



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 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. RINVOQ (Spondyloarthrite axiale non radiographique) (upadacitinib hémihydraté) (CT-19905) - Examen - Extension d'indication

M. COCHAT, Président.- OK. Très bien. On va passer à RINVOQ, et on a Aude de Lumeau comme expert. Je la fais rentrer.

(Aude Deloumeau rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Deloumeau. On va parler de RINVOQ qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Madame Delhoumeau, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

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

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de la spécialité RINVOQ, comprimés à libération prolongée, au dosage de 15 milligrammes, sur la liste de la Sécurité sociale et collectivités, dans le cadre de son extension d'indication, obtenue le 27 juillet dernier dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéines C réactives et/ou des signes visibles à l'IRM en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Pour cette indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'AMM. La demande du laboratoire repose sur une étude de phase III de supériorité multicentrique randomisée en double aveugle comparative *versus placebo* réalisée chez 514 patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique et naïfs, de traitement de fond biologique ou ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond biologique.

La randomisation des patients a été stratifiée sur le statut d'inflammation des articulations sacro-iliaques à l'IRM, actives ou non, et sur la valeur le taux de de la protéine CRP supérieure ou inférieure à la limite supérieure normale à la sélection, ainsi que sur l'exposition antérieure à un traitement de fond biologique.

Concernant les caractéristiques des patients inclus dans l'étude, environ un tiers des patients avaient été traités au préalable par un traitement de fond biologique. Concernant les résultats sur le critère de jugement principal, ils ont montré que l'upadacitinib a été supérieur au *placebo* en termes de pourcentage de répondeurs ASAS 40 à la semaine 14, avec 44,9 % *versus* 22,5 %, ce qui fait une différence de 22,2 % entre les deux groupes, avec un petit P significatif.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant l'activité de la maladie et les aspects cliniques et fonctionnels, l'upadacitinib a été supérieur au *placebo* sur les douze premiers critères de jugement secondaires et hiérarchisés. Aucune différence significative n'a

été mise en évidence sur le treizième critère de jugement secondaire hiérarchisé, qui était la différence du score BASMI par rapport à l'inclusion entre les deux postes.

Dans cette étude, la qualité de vie a été évaluée à travers des critères de jugement secondaires hiérarchisés via quatre auto-questionnaires, dont deux évaluant la douleur rachidienne globale et nocturne, et deux auto-questionnaires spécifiques de la spondyloarthrite axiale.

Concernant la tolérance dans cette étude, les pourcentages d'événements indésirables liés au traitement, d'événements indésirables graves et également ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été comparables entre les deux groupes de traitement pendant les 14 premières semaines de traitement.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expert, le Docteur Aude Deloumeau, rhumatologue à l'hôpital André Mignot à Versailles. Je vais lui laisser la parole pour la présentation des messages clés de son rapport, ainsi que la stratégie thérapeutique dans cette pathologie.

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

M^{me} DELOUMEAU.- Effectivement, je suis rhumatologue à l'hôpital André Mignot. Je suis jeune PHC. Merci beaucoup de m'avoir proposé de faire cet exercice qui en soi est assez intéressant. Si jamais vous avez des questions ou que cela ne correspond pas tout à fait à ce que vous attendiez, n'hésitez pas à me solliciter à la fin.

Sur le contexte, on parle aujourd'hui du RINVOQ dans spondyloarthrite axiale non radiographique. La spondyloarthrite il faut savoir que c'est une pathologie qui est entrée dans le cadre nosologique très large. Il y a des formes diverses, périphériques, mais aussi axiales. Initialement, historiquement, on diagnostiquait les spondyloarthrites sur la présence d'une sacro-illite radiographique, d'où le terme un peu historique de spondyloarthrites axiales radiographiques, mais dissocier des spondyloarthrites axiales dites non radiographiques, et à ce moment-là, on s'appuie sur les critères de New York modifiés que je vous ai mis. C'est l'encart sur la première page du rapport. On fait le diagnostic en fonction de la présence du HLA B27 et/ou d'une sacro-illite à l'IRM, sans forcément de sacro-illite radiographique en association à divers critères cliniques, évocateurs de spondyloarthrite.

