



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 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. JYSELECA - Audition – Extension d'indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons faire entrer le laboratoire GALAPAGOS pour JYSELECA, s'ils sont là. Je crois qu'ils sont là.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Je les fais entrer.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Mesdames et Messieurs du laboratoire GALAPAGOS. Il s'agit donc de l'audition de JYSELECA, pour lequel vous avez demandé cette audition. Nous allons d'abord écouter le chef de projet.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je précise qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le laboratoire aura un quart d'heure, et nous aurons les questions ensuite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le laboratoire GALAPAGOS sollicite une audition suite à l'avis rendu par la commission le 20 avril dans l'extension d'indication de JYSELECA, qui est un médicament à base de filgotinib, qui a obtenu une indication dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance, soit aux traitements conventionnels, soit à un agent biologique. C'est le libellé d'AMM.

Dans son avis d'avril, la commission a rendu un SMR modéré uniquement dans le traitement de la RCH chez les femmes adultes qui ont eu une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF et au vedolizumab. Elle a rendu un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge chez les femmes dans les autres situations couvertes par l'AMM, et chez les hommes.

Je vais vous rappeler aussi l'ASMR, ce qui permettra de rappeler brièvement les données du dossier. La commission avait conclu à l'absence d'ASMR compte tenu :

- de la qualité méthodologique de l'étude pivot SELECTION, qui est une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, en notant un choix pertinent des critères de jugement, une évaluation indépendante des patients selon qu'ils soient naïfs ou non de traitement biologique uniquement pour la phase d'induction, mais sachant que le choix du placebo était regrettable, en particulier chez les patients naïfs de tout traitement biologique, que l'évaluation de l'efficacité du maintien de la rémission a été faite dans une population hétérogène qui regroupait patients naïfs et non naïfs de traitement biologique ;
- de la démonstration de supériorité du filgotinib à la posologie de 200 milligrammes par rapport au placebo, mais avec une quantité d'effet qui avait été jugée modeste au mieux, notamment en termes de rémission clinique, tant à la phase d'induction qu'à la phase d'entretien ;

- de l'absence de démonstration d'un effet robuste sur la qualité de vie et sur le recours à la colectomie ;
- de l'absence de donnée comparative directe pour situer l'intérêt de ce médicament par rapport aux anti-TNF ou, chez les patients qui étaient en échec aux anti-TNF, notamment par rapport au védolizumab, alors que ces comparaisons étaient possibles ;
- du profil de tolérance.

La commission avait donc abouti à une ASMR V. En termes d'ISP, la commission avait considéré que ce médicament n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, je ne répète pas ce que j'ai déjà dit, mais la commission avait considéré que le filgotinib était réservé aux femmes adultes qui étaient en échec à un traitement conventionnel, à au moins un anti-TNF et au védolizumab.

L'audition va porter principalement sur le niveau de SMR et sur la place dans la stratégie thérapeutique du médicament.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous vous écoutons.

Marie Guérin.- Merci beaucoup pour ce résumé de la situation. Je vais partager mon écran. Bonjour à tous, je m'appelle Marie Guérin, je suis directrice de l'accès au marché pour GALAPAGOS France. Je suis accompagnée du Docteur Véronique Deschamps, responsable du pôle gastro-entérologie chez GALAPAGOS, et du Professeur Laurent Peyrin-Biroulet, qui est PUPH au CHRU de Nancy, et qui est également l'investigateur principal de notre essai SELECTION.

Le dossier filgotinib RCH est le deuxième dossier que GALAPAGOS présente à la commission, le filgotinib étant le seul et unique médicament du laboratoire GALAPAGOS. L'objet de la présente audition est de revenir sur le SMR modéré et le positionnement dans la stratégie thérapeutique octroyé par la commission pour la population des femmes uniquement. Pour ce faire, GALAPAGOS et le Professeur Peyrin-Biroulet vont discuter trois points principaux :

- la qualité de l'essai SELECTION et la quantité d'effet observé ;
- le profil de tolérance du filgotinib ;
- l'intérêt clinique et la place dans la stratégie thérapeutique du produit.

Nous sollicitons aujourd'hui, pour la population des femmes, un SMR important et une place dans la stratégie thérapeutique identique à celle de STELARA et de XELJANZ, c'est-à-dire chez les patientes en échec à au moins un anti-TNF ou au védolizumab.

