



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 2023

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.

SOTYKTU 6 mg (deucravacitinib) (CT-20403) - BRISTOL-MYERS SQUIBB - Examen - Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à SOTYKTU. Je ne sais pas si Bernard Guillot est là.

(Bernard Guillot rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Bernard, nous t'accueillons pour participer à l'évaluation de SOTYKTU. C'est le chef de projet qui va présenter le dossier, et tu seras notre expert. Il n'y a pas de contribution d'association.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de SOTYKTU, le deucravacitinib, en ville et à l'hôpital, au dosage 6 milligrammes en comprimés et dans l'indication obtenue en mars 2023 concernant le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les adultes éligibles à un traitement systémique.

Il s'agit d'un nouvel anti-JAK et du premier avec une AMM dans le psoriasis en plaques. Il a une sélectivité qui le distingue des autres anti-JAK classiques que vous avez revus récemment, puisqu'il inhibe de manière sélective la protéine TYR2, alors que les autres inhibent les protéines JAK 1, 2 et 3 de manière compétitive.

Au niveau des revendications, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau IV versus OTEZLA, l'apremilast, et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles, la demande du laboratoire repose principalement sur les résultats de deux études, les études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2, deux études de phase III comparatives, randomisées en double aveugle, et multicentriques, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du deucravacitinib versus placebo et apremilast en termes de réponse PGA 0 ou 1, et de réponse PASI75 chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui étaient éligibles à un traitement systémique ou une photothérapie.

Au niveau de la population des patients inclus dans ces études. C'étaient des adultes avec un diagnostic de psoriasis en plaques stables, éligibles à un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, avec une atteinte de la surface corporelle supérieure ou égale à 10 % et un score PASI supérieur ou égal à 12, et un score sPGA supérieur ou égal à 3, évalué par le médecin.

Au niveau des critères de jugement, dans les deux études, il y avait deux critères de jugement principaux. La réponse PGA 0 ou 1 à la semaine 16, évaluée par l'investigateur et définie comme le pourcentage de patients avec une disparition complète, c'est le SPGA 0, ou presque

complète, SPGA 1, des lésions du psoriasis. Le deuxième critère était la réponse PASI75 à la semaine 16, évaluée par l'investigateur et qui est définie comme l'amélioration d'au moins 75 % du score PASI depuis l'inclusion.

Au niveau des critères de jugement secondaire hiérarchisés. Il était prévu des comparaisons versus placebo et versus... (*coupure son inaudible 1.02.51 enregistrement 5*)

Une intervenante.- On a perdu le chef de projet. Une autre peut-elle prendre le relais le temps qu'il se reconnecte ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On était sur la liste des critères secondaires hiérarchisés. Il y avait une partie versus placebo et une partie versus apremilast. Là, on vous a mis quelques-uns de ces critères les plus pertinents, en particulier les réponses PASI100 ou PASI90 qui sont plus contraignantes que la réponse PASI75 choisie pour le critère de jugement principal. Il y avait également un critère de qualité de vie avec le DLQI 0 ou 1 à la semaine 16.

En termes de résultats, le deucravacitinib a été supérieur au placebo à la semaine 16 dans les deux études, pour les deux critères de jugement principal, avec des différences de l'ordre de 45 % environ. Il y a également une supériorité démontrée versus placebo sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés, 6 sur 7 des critères pour la première étude et 7 des 8 critères pour la deuxième étude. Il y a également une supériorité démontrée versus apremilast sur 12 des 13 critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont le PASI90, le PGA à 0, ou les scores de symptômes pour la première étude, et sur 9 des 10 critères de jugement secondaires hiérarchisés dans la deuxième étude, avec notamment le PASI90 et la réponse PGA 0. Les différences étaient de l'ordre de 15 % versus apremilast.