Le RINVOQ a déjà l'autorisation de mise sur le marché depuis un certain temps dans la spondyloarthrite axiale radiographique. Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que pour le rhumatologue, au quotidien, ce ne sont pas des pathologies qui sont différentes pour nous. C'est-à-dire qu'il y a relativement un *continuum* puisqu'il y a tout de même un certain nombre de spondyloarthrites axiales non radiographiques qui, si on les suit, vont devenir des formes radiographiques. Dans la cohorte DESIR, c'était de l'ordre de 5 % à cinq ans. Très honnêtement, en pratique courante, on prescrit déjà le RINVOQ dans la spondyloarthrite axiale, même si on n'a pas de dégâts structurants radiographiques. Encore une fois, pour nous, c'est finalement un *continuum* d'une même entrée nosologique et que l'impact fonctionnel des spondyloarthrites axiales non radiographiques est également important, même s'il n'y a pas d'ankylose des sacro-iliaques visualisée sur la radiographie.

Là, on parle de RINVOQ pour la spondyloarthrite axiale non radiographique qui est active malgré un traitement par anti-inflammatoire. En général, on en essaye plusieurs, avec des

critères objectifs d'activité. C'est-à-dire qu'on ne juge pas seulement sur la douleur, mais sur la présence d'une inflammation biologique, ou la présence d'une inflammation au niveau de l'IRM.

Les résultats nous ont déjà été présentés brièvement par le chef de projet sur les résultats de l'étude SELECT-AXIS 2. C'est une étude de phase III, randomisée, *versus placebo* sur l'efficacité. Comme je vous l'avais dit, effectivement, on a une supériorité *versus placebo*. Il y a 31 patients dans l'étude, une efficacité *versus placebo* puisqu'on a 44 % de patients répondeurs dans le groupe upadacitinib *versus* 22,5 % dans le groupe *placebo* de manière globale, ce a fait 22,2 % d'écart, avec un petit P qui est significatif.

Sur la pertinence du critère de jugement, le critère ASAS 40, c'est ce qui est utilisé pour les anti-TNF qui ont déjà l'AMM depuis longtemps dans la spondyloarthrite. Là ce qu'on observe, c'est dans le groupe upadacitinib, 44 % d'efficacité, ce qui est équivalent à ce qu'on observe sur les anti-TNF, où on a une réponse ASAS 40 aux alentours de 45 à 50 % pour les anti-TNF. L'efficacité qui est observée est cliniquement relativement pertinente. On a aussi une efficacité sur les critères de jugement secondaire, que ce soit sur les critères morphologiques d'inflammation biologique, ou sur les critères de qualité de vie.

A noter aussi qu'il y a un petit sous-groupe, mais c'est plus de 30 % des patients, sachant qu'on parle d'atteinte de plus de 300 % à la base, ce petit sous-groupe, ce sont les patients qui ont déjà été préalablement traités par biothérapie qui ont été soit intolérants, mais en général, c'est plutôt qu'il y a eu un échec d'une autre biothérapie préalable, en général de l'anti-TNF. Là, on voit qu'il y a aussi une meilleure efficacité dans cette catégorie de patients sur les critères ASAS 40, puisque l'on a 32 % de patients qui répondent sur les critères ASAS 40 upadacitinib *versus* 24 % pour le groupe *placebo*. Mais là, on n'attend pas la significativité, c'est peut-être un problème simplement de puissance.

Sur la tolérance, juste pour vous rappeler le contexte. Le RINVOQ a déjà l'AMM depuis 2019 dans la polyarthrite rhumatoïde, on commence tout de même à avoir un certain recul, même si les patients polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthrite axiale ne sont pas des populations comparables. Mais la tolérance du RINVOQ, en général, on la connaît dans des populations assez larges. Dans la polyarthrite, ce qui a été observé principalement, ce sont les problèmes d'infection, comme on peut voir sous biothérapie anti-TNF de manière générale. Il s'agit d'infection notamment des voies respiratoires supérieures, ou infections graves qui sont les principaux effets indésirables graves.