Avant de rentrer plus avant dans la discussion, nous avons souhaité rappeler ici que la place dans la stratégie thérapeutique que nous revendiquons aujourd'hui est cohérente avec les comparateurs cliniquement pertinents et la population cible qui ont été retenus par la commission dans son projet d'avis. En effet, et c'est l'un des commentaires que nous avons formulés pendant la phase contradictoire, la commission, bien qu'elle ait positionné le

filgotinib chez les patients doubles réfractaires, à la fois d'anti-TNF et de védolizumab, a fait figurer dans le projet d'avis les mêmes comparateurs cliniquement pertinents et la même population cible que STELARA et que XELJANZ, qu'elle positionne néanmoins chez les patients monoréfractaires, c'est-à-dire en échec d'une seule biothérapie, c'est-à-dire soit anti-TNF, soit védolizumab.

De notre point de vue, si le filgotinib était recommandé chez les patients doubles réfractaires, à la fois d'anti-TNF et de védolizumab, le védolizumab ne devrait plus constituer un comparateur cliniquement pertinent et la population cible devrait être inférieure à celle du XELJANZ et du STELARA. Aujourd'hui, la sollicitation du laboratoire pour la population des femmes est bien la même place que STELARA et que XELJANZ, donc chez les patientes en échec uniquement à un anti-TNF ou au védolizumab, c'est-à-dire une troisième ligne de traitement.

Je passe la parole au Docteur Deschamps.

Véronique Deschamps.- Merci. En effet, l'essai SELECTION, comme vous l'avez souligné, est un essai randomisé de supériorité versus placebo, mais il en est de même pour les autres molécules actuellement disponibles et celles à venir en troisième ligne. C'est vrai, toutes ces molécules auraient pu en premier lieu se comparer aux anti-TNF ou au védolizumab, mais l'une des raisons pour lesquelles ce n'est pas réalisé d'emblée est que l'effet placebo dans les MICI est variable et est mal connu, rendant nécessaire une comparaison versus placebo comme une première étape pour évaluer au mieux l'effet du traitement. Le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet pourra revenir à ce point si nécessaire.

Quant à la population incluse dans cet essai, ici particulièrement la cohorte B en induction, les patients étaient en échec d'anti-TNF ou du védolizumab, ce qui est bien en ligne avec notre demande de remboursement.

Concernant la méthodologie, vous avez également souligné ses points forts, et je voudrais revenir sur deux points en particulier. Le premier, sur l'induction, est de rappeler que l'étude SELECTION est la seule en qui a un protocole d'étude conçu pour analyser indépendamment les deux cohortes, d'un côté les patients naïfs et de l'autre les patients préalablement exposés, ce qui va permettre de conclure de manière robuste dans ces deux populations, vous l'avez souligné. Cela va conférer à cette étude un niveau de preuve méthodologique supérieur aux essais des comparateurs en induction, notamment chez les patients préalablement exposés.

Le second point sur lequel je souhaite revenir concerne les analyses en entretien. Oui, ces analyses sont calculées sur la population mixte, c'est-à-dire à la fois naïve et préalablement exposée aux biologiques, mais cela est également le cas pour les autres comparateurs, ce qui confère à cette étude des résultats en entretien avec un niveau de preuve similaire à celui des essais comparateurs.

Enfin, concernant les critères d'évaluation, vous avez souligné également leur pertinence et bien entendu, ils ont bénéficié du recul accumulé, d'une meilleure connaissance, et on peut dire que ces critères sont plus exigeants et en ligne avec les objectifs thérapeutiques actuels. Concernant le critère de jugement principal, la rémission EBS, il est important de souligner que c'est un critère qui est plus exigeant sur deux aspects. Il va exiger une absence totale de

sang dans les selles et une quasi-normalisation de la fréquence des selles, ce qui est différent de la rémission MCS, qui est utilisée dans les essais comparateurs.

Enfin, en ce qui concerne les critères secondaires qui sont hiérarchisés, ils sont également plus exigeants. La rémission clinique sans corticoïdes est une rémission sur une période de 6 mois qui permet d'évaluer les patients qui sont restés en rémission et sevrés en corticoïdes sur une période deux à six fois plus longue que celle décrite dans les essais comparateurs. C'est vraiment un point intéressant.

La rémission histologique est également plus exigeante, puisque dans cet essai on exige qu'il n'y ait aucun neutrophile, aucune cellule marqueur de l'inflammation aiguë dans les tissus. Enfin, la rémission endoscopique, ici aussi, est plus exigeante puisqu'elle demande une normalisation de l'aspect de la muqueuse à l'endoscopique, un score Mayo à 0.

Vous avez parlé de la quantité d'effet. C'est pour cela que nous vous montrons à nouveau le critère principal, qui est la rémission EBS. Ce critère, qui est exigeant, a été atteint à la fois en induction mais également en entretien, avec la dose de 200 milligrammes de filgotinib. On note un delta, par rapport au groupe placebo, de 7 % en induction chez les patients préalablement exposés aux biologiques, et de 26 % en entretien.

Ce qu'il est important de noter, c'est que c'est globalement du même ordre que le delta observé dans les essais comparateurs. Cette quantité d'effet observé dépend en partie de l'effet du groupe placebo, bien sûr, mais également d'autres paramètres, notamment des conditions dans lesquelles ce critère a été atteint. Pour l'étude SELECTION, deux éléments sont importants. La population était particulièrement difficile à traiter, plus difficile que dans les essais des comparateurs, car près de la moitié des patients avaient été exposés à au moins deux biologiques.

De plus, c'était une population qui présentait une activité inflammatoire persistante importante à l'endoscopie d'une part, puisqu'on a 80 % des patients qui à l'inclusion ont un score Mayo endoscopique à 3, ce qui signifie que 80 % des patients ont des saignements continus à l'endoscopie. Cette inflammation importante et persistante se voit également au niveau biologique, puisque ce sont des patients qui ont un taux moyen de calprotectine fécale à l'inclusion qui est le plus élevé décrit à ce jour dans les essais. C'est un point que nous voulions souligner, la quantité d'effet observé dépendante de cette population particulièrement difficile et inflammatoire.

Concernant la méta-analyse de Lasa et collaborateurs qui a été discutée par les membres de la commission et reprise dans le projet d'avis, je laisse la parole au Professeur Laurent Peyrin-Biroulet, qui en est le co-auteur, pour revenir sur les principaux résultats.

Laurent Peyrin-Biroulet. - Bonjour à tous. Merci de nous recevoir et merci pour cet échange. Cette méta-analyse est importante, puisque c'est une méta-analyse académique, je tenais à le rappeler, qui utilise les méthodes modernes sur le plan statistique, notamment les méta-analyses en réseau. C'est une méta-analyse discutée par la commission à juste titre. En induction, et c'est quelque chose qui est assez important, il y a une supériorité par rapport au placebo, on l'a montré, mais quid des comparateurs cliniquement pertinents ? C'est majeur.

On a un plafond de verre dans les MICI, on le sait tous. Pour l'instant on n'a pas réussi à le percer. Clairement, la quantité d'effet que l'on a observée est celle que l'on observe avec le tofacitinib, l'ustékinumab, le védolizumab, peu ou prou. Clairement, en 2022, on s'attendrait à pouvoir aller plus haut. Ce n'est pas possible, il n'y a pas de différence cliniquement significative entre toutes ces molécules.

Lorsqu'on prend la population du traitement d'entretien, une population qui est mixte, là encore, ce qui est intéressant, c'est qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le tofacitinib, l'ustékinumab et le védolizumab. Bien entendu, il y a une supériorité par rapport au placebo qui se confirme, mais sinon nous ne serions pas réunis ici ce jour.

Quand on repart sur l'essai d'induction SELECTION, au niveau de la tolérance, vous avez le débat qu'il y a à l'heure actuelle dans la communauté concernant la tolérance des anti-JAK. Je ne vais pas revenir dessus. Bien entendu, ce n'est pas la fin de l'histoire. Il faut des données sur plusieurs années de suivi, il faut des données sur de plus larges effectifs, mais tout de même, vous voyez ici 1 000 patients exposés au filgotinib dans ces études et dans ces essais cliniques lorsqu'on poole l'ensemble des cohortes, et 279 dans le bras placebo.

Il y a un premier signal qui semble se conforter et se confirmer aussi en dehors des MICI, en rhumatologie, avec l'un des marqueurs comme le zona et des données qui sont plutôt rassurantes, qui sont assez intéressantes chez ces patients, et qui pour l'instant confirment ce que disaient les rhumatologues. Nous n'avons pas encore accès à la molécule, mais c'est un profil de tolérance qui nous semble intéressant et qui peut être intéressant notamment par rapport à la discussion que nous avons à l'heure actuelle malheureusement par rapport à d'autres anti-JAK comme le tofacitinib.

Au niveau de l'induction, s'agissant de la tolérance, puisque nous n'avons pas pu regarder en maintenance dans cette méta-analyse académique pour différentes raisons, car la population devenait trop hétérogène et c'était trop compliqué de pouvoir comparer, dans cette méta-analyse discutée par la commission, ce que l'on voit en termes de tolérance, c'est qu'il n'y a aucune différence par rapport au placebo. Là, nous sommes contents et c'est vrai que cela nous réjouit. Il n'y a pas de différence par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents, et aucune différence sur les effets indésirables ou les effets indésirables graves, quelle que soit la catégorie d'effets secondaires. Encore une fois, c'est un message important, il n'y a pas de différence par rapport au placebo.

Lorsqu'on retourne à l'essai SELECTION au cours de la phase d'entretien, c'est un peu plus long et on a perdu quelques patients. Vous voyez que nous sommes à peu près sur 200 patients par bras. Il y a quelques cas qui ont été rapportés, mais là encore ce sont des données relativement intéressantes, que ce soit sur les infections graves, les zonas, les tumeurs, les lymphomes, les thromboses veineuses profondes. Globalement, c'est un profil de tolérance qui se confirme et des données qui s'accumulent, même si nous sommes dans des essais cliniques et même si nous avons besoin de savoir ce qu'il se passe un peu plus loin pour avoir un message un peu plus précis et affiné, en termes de tolérance.

Sur la diapositive suivante, c'est ce qui a été mis dans les données de long cours, de suivi à long terme. Je crois que c'est quelque chose qui est super intéressant. Vous voyez qu'en termes de patients-années, on franchit un certain cap, avec 2 300 dans le bras placebo. Là, on

a 2 000 patients suivis pendant plus d'un an. Quels sont les messages principaux ? Il n'y a pas de surrisque d'événement thromboembolique. Vous connaissez le débat, on est dans des événements plus rares. Le cancer est un événement encore plus rare, et là clairement il n'y a pas de choses qui nous alarment plus que cela. Vous savez que chez ces patients, on peut observer des thromboses. On n'a pas d'augmentation cliniquement significative dans cette étude.

Pour conclure, la RCH est une maladie du sujet jeune, mais pas seulement comme vous le savez. C'est une maladie fréquente et invalidante associée à un risque de complications graves sur le long terme (colectomies, hospitalisations, cancer colorectal), et je dirais malheureusement, en 2022, avec un besoin médical largement insuffisamment couvert.

Il y a une quantité d'effet, et là je crois que c'est assez clair, qui est du même ordre que celle des comparateurs. C'est pour cela que c'est vrai qu'il est difficile de se dire qu'on pourrait les traiter autrement. Il y a une absence de signal de tolérance dans les essais et les données post-commercialisations, qui nous intéresse puisqu'on sait qu'on veut aller toujours un peu mieux, en termes de tolérance chez ces patients.

C'est une option thérapeutique pertinente, avec :

- un arsenal insuffisant ;
- une efficacité rapide pour un contrôle précoce, qui est la particularité des JAK, et on a envie d'agir tôt, ce contrôle précoce étant majeur dans la RCH pour changer le futur du patient et de leur intestin ;
- une bonne tolérance notamment sur les événements d'intérêt, et notamment un premier signal sur le zone qui nous intéresse beaucoup en tant que gastroentérologues ;
- une épargne cortisonique, puisque c'est le poison et il faut l'arrêter.

Je le dis toujours aux médecins et aux internes du service, quand on débute des corticoïdes, le but est de les arrêter. Là, cela permet d'arrêter ces corticoïdes.

Il y a la préférence pour la voie orale et c'est ce que nous apportent ces nouvelles molécules, les anti-JAK. Il y a également une dose identique en induction et en entretien, ce qui simplifie les choses et puis encore un signal de tolérance très intéressant puisqu'il n'y a pas de surveillance hépatique avec cette molécule, contrairement par exemple au tofacitinib.

Enfin, bien entendu, c'est une option intéressante, puisqu'il y a près d'un patient sur deux qui a l'intestin atteint, mais surtout qui est atteint en dehors de l'intestin : la peau, les articulations. Le védolizumab et certains comparateurs cliniquement pertinents ne peuvent pas être utilisés chez ces patients, ce qui est un gros problème. Là, c'est vrai que cet effet systémique est majeur chez ces patients.

Ce que l'on peut dire en conclusion, c'est qu'il y a une place clairement équivalente à celle des comparateurs en troisième ligne dans la RCH. Je crois que ce sera fini pour ma partie avant la discussion.

Marie Guérin.- Pour conclure, et compte tenu des éléments qui ont été discutés aujourd'hui, le laboratoire GALAPAGOS considère que pour la population des femmes, le filgotinib est éligible au même niveau de SMR et à la même place dans la stratégie thérapeutique que STELARA et XELJANZ. Nous sollicitons donc aujourd'hui un SMR important et une place dans la stratégie thérapeutique chez les patientes en échec à au moins un anti-TNF ou au védolizumab.

De plus, et dans le contexte actuel, dans l'attente des conclusions du PRAC, à l'instar du libellé que la HAS a adopté pour les anti-JAK dans la polyarthrite rhumatoïde, le laboratoire GALAPAGOS propose d'assortir cette place dans la stratégie thérapeutique d'une recommandation de la commission visant à privilégier l'utilisation des anti-JAK chez les patients doubles réfractaires, à la fois à au moins un anti-TNF et au védolizumab, compte tenu des incertitudes sur le profil de tolérance de cette classe en tout cas à long terme et du recul plus important dont on dispose aujourd'hui sur les biothérapies.

Merci beaucoup de votre attention. Nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a effectivement des questions. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de votre présentation. Pouvez-vous nous remonter les estimations des effets traitement dans la méta-analyse en comparaison indirecte, s'il vous plaît ? J'ai une interprétation un peu différente. Moi aussi, je me commets dans les méta-analyses en comparaison indirecte, et finalement on est toujours un peu embêté parce qu'on calcule X p value, donc l'innervation du risque de type 1 n'est pas contrôlée.

Aussi et surtout, c'est un essai où l'on a hiérarchisé les stratégies, donc on se place en supériorité systématiquement, et on se retrouve avec des intervalles de confiance qui sont tels que ceux que vous générez. Je prends par exemple celui autour du védolizumab, où vous avez un intervalle de confiance qui va de 0,51, donc cela fait -49 % en effet relatif et +434 % sur la marge supérieure, avec toujours un risque relatif. Vous voyez ce que je veux dire ? On ne peut pas dire que c'est équivalent. Ce que l'on peut dire, c'est qu'on ne sait pas. On n'affirme ni la non-infériorité, ni l'équivalence, sûrement pas, mais on ne peut pas affirmer la supériorité. C'est la seule conclusion que l'on peut faire de ce type d'analyse.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Oui, je crois que c'est assez clair. Je suis tout à fait d'accord avec vous, ce n'est pas supérieur. C'est vrai que c'est dans le range de l'efficacité de ces trois molécules. Elles sont toutes les quatre dans le même range. Il n'y en a pas une supérieure à l'autre, c'est clair. D'ailleurs, c'était un peu la conclusion de la méta-analyse, je suis d'accord. Ils sont tous dans ces zones-là, de toute façon. Quand on voit les quantités d'effet qui sont prises séparément, de toute façon, beaucoup tournent autour de 10 %. Malheureusement, en 2022, on n'y arrive pas, on fait ce que l'on peut au niveau du MICI.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est cela. Quand on met la variance de deux risques relatifs qui sont comparés, cela fait une variance dingue, et on se retrouve avec un intervalle de confiance hyper large. On se dit qu'il faudrait plus d'études en comparaison directe avec beaucoup de patients pour éventuellement mettre en évidence des différences, petites si elles existent, mais on ne peut jamais affirmer l'équivalence.

Laurent Peyrin-Biroulet.- On ne peut pas dire que c'est totalement équivalent, je suis d'accord avec vous. Après, quand on voit la quantité d'effet, on sait qu'elles sont proches. Quant à dire qu'elles sont équivalentes, similaires ou autres, je suis à 100 % d'accord avec votre remarque.

Michel Clanet, Vice-Président.- Hugues Blondon ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour et merci pour votre présentation. Vous avez bien compris que la difficulté que nous avons rencontrée était la place de ce nouvel entrant dans la stratégie thérapeutique.

Nous avons bien compris, sur les données de cette étude robuste contre placebo, qu'il avait effectivement un effet tout à fait clair dans la rectocolite hémorragique par rapport au placebo, mais la problématique est de le placer par rapport aux autres traitements disponibles, qui sont nombreux, et notamment par rapport aux traitements qui nous paraissent les mieux validés, à la fois par le nombre d'études dont on dispose, par le fait qu'il y ait des comparaisons entre ces molécules et également par la longue durée d'utilisation, qui apporte quand même une sécurité sur l'usage et qui renforce également les données cliniques pour le clinicien sur l'efficacité.

Il est vrai que nous avons tendance à privilégier, un peu comme l'a fait le consensus français que vous connaissez bien et qui a été publié en 2020, les anti-TNF et le védolizumab en premier comme biologiques de première intention dans la RCH, d'où notre choix de plutôt mettre un « et » qu'un « ou » dans l'indication au remboursement. Je voudrais avoir votre avis et votre commentaire sur ce point et sur le manque d'études comparatives, qui manquent beaucoup aux cliniciens pour positionner ces différentes molécules.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Oui. Vous le voyez dans votre pratique, en effet, nous avons besoin de cette expérience. Globalement, bien entendu, vous avez raison. Il y a quand même plusieurs éléments de réponse. Premièrement, on a besoin d'une diversité de molécules compte tenu du fait que s'agissant des taux de rémissions profondes, il n'y a pas une molécule qui est au-dessus de 20 %. C'est vrai qu'en pratique, si l'on n'a pas une diversité de molécules, cela devient un peu compliqué de traiter nos patients.

Sur l'expérience, je dirais que quand on regarde le filgotinib versus le tofacitinib, par exemple dans la RCH, elle n'est pas énorme à l'heure actuelle avec le tofacitinib. Cela paraît un peu difficile de dire que le filgotinib ne serait pas comme l'ustékinumab et le tofacitinib, par exemple, qui n'ont jamais fait d'étude « face-face ». L'ustékinumab et le tofacitinib n'ont jamais fait d'étude « face-face », et c'est vrai qu'il nous paraît difficile de ne pas les mettre au même niveau alors qu'il y a quasiment le même niveau d'évidence, par exemple si l'on prend le tofacitinib.

Je suis d'accord avec vous. Bien entendu, les études « face-face », nous en voulons tous. Le gros problème qu'il y a, c'est que comme vous le savez, le développement de ces médicaments s'échelonne sur quelques années, puisque malheureusement on est obligé de passer par cette phase contre placebo. On ne peut pas faire sans. Il faut faire cette phase contre placebo, démontrer l'efficacité, puis partir sur des études « face-face », ce que n'a pas fait l'ustékinumab, ce que n'a pas fait le tofacitinib, ce que n'ont pas fait d'autres molécules.

C'est vrai qu'il serait un peu compliqué de dire que l'on demande à une molécule de faire ce que les autres n'ont jamais fait. Voilà un peu pour moi les éléments de réponse sur le fait de dire « vous n'êtes pas au même niveau alors qu'en fait vous avez fait la même chose que les autres ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pouvez-vous revenir plus spécifiquement sur la place par rapport au védolizumab, qui est quand même le point important de ce dont vous vouliez discuter aujourd'hui ?

Laurent Peyrin-Biroulet.- Disons que le védolizumab est accessible maintenant au remboursement en première ligne. Il est en pleine explosion en première ligne, donc c'est vrai que maintenant sa place, c'est la première ligne. Là, c'est vrai qu'on parle plus du panier de deuxième ligne, où l'ustékinumab et le tofacitinib sont là. Il nous paraît difficile de ne pas mettre le filgotinib avec ses partenaires. Au niveau du védolizumab, il est de plus en plus en première ligne, donc on voit une augmentation croissante et il ne va faire que poursuivre sa croissance, mais après, le védolizumab en deuxième ligne est aussi une stratégie intéressante, bien entendu, mais il ne s'est pas non plus comparé à tout, et vous le savez aussi bien que moi, malheureusement il ne s'est comparé jusqu'ici qu'à l'adalimumab.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les résultats de la méta-analyse. Si on regarde votre tableau, je voulais souligner quand même que les OR de rémission, par rapport au tofacitinib ou à l'ustékinumab, sont quand même très inférieurs à 1. Vous dites « c'est pareil », mais il faut le dire vite. Certes, ce n'est pas significatif, mais de là à dire que c'est équivalent, vous avez déjà répondu mais c'était quand même inférieur.

Par ailleurs, sur les résultats de la méta-analyse, vous dites que le filgotinib est la même chose que le tofacitinib ou que l'ustékinumab, mais ces deux dernières molécules ont montré une supériorité dans la méta-analyse sur le védolizumab, par exemple.

Enfin, je voulais aussi vous demander deux choses. C'est vous le spécialiste. Vous remplacez le mot « exposition antérieure » par « patients en échec » alors qu'il me semble que dans certains essais notamment de cette méta-analyse, les patients peuvent avoir été exposés sans avoir été en échec des traitements biologiques. C'était ma première question. Tout d'un coup, vous changez les titres comme si vous assimiliez l'exposition antérieure à un échec.

La deuxième question portait sur la place des critères endoscopiques. Là aussi, je trouve qu'il y a des résultats différents sur les critères endoscopiques. Je voulais avoir votre sentiment.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Sur la première question, je suis d'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'ailleurs, la conclusion de l'article était beaucoup plus précautionneuse sur les résultats de ces méta-analyses et beaucoup moins affirmative que sur vos diapositives, suggérant des hypothèses pour la suite plus que la moindre démonstration, notamment parce que la plupart du réseau n'utilise qu'un seul essai pour chaque comparaison qui alimente le réseau, donc on voit bien qu'il y a quand même un réseau limité, avec une certaine hétérogénéité, etc....

La question que j'avais était sur l'assimilation de l'exposition antérieure aux biothérapies à l'échec.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Je dirais qu'il y a deux choses. C'est tout à fait correct. Je dirais quand même que c'est inférieur numériquement, mais je ne peux pas non plus conclure que ce soit inférieur. Je veux bien que ce ne soit pas équivalent, nous en sommes tout à fait d'accord. On ne peut pas dire que c'est équivalent, on ne peut pas dire que c'est supérieur, mais je ne dirais pas que c'est inférieur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne dis pas que c'est inférieur. Je dis que ce n'est pas tout à fait la même chose.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Exactement. Je suis d'accord avec cela. C'est plutôt dans le range bas, mais ce n'est pas inférieur. Je l'analyserais comme cela. Je pense que nous pouvons être un peu d'accord là-dessus. Sur l'exposition préalable, c'est une grosse discussion que nous avons dans les essais cliniques MICI. C'est un détail, en fait, parce que quand on dit « exposé » ou « échec », pour tous ces patients, c'est pareil. On a beaucoup travaillé là-dessus. Ce sont des données que l'on prend rétrospectivement dans les dossiers. On essaie actuellement de le standardiser au niveau mondial et c'est très compliqué. En fait, il faut savoir que quand on a une exposition, c'est un échec. Les termes sont synonymes dans 95 % des cas.

Pourquoi ? C'est parce qu'il est très rare, dans les MICI, que l'on arrête un traitement qui marche. En fait, même si les termes et la nosologie diffèrent, c'est quand même la même chose à 99 %. Là-dessus, je crois qu'il n'y a vraiment pas de souci. On peut considérer que c'est la même chose.

Vous aviez une troisième question, Sylvie. Non ? Je ne me rappelle plus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était la place des critères de rémission endoscopiques. Qu'en pensez-vous par rapport à la rémission clinique ?

Laurent Peyrin-Biroulet.- C'est un peu la nouveauté dans la RCH. Toutes les études ont montré récemment que la rémission clinique n'était pas toujours corrélée à la rémission endoscopique, donc il faut les deux. C'est pour cela que le score total de Mayo est un peu « misleading » dans le titre, pour être honnête. En fait, c'est une rémission clinique et endoscopique.

Je ne sais pas si tout le monde est au courant, mais le terme de « rémission clinique », dans la RCH, est une rémission clinique et endoscopique. J'avais écrit un éditorial il y a quelques années mais je n'ai pas réussi à faire changer cela au niveau mondial. Ce sont les deux. C'est une erreur nosologique claire. Quand on met « rémission clinique », ce ne sont que les symptômes. Il faut les deux. C'est pour cela que la rémission clinique prend en compte les deux. Il faut les symptômes et il faut une endoscopie qui s'est améliorée donc je dirais que c'est au même niveau.

Ils sont aussi importants l'un que l'autre. Le patient doit aller mieux, c'est ce que veulent l'agence européenne et la FDA et ce que veulent les patients, et si on veut changer les choses, il faut aussi l'effet anti-inflammatoire au niveau endoscopique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons une dernière question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je n'ai pas bien compris pourquoi votre demande de repositionnement se restreignait aux femmes.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est nous qui avons restreint.

Marie Guérin.- La HAS, dans son projet d'avis, dans l'attente des résultats complets des études MANTA, qui évaluent l'impact sur la fertilité du filgotinib, a octroyé un SMR insuffisant dans la population des hommes. Aujourd'hui, l'objet de l'audition est de rediscuter du SMR uniquement pour la population des femmes.

Laurent Peyrin-Biroulet.- Les résultats définitifs des études MANTA en cours seront bientôt connus et les résultats préliminaires qui sont dans le domaine public montrent qu'il n'y a pas de problème, mais bon, en l'état actuel des choses, voilà.

Marie Guérin.- Tout à fait. Comme nous l'avons indiqué dans le dossier, les résultats complets à 52 semaines sont maintenant disponibles. Ils seront versés à l'EMA dans le cadre d'une variation de type II dans le courant du mois de juin. Nous attendons un avis du CHMP au plus tôt en septembre et au plus tard en janvier 2023, et nous déposerons en effet une demande de réévaluation du SMR dans la population des hommes pour la polyarthrite rhumatoïde et pour la RCH dès l'avis du CHMP pour cette variation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sur ces derniers commentaires, nous allons vous remercier et vous demander de vous déconnecter. Nous allons réfléchir à nouveau et discuter de vos propositions nouvelles. Merci. Bonne journée.

Marie Guérin.- Merci, au revoir.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, Serge, c'est nous qui avons restreint uniquement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne me rappelais plus de la cause.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est nous qui l'avons fait en raison des risques sur la spermatogénèse. Finalement, ils ont deux grosses questions, globalement. La première est de savoir si on laisse « et » ou si on change en « et/ou ». La deuxième question est de savoir si nous laissons le SMR modéré ou si nous passons à un SMR important. Nous t'écoutons, Hugues, en sachant qu'il nous a bien dit que nous n'avions pas de raison de passer à « et/ou », s'y est bien entendu.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En tout cas, je n'ai rien entendu, ni dans l'argumentaire qui a été proposé ni dans la discussion, qui soit solide pour nous faire revenir sur notre évaluation. C'est mon avis.

Le seul point qui pourrait éventuellement être discuté est qu'il s'agit du premier nouvel entrant à qui l'on applique cette restriction en considérant — mais nous ne sommes pas les

seuls puisque le consensus français le fait aussi — que la séquence védolizumab et anti-TNF, ou l'inverse, sont des séquences à privilégier et que les autres traitements viennent ensuite.

Nous n'avons pas appliqué cette restriction aux nouveaux entrants précédents, qui étaient l'ustékinumab et le tofacitinib. Néanmoins, je pense qu'elle est justifiée et qu'il y a un moment où il faut sans doute le débiter.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'autant plus que les résultats de la méta-analyse montrent qu'ils sont supérieurs, ce que ne fait pas le filgotinib. Je trouve que cela justifie que l'on commence par les deux précédents. Non ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. Dans l'argumentaire qui a été développé, j'en ai pas vu le moindre élément, à part celui que je viens de citer, qui puisse nous faire changer notre avis.

Michel Clanet, Vice-Président.- L'argument qu'ils ont proposé sur la quantité d'effet apparemment plus faible liée à une population plus grave te paraît-il tenir la route ou est-ce simplement un effet de manchette ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je pense que c'est vraiment très, très, très difficile à dire. Encore une fois, les critères d'inclusion sont à peu près similaires dans les différentes études. Il n'y a pas de comparaison directe. C'est très, très difficile à dire. On peut voir que dans cette étude, l'effet placebo est particulièrement bas, ce qui leur permet d'avoir une significativité. Je crois qu'il y a 4 % de rémissions cliniques sous placebo dans l'étude d'induction, ce qui est très faible, parce qu'il n'y a que 11 % de rémissions en traitement d'induction dans le groupe filgotinib 200 milligrammes, ce qui est objectivement un bénéfice faible, modeste.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega, avais-tu une question ou un commentaire supplémentaire ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Non, vous y avez répondu. C'était sur les conclusions du papier dans le Lancet.

Un Chef de Projet pour la HAS.- Je voulais juste rappeler quelques éléments de contexte. Tout d'abord, comme le laboratoire l'indiquait, nous aurons à disposition les résultats définitifs sur la toxicité sur la spermatogénèse du filgotinib. Pour le moment, nous ne les avons pas. C'est le seul anti-JAK qui expose potentiellement à ce risque, même si comme le laboratoire l'a indiqué les résultats préliminaires sont rassurants.

Deuxièmement, le PRAC réévalue les anti-JAK actuellement. Il réévalue l'ensemble des anti-JAK, dont celui-là. C'est peut-être un élément dont il faut tenir compte.

Les évaluateurs allemands, IQWiG puis G-BA, ont considéré qu'il n'y avait pas de démonstration d'un apport thérapeutique pour ce médicament faute de pouvoir le positionner par rapport à ses concurrents. Quant

Enfin, comme le disait Hugues, puisque finalement le problème principal est d'avoir fait passer le védolizumab au même niveau que les anti-TNF, est-ce qu'on est fragile sur cette position ? Hugues et l'expert nous permettent de penser que l'on n'est pas trop fragile. On peut quand même rappeler que le védolizumab est le seul agent biologique qui se soit comparé à un anti-TNF. C'est quand même important.

On peut aussi noter que l'on a beaucoup de recul avec le védolizumab et que la comparaison indirecte sur la tolérance qu'a évoquée le laboratoire et dont l'expert est signataire mettait plutôt en avant védolizumab sur le critère de tolérance. C'était intéressant.

Enfin, dans la stratégie thérapeutique, si l'on devait aller dans le sens du laboratoire, il me semble que dans les traitements de troisième ligne, si on ajoute le védolizumab, il faudrait aussi ajouter les anti-TNF puisqu'en pratique, quand un patient récidive il me semble — sauf si Hugues n'est pas d'accord, mais je crois que c'est aussi ce que disent les recommandations — qu'il est toujours possible d'augmenter la dose d'anti-TNF, de changer d'anti-TNF et donc de switcher vers le védolizumab.

Au final, il me semble que la position que la commission avait prise était assez sage compte tenu des incertitudes sur la tolérance, de la faible démonstration de l'efficacité notamment en induction pour ce produit, et pour le coup, à l'inverse, du recul dont on dispose pour le védolizumab et pour l'ustékinumab également, donc STELARA.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Les anti-TNF peuvent être aussi donnés en troisième ligne si les patients ont eu du védolizumab en deuxième ligne.

Michel Clanet, Vice-Président. - Je crois que nous avons eu tous les éléments. Nous étions pour maintenir, donc nous allons voter entre le maintien et le non-maintien. Sophie, allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Sophie Kelley, pour la HAS. - Nous avons 21 votants pour ce vote. Nous avons 21 voix pour le maintien des conclusions précédentes de la CT.