d'une molécule par voie orale, efficace, bien tolérée. J'ai entendu ce qu'a dit l'AFA, que c'était une avancée majeure d'avoir un traitement par voie orale. Dans les enquêtes ce n'est pas tout à fait cela. Je pense que les patients aiment mieux avoir un traitement efficace, même si c'est une injection sous-cutanée toutes les deux semaines, ou une injection intraveineuse tous les deux mois, qu'un traitement par voie orale qui ne va pas être très efficace. Actuellement, je ne pense pas que ce besoin soit rempli par le filgotinib.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci Michel.

M. CLANET, Vice-Président.- J'ai une question brève. Bonjour Monsieur Bigard. J'ai entendu de la part du chef de projet que la majorité des patients qui étaient inclus dans cette étude étaient des hommes. Si effectivement on limite pour le moment aux femmes, y a-t-il une raison de penser que ce produit est aussi efficace chez les femmes que chez les hommes ? On voit parfois dans les études avec des traitements immunologiques qu'il y a des différences d'efficacité. Merci.

M. BIGARD.- Je ne crois pas que l'on ait vu cela dans ce dossier. On n'a pas vu de différence. Si vous voulez restreindre aux femmes, il faut savoir aussi que c'est un médicament qui est contre-indiqué en cas de grossesse. Cela restreint tout de même aussi les indications chez la femme.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Il n'y a plus de questions de la part des membres de l'ACP. Merci à vous et bonne journée.

(Le Professeur Marc-André Bigard quitte la séance.)

M. COCHAT, Président.- Avez-vous d'autres compléments à donner ? Le chef de projet a d'autres éléments à rajouter.

Un chef de projet pour la HAS.- Non. Juste un commentaire peut-être par rapport à la question qu'a posée Serge. C'est vrai qu'on peut vraiment se poser la question de l'intérêt de ce produit. Après, je reste toujours sensible au fait qu'il y a des patients qui sont difficiles à prendre en charge. Là, il y a un développement clinique, il y a des dossiers où c'est bien pire, il y a une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle. C'est clair que les experts ne sont pas très enthousiastes.

En même temps, ne pas avoir ce produit, c'est peut-être ne pas avoir une option thérapeutique pour prendre en charge les patients qui ne seraient pas répondeurs aux autres traitements. Le réserver à la quatrième ligne de traitement et que chez la femme avec un SMR qui n'est peut-être pas important, c'est déjà un gros signal. Après, c'est aux cliniciens plutôt que de dire s'ils ont absolument besoin de ce traitement. En tout cas sur le dossier, ce n'est pas très convaincant, c'est sûr.

M. COCHAT, Président.- L'analyse des experts est assez univoque. Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- La transition est toute faite. Faut-il le limiter, comme suggère par les experts, à cette sous-population particulière, en quatrième ligne et les femmes. C'est une question que je pose.

M. COCHAT, Président.- C'est ce qu'on avait fait. On l'a déjà fait. Je ne sais plus quand c'était.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans la polyarthrite, sur la polyarthrite rhumatoïde.

M. COCHAT, Président.- Dans la polyarthrite rhumatoïde où on avait fait une limitation exactement de la même façon.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est un avis qui date du 10 mars 2021, c'est récent, en plus.

M. COCHAT, Président.- Sur les mêmes arguments, on rejoignait un peu les avis qui ont été exprimés, c'est-à-dire plutôt modéré - V. Albert, une question.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Au niveau de l'impact, si le médicament n'obtient pas le remboursement parce que le SMR est limité, cela pose quel retentissement au niveau des patients, puisque ce sont des patients hospitaliers, ce sont des prescriptions hospitalières, j'imagine. Les PUI accepteront-ils de le prendre en charge si le médicament n'est pas remboursé ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Non, ils ne pourront pas l'utiliser à l'hôpital. Si le ministère suit le SMRI, ils ne l'inscriront pas sur les listes de remboursement des collectivités. Les PV ne pourront pas le commander.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Et s'il est faible, sera-t-il inscrit sur les sanctions ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Ils pourront parce qu'il sera inscrit sur les listes.

Un chef de projet pour la HAS.- La rectocolite hémorragique est une maladie qui est affection longue durée, par ailleurs.

M. COCHAT, Président.- Toujours prise en charge à 100 %, mais pas sauf en cas de (*inaudible 1.16.21*). OK. Je vous propose de voter.

M. CLANET, Vice-Président.- Dans une population restreinte, Pierre ?

M. COCHAT, Président.- Oui, population restreinte. Cela veut dire aussi miroir, tu as raison, Michel. Donc populations restreintes aux femmes non enceintes et miroir pour les autres. Le miroir s'applique aux hommes, mais ils ne s'appliquent pas aux femmes enceintes, c'est

différent. Ce n'est pas un miroir pour les femmes enceintes. C'est une précaution d'utilisation. Sophie, je me trompe ? Quand on voit les autres produits, on en a vu plein qui sont contre-indiqués chez les femmes enceintes, mais on ne le met pas à chaque fois.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On ne le met pas dans le libellé en effet.

M. COCHAT, Président.- On fait un miroir pour les hommes.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur la ligne de traitement, vous voulez ?

M. CLANET, Vice-Président.- Quatrième ligne.

M. COCHAT, Président.- Quatrième ligne ou dernier recours plutôt.

M. CLANET, Vice-Président.- Non, c'est quatrième ligne, parce que tu te souviens, il n'y a pas de différence entre l'autre médicament, l'ustékinumab. On ne peut pas le placer par rapport à l'ustékinumab, donc après les trois premiers...

M. COCHAT, Président.- D'accord. On y va, Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Le périmètre, c'est chez les femmes non enceintes, c'est cela ?

M. COCHAT, Président.- Non, tu ne parles pas de « enceintes », c'est chez les femmes.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- OK, d'accord.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Mais en quatrième ligne, c'est pour le compte rendu.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci bien. Concernant le périmètre restreint, nous avons 14 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR faible, 1 voix pour un SMR insuffisant.

Concernant l'ASMR, nous avons 19 voix pour une ASMR de niveau V et une personne qui ne vote pas et 20 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

M. COCHAT, Président.- A l'avenir, ce que je vous propose, quand j'annonce le vote et que vous n'êtes pas d'accord sur la quantification du SMR et de l'ASMR, que vous voulez qu'on fasse suffisant et insuffisant, et que je ne l'ai pas proposé, n'hésitez pas à le dire tout de suite avant que l'on fasse le vote. Cela ne me gêne pas du tout, mais autant le dire juste avant.

Index

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

cinq ASA.....7
PV.....14

sports sucrats..... 7

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