Au niveau de la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des infections des voies aériennes supérieures, de l'ordre de 18,9 % des patients, le plus souvent, une rhinopharyngite. On note également, comme on le voit pour les autres anti-JAK, des tumeurs malignes, y compris des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux, et des événements cardiovasculaires majeurs ont été observés dans les études, avec 8 cas d'événements cardiovasculaires majeurs plus un événement thrombo-embolique et 29 cas de cancers, dont 14 cutanés non mélanomateux.

Au niveau du PGR, dans les risques importants potentiels, on retrouve les infections graves, les tumeurs malignes, les événements indésirables cardiovasculaires majeurs et les événements thrombo-emboliques veineux. Il y a un manque de données au niveau des données de tolérance à long terme et d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Je vous rappelle que pour les autres anti-JAK, ces médicaments sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement.

Je laisse la parole à Bernard pour son expertise. Nous avons retrouvé le chef de projet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous avons une contribution de l'association France PSORIASIS.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Oui. C'est une association que nous avons déjà présentée à plusieurs reprises. Pour rappel, en ce qui concerne le fardeau de la maladie, c'est une maladie chronique, affichante, grave, douloureuse et source de discrimination. La gestion des démangeaisons et celle des plaques, l'altération de l'image de soi qui en découle, ont un fort impact social, personnel et professionnel. Pour un psoriasis modéré et à sévère, les traitements de première intention sont inappropriés, car insuffisamment efficaces, et tellement contraignants à utiliser qu'ils ne permettent pas de mener une vie normale.

Concernant le médicament SOTYKTU, qui allie efficacité et facilité d'emploi, ils indiquent que ce dernier a toute sa place dans la stratégie thérapeutique du traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Bernard.

M. GUILLOT.- Merci à l'association de patients. Merci aux chefs de projet pour la présentation. On reparle encore de psoriasis, je ne vais pas y insister. Vous connaissez bien la maladie, on l'a vu à de multiples reprises pour beaucoup de biothérapies. L'association de patients vient d'en rappeler. C'est un fardeau important pour les malades, avec un gros retentissement sur la qualité de vie, de passation d'évaluation à la perturbation de la vie sociale, familiale et sexuelle. C'est effectivement très gênant et c'est une maladie chronique qui évolue par poussée, les poussées étant généralement de plus en plus rapprochées au fil du temps.

Les recommandations thérapeutiques datent de 2019. Elles ont été actualisées en 2023 par une méthode DELPHI. Ce qu'on peut dire, c'est que la première ligne reste le methotrexate, qui est un traitement systémique non biologique. La première ligne, pour les patients qui nécessitent bien sûr un traitement systémique, c'est le methotrexate.

La seconde ligne, c'est les anti-IL17 ou les anti-IL23 que vous avez vu pour certains assez récemment, avec des taux de réponse, notamment présentés les anti-IL23 qui sont extrêmement impressionnants.

En troisième ligne, on retrouve les anti-TNF, ou *switch* entre les différentes anti-interleukines que le patient n'avait pas eues.

Les comparateurs cliniquement pertinents, dans le dossier qui nous intéresse aujourd'hui, c'est une nouvelle biothérapie de la famille des anti-JAK, très globalement. C'est bien sûr les traitements systémiques non biologiques comme le methotrexate, la ciclosporine ou l'acétate de méthotrexate, mais aussi tous les biologiques. L'apremilast en est un, mais je l'argumenterai tout à l'heure dans la discussion sur les études qui ont été faites.

Le besoin médical est déjà couvert. Il y a énormément de molécules à notre disposition, mais étant donné la chronicité de la maladie, l'apparition de résistances au traitement, j'utilise le terme de résistance qui n'est peut-être pas le terme le plus adapté, mais cela veut tout de même bien dire ce que cela veut dire, c'est quelqu'un qui échappe au bout d'un certain temps, on a besoin effectivement d'avoir à notre disposition beaucoup de molécules pour pouvoir changer de familles de molécules, de classes thérapeutiques, etc., et permettre aux patients d'avoir des rémissions les plus prolongées possible. En plus, il y a un problème de tolérance

qui peut être pluriel d'un individu à l'autre. L'individu peut ne pas supporter le produit, donc c'est bien d'en avoir d'autres à notre disposition. Bien que le besoin soit en partie couvert, il ne l'est pas complètement puisqu'on ne guérit pas de toute façon de cette maladie.

Les données disponibles. Comme cela a été dit, les deux études POETYK-PSO-1 et POETYK-PSO-2, même *design* et avec une étude à plus long terme POETYK-PSO-LTE. Ce sont des essais de phase III et une étude d'extension. La population est représentative de la population d'intérêt dans le cadre de l'AMM, en particulier, les patients qui ont été inclus dans ces deux études sont des patients, modéré à sévère, comme le stipule l'AMM.

Pour le comparateur, c'est un choix étonnant qui a été fait parce que je ne sais pas si vous vous souvenez de l'apremilast, qui est un anti-phosphodiesterase 4 qui est donné par voie orale également, comme le SOTYKTU. C'est sans doute pour cela qu'il a été choisi, mais cela me paraît un argument un peu faiblard, parce que la place de l'apremilast est très mal documentée dans la stratégie thérapeutique. Dans toutes les recommandations, c'est toujours un traitement qui est mis un peu à part, avec des résultats qui sont moyens, qui sont loin de ceux des biothérapies, notamment des anti-interleukines 17 ou 23. C'est un traitement qui, par ailleurs, nécessite une montée en charge pour la prise du médicament, sinon il y a des effets secondaires digestifs qui sont assez importants. Pour tout cela, c'est un produit qui est très utilisé en ville parce que c'est de la voie orale, mais en centre hospitalier, on n'aime pas énormément ce produit actuellement.

Deuxième élément que je n'ai pas mis dans ma diapositive, mais que je voudrais dire, c'est que curieusement, l'évaluation a été faite par l'investigateur et non pas par un tiers. C'est un dommage parce que ces médicaments entraînent des effets secondaires qui sont parfaitement identifiables. C'est sûr que vous avez de la diarrhée, des choses comme ça, il y a des chances que vous soyez sous apremilast. Par contre, vous avez le SOTYKTU, et que vous avez de l'acné qui démarre. Il y a de fortes chances que vous ayez le SOTYKTU, et l'aviateur 1.13.37 enregistrement 5 peut parfaitement s'en rendre compte. C'est un peu dommage que l'évaluation ait été faite par l'investigateur et non pas par un tiers naïf.

Pour le critère de jugement principal, ils ont pris le PGA à 0/1 et le PASI75 à la semaine 16. C'est classique. Le PASI75, aujourd'hui, c'est un peu léger. Ils ont mis le PASI90 que le PASI100, uniquement en critère secondaire dont acte. Néanmoins, c'est assez consensuel. On ne va pas aller chercher les poils sur les œufs pour chaque critère. Mais il faut savoir que le PASI75, ce n'est pas très stringent. Cela a évidemment une importance quand on regarde les résultats.

Quand on regarde les chiffres de résultat, vous voyez qu'on est à un peu plus d'un patient sur 2, 60 %, 58 %, 53 % des patients qui arrivent au PASI75 à S16, ce n'est pas tout de même très glorieux. Par contre, évidemment, c'est beaucoup mieux que le placebo, et c'est mieux aussi que l'apremilast sur les critères secondaires, donc l'objectif est rempli avec les limites que j'ai données pour les études.

Les critères de jugement secondaires sont franchement positifs, comme l'a souligné la cheffe de projet. Ce qui est intéressant, c'est que la qualité de vie est dedans et qu'elle ressort comme positive. Etant donné l'importance du critère qualité de vie sur le fardeau de cette maladie, je trouve que c'était bien d'avoir cette information.

Sur la tolérance, cela a été dit. C'est un anti-JAK. Curieusement, il n'est pas soumis, semble-t-il, à la même surveillance stricte de l'EMA que les autres anti-JAK parce qu'il intervient par une métabolisation un peu différente. Je ne rentrerai pas dans les détails, parce que j'en suis bien incapable. Mais finalement, on s'aperçoit, quand on regarde le dossier, qu'il y a tout de même des risques cardiovasculaires qui ne sont pas négligeables, en tout cas qui sont en excès par rapport au placebo et à l'apremilast, et également des cancers qui sont en nombre non négligeable, des cancers certes cutanés. C'est toujours compliqué quand c'est cutané chez les psoriasiques, en particulier les carcinomes, parce qu'ils ont eu beaucoup de choses. Ils ont eu des UV, ils sont exposés au soleil, ils ont eu du methotrexate, ils ont plein de choses, etc. Mais aussi des cancers non cutanés. C'est tout de même préoccupant.

Vous me demandiez, en tant que rapporteur, de savoir s'il y avait un impact sur la morbi-mortalité. Sur la morbidité, oui, il y a une amélioration significative du psoriasis versus placebo, mais aussi versus l'apremilast, avec les réserves que je fais sur ce comparateur. Sur la mortalité, non, mais ce n'est pas le sujet.

L'impact sur l'organisation des soins : oui, parce que c'est un traitement *per os* quotidien versus des injections sous-cutanées tous les 15 jours ou tous les mois, ou tous les trois mois selon le type de molécules que l'on utilise. Après, c'est un grand débat, est-ce mieux d'avoir un comprimé tous les jours, ce qui fait que tous les jours ça nous enfonce dans notre maladie, ou si je suis malade, je prends mon comprimé, et si je ne le prends pas, je suis encore malade. Alors que quand vous avez des érections très à distance, vous ne pensez plus à votre maladie, si vous êtes en rémission. C'est une affaire de goût de chacun. Mais c'est plus simple d'avaler un comprimé que de faire une injection sous-cutanée.

L'impact sur la qualité de vie de vie a été mesuré, apprécié et modifié de manière favorable. C'est bien.

La place des médicaments dans la famille thérapeutique. C'est en seconde ligne après échec intelence 1.16.53 enregistrement 5 ou contre-indication de methotrexate. Par contre, on est un peu surpris parce qu'un peu plus de 50 % des malades dans les deux études sont en première ligne de traitement systémique. A la limite, ils auraient pu le revendiquer. Ils n'ont pas revendiqué parce qu'ils sont alignés sur les autres produits.

Le positionnement vis-à-vis des biologiques majeurs est impossible, étant donné du comparateur qu'ils ont pris. C'est vrai que prendre une biothérapie, c'était prendre un produit injectable en voie sous-cutanée. Un essai contrôlé, randomisé, en aveugle, compliqué à mettre en place avec un placebo d'injection, ce qui n'est pas très confortable pour les patients. Le Comité d'éthique aurait-il accepté ? Je n'en sais rien. C'est vraiment très dommage parce que c'est bien une biothérapie, mais on ne sait pas du tout comment il faut la positionner par rapport aux autres.

Le problème de la tolérance, c'est tout de même à prendre en compte. Ces anti-JAK, je crois qu'il y a tout de même vraiment des revues très régulières du rapport bénéfice-risque. Il y a toujours un point d'interrogation. Je crois que vous avez remis la question il n'y a pas très longtemps entre vous. Je pense que c'est un produit qui a des points d'interrogation.

J'ai lu tout à fait par hasard, il y a deux jours une méta-analyse des effets secondaires des anti-JAK dans la peau, paroi systémique, qui semble très rassurante, aux doses utilisées dans la peau. Mais une méta-analyse des effets secondaires, je ne sais pas.

La population cible est celle proposée par le laboratoire est raisonnable.

Recommandation particulière : encore une fois, on compile ici la tolérance. Je pense qu'il faut aligner la surveillance avec les autres anti-JAK. Par contre, bien entendu, ce produit a toute sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Les revendications du laboratoire, c'est à vous de les apprécier. Il faut qu'il soit disponible. Il faut qu'il soit remboursé avec la note que vous jugerez adaptée au dossier.

Je suis à votre disposition, si vous avez des questions à poser sur ce dossier.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ? Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, il y a peut-être maintenant une quinzaine de médicaments anti-psoriasis. Quelle est la stratégie recommandée par la Société française de dermatologie, et pour toi ?

M. GUILLOT.- Suite aux reconversions de 2019, le DELPHI que nous avons fait en 2023 et présenté à différentes réunions, c'est très clairement de commencer par des anti-IL17 ou des anti-IL23, ce qui est différent de 2019. Je parle des biotérapies, le methotrexate est toujours en première ligne, cela ne change pas. Mais quand vous êtes en échec de methotrexate, on passe aux anti-IL17, anti-IL23. Ce sont vraiment des produits très puissants, très efficaces, avec un bon profil de tolérance. Si cela ne marchait pas, on *switch*e entre ces produits, ou l'on passe aux anti-TNF, où l'on passe à l'anti-IL12/23 qui est en train de perdre complètement les parts de marché, parce qu'il est beaucoup moins intéressant que les 23 pures. Voilà un peu la stratégie.

L'apremilast, on ne sait pas où il est, on ne sait pas où il va. Encore une fois, par sa facilité de prescription, la part morale 1.20.11 enregistrement 5 pour les patients, c'est assez largement donné. Je trouve que ce n'est pas très bien toléré. Les patients rapportent souvent des troubles digestifs. Il y a cette montée en charge qui n'est pas toujours très simple à faire comprendre aux patients. Il faut d'abord prendre un comprimé, et un plus un, puis un plus deux, puis plus deux, c'est franchement compliqué. Je ne sais pas où va l'apremilast. Celui-là, par voie orale, je ne sais pas où il ira. Il a un certain succès à cause de la voie orale, mais je trouve qu'il a des critères de réponse, 53 % 58 % sur le PASI75, ce n'est tout de même pas la grande gloire. Le profil de tolérance est pour moi équivalent à tous les autres anti-JAK, donc un point d'interrogation sur le profil de tolérance.

Jean-Christophe, j'espère avoir répondu à ta question.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- François Lacoïn.

M. le Dr LACON, membre de la CT.- Merci Bernard. J'ai un petit problème pour évaluer l'ASMR dans ce genre de situation. Comment on l'évalue ? Parce que si on l'évalue par rapport au comparateur, le choix du comparateur n'étant pas bon, effectivement, il fait mieux que le comparateur qui est un mauvais comparateur, donc c'est un peu facile pour le laboratoire d'avoir une meilleure ASMR que le comparateur. On n'a pas de données pour l'évaluer dans la stratégie. Ma question, c'est comment fait-on pour déterminer une ASMR dans ce genre de situation ?

M. GUILLOT.- Salut François. Tu appuies là où ça fait mal. C'est un peu le problème. Le laboratoire est assez prudent et il connaît bien la manière dont vous travaillez. Il demande un IV par rapport à l'apremilast. C'est assez basique, c'est-à-dire qu'ils comparent à l'apremilast, s'il fait mieux que l'apremilast, ils demandent un petit bonus par rapport à l'apremilast. Mais je ne sais pas très bien comment vous pouvez vous en sortir autrement, parce que mettre un IV dans la stratégie thérapeutique, c'est strictement exclu puisqu'encore une fois l'apremilast n'ayant pas vraiment de place identifiée dans la stratégie, on ne peut pas dire que ce produit fait mieux que la stratégie actuelle. Encore une fois on repose sur les 17 ou les 23, qui sont des produits très performants.

Alors ce serait un V dans la stratégie, parce que vous n'arrivez pas à l'identifier ? C'est une possibilité. Ce n'est plus mon job maintenant, si j'ose dire, de grader les ASMR. Mais puisque tu me poses la question, je te réponds un peu comme je le sens. Le IV versus apremilast du laboratoire est cohérent, logique, etc. Mais il nous laisse complètement sur notre faim dans la manière dont il faut placer ce produit dans l'organisation des soins de la personne psoriasique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Clémence.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Le laboratoire exprès, un peu, de bousculer tout le monde, mais un médicament qui montre qu'il y a un bénéfice versus un comparateur qui n'est pas celui utilisé en pratique, il me semble que nous avons eu le dossier précédemment en cancérologie, avec une maladie très grave pour laquelle le bénéfice en OS a été évalué comme SMR insuffisant par la CT. Je trouve ça très sévère, je me permets.

M. GUILLOT.- Clémence, tu vas vite en besogne. L'apremilast n'est pas un comparateur optimal, mais l'apremilast est utilisé. Ce n'est pas un produit qui n'est pas utilisé. J'ai dit tout à l'heure qu'il était très utilisé en ville parce que facile de prescription. Il est facile de prescription, mais pas facile de prise pour le patient à cause de la montée en charge du produit, mais il est très utilisé. Il y a les ventes de l'apremilast. Je n'ai pas les chiffres en tête comme ça. Peut-être que les chefs de projet les ont. Ce sont des demandes importantes. C'est un produit utilisé. Ce n'est pas l'optimal parce qu'il n'est jamais positionné de manière claire dans la stratégie thérapeutique, mais il est utilisé.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qu'avait-il eu comme SMR et ASMR ?

M. GUILLOT.- Je ne me souviens plus.

Un chef de projet pour la HAS.- L'apremilast à l'époque avait eu un SMR modéré et ASMR V dans la stratégie thérapeutique, justement du fait de s'être comparé uniquement par placebo et pas à l'ustekinumab à l'époque, qui était disponible, et déjà sur le marché.

M. GUILLOT.- En pratique, on a un médicament qui fait mieux qu'un SMR modéré, un peu mieux qu'un SMR modéré.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- En tout cas, un SMR suffisamment.

M. GUILLOT.- Non, franchement, encore une fois, ce n'est pas à moi de vous dire ce que vous avez à voter, vous êtes assez grand pour le faire tout seul, mais ce traitement doit être disponible pour les patients, ne serait-ce qu'à cause de sa voie orale qui peut être très intéressant pour certains patients. Non, le recaler ne serait pas légitime. Après le niveau de sa mise à disposition et son amélioration de service, c'est à vous de voir et décider.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu en as un peu parlé, Bernard, mais penses-tu que c'est un anti-JAK, par la sélectivité, par la différence qu'il a par rapport aux autres anti-JAK et qu'il n'a pas eu finalement dans le RCP, les recommandations, je crois, il faudra me le faire confirmer par le chef de projet, mais les recommandations qu'il y a pour les autres anti-JAK, penses-tu qu'il y a une différence ? Parce qu'on voit tout de même que sur le plan cardiovasculaire, il y a le même type de complications qualitativement je ne sais pas quantitativement, et le risque de cancer aussi. Est-ce un anti-JAK comme les autres ou est-ce un anti-JAK un peu différent ?

M. GUILLOT.- J'ai essayé de regarder un peu votre signalisation et je dois dire que je me suis un peu perdu dans les plans de métron habituels de votre signalisation. Je n'ai pas su très bien où il fallait changer. Du coup, je suis resté pragmatique. Je me suis dit : on va regarder si les effets secondaires qu'on redoute avec les anti-JAK maintenant, et depuis le début, et ça se confirme tout de même, qui sont les problèmes cardiologiques et les problèmes cancérologiques, je les ai retrouvés là dans ce dossier aussi. Je me dis, à mon avis, c'est un anti-JAK comme un autre. C'est sûr que physiopathologiquement parlant, la inaudible 1.26.43 enregistrement 5 ce n'est peut-être pas exactement le même, mais si au bout du compte, on arrive avec les mêmes problèmes de cancer et les mêmes problèmes cardio, je ne sais pas pourquoi on lui fait une place à part. C'est un tour de passe-passe du laboratoire, mais bon, chacun défend sa peau. C'est un dermatologue qui parle.

M. le Dr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Faut-il opérer la même restriction dans la stratégie thérapeutique en les réservant aux dernières lignes ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que j'avais posé comme question, effectivement, c'est ce que nous avons discuté hier. Nous aurions tendance à le mettre en dernière ligne après les autres traitements biologiques, en particulier les anti-TNF.

M. GUILLOT.- Cela ne me choquerait pas du tout. Je vous rappelle, si mes souvenirs sont bons, que pour ce qui est de la dermatite atopique et de la place des anti-JAK dans la dermatite atopique versus les anti-interleukines, vous avez clairement fait une distinction dans le niveau

de prescription. La première ligne des anti-interleukines, et plutôt les anti-JAK derrière, parce qu'il y a souvent cette suspicion de tolérance ou d'intolérance. Je pense que cela peut être quelque chose d'assez élégant, au moins jusqu'à ce que l'on soit rassuré complètement, ou non, sur le profil de tolérance. Si on est rassuré, on pourra lever au moment d'une réévaluation cette frilosité que tu proposes, Jean-Christophe, et à mon avis, à juste titre. Si par contre ça se confirme, on aura une raison d'être prudent pour les malades.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais juste savoir s'il y avait quelqu'un de l'ANSM qui était connecté, qui aurait pu éventuellement commenter sur le fait d'avoir fait une différence dans leurs précautions pour ce médicament versus les autres anti-JAK que le PRAC avait réévalué ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Malheureusement, je ne peux pas vous apporter plus d'éclairage là-dessus, pourquoi il a été sorti de l'analyse.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il n'y a pas d'autres questions, Bernard, on te remercie une nouvelle fois de ton éclairage éclairé. Merci à vous.

M. GUILLOT.- Merci de votre confiance. Bonne fin de journée. Bon courage parce que les journées sont longues.

(Bernard Guillot quitte la séance)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On s'est posé toutes les questions au fur et à mesure de la discussion, et nous en discutons dans le Bureau. Il nous apparaissait effectivement qu'il fallait le positionner finalement comme les autres anti-JAK avec les effets indésirables que nous avons pu identifier dans l'étude. Nous étions pour lui donner un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie après les autres anti-JAK. Il faudrait évidemment faire un SMR en miroir, puisqu'on le met en dernière ligne et qu'on réduit le périmètre.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Ce n'est pas après les autres anti-JAK.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est après les autres biothérapies, et en particulier puisqu'ils utilisent d'abord les anti-IL17 ou les anti-IL23 et après les anti-TNF. Donc c'est après les anti-TNF.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- C'est cohérent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que je vous propose dans le périmètre défini, SMR, ASMR, puisqu'ils ne demandent pas d'ISP et SMR en miroir.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Peux-tu justifier le modéré plutôt que l'important.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il s'est comparé à un médicament qui avait un SMR modéré, c'est un peu mieux. Après, le deuxième point, c'était ce que disait, et qu'on avait soulevé

également, le fait que les critères pris, comme le disait Bernard, ne sont pas les plus stringent pour montrer qu'il faisait un peu mieux que son comparateur, mais.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a aussi la place dans la stratégie. Les déterminants du SMR, en dehors de la gravité de la maladie du PR par rapport aux autres médicaments, c'est aussi la place dans la stratégie qui est tout de même vraiment très mal définie, comme l'a dit Bernard.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Plus les signes de tolérance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui. On y va.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour modéré, 18 voix pour un niveau V, 1 voix pour un niveau IV et 19 voix pour insuffisant en noir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord. Vous ne l'adoptez pas sur table, je pense.

Un chef de projet pour la HAS.- Non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

intelence.....7
l'aviateur.....6

la part morale

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