



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 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.

1. JYSELECA - Audition — Réévaluation SMR et ASMR

(Madame Marie Guerin, Monsieur Fabrice Michiels, Monsieur Alban Edouard et Monsieur le Professeur Stéphane Nancey rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer maintenant GALAPAGOS. Bonjour, Messieurs, Mesdames, merci de nous rejoindre pour la réévaluation de JYSELECA. Votre produit va d'abord nous être présenté par notre chef de projet, ensuite vous aurez quinze minutes de présentation tout compris. Puis, il y aura dix minutes d'échanges avec la CT s'il y a des questions ou des commentaires.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Il s'agit donc de l'audition du laboratoire GALAPAGOS pour JYSELECA, le filgotinib, un des trois anti-JAK indiqués dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez l'adulte. Comme pour les deux autres anti-JAK qui ont une AMM dans cette situation, le médicament a été positionné comme traitement de recours chez tous les patients avec ou sans facteur de risque identifié par le PRAC.

Le SMR de JYSELECA est en revanche modéré alors qu'il est important pour RINVOQ et XELJANZ. Ce sont des décisions qui avaient déjà été rendues et qui n'ont donc pas été modifiées. L'ASMR est de niveau V, il n'y a pas d'ISP.

Je laisse la parole au laboratoire pour la suite.

Mme GUERIN.- Merci beaucoup pour ce rappel de la situation et merci de nous recevoir. Je m'appelle Marie Guerin, je suis directrice de l'accès au marché pour GALAPAGOS. Je suis accompagnée du Professeur Stéphane Nancey, PU-PH au CHU de Lyon ainsi que d'Alban Edouard et Fabrice Michiels, respectivement directeur médical et directeur général chez GALAPAGOS France.

L'objet de la présentation d'aujourd'hui est de revenir sur le SMR modéré de JYSELECA et sur le positionnement dans la stratégie thérapeutique proposée par la HAS pour les anti-JAK. Le laboratoire sollicite aujourd'hui une revalorisation du SMR de JYSELECA de modéré à important et sollicite également le maintien de la place actuelle des anti-JAK pour les patients sans facteur de risque.

Pour ce faire, GALAPAGOS et le Professeur Nancey vont discuter trois points, le rapport bénéfice/risque du filgotinib, le besoin médical et l'intérêt clinique des anti-JAK et du filgotinib, et enfin, la place dans la stratégie thérapeutique des anti-JAK.

En préambule, nous souhaitons rappeler brièvement qu'à l'issue de la procédure de PRAC au sein du CHMP, l'ANSM était en faveur de mesures plus restrictives et avait recommandé que le libellé d'indication des anti-JAK dans les indications rhumatologiques comme dans la RCH, quel que soit le niveau de risque du patient, soit restreint aux patients qui sont en échec ou intolérants aux anti-TNF. Dans son projet d'avis pour la RCH, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la HAS a proposé une place pour les anti-JAK qui est plus restrictive que celle recommandée par l'ANSM. Le rationnel qui a été évoqué par les membres de la commission

était une approche prudentielle et cette approche sera notamment discutée par le Professeur Nancey.

Aujourd'hui, GALAPAGOS sollicite une place qui soit alignée avec celle recommandée par l'ANSM pour les patients sans facteur de risque. Je vous remercie et je laisse la parole à Alban Edouard.

M. EDOUARD.- Bonjour à tous. Merci de nous recevoir. Je m'appelle Alban Edouard, directeur médical de GALAPAGOS France. Malheureusement, une trachéite a eu un peu raison de ma voix. J'espère que vous m'entendez bien et que vous ne m'en tiendrez pas rigueur. L'objectif, à travers les trois diapositives suivantes, sera de revenir sur le rapport bénéfice/risque du filgotinib.

Vous retrouvez dans cette première diapositive les éléments concernant son efficacité dans la RCH, efficacité qui a été démontrée de façon extensive dans le programme de développement SELECTION sur un nombre important de patients avec un suivi sur le long terme. Ces données ont mis en évidence une efficacité cliniquement pertinente sur l'obtention d'une rémission clinique endoscopique et également histologique. Cette efficacité a été observée rapidement, dès la première semaine, et s'est maintenue jusqu'à 4 ans.

L'efficacité a été de plus associée à un sevrage aux corticoïdes pendant plus de 6 mois ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients, notamment sur les critères de douleur et de fatigue via de nombreux questionnaires assez généraux, mais également spécifiques à la RCH.

Si nous passons à la diapositive suivante concernant la tolérance du filgotinib, il est primordial de rappeler l'absence de signal de tolérance concluant relevé par le PRAC sur les effets indésirables d'intérêt de la classe, et ce quelles que soient la dose et l'indication du filgotinib.

Nous disposons maintenant d'un suivi de près de 4 ans dans le cadre des essais en RCH et de plus de 8 ans en PR avec un total d'exposition supérieur à 15 000 patients-années cumulés. Ce suivi de long terme confirme le profil de tolérance observé dans les essais de par l'absence de nouveau signal. Les données en vraie vie que nous avons aujourd'hui, avec une exposition de plus de 17 000 patients-années toutes indications cumulées, confirme également cette absence de nouveau signal.

Le filgotinib présente un profil de tolérance favorable sur les effets indésirables d'intérêt de la classe et notamment sur les zones et les réactions cutanées acnéiformes sur lesquels le Professeur Nancey reviendra d'ailleurs par la suite.

Si nous passons à la diapositive suivante, en conclusion, compte tenu du rapport bénéfice/risque du filgotinib, nous sollicitons en effet que son SMR soit reconsidéré en important au même titre que XELJANZ et RINVOQ.

La quantité d'effet concernant l'efficacité du filgotinib, et notamment son absence de dose de charge, résulte des caractéristiques méthodologiques très exigeantes du programme de développement SELECTION et de la sévérité de la population incluse. Aujourd'hui, les conclusions du PRAC constituent également un argument plus récent à l'appui de notre

demande. Après évaluation de l'ensemble des données disponibles, le PRAC a en effet confirmé l'efficacité du filgotinib, mais également l'absence de signal de tolérance concluant dans les essais et dans les données post-commercialisation.

Je passe maintenant la parole au Professeur Nancey.

M. le Pr NANCEY.- Bonjour à tous, je suis Stéphane Nancey, gastroentérologue au CHU de Lyon. Merci de nous recevoir. Merci pour cet échange. Comme vous le savez, la rectocolite hémorragique touche principalement les sujets jeunes. Le point que je souhaitais souligner est que les patients RCH ont un profil très différent de celui des patients PR et très différent notamment de la population incluse dans l'étude ORAL Surveillance. En effet, dans ma pratique clinique, outre un âge sensiblement plus jeune, les patients avec une RCH sont souvent des patients non fumeurs avec peu ou pas de facteur de risque cardiovasculaire.

La RCH est aussi une maladie extrêmement invalidante pour nos patients et associée à un fardeau lourd. Ce fardeau retentit de façon très importante par les différents symptômes invalidants sur leur vie quotidienne. En dépit des traitements actuels donc nous disposons, si on cumule finalement les patients qui ne répondent pas du tout au traitement, ceux qui répondent au traitement puis y échappent, qui perdent la réponse au traitement, et ceux qui ne tolèrent pas leur traitement, on considère globalement qu'au moins 1 patient sur 2 est en échec thérapeutique avec une maladie non contrôlée.