Actuellement, le contexte du RINVOQ est un peu particulier puisqu'il y a eu une procédure d'arbitrage qui a été initiée par la Commission européenne début 2022. Elle demande de réévaluer les données de sécurité des inhibiteurs de JAK de manière générale dans les maladies inflammatoires chroniques, pour réévaluer le rapport au bénéfice/risques. Quand on m'a demandé de faire ce rapport, j'ai dit : vous voulez vraiment qu'on le fasse maintenant ? Parce qu'il y a d'autres données de tolérance qui sont en cours, qui vont sortir très bientôt.

Le contexte est celui-ci, puisqu'il y a eu une étude qui s'appelle ORAL surveillance notamment, qui a été publiée et qui a montré sous un autre anti-JAK, XELJANZ, dans la polyarthrite rhumatoïde, une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs et de cancers. Mais encore une fois, cela concerne XELJANZ dans la polyarthrite rhumatoïde et sur

une population de patients tout de même un peu particulière, puisque ce sont des patients qui étaient déjà avec un niveau de risque cardiovasculaire élevé, notamment.

Concernant les données de tolérance, cette fois-ci pour SELECT AXIS 2, si j'en reviens au sujet même de ce rapport. Les données qui sont présentées pour RINVOQ dans SELECT AXIS 2, ce sont les données à 14 semaines. Il y a peu d'événements indésirables. Il y en a un certain nombre, mais c'est similaire entre le groupe RINVOQ et le groupe *placebo*, aux alentours de 45 %, qui ont très peu d'effets indésirables graves.

Après, on sent que le laboratoire a essayé de fournir des données supplémentaires de tolérance alors que les études sont encore en cours. Je ne vais pas forcément rentrer dans le détail parce que c'est un peu fastidieux et touffu. Il y avait des dizaines de pages de tableaux, mais en gros, ils ont présenté des données de tolérance à 52 semaines, et une date de *cut-off* du 26 août 2021. La difficulté, c'est qu'à 52 semaines, on n'a plus que 30 patients dans chacun des deux groupes. Ce sont des données qui sont de tolérance à interpréter avec beaucoup de précautions, bien sûr.

Ce qu'on peut noter, c'est qu'il n'y a tout de même pas de grosses différences, que ce soit à S52 ou à la date du *cut-off*, entre les patients qui ont eu de l'upadacitinib ou un *placebo*. Sachant que l'on parle encore une fois de petits effectifs, que finalement 52 semaines, quand on parle de la survenue d'un cancer ou d'événements cardiovasculaires, est-ce vraiment significatif comme durée de suivi ? Mais sur les données qu'on a, il n'y a pas d'événements majeurs nouveaux en termes de tolérance qui ressortent.

Pour vous replacer ensuite ces trois rapports de stratégies thérapeutiques, dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, les recommandations que nous utilisons sont les recommandations de la SFR qui ont été actualisées en 2022. Dans la spondyloarthrite axiale radiographique ou non radiographique, encore une fois, la SFR ne fait pas le *distinguo* entre les deux, le traitement de première intention reste les anti-inflammatoires dans la forme axiale. Ce qu'on appelle les csDMARD entre nous, c'est-à-dire methotrexate, salazopyrine, leflunomide n'ont pas d'efficacité dans la forme axiale. Quand on a soit une contre-indication, soit un échec, soit une intolérance aux anti-inflammatoires, on passe sur un traitement de deuxième ligne. Ceux dont on dispose actuellement dans l'arsenal thérapeutique, dans la spondyloarthrite axiale non radiographique, ce sont quatre anti-TNF, deux anti-IL-17 et on a aussi dans la spondyloarthrite axiale radiographique, deux anti-JAK qui ont déjà l'AMM, l'upadacitinib et le tofacitinib.

Les recommandations de la SFR sont qu'en première intention, en deuxième ligne après l'anti-inflammatoire, on choisit un traitement ciblé qui est en général un anti-TNF, c'est formulé comme cela, parce qu'on a plus de recul sur l'efficacité, la tolérance. Le coût aussi est faible du fait de la présence de biosimilaires, mais n'est pas quelque chose qui est contraint. Si l'on veut même un anti-IL-17 en deuxième ligne, théoriquement, les recommandations nous disent que l'on peut le faire. Si l'on veut mettre un anti-JAK dans la spondyloarthrite axiale radiographique, on peut le faire dès la deuxième ligne.

En ce qui concerne le RINVOQ, encore une fois, je vous disais qu'il est déjà utilisé dans la spondyloarthrite axiale en pratique courante par le rhumatologue. On a vu dans les études,

dans la forme non radiographique ici, dans SELECT AXIS 2, mais aussi dans la forme radiographique avec SELECT AXIS 1, qu'il y avait effectivement une bonne efficacité.

Quelle serait sa plus-value, son avantage par rapport aux autres molécules déjà disponibles en deuxième ligne ? Les anti-JAK, pour nous, c'est un médicament qui est disponible *per os*, contrairement aux anti-IL-17, il y a tout de même une certaine facilité d'utilisation. Cela peut être utile pour certains patients qui sont très réfractaires au traitement injectable. Un autre avantage aussi, c'est qu'ils ont une durée de vie qui est beaucoup plus courte que la plupart des anti-TNF et qui sont tout de même très maniables, en cas de survenue d'événements infectieux, de chirurgie ou de toute situation où on a besoin d'avoir une élimination rapide du médicament.

Ce qu'on note aussi dans les études, cette fois, hors contexte spondyloarthrite axiale non radiographique, mais sur les études de comparaison avec les anti-TNF dans d'autres pathologies, c'est qu'il y a un délai d'action qui est tout de même assez rapide. C'est en général un peu plus rapide que les anti-TNF et nettement plus rapide que les anti-IL-17.

Ce que je disais en conclusion, c'était que c'est tout de même intéressant l'arrivée. C'est le premier anti-JAK, le RINVOQ à avoir l'AMM dans la spondyloarthrite axiale non radiographique. Cela ouvre la voie vers de nouvelles possibilités thérapeutiques avec de nouvelles voies thérapeutiques.

Après, on a probablement besoin d'éléments supplémentaires pour mieux préciser sa place dans la stratégie thérapeutique, avec des études et des effectifs plus importants chez les patients qui sont déjà en échec de biothérapie préalable, des études qui comparent l'efficacité et la tolérance *versus* anti-TNF ou anti-IL-17, et de manière générale, des données de tolérance supplémentaires. Mais elles sont en train d'être collectées, avec normalement des résultats qui devaient être publiés au congrès de la CR dans d'ici quelques semaines, et au congrès de la SFR qui arrive aussi également en fin d'année. Voilà pour ce que je pouvais vous dire à propos de ce rapport.

Je ne sais pas si vous avez des questions.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup. On va voir si on a des questions, mais je crois qu'auparavant, le chef de projet voulait rajouter un commentaire sur la tolérance et les données du PRAC.

Un chef de projet pour la HAS. - Je voulais vous donner les conclusions de cette revue du PRAC, puisqu'ils sont sortis à fin octobre 2022. Rapidement, le PRAC a conclu que les anti-JAK ont un surrisque d'effets secondaires. Notamment cette réévaluation a confirmé, c'est pour XELJANZ qu'il augmente le risque de problèmes cardiovasculaires majeurs, de cancers, de thromboembolies veineuses, d'infections graves et de décès, toutes causes confondues par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha. Le PRAC a également conclu que ces résultats de sécurité et de tolérance s'appliquent à toutes les utilisations approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires chroniques, dont la spondyloarthrite axiale. Il recommande également d'utiliser les anti-JAK que si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les plus de 65 ans, les patients à risque accrus de problèmes cardiovasculaires majeurs, les fumeurs actuels ou anciens, et les patients à risque accru de cancer. Il suggère

également d'utiliser les inhibiteurs de JAK avec prudence chez les patients à facteurs de risques de thrombo-embolies veineuses, et également, dans la mesure du possible, d'essayer de réduire les doses dans ces groupes de patients.

M^{me} DELOUMEAU.- C'est ce que nous faisons, plus ou moins, en tant que rhumatologues. C'est vrai qu'on instaure beaucoup moins d'anti-JAK depuis qu'il y a eu ces *warnings* sur la tolérance, et en particulier chez les patients chez qui ont été mis en évidence les problèmes que je vous mentionnais, cardiovasculaire et le surrisque de cancer, à savoir les patients les plus âgés qui ont déjà des facteurs de risques cardiovasculaires, ou de maladies veineuses thrombo-emboliques.

M. COCHAT, Président.- OK. Il y avait une question de Sylvie, je crois.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai noté qu'initialement, dans le protocole, le critère de jugement principal devait être évalué à 52 semaines, et on est passé à 14 semaines. Ma question, c'est : que pensez-vous de ce changement par rapport à l'effet qui est démontré ? Votre avis ? Au bout d'un an, il aurait pu diminuer ? C'est-ce qui a pu motiver ce changement ? Ils ont changé aussi la séquence hiérarchique, d'ailleurs, des critères secondaires.

M^{me} DELOUMEAU.- Sur SELECT AXIS 1, sauf erreur, ils disaient qu'ils évaluaient à 14 semaines. C'est le critère de jugement principal. Le choix de 14 semaines d'efficacité est tout à fait cohérent dans le sens où c'est généralement le délai qu'on se laisse, environ trois mois, pour évaluer l'efficacité des traitements disponibles en deuxième ligne, que ce soit les biothérapies ou les traitements ciblés dans les maladies inflammatoires. C'est en général vers 12 ou 14 semaines qu'on voit s'il y a une efficacité ou pas. Après, par contre sur la question de la tolérance, c'est sûr que quand on discute cancers ou maladies cardiovasculaires, effectivement 14 semaines, ce n'est pas un délai qui paraît adéquat.

M. COCHAT, Président.- OK. Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président.- Je voudrais savoir, en dehors des anti-TNF actuellement, qu'est-ce qui est disponible dans cette indication ? Y a-t-il d'autres anti-JAK ?

M^{me} DELOUMEAU.- Il y a deux autres anti-JAK qui ont l'AMM dans la spondyloarthrite axiale radiographique, c'est l'upadacitinib et le tofacitinib. Sachant, comme je vous le dis très honnêtement, en pratique courante rhumatologique que pour nous, ce sont les mêmes pathologies. On n'attend pas d'avoir un (*inaudible 0.03.06 audio 9*), un dégât structurel qui arrive. A partir du moment où on a un diagnostic de certitude avec des signes objectifs d'activité, on utilise déjà ces anti-JAK, effectivement. Il y a aussi les anti-IL-17 aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre de préciser, pour le coup, dans l'AMM, on fait tout de même deux distinctions, même si dans la pratique, c'est un peu différent, entre la non-radiographique et la radiographique. Dans la non radiographique, il n'y a pas encore les anti-JAK. Là, c'est le premier que vous examinez réellement dans le cadre de l'AMM. Il y a effectivement deux anti-IL-17 qui ont été examinés en 2020, TELSEC et CONSENTYX.

Pour ce qui est dans la radiographique, pour l'instant, vous n'en avez examiné qu'un seul des deux à savoir RINVOQ. L'autre n'est pas encore examiné.

M. COCHAT, Président.- Ceci dit, c'est un peu paradoxal que nous fassions cette différence, si les rhumatologues, qui sont les seuls utilisateurs, ne la font pas.

M^{me} DELOUMEAU.- C'est pour cela que je me permets d'insister là-dessus, parce que très honnêtement, encore une fois, il y a des formes qui vont ankyloser plus ou moins rapidement. Il y a des facteurs prédictifs de la survenue de l'ankylose, mais cela reste une même maladie. Il y a des différences. Ce sont plus souvent les hommes qui (inaudible 0.04.30 audible 8) plus. Plus on attend, plus il y a des risques d'ankylose. Oui, les populations vont forcément être un peu différentes. Il y a un intérêt à regarder dans les deux, mais cela reste tout de même un cadre nosologique de pathologies très proches.

M. COCHAT, Président.- OK. Etienne Lengliné.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre rapport. J'avais une question peut-être un peu provocante, mais depuis un certain nombre de temps, on voit ces études contre *placebo*, alors qu'il y avait un comparateur actif qui était éventuellement possible. Je m'interroge vraiment de savoir comment, quand on est investigateur, on fait pour proposer à avoir un an de *placebo* à un patient qui a une maladie *a priori* active, alors qu'on lui aurait proposé éventuellement un anti-TNF dans cette situation ? Est-ce vraiment au patient standard à qui on va proposer cela ? N'y a-t-il pas un problème de transposabilité des résultats ? Parce que j'imagine que les investigateurs sont tout de même des médecins, donc ils doivent, j'imagine, proposer à des patients chez qui cela les gêne moins éthiquement, un *placebo* pendant un an. Je ne sais pas, je trouve que c'est vraiment un problème que l'on se pose depuis plusieurs études et qui limite un peu la possibilité d'évaluer ces dossiers.

M^{me} DELOUMEAU.- Je comprends, et c'est pour cela que j'insiste aussi dans ma conclusion sur le fait que ce serait aussi intéressant, ne serait-ce qu'en termes d'efficacité, de les évaluer *versus* anti-TNF. Mais je pense qu'ils savent très bien que ce sera plus compliqué de démontrer une supériorité vis-à-vis d'un anti-TNF. Il faut savoir que le BASDAI à l'inclusion était quasiment de 7 chez ces patients. Le critère ASAS 40, c'est le critère que l'on utilise pour les études. En pratique, ce n'est pas un critère qui est franchement compliqué à faire en consultation. Le BASDAI est un outil beaucoup plus facile à réaliser. Le BASDAI était à 16. Ce sont des spondyloarthrites qui sont très actives.

Je ne sais pas comment ils ont géré la douleur parce qu'en BASDAI 7, c'est vraiment un patient qui n'est pas bien. Comment ont-ils géré les douleurs axiales chez leur patient *placebo* ? Je ne me souviens pas d'avoir vu, mais c'est peut-être dans le cadre d'inclusion, je vais regarder en même temps rapidement, s'il y avait tout de même une part importante des patients qui étaient sous anti-TNF en parallèle. C'est une possibilité.

En général, quand on dit que les spondyloarthrites ne sont pas contrôlées sous AINS, quand on dit que les patients ont un échec aux AINS, souvent il peut y avoir une petite efficacité des anti-inflammatoires. C'est ce que j'étais en train de regarder. *Concomitant therapy*, il y en avait 70 % qui étaient sous AINS dans les deux groupes. C'était une proportion similaire entre les deux groupes. Effectivement, ce serait intéressant de savoir à quelle fréquence les anti-

inflammatoires ont été pris dans chacun des deux groupes. Mais le groupe *placebo* n'a pas pu rester sans rien pendant 14 semaines, voire 52 semaines à côté.

C'est probablement simplement que les anti-inflammatoires étaient complètement insuffisants, avec un BASDAI qui est resté supérieur à 4 sous-anti-inflammatoires. Ils ont gardé des anti-inflammatoires à côté pour gérer une partie des douleurs. C'est certain que ce sont des patients qui, pendant la durée de l'étude, avec un BASDAI à 16, ont une qualité de vie très compliquée. Après, il faut savoir tout de même que les spondyloarthrites, souvent il y a un retard diagnostique assez long. Après avec notamment l'IRM, on diagnostique aussi de manière de plus en plus précoce, mais cela peut être des gens qui gardent des dommages importants pendant très longtemps et qui finalement presque s'habituent à la douleur.

On a des patients qu'on met sous anti-TNF et qui reviennent nous voir, alors que finalement ce n'est pas forcément (*inaudible 0.08.50 audio 9*). Ils disent : docteur, j'avais oublié comment c'était de ne plus avoir mal. C'est assez différent du profil des polyarthrites, des maladies inflammatoires périphériques, où ils vont avoir des synovites ou être polysinovés et potentiellement perdre la marche. Les spondyloarthrite ont une qualité de vie très altérée quand ils sont mal contrôlés. Mais oui, il arrive qu'on ait plusieurs mois, voire plusieurs années avant que le diagnostic soit posé, qu'il soit adressé aux rhumatologues et qu'il soit traité correctement.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Mais vous vous inclinez dans ce type d'étude des patients ?

M^{me} DELOUMEAU.- On ne me l'a jamais proposé, je n'ai pas vraiment eu le cas de figure. Après, si ce n'est que trois mois et qu'au bout de trois mois, le patient sort de l'étude, s'il n'est pas contrôlé, pourquoi pas ? Mais oui, il y a une différence entre trois mois et au-delà.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci Hugues Blondon. Dernière question.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour Aude. Je voulais savoir si les scores utilisés captent bien, à ton avis, la qualité de vie, ou manque-t-il dans cette étude des scores de qualité de vie hiérarchisés ?

M^{me} DELOUMEAU.- Sur les scores de qualité de vie que je me les remette en tête. C'est pareil, je crois qu'ils utilisent des scores qu'on n'utilise pas forcément beaucoup en pratique courante, mais ce sont des scores qui ont été validés dans d'autres études. Nous avons tendance à utiliser le BASFI. Je vois qu'ils l'ont mis sur les critères d'inclusion, mais sur les critères d'évaluation ils ne l'ont pas forcément repris. Les scores qui utilisent sont des scores qu'on a déjà vus utilisés dans d'autres études. Là, on a aussi une efficacité à ce niveau.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Merci de votre présentation et de vos réponses à toutes nos questions. Merci de vous déconnecter pour que l'on puisse voter. Bonne journée. Au revoir.

(Aude Deloumeau quitte la séance.)

M. COCHAT, Président.- Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Compte tenu de la de la réserve majeure du PRAC en termes de risques, cela doit-il rentrer en ligne de compte dans notre vote et à quel niveau ? Parce que là, du coup, c'est le bénéfice risque qui est remis en cause.

M. COCHAT, Président.- Je vous rappelle que le bénéfice risque absolu, c'est l'ANSM, le bénéfice risque relatif, dont on peut effectivement parler dans l'évaluation du SMR, c'est dans nos prérogatives. C'est sûr qu'on ne peut pas négliger cet aspect, d'autant qu'on l'a déjà évoqué, chaque fois que l'on part d'un anti-JAK, quelle que soit l'indication. Je crois que c'est tout de même un facteur limitant qui est important, au-delà de la méthodologie et des résultats obtenus avec ce produit qui est une arme supplémentaire, je suis bien d'accord.

Ce que j'ai retenu, c'est que c'est tout de même une rapidité d'actions par rapport aux autres qui est intéressante, mais c'est malgré tout un anti-JAK. Par ailleurs, la méthodologie en termes de démonstration d'efficacité est tout de même assez discutable. Pour rappel, et si on parle d'aliments, c'est ce que je vous propose après, on avait pour les autres, opté pour un modéré V. On vous propose un peu la même chose pour celui-ci.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste en précision pour ce qui est de la tolérance, on l'a toujours réservé les anti-JAK dans nos avis, en troisième ligne, après échec à des anti-TNF. Nous avons toujours précisé que c'était en dernière ligne, notamment pour ces raisons de tolérance. On vous propose exactement de faire la même chose.

M. COCHAT, Président.- Je suggère cela. Je propose aussi que dans la strate, on mentionne peut-être le surrisque, les patients à risque les plus de 65 ans, ceux qui ont des risques thrombo-emboliques, etc.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, totalement.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis étonné sur une pathologie comme cela, que les associations ne se soient pas positionnées. Parce que là pour le coup, il y a un vrai choix du patient entre une forme orale *versus* une forme injectable, une rapidité d'action, mais un surrisque potentiel qui est loin d'être négligeable. C'est dommage que les associations ne soient pas positionnées.

M. COCHAT, Président.- Oui. Par contre, c'est vrai que je rejoins l'experte pour cette différence qui est faite entre les formes radiologiques et non radiologiques. Cela n'a plus beaucoup de sens, j'ai l'impression. J'ai bien compris, mais je ne comprends pas pourquoi l'AMM retient cet élément alors que les rhumatologues nationaux et internationaux ne le font pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour répondre, à l'arrivée des anti-JAK, ils ont beaucoup participé. C'était les associations de patients dans d'autres pathologies.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- En tenant compte du PRAC ?

Un chef de projet pour la HAS.- Pas pour l'instant. Mais la réévaluation, cela fait à peu près un an qu'elle est en cours. Ils savent déjà depuis un an qu'il y a quelque chose. On n'avait pas les résultats, on vient de les avoir. Mais oui, totalement.

M. COCHAT, Président.- Catherine et Hugues, rapidement.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Juste le choix du patient est tout de même limité parce que c'est réservé en dernière ligne. Le choix du patient, c'est oui ou non, on le veut, on ne le veut pas, avec l'explication des risques, et il prend ses responsabilités. Mais c'est la responsabilité du prescripteur que de prescrire un traitement.

M. COCHAT, Président.- C'est clair. Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je m'interroge sur le SMR modéré que vous recommandez, parce que finalement, il y a une étude comparative, certes contre *placebo*, mais de bonne qualité, une quantité d'effets qui n'est pas négligeable du tout, dans une pathologie qui est grave et invalidante.

M. COCHAT, Président.- Non, clairement, mon interprétation, c'est vraiment le problème de tolérance qui impacte le SMR.

M. BLONDON, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais je poursuis parce qu'on va voir le RINVOQ cet après-midi dans une autre indication. Certes, il y a eu un effet de classe putatif et c'est ce qui justifie la recommandation du PRAC, ceci dit, dans ce qu'on a vu des études, certes sur des faibles effectifs et sur des suivis qui ne sont pas très longs, qui n'excèdent pas 52 semaines, il n'y a pas de surrisque qui a été mis en évidence avec cette molécule.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour ce qui est du SMR modéré, on vient de vous parler de COSENTYX et tals, que vous avez examinés en 2020. Or les données étaient relativement similaires à cette étude. Vous aviez donné un SMR modéré, notamment parce qu'on attendait des études *versus placebo*. C'était surtout majoritairement parce que la quantité d'effets était jugée relativement modeste et que vous aviez une étude *versus placebo*, alors que les anti-TNF sont disponibles depuis bientôt dix ans.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Normalement, on est censé donner un SMR insuffisant. Quand l'étude a été conduite contre un comparateur qui n'était pas le bon comparateur.

M. COCHAT, Président.- tout à fait, on a eu cette réflexion.

M. LENGLINE, Vice-Président.- La question du SMR, c'est surtout la place dans la stratégie qui ne permet pas d'être déterminée par les études qui ont été conduites.

M. COCHAT, Président.- Sylvie, tu voulais intervenir ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On verra cela aussi cet après-midi. Mais se placer contre un *placebo* dans une situation où il existe un comparateur pertinent, je trouve que c'est beaucoup plus facile comme démonstration de façon évidente.

Après, on verra cela cet après-midi, ils proposent des comparaisons indirectes aux comparateurs pertinents. Pour moi, c'est un peu la même chose. La translation qu'on voit sur les essais où il n'y a pas de comparateur du tout, il n'y a pas de comparaison, et on a un essai de phase II, non comparatif, suivi d'une comparaison indirecte. Là, pour moi, c'est un peu la même chose, si ce n'est que comme on est plus loin sur des maladies moins rares, etc., on a

une comparaison à un *placebo* alors qu'il existe des comparateurs actifs. C'est tout de même beaucoup plus facile, il me semble, à obtenir comme comparaison, comme démonstration. Eventuellement, on a une comparaison indirecte qui n'est pas fournie d'ailleurs ici, sur ce dossier.

M. BLONDON, membre de la CT.- Ceci dit si on le place en dernière ligne, il n'y a plus de comparateur.

M. COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. On vous proposait un modéré. Il n'y a pas de demande d'ISP. Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR Modéré : 20

SMR Important : 1

ASMR V : 21

Abstention : 1

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est un SMR modéré à 20 voix, un SMR important : 1 voix, 2 abstentions, un ASMR 21 voix et 1 abstention.

M. COCHAT, Président.- OK, on peut l'adopter sur table aussi. Le chef de projet est-il d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, pas de problème et on vous recommande également d'étendre le statut de médicament d'exception à cette indication.

M. COCHAT, Président.- Comme les autres, OK ça marche. Très bien. Merci.

Index

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

CR.....7
 entrée.....4
 polysinovés.....10

postes.....4
 tals.....10
 TELSEC.....8

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