Dans cette situation, le risque d'évolution vers une poussée sévère est important et peut conduire à une hospitalisation et aux complications propres à cette hospitalisation, et à une décision parfois même de colectomie. C'est pourquoi, de mon point de vue de clinicien, il y a clairement dans la rectocolite hémorragique un besoin médical actuellement non satisfait et largement non couvert par les traitements actuellement disponibles.

Nous avons donc besoin de disposer d'autres traitements qui agissent par des mécanismes d'action différents des biothérapies et des rythmes d'administration différents également, afin de répondre au mieux aux différentes situations cliniques auxquelles nous sommes confrontés. En tant que gastroentérologue, quand on connaît son patient, que l'on connaît les caractéristiques de la maladie de son patient, en termes d'extension, en termes de sévérité, d'évolutivité, c'est finalement le gastroentérologue qui est à même de prendre une décision éclairée au bon moment sur la séquence de traitement la plus adaptée pour son patient et cela évidemment dans le cadre, souvent, d'une décision médicale partagée, mais aussi dans le respect des indications, des précautions et des mises en garde des autorités de santé.

Les inhibiteurs de JAK ont clairement démontré leur efficacité dans la rectocolite hémorragique et cette classe médicamenteuse a, de mon point de vue, toute sa place dans la stratégie thérapeutique. Cette classe est singulière, comparée aux biothérapies. Elle se différencie très nettement, notamment sur son délai d'action qui est rapide.

Or, ce délai d'action est un élément clé dans certaines situations cliniques préoccupantes, et je pense aux poussées sévères de RCH, avec des patients qui sont très symptomatiques, des manifestations cliniques extrêmement invalidantes.

Si on prend par exemple la situation d'un patient en échec d'une seconde ligne de biothérapie, en poussée sévère, très symptomatique, dans cette situation, le clinicien a le choix de proposer soit une troisième ligne de biothérapie dont le délai d'action est long, soit, de façon préférentielle, un inhibiteur de JAK afin d'obtenir au plus tôt un contrôle de la poussée, de la maladie, et de réduire ainsi le risque d'évolution vers une exacerbation de la poussée qui devient parfois difficilement contrôlable, et même parfois totalement incontrôlable, et peut conduire le patient à être hospitalisé avec tous les risques de l'hospitalisation. Je pense aux infections nosocomiales, au risque de maladie thromboembolique, et parfois même à une colectomie.

Dans cette situation qui est loin d'être rare, contraindre le clinicien à utiliser une séquence de traitement inadaptée au patient et à sa maladie, à savoir devoir utiliser des biothérapies de type védolizumab ou ustékinumab avant de disposer d'un inhibiteur de JAK, pourrait constituer, je crois, une perte de chance chez certains patients en poussée sévère, notamment en raison du délai d'action souvent jugé trop long des biothérapies et qui va conduire à une réponse clinique inadéquate et va souvent justifier le recours à des corticoïdes en traitement d'appoint pour attendre une éventuelle efficacité de ces biothérapies.

Il faut aussi parfois patienter plusieurs semaines, deux ou trois mois avant d'évaluer cette efficacité sous biothérapie, ce qui laisse le temps à la poussée de s'exacerber et de conduire à une hospitalisation ou à une chirurgie, tandis que l'efficacité des inhibiteurs de JAK est souvent identifiable bien plus précocement lorsqu'elle est présente, parfois même détectable dans la semaine qui suit la première prise du médicament.

Finalement, en voulant bien faire et se prémunir d'un risque théorique chez nos jeunes patients RCH sans facteur de risque, un séquençage contraint du traitement fait certainement prendre à certains d'entre eux des risques supplémentaires, notamment en termes d'infection, de recours aux corticoïdes, de recours à certains immunosuppresseurs comme la cyclosporine, qu'on utilise en traitement d'appoint en attendant une éventuelle efficacité des traitements par biothérapie. Mais aussi un risque d'hospitalisation, de thrombose, de dénutrition, de colectomie, avec toutes ses conséquences. J'ajoute, et on le sait très bien, que le recours aux corticoïdes avant une éventuelle chirurgie, en cas de maladie non contrôlée, augmente significativement le risque de complications postopératoires, et je pense notamment aux complications infectieuses.

Le second point que je tenais à souligner, c'est que positionner les inhibiteurs de JAK en traitement de recours est aussi certainement une perte de chance pour les patients qui ont des manifestations extraintestinales invalidantes. Je pense notamment aux manifestations articulaires, qui sont handicapantes. Cette situation est loin d'être rare. On estime que globalement, un quart à la moitié des patients avec une RCH ont ces manifestations extraintestinales. Les biothérapies de type védolizumab ou ustékinumab ne sont pas efficaces dans cette situation, c'est bien connu, ce qui pose évidemment une problématique de prise en charge globale pour contrôler à la fois la RCH, mais aussi ces manifestations articulaires, notamment chez les patients en échec des anti-TNF. Là aussi, les inhibiteurs de JAK constituent évidemment une option intéressante du fait de leur efficacité à la fois sur la dimension articulaire, mais aussi la dimension digestive de l'inflammation.

Du point de vue du clinicien, le choix du traitement de la RCH doit être le plus individualisé et le plus adapté au patient et à sa maladie. Ce choix prend en considération évidemment le bénéfice/risque, mais aussi plein d'autres facteurs importants qui vont conditionner la réussite ou non de la prise en charge de la maladie. Je pense au terrain du patient, à la sévérité de la maladie, aux facteurs comme le délai d'action, au rythme d'administration, au mode d'administration du médicament et aux éventuelles interactions médicamenteuses.

Un exemple que nous pouvons prendre simplement, c'est qu'une proportion non négligeable de nos jeunes patients après plusieurs lignes de traitement par biothérapie injectable appréhendent de plus en plus leurs injections au fil du temps et cela impacte évidemment leur observance au traitement, qui est souvent médiocre, ce qui retentit évidemment sur la prise en charge et le contrôle de leur maladie. Dans cette situation particulière, évidemment les inhibiteurs de JAK, par leur voie d'administration orale, sont particulièrement adaptés.

De mon point de vue de clinicien, encore une fois, les gastroentérologues ont besoin de tous les traitements le plus tôt possible et notamment dès la troisième ligne de traitement pour les inhibiteurs de JAK. Au sein de cette classe des inhibiteurs de JAK, le filgotinib présente un rapport bénéfice/risque intéressant compte tenu de sa rapidité d'action, de ses effets sur l'épargne cortisonique, de son profil de tolérance qui est jugé satisfaisant.

On a moins de zonas et moins de réactions cutanées acheiformes, notamment par rapport aux autres molécules de la même classe. On n'a pas d'interaction médicamenteuse en comparaison, encore une fois, aux autres molécules de la même classe des inhibiteurs de JAK. Je pense aux interactions à certains antifongiques qui sont souvent utilisés en cas de candidose buccale, à certains antibiotiques et notamment les macrolides, l'ERYTHROCINE, etc.

Par ailleurs, l'utilisation d'une monodose quotidienne de filgotinib identique, que ce soit à la phase de démarrage, la phase d'induction du traitement, mais également à la phase d'entretien, me semble aussi être un atout supplémentaire en termes de confort pour le prescripteur, mais surtout un élément rassurant en termes de tolérance. Il n'y a pas de dose d'induction forte et de dose d'entretien plus faible.

J'entends bien évidemment et je mesure les inquiétudes de la commission concernant le profil de tolérance de cette classe, notamment sur le risque de cancer, sur le risque de lymphome, et je souhaite rappeler ici que ce risque existe également avec l'azathioprine qui est un immunodépresseur qui est le plus prescrit en première ligne chez nos patients corticodépendants avant même le démarrage d'une biothérapie. Pour l'azathioprine, l'IMUBEK, ce surrisque est extrêmement bien documenté avec un surrisque de lymphome, de cancer de la peau, de carcinomes urothéliaux.

Pour autant, ce produit n'est pas considéré comme un traitement de recours. Les gastroentérologues qui le prescrivent ont l'habitude de gérer ces risques, ils encadrent leurs prescriptions par l'évaluation du rapport bénéfice/risque et d'une information systématique au patient, avec la remise d'une fiche du GEPED et une surveillance régulière au fil du temps sous traitement.

J'entends également les inquiétudes de la commission concernant les risques potentiels associés à une exposition prolongée par inhibiteurs de JAK. Je suis surpris car à ma

connaissance, il n'y a pas à l'heure actuelle de données claires publiées sur un éventuel effet lié à la durée d'exposition, au contraire d'ailleurs de l'effet dose qui a évidemment été bien documenté dans l'étude ORAL Surveillance dans la polyarthrite rhumatoïde et qui est associé à un excès de risque spécifiquement chez les patients prédisposés avec des facteurs de risque.

Il n'existe pas à l'heure actuelle à ma connaissance de preuve qu'une exposition prolongée aux inhibiteurs de JAK entraîne un risque plus élevé d'événements indésirables. Concernant le filgotinib, nous avons des données d'exposition sur une période de 9 ans qui n'ont pas montré d'augmentation de ces risques en lien avec la durée d'exposition. Pour finir et conclure, chez les patients RCH,, qui n'ont rien à voir avec les patients d'ORAL Surveillance, on peut redouter qu'une attitude prudentielle vis-à-vis de l'accès aux anti-JAK fasse au contraire courir aux patients des risques accrus et je pense notamment aux risques d'exacerbation d'une poussée sévère, de recours aux corticoïdes, d'hospitalisation avec ses complications, et même au risque de colectomie. Je repasse la parole au laboratoire, merci de votre attention.

Mme GUERIN.- Au terme de cette présentation et compte tenu des discussions concernant les données d'efficacité et de tolérance du filgotinib, GALAPAGOS sollicite la reconsidération de son SMR de modéré en important. Par ailleurs, à la lumière des discussions sur l'intérêt des anti-JAK et du filgotinib dans la prise en charge de la RCH, GALAPAGOS considère que JYSELECA et les anti-JAK ne sont pas un traitement de recours. Pour ces patients sans facteur de risque, le laboratoire sollicite le maintien de la place actuelle dans la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire chez les patients en échec au traitement conventionnel, à au moins un anti-TNF et au vedolizumab.

Je vous remercie de votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Merci de votre présentation. J'aurais aimé avoir un commentaire de votre part et peut-être un rappel sur la quantité d'effet du JYSELECA.

M. EDOUARD.- Merci pour cette excellente question. Concernant les quantités d'effet du JYSELECA, il est important de noter que notamment en induction, le résultat doit être mis en perspective avec la population incluse. C'était des patients qui étaient plus difficiles à traiter et notamment avec un critère d'évaluation qui était beaucoup plus stringent avec l'EBS.

Le faible taux de rémission en induction dans le bras placebo, dans la cohorte B, qui étaient d'ailleurs des patients avec plus d'antécédents de traitements biologiques, illustre tout à fait le caractère très résistant de la population incluse. Compte tenu de ces différents éléments, la quantité d'effet est donc du même ordre de grandeur que les comparateurs.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Excusez-moi, j'ai une deuxième question. Vous avez évoqué l'utilisation de ce médicament dans les colites graves et aussi la possibilité que cela diminue le recours aux colectomies. Pouvez-vous nous en dire un peu plus ?

M. le Pr NANCEY.- Je n'évoquais pas tout à fait l'indication colite aiguë grave, qui est une entité bien particulière où il y a quand même maintenant des données, notamment avec le

tofacitinib comme traitement efficace, mais qui est quand même une entité bien particulière pour laquelle on a des traitements et une prise en charge qui est maintenant bien structurée.

Pour le coup, les données sont à mon sens encore insuffisantes pour le proposer dans cette entité de colite aiguë grave. Je parlais de poussées sévères non graves de rectocolite hémorragique qui sont bien plus fréquentes que les colites aiguës graves, mais dont le pronostic est aussi au risque important d'hospitalisations et qui conduit parfois sur les formes réfractaires, et malheureusement aussi à la colectomie. Cela fait partie encore des grandes causes de chirurgie dans la rectocolite hémorragique, ces poussées et ces exacerbations sévères et non contrôlables de la rectocolite hémorragique, mais qui ne sont pas totalement des colites aiguës graves au sens propre du terme.

C'est à ce titre que par le délai d'action, mais c'est aussi le mécanisme dans les colites graves, parce que cela marche vite et plutôt bien – et en tout cas on sait très rapidement si cela fonctionne ou pas –, qu'il y a un intérêt de ces traitements à mon sens.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci de ces précisions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais quelques questions. Si je comprends bien, il y a une différence nosologique entre poussées sévères et colite aiguë grave. Je voulais savoir si dans les poussées sévères il y avait eu des comparaisons des anti-JAK, ou d'autres classes d'ailleurs, versus la corticothérapie.

Ma deuxième question, c'est que vous dites qu'il y a moins de zones et moins d'effets acnéiformes. Est-ce du fait d'une différence pharmacologique, c'est-à-dire qu'il y aurait une répartition différente par rapport aux anti-JAK au niveau cutané, ou est-ce parce qu'il y a une activité intrinsèque moindre ?

J'ai une remarque. C'est de dire qu'on n'a pas de risque en fonction de la durée en ce qui concerne la cancérisation. Sur des durées de 7-8 ans, c'est insuffisant pour en faire une affirmation robuste.

M. le Pr NANCY.- Je suis totalement d'accord sur le dernier commentaire. Concernant la stratification sur les poussées sévères versus les poussées modérées de RCH, dans tous les programmes de développement des médicaments, et c'est vrai pour toutes les biothérapies ou les petites molécules, on globalise. Ce sont des patients qui sont inclus, qui ont soit une poussée sévère, soit une poussée modérée. Il n'y a pas eu, à ma connaissance, de stratification sur cette base pour savoir si cela fonctionne mieux, que ce soit les corticoïdes dont vous évoquiez le nom, mais aussi certaines biothérapies ou certains traitements. Je n'ai pas de réponse.

Ce que l'on sait, c'est que certains traitements, notamment les biothérapies anti-TNF injectables par voie intraveineuse – je pense à l'abciximab – comparés aux injectables par voie sous-cutanée comme l'adalimumab ou le golimumab, fonctionnent beaucoup mieux. Sur la colite grave ou la poussée sévère, on mettra plutôt de l'infliximab que de l'adalimumab ou du golimumab qui sont aussi de la même famille, de la même classe des anti-TNF.

Je pense que les JAK inhibiteurs ne sont pas aussi interchangeables. Ils ont chacun une spécificité, ils ont chacun leur sélectivité. On les utilise à des doses différentes. Ils ont leurs atouts, leurs limites, et on le voit dans ce que vous disiez, l'acné, mais aussi les interactions médicamenteuses. Cela ne passe pas par les mêmes métabolismes, ce ne sont pas les mêmes voies d'élimination. Les demi-vies sont différentes, les sélectivités sont différentes, certains ne sont pas sélectifs de JAK et d'autres le sont. Même le rythme de la prise est différent.

Concernant l'acné, c'est purement observationnel. Clairement, et on le voit sur le plan clinique de temps en temps, les patients sous tofacitinib ou sous upadacitinib ont de l'acné, qui n'est pas une vraie acné. Ce sont des éruptions cutanées qu'on dit acnéiformes mais qui ne sont pas de l'acné juvénile de l'adolescent ni l'acné induite par les corticoïdes, mais il y a clairement une manifestation cutanée qui peut être invalidante pour la qualité de vie des patients car elle touche souvent le menton, le visage, et qu'on n'a pas avec le filgotinib. C'est donc un intérêt.

Comment est-ce que cela fonctionne ? Pourquoi cela fonctionne-t-il ? Je pense que les molécules, même si elles sont au sein d'une même classe, ne sont pas les mêmes du tout et ne fonctionnent peut-être pas sur la même chose. Concernant les interactions médicamenteuses, c'est très clair, cela ne passe pas par les cytochromes P450 pour le filgotinib comparé à l'upadacitinib ou au tofacitinib et on n'a clairement pas ces problématiques d'adaptation de dose avec le filgotinib, notamment pour les macrolides, pour les antifongiques et les imidazolés, alors qu'on l'a avec l'upadacitinib et le tofacitinib. Clairement, ce sont des molécules différentes qui sont au sein de la même classe, mais qui ont chacune leurs atouts, leurs limites, et en tout cas leurs spécificités et leur singularité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a plus d'autre question ou commentaire. Merci à vous et bonne journée.

(Madame Marie Guerin, Monsieur Florice Michiels, Monsieur Alban Edouard et Monsieur le Professeur Stéphane Nancey quittent la séance.)

(La séance se poursuit.)

2. Discussion - Réévaluation des anti-JAK

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons terminé avec les auditions. Nous avons prévu quinze minutes de discussion pour la rhumatologie et la gastrologie. Comme nous avons un peu d'avance, je vous propose que nous nous octroyions vingt minutes et que nous fassions dix minutes et dix minutes. Je voulais faire un petit commentaire en préambule. Nous allons commencer par la rhumatologie pour rester dans l'ordre.

Les points que j'ai notés, c'est cette notion de deuxième ligne qui a été mise en avant par plusieurs experts des laboratoires, la notion également que l'âge intervenait dans le risque cardiovasculaire selon les populations étudiées et notamment pour la spondyloarthrite axiale où l'âge est bien différent. Il faudra que nous rediscutions aussi du problème du meilleur niveau de preuve de RINVOQ, et là je compte sur la pertinence des méthodologistes. Il y a aussi la notion de rapidité d'action qui a souvent été mise en avant, mais, à ma connaissance, pas très souvent démontrée.

C'est un peu pour lancer la discussion, mais vous avez peut-être d'autres points à aborder. En tout cas, ceux-ci me paraissent importants si nous devons revenir sur la décision, et ce n'est d'ailleurs pas vraiment la position du Bureau puisque le Bureau proposait quand même de rester sur la même position.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis assez surprise de voir abordée la préférence patient pour choisir le traitement. C'est plutôt au médecin de choisir le traitement qui convient le mieux à son patient, premièrement.

Deuxièmement, le patient veut un traitement efficace, sans effet secondaire, et récupérer la qualité de vie. Ce n'est pas focaliser sur les événements indésirables graves qui vont arriver dans le déroulé de la maladie, mais bien pouvoir vivre au quotidien sa vie le plus possible dans la normalité. C'est ce que je voulais ajouter sur l'expérience patient, parce qu'on sauve un peu cela. L'expérience patient, pour la recueillir, il faut aller la chercher, avoir des questionnaires adaptés et la tracer avec une méthodologie robuste.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as parfaitement raison, je suis de ton avis. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais intervenir là-dessus parce que cela a été évoqué, notamment pour la maladie de Crohn. Il a été évoqué comme un argument le fait que les patients redoutaient l'intervention chirurgicale en sachant que l'intervention chirurgicale a souvent été présentée dans ces maladies comme un échec thérapeutique.

Or, il y a un certain nombre de données récentes, un essai contrôlé hollandais qui a maintenant à peu près cinq ans, mais surtout une grande cohorte danoise qui a été publiée il y a un mois, qui montrent que dans la maladie de Crohn, dans certaines localisations notamment iléales, la chirurgie précoce est, semble-t-il, une alternative tout à fait satisfaisante au long cours en termes de qualité de vie, de recours ultérieur à la chirurgie et de recours ultérieur à un traitement par rapport au traitement médical.

Je voulais le signaler et signaler que la crainte des patients vis-à-vis de l'intervention n'est pas toujours fondée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Hugues, mais je souhaitais que nous parlions d'abord de la rhumatologie et nous passerons à la gastroentérologie après. Nous reviendrons peut-être sur ce point dans la deuxième partie. Sylvie ?

Mme le Dr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais insister aussi sur le fait que par rapport à ce qui vient d'être dit sur les patients, ce qui m'a choquée, c'est un peu comme la participation aux essais, la contribution du prescripteur me semble fondamentale par rapport à la présentation du médicament au patient. On sait bien le poids de l'industrie dans la formation continue des médecins, etc. J'étais entièrement d'accord avec ce qui vient d'être dit sur le fait que ce n'est pas parce que le patient ne parle pas d'un risque de cancer que le risque de cancer n'existe pas et ne doit pas être une préoccupation pour la société et pour nous.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord. Francis ?

M. le Pr BONNET, membre de la CT.- J'étais sensible à deux choses. La première chose, sur les recommandations, les contre-indications et les risques, c'est qu'il y a des warnings qui sont

bien posés maintenant et tout le monde peut et doit les respecter. Après, dire que c'est plus ou moins fréquent en fonction du fait que c'est une population polyarthrite rhumatoïde versus spondylarthrite ankylosante, d'accord, mais de toute façon, les facteurs de risque sont les facteurs de risque, donc je pense que cela n'intervient pas dans une valorisation. Par contre, dans l'aspect précaution, bien sûr.

Par contre il m'a semblé, que ce soit en rhumatologie ou en gastroentérologie, que le positionnement plus ou moins précoce et la possibilité d'utiliser des anti-JAK plus précocement intéressait quand même les cliniciens. C'est-à-dire qu'il y avait un souhait, indépendamment des démonstrations, dans une phase plus précoce de la maladie, d'avoir cette possibilité des anti-JAK. Il y a des arguments forts et d'autres moins forts sur ce sujet-là. Je suis d'accord avec le fait de faire parler les patients d'une façon ou d'une autre, mais je pense quand même que le mettre à disposition est intéressant pour les cliniciens, aussi bien un rhumatologue que gastroentérologue.

Ce sont les deux choses qui m'ont globalement frappé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi, cela a bien été dit par plusieurs experts et c'est assez logique. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais d'abord parler de la polyarthrite rhumatoïde. Je suis assez sensible pour la gastroentérologie à cette histoire de pouvoir disposer de traitements précoces, mais en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, je ne comprends pas bien la subtilité de la différence en ce qui concerne la demande d'ABBVIE, c'est-à-dire RINVOQ, pour la polyarthrite rhumatoïde, entre le positionnement de la commission de transparence et ce qu'ils demandent.

Quand on le décortique, ils souhaitent que ce soit peut-être en deuxième ligne, mais quand on lit les précautions sur leur présentation, cela revient quand même aussi à une troisième ligne de temps à autre. Je ne comprends pas bien la différence. Ce questionnement est spécifique à leur demande de polyarthrite rhumatoïde.

Un chef de projet, pour la HAS.- En fait, on remonte ce qu'on avait déjà écrit dans la stratégie thérapeutique. Nous avions déjà écrit que cette utilisation était uniquement en échec d'anti-TNF et nous le remontons dans l'indication, dans le SMR, pour le formaliser de façon un peu plus claire et plus voyante. Pour ce qui est de la raison pour laquelle ils reviennent sur ce sujet-là, c'est sans doute une stratégie du laboratoire qui nous dépasse aussi.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai encore la diapositive sous les yeux. Quand ils disent « positionnement sollicité par ABBVIE versus réévaluation de la HAS au 4 octobre 2023 », je ne comprends pas quelle est la différence sur le plan sémantique, sauf qu'il y a un 3 qui passe en 2. Sinon, c'est un 2 avec « recommandation d'utilisation après échec à au moins un anti-TNF », mais ce n'est pas un 2, c'est un pseudo-2 qui est un 3. Je trouve que leur demande, en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, est très sophiste et spécieuse, à moins que j'aie raté un bout du film.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je suis d'accord avec ton interprétation.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je pense qu'il faut répondre à Francis Bonnet sur les maladies digestives, mais ce n'est peut-être pas le moment maintenant. C'est un point très important. Peut-être que je le ferai plus tard. En tout cas, il faut le faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous en reparlerons après. Nous terminons avec la rhumatologie. Il n'y a d'ailleurs pas d'autre question. Je me pose quand même le problème de stratifier différemment et de ne pas positionner les anti-JAK de la même façon chez les patients à risque et non à risque.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous en avons pas mal discuté. C'est la proposition de l'ANR. Ils vous ont fait cette proposition-là. C'est aussi parce que ces facteurs de risque ont été identifiés dans une étude, mais on n'est pas non plus sûr qu'on ait identifié tous les facteurs de risque dans cette étude. C'est aussi compliqué de mettre dans un niveau de preuve que c'est uniquement chez les patients avec facteur de risque, en sachant qu'il y aura peut-être d'autres facteurs de risque qui seront identifiés plus tard. Il y en a peut-être quelques-uns qui seront supprimés. Ces facteurs de risque sont variables, c'est ce que je veux dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vous parlez de facteur de risque cardiovasculaire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, cardiovasculaires, cancers, et un dernier que j'ai oublié.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a infections et décès.

M. le Pr COCHAT, Président.- Quelle physiopathologie donnes-tu aux décès qui ne sont ni infections, ni risque cardiovasculaire, ni cancer ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Dans l'étude ORAL Surveillance, c'est lié directement aux tumeurs, au risque cardiovasculaire et aux infections. Il n'est pas différent, mais c'est démontré en termes de décès, ce qui est quand même un point important pour nos patients.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Je disais d'ailleurs en aparté que si nous avions pu, nous aurions même pu raisonner en survie globale dans ces populations. C'est un peu caricatural et ce serait compliqué en termes de durée, mais cela pose ce problème quand même. Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le fait qu'un certain nombre de laboratoires, en tout cas les concurrents d'ABBVIE, souhaitent qu'on efface la mention sur la qualité de la démonstration. Je voudrais demander à Sylvie si véritablement RINVOQ avait une meilleure qualité de démonstration, en particulier parce qu'il y avait des indicateurs de qualité de vie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce qu'en fait, on avait une démonstration d'un effet sur la qualité de vie alors que sur l'autre molécule, je ne sais pas si vous vous souvenez, mais dans l'arbre hiérarchique, il y avait des doses qui intervenaient. Il y avait une quinzaine de comparaisons hiérarchisées et on s'est interrompu avant la qualité de vie. Maintenant, ils le présentent comme si c'était une démonstration, mais ce n'est pas le même niveau de preuve puisqu'on ne contrôle plus le risque de faux positif. C'était ces arguments-là qui avaient joué, en plus des effectifs. Je pense que les essais étaient d'effectifs différents.

C'est pour cela que je leur ai dit. Ils ont beaucoup insisté sur le fait qu'il n'y avait pas de comparaison. Ils l'ont dit texto, comme cela. « Comme il n'y a pas eu de comparaison directe, alors leur niveau de preuve est équivalent ». Moi, je ne vois pas de lien de cause à effet entre ces deux assertions.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Nous pouvons donc maintenir le fait que le niveau de démonstration pour RINVOQ était supérieur aux autres. Par conséquent, ce que les concurrents réclament, à savoir d'effacer cette phrase, ne me paraît ni justifié ni fondé.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est le niveau de démonstration qui est supérieur. Ce n'est pas la quantité d'effet. Ce sont deux choses différentes.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est retransmis dans les niveaux de SMR différents.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- De toute façon, ils s'accrochent au fait qu'il n'y aura pas de comparaison de médicament à médicament. Il n'y a pas moyen de se sortir de cette problématique tant que c'est comparé à un placebo. Il nous a dit, vous comprenez, il y a des effets placebo qui sont très variables d'une population à l'autre ». Oui, c'est l'effet placebo, quoi. Voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote pour la rhumatologie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais vous présenter rapidement deux diapositives avant. Ensuite, il y aura la diapositive de vote. C'était pour résumer les arguments qui avaient mis en avant dans l'avis pour le fait de le restreindre en échec des anti-TNF. C'est-à-dire que les anti-JAK ont au mieux une non-infériorité aux anti-TNF et ils ont un surrisque de tolérance qui est démontré, en tout cas pour une certaine catégorie de patients, en sachant qu'on ne sait pas s'ils ont tous été identifiés par les facteurs de risque dans l'étude ORAL Surveillance.

On ne change pas grand-chose en rhumatologie dans le sens où c'est quelque chose que nous avons déjà mis dans nos avis précédents, dans la place dans la stratégie thérapeutique. Nous les avons déjà restreints en troisième ligne après échec de csDMARD et après échec d'anti-TNF. C'était aussi l'avis de l'experte et c'est aussi l'avis que nous avons repris du représentant de la France au PRAC, avec l'avis contradictoire qui a eu lieu pour la France.

Les arguments de ne pas mettre en dernier recours, en tout cas de ne pas aller plus loin dans la restriction, ce sont les nombreuses comorbidités entre ces différentes pathologies, notamment les spondyloarthrites axiales et les MICI. Les autres médicaments disponibles par exemple pour la spondyloarthrite axiale sont les anti-IL17 et ces anti-IL17 sont contre-indiqués en cas de MICI. C'est pour avoir un traitement commun aux deux pathologies.

Les facteurs de risque identifiés par le PRAC sont relativement cliniquement identifiables. En tout cas, c'était l'avis de l'experte côté rhumatologie. Le surrisque de tolérance était versus anti-TNF, mais pas aux autres traitements.

Contrairement à la gastrologie, il y a un bon niveau de preuve en termes d'efficacité des anti-JAK en rhumatologie, disons plus qu'en gastrologie, avec notamment des études comparatives

versus anti-TNF, c'est-à-dire des études de non-infériorité, mais des études comparatives tout de même, et avec des études qui sont spécifiques en cas d'échec d'anti-TNF, ce qui n'est pas forcément le cas des indications gastrologiques.

De plus, les comparateurs cliniquement pertinents sont, pour le coup, assez nombreux, en tout cas surtout en polyarthrite rhumatoïde et en rhumatisme psoriasique, avec des niveaux de preuve qui peuvent être très variables en termes d'efficacité. On ne peut pas dire que les anti-JAK arrivent après tous ces médicaments qui parfois ont un niveau de preuve faible. Pour le coup, cela ne serait pas du tout être en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes, de l'avis l'experte et de l'avis de l'EMA.

Vis-à-vis de cela, pour ce positionnement des anti-JAK, il y aura juste une petite note que je voudrais vous préciser. Dans le SMR, nous avons écrit initialement dans l'avis que nous les réservions en échec aux anti-TNF et nous vous proposons de le changer par « en échec à au moins un anti-TNF ». Cela vient du fait que dans les recommandations, il est écrit notamment qu'en cas d'échec primaire à un anti-TNF, il est recommandé de changer le mécanisme d'action. Cette phrase laissait un flou sémantique sur le nombre d'anti-TNF qu'il était nécessaire de tester. Nous recommandons au moins un.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela paraît logique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas revendiqué, mais pour ce qui est de la spondylarthrite ankylosante et la spondyloarthrite axiale non radiographique, dans l'avis initial nous avons omis de mettre qu'il fallait privilégier en troisième ligne les anti-interleukines-17 quand c'est possible, parce qu'au mieux ils ont le même niveau de preuve en termes d'efficacité que les anti-JAK, voire même plus, et que c'était déjà écrit précédemment. C'est plus un oubli.

Pour cette problématique de phrase, nous voudrions rappeler qu'il y a une différence de niveau de preuve entre RINVOQ et XELJANZ, en sachant que dans le rhumatisme psoriasique, si on reste uniquement dans la troisième ligne qui est celle à laquelle on restreint le SMR aujourd'hui, il y a quand même une quantité d'effet qui n'est pas pareil, mais surtout, RINVOQ a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie, deux critères assez importants en rhumatisme psoriasique, ce que n'a pas démontré XELJANZ.

Pour reprendre dans la spondylarthrite ankylosante, il n'y a en réalité pas d'étude spécifique de XELJANZ en troisième ligne, donc ils n'ont pas démontré réellement avec une bonne gestion de l'inflation du risque alpha quoi que ce soit en troisième ligne, en sachant qu'il n'y avait que 23 % des patients qui étaient inclus qui étaient effectivement les patients auxquels on va réserver les anti-JAK aujourd'hui.

Suite à cela, nous avons beaucoup réfléchi à cette phrase que nous avons proposée initialement et qui était « la commission souligne que RINVOQ est celui ayant le meilleur niveau de preuve des deux anti-JAK ». Nous vous proposons de la préciser en mettant ce que nous entendons par « ce niveau de preuve », dans les deux phrases en dessous, à savoir « dans le rhumatisme psoriasique, la commission souligne que RINVOQ, ayant un SMR important, a démontré son efficacité sur l'atteinte cutanée et la qualité de vie chez les patients atteints de

rhumatisme psoriasique en échec aux anti-TNF contrairement à XELJANZ avec un SMR modéré ».

Pour la spondylarthrite ankylosante, nous vous proposons de marquer que « la commission souligne que RINVOQ dispose de données spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, en échec aux anti-TNF, contrairement à XELJANZ ».

Pour la diapositive de vote, en rouge vous voyez les résultats de la première évaluation. En bleu, c'est avec les modifications que nous vous proposons aujourd'hui, donc il s'agit de voter, entre le non-maintien ou le maintien avec les reformulations que nous vous proposons.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est bien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, cela me paraît tout à fait approprié. Il y a eu une bonne réflexion en amont et cela me paraît tout à fait bien. Je propose donc que nous votions le maintien ou non.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question avant le vote, parce que cela ne m'apparaît pas clair. Ce positionnement, tel qu'il est proposé actuellement, est-il en adéquation avec les guidelines de l'EULAR rhumatologie pour dire que s'il n'y a pas de facteur de risque, cela peut être envisagé en deuxième ligne ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Les guidelines en deuxième ligne ne différencient pas. En deuxième ligne, tous les traitements peuvent être donnés en fonction des pathologies, anti-JAK compris. En revanche, dans les recommandations françaises, mais pas dans les recommandations européennes, ils précisent à chaque fois que l'anti-TNF est préféré en première intention. En tout cas, dans les recommandations, les anti-JAK sont en deuxième ligne.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce ne sera donc pas en dernier recours ni en troisième ligne en l'absence de facteur de risque ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Comment ça ? Pour nous, en l'absence de facteur de risque, ce n'est pas en dernier recours. C'est uniquement en présence de facteur de risque que c'est en dernier recours. En l'absence de facteur de risque, c'est en échec à au moins un anti-TNF.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Cela bascule donc en deuxième ligne après un TNF, en l'absence de facteur de risque ?

Un chef de projet, pour la HAS.- On appelle cela une troisième ligne.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est une troisième ligne quand même. La deuxième ligne, ce sont les médicaments classiques.

Un chef de projet, pour la HAS.- La troisième ligne ce sont les anti-interleukines, globalement, et les anti-JAK. Quand c'est possible, en fonction du niveau de preuve, on propose de préciser qu'on préfère les anti-interleukines, sans forcément les positionner après les anti-JAK.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est donc en adéquation avec les guidelines de l'EULAR en ce qui concerne les gens qui n'ont pas les facteurs de risque ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ce n'est pas en adéquation. Les guidelines sont très larges et après échec de ce qu'on appelle les csDMARD, le traitement conventionnel, elles disent que tous les types de traitement disponibles peuvent être utilisés, dont les anti-JAK.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai deux questions à propos de cette formulation « à au moins un anti-TNF ». Cela sous-entend-il une durée de traitement par anti-TNF quand on écrit cela ? On pourrait très bien dire dans ce cas qu'on met trois jours d'anti-TNF et qu'on passe aux anti-JAK.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les guidelines, il y a des durées pour réévaluer le patient. Ils réévaluent le patient au bout de trois mois et en fonction de la réponse, c'est un changement de traitement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas « après », c'est « en échec ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est « en échec à », mais si on donne trois jours, on sera forcément en échec. Je poussais le bouchon un peu loin, mais s'il est précisé que ce sont des paliers de trois mois, c'est très bien.

Mon autre question au chef de projet est la suivante. Dans les revendications que vous proposez pour le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, pourquoi ne mettons-nous pas aussi « en échec à au moins un anti-TNF ? »

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, ça sera changé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sur ces bases-là, je vous propose que nous votions sur le maintien ou le non-maintien et si ce n'était pas un maintien, nous reverrons les points à discuter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants et vous êtes 16 pour le maintien des conclusions de l'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne, tu voulais dire quelque chose ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est trop tard, puisque nous avons voté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à la gastroentérologie. Je voulais faire des commentaires globaux suite à ce que nous avons entendu et qui sont d'ailleurs un peu les mêmes. On a l'impression qu'il y a un moindre risque du fait de patients plus jeunes avec RCH notamment, avec toujours ce dénominateur commun qu'il n'y a pas de risque sans facteur de risque, et cela, il faut le pondérer, mais c'est ce que j'ai dit pour la rhumatologie. Je n'ai pas de proposition supplémentaire.

La rapidité d'action a été remise en avant, mais Hugues pourra nous commenter ce point. Les experts ont insisté sur le bénéfice du traitement précoce. C'est quelque chose qui n'est pas démontré dans les essais que nous avons, mais les cliniciens semblent assez d'accord. Il y a un autre point qui est important dans la rubrique gastroentérologie, c'est l'action sur les atteintes extradigestives.

Serge Kouzan ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Moi aussi, j'étais très sensible, à la différence avec la rhumatologie, au fait qu'abstraction faite du fait que les patients sont plus jeunes et qu'il y a plus de temps en ce qui concerne les facteurs de risque associés, il existe un chaland de patients pour lequel il y a la nécessité d'une intervention très précoce. Un des experts parlait de stratégie top-down qui a été validée versus step-up. Cette intervention précoce serait donc peut-être garant d'un devenir intestinal meilleur au long cours. J'étais sensible à cet argument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Vas-y, Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais justement répondre à ce point parce que les derniers experts ont été très habiles, par rapport aux précédents, en amenant des arguments émotionnels, d'ailleurs sans data précise, sur l'importance du traitement précoce, le risque de perte de chance, l'incompréhension, les préférences patients, un certain nombre d'éléments assez subjectifs qu'il faut remettre en perspective.

D'abord, concernant le traitement précoce, tout le monde est d'accord, les gens ne sont pas laissés sans traitement dans la maladie de Crohn. Les gens sont traités et il existe, à ces stades de la maladie où se positionnent les anti-JAK, des comparateurs qui ont un niveau de preuve important et une efficacité reconnue. Le souci, c'est que les anti-JAK ne se comparent pas à ces comparateurs alors que ces comparaisons sont tout à fait possibles.

On a vu en rhumatologie qu'il y avait eu des études de non-infériorité qui avaient été faites entre les anti-JAK et les anti-TNF. Ces études étaient tout à fait possibles également en gastroentérologie et d'ailleurs, plus de deux comparateurs des anti-JAK se sont comparés. Il y a eu une comparaison entre le védolizumab et l'adalimumab, et plus récemment une comparaison entre l'ustékinumab et le SKYRIZI. Il y a donc des comparaisons possibles entre ces comparateurs.

Les arguments considérant qu'il y aurait une perte de chance à ne pas traiter précocement les patients semblent assumer une supériorité des anti-JAK sur tous les autres comparateurs, ce qui n'est en aucun cas démontré, c'est tout à fait clair. Par ailleurs, il faut distinguer l'effet à court et moyen terme dans la maladie de Crohn et les effets à très long terme, les conséquences à long terme de la maladie, et sur cela, malheureusement, nous avons très peu de data, pour aucun traitement en fait.

Ensuite, il faut mettre en balance l'absence de supériorité et même de non-infériorité démontrée vis-à-vis des comparateurs avec le surrisque potentiel en termes de cancer, d'infection, de maladie cardiovasculaire et de décès, en sachant que même si certains sous-groupes plus à risque ont été identifiés, cela ne veut pas dire que les groupes non identifiés comme plus à risque ne soient pas à surrisque. Cela a été bien rappelé par l'ANSM, d'autant

plus que si les sujets sont jeunes, ils sont à risque d'être exposés pendant plus longtemps aux risques du médicament.

Je voulais dire aussi que dans ces populations, il y avait des facteurs de risque potentiels plus importants. Par exemple, les maladies de Crohn sont des patients qui sont exposés au tabagisme, plus que la population générale, ce qui constitue un facteur de risque. Le facteur de risque de cancer est augmenté pour les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, du moins les cancers digestifs. Pour moi, la balance bénéfice/risque de ces médicaments reste sujette à discussion.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Avant de passer la parole à Sylvie, je voudrais rebondir sur ce que tu viens de dire. Tu dis « les Crohn sont traités ». Ok, ils sont traités, mais est-ce que le bénéfice sur l'évolutivité du Crohn, à la fois sur le digestif et sur l'extradigestif, n'est pas potentiellement meilleur avec les anti-JAK qu'avec la corticothérapie ? Je suis provocateur, là.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne parle pas de la corticothérapie, parce que c'est un traitement à court terme des poussées. Là, on est en train de parler de traitements censés modifier l'évolutivité de la maladie à moyen terme, et tous les comparateurs ont cet objectif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tous ? D'accord, ok.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sont-ils supérieurs ou équivalents ? Nous n'avons pas la réponse formelle. Même s'ils ont évoqué, par exemple, la possibilité d'un bénéfice sur les fistules anopérinéales dans la maladie de Crohn, ce qui effectivement est un problème extrêmement important, là encore, il n'y a pas de démonstration. Il y a effectivement un critère secondaire non hiérarchisé qui montre qu'il y a peut-être un petit bénéfice par rapport au placebo, mais là encore, le bénéfice réel par rapport aux comparateurs mériterait d'être validé. Il n'y a pas d'effet démontré.

Il est vrai que sur le plan rhumatologique, pour un certain nombre de patients, il semble clair que les anti-JAK puissent agir à la fois sur l'aspect digestif et l'aspect articulaire de la maladie, et c'est probablement un bénéfice de cette classe thérapeutique qui est partagé aussi par les anti-TNF, mais qui n'est pas partagé, par exemple, par le védolizumab et qui n'est probablement pas partagé par l'ustékinumab.

Ça, c'est sans doute un élément réel, mais qui est encore à mettre en balance avec le surrisque de ce médicament. C'est pour cela que la formulation qu'il faudrait modifier pour laisser les cliniciens pouvoir avoir recours à ces médicaments s'ils jugent que c'est nécessaire dans certaines circonstances particulières, c'est ne pas marquer « en dernier recours », mais plutôt « en l'absence d'alternative ». Effectivement, une maladie rhumatologique mal contrôlée ou difficile à contrôler pourrait être un argument pour considérer qu'il n'y a pas d'alternative à ces médicaments. C'est ce que je suggérerais.

Je pense tout de même que de façon globale, la balance bénéfice/risque, sous réserve de l'effet classe assumé par le PRAC, reste très sujette à caution. Je rappelle qu'il y a quand même un surrisque de mortalité démontré, et pas par rapport au placebo, par rapport aux anti-TNF alpha qui sont déjà des médicaments qui ont un surrisque cardiovasculaire, un surrisque

infectieux, un surrisque de tumeur. Le surrisque par rapport à la population générale semble très important. Je crois donc qu'il faut rester très prudent.

D'autre part, c'est vrai que ce risque n'est démontré que pour le tofacitinib. Même si le PRAC assume à juste titre de façon prudentielle que c'est un effet classe, nous n'en sommes pas certains et peut-être que nous pourrions revenir, si les études de phase 4 et de pharmacovigilance montrent que ce risque n'est finalement pas attesté pour les autres anti-JAK, sur cette attitude prudentielle, mais là, je pense que nous sommes obligés de considérer l'effet classe comme le fait le PRAC.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- La discussion vient d'être faite, mais j'avais été sensible à des experts qui disent que tous les patients ne sont pas les mêmes et que chez certains on va préférer donner en deuxième ligne l'anti-TNF et ensuite l'anti-JAK, mais que pour d'autres, il serait mieux de donner l'anti-JAK en deuxième ligne. Ils ont cité ceux qui ont les manifestations articulaires, donc cela se comprend facilement. J'ai pensé que c'était un bon argument. La deuxième chose, c'est la rapidité d'action qui a été souvent mise en avant pour les anti-JAK.

Ils ont tous dit à peu près la même chose, c'est-à-dire que parfois, les patients répondent vraiment dans la semaine qui suit la mise en route du traitement. Je sais bien que ce que je raconte n'est pas statistique, mais j'ai été influencé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est probablement vrai.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- On ne peut pas écouter les experts et dire que par définition ils ne disent que des mensonges.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non, ils ne disent pas des mensonges.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Attends, je finis. J'ai trouvé que c'était des arguments qui pouvaient paraître importants pour les patients.

L'autre chose qui me fait un peu peur, c'est l'empilement. On connaît ça très bien en hématologie, tu empiles des médicaments et des médicaments, qui sont tous immunosuppresseurs au passage. Quand on parle de l'IMUREL au début, nous connaissons bien les complications de l'IMUREL ou du méthotrexate au long cours. Tout cela donne des tumeurs aussi. On empile. Évidemment, ils nous faisaient un empilement qui était en premier l'anti-TNF, deuxième et troisième, donc évidemment les anti-JAK arrivaient très longtemps après, mais il y a toujours un risque au fur et à mesure des phases de traitement chez un patient.

Tu cumules les toxicités, c'est sûr. Si pour certains patients il est préférable pour des raisons cliniques de donner l'anti-JAK, j'ai été sensible à cela d'autant plus que nous sommes dans une population qui n'est pas la population qui a été décrite comme étant à risque. Je ne dis pas qu'ils n'ont aucun risque. C'était juste pour dire cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je suis désolé sur les autres, mais nous avons terminé le temps de questions.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai un seul point sur la rapidité d'action parce que c'est revenu à plusieurs reprises et c'est important de remettre cela en perspective. C'est probablement vrai, cela n'a pas été comparé, mais cela sort dans toutes les études et dans la pratique. Ce vrai que ce sont des médicaments qui ont des délais d'action très rapides. Ceci dit, ce qu'il est important de comprendre, c'est que ces médicaments sont des traitements de fond. Ils sont donnés pour le fond et pour contrôler la maladie à moyen terme.

Finalement, même si c'est un plus, la stratégie habituelle dans ces maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, c'est de casser la poussée avec des corticoïdes. Cela diminuera peut-être le recours aux corticoïdes, mais finalement, le bénéfice attendu de ces médicaments n'est pas sur la poussée ou sur l'immédiat, il est à moyen terme.

Le deuxième point concerne l'empilement des traitements. Ce sont des maladies où il y a un épuisement progressif des traitements et effectivement, on empile des traitements, mais nous n'avons pas d'étude de stratégie de bonne qualité pour dire dans quel ordre il faut le faire. C'est exact.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est au chef de projet pour les diapositives de conclusion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, j'ai repris les arguments qui ont été mis en avant par le laboratoire. Je ne vous les rappelle pas, vous venez de les discuter. J'ai repris là les principaux arguments qui ont été mis en avant par les experts avec les laboratoires dont la rapidité d'action, le besoin qui est très mal couvert, le profil de patients atteints de MICI qui diffère de celui des patients inclus dans ORAL Surveillance et de façon générale atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Il n'y a pas de données des anti-JAK versus les alternatives, donc on ne peut pas les situer par rapport à eux, ils sont peut-être plus efficaces. Si on place les anti-JAK en recours, on peut faire perdre des chances dans la prise en charge des patients, par exemple s'il y a des poussées sévères ou des manifestations extraintestinales. Pour essayer de gérer le problème de la tolérance, c'est une maladie au long cours, avec un intérêt potentiel de la voie orale. D'ailleurs, ce point avait été évidemment reconnu par la commission avec une ASMR IV pour XELJANZ, qui était le premier anti-JAK que nous avons vu dans les MICI dans la rectocolite hémorragique.

En revanche, les arguments pour être un peu moins enthousiaste, c'est de rappeler la position de l'agence européenne qui finalement, après sa réévaluation, a inchangé son libellé d'indication, et donc les produits restent indiqués après échec d'un traitement conventionnel ou d'un agent biologique, donc potentiellement avant les anti-TNF. C'est surprenant. Pour rappel, la commission positionne les anti-JAK avant le début de la réévaluation, après les anti-TNF, comme en rhumatologie d'ailleurs. C'est une première remarque.

La deuxième remarque, c'est que chez les patients qui sont à surrisque tels qu'ils ont été identifiés par le PRAC, avec les limites que vous avez discutées, à savoir le fait qu'ils ont fait avec les données qu'ils avaient, le PRAC a finalement appliqué le principe de précaution à

l'ensemble des maladies inflammatoires chroniques, pas seulement à la polyarthrite rhumatoïde et donc pas seulement au tofacitinib, mais à tous les anti-JAK.

Par ailleurs, la position que vous avez prise jusqu'à présent laisse les anti-JAK disponibles pour les patients. Les anti-JAK restent disponibles. XELJANZ a même gardé son SMR important, RINVOQ un SMR important et JYSELECA un SMR modéré, mais ils n'ont pas d'argument pour revenir là-dessus. En tout cas, les produits restent disponibles.

Ensuite, pourquoi avoir positionné les anti-JAK en dernier recours chez tous les patients ? L'idée était d'inciter à privilégier les alternatives après les anti-TNF avec peut-être l'idée, quelque part, de limiter la durée d'exposition aux anti-JAK compte tenu des risques. Pourquoi ? Pour rappel, en termes d'efficacité, on n'a que des comparaisons au placebo et cela n'a pas été assez souligné à mon avis, mais y compris chez des patients qui étaient naïfs d'anti-TNF en gastroentérologie, ce qui, je vous le rappelle, avait posé des problèmes. Nous nous étions interrogés sur le fait d'inclure ce type de patients dans des essais cliniques.

La conséquence, c'est qu'on est obligé de faire des analyses exploratoires pour évaluer l'intérêt des produits chez les patients qui sont en échec à au moins un agent biologique, en pratique un anti-TNF. C'est là que les laboratoires, d'ailleurs, revendiquent la prise en charge. On a donc un niveau de preuve qui est un peu dégradé. C'est un peu différent en rhumatologie puisqu'ils ont des études de non-infériorité, Hugues l'a rappelé. C'est une première remarque.

L'incidence, c'est que nous n'avons donc évidemment pas de preuve de supériorité d'efficacité ni même de non-infériorité ou d'équivalence versus les alternatives. Là encore, c'est différent de la rhumatologie, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. À ce titre-là je ne vois donc pas trop de perte de chance et je pense que la position de la commission sur ce plan est inattaquable.

Ensuite, il y a le problème du profil de tolérance. Là, finalement, on a une étude avec un haut niveau de preuve, qui a duré plusieurs années, qui a inclus plus de 4 000 patients et qui permet de conclure, avec toujours un risque de se tromper évidemment, que cette classe d'immunosuppresseurs est plus à risque que les anti-TNF qui était déjà une classe qui était connue comme étant à risque avec, parmi les événements qui sont clairement ressortis, des infections sévères, des cancers, un risque cardiovasculaire, des décès et des embolies pulmonaires.

On peut noter que les infections sévères et les thromboses sont a priori difficilement prévisibles. Par ailleurs, cela a été souligné aussi avec une question de Hugues à l'un des intervenants, et c'était basé sur une publication de cet intervenant, dans les MICI, on a un risque accru par rapport à la population générale de thrombose artérielle, et surtout veineuse, qui est doublé d'après la publication. C'est donc un élément à prendre en compte.

Au final, on a trois médicaments, notamment pour le tofacitinib, puisque c'est clairement lui qui a la démonstration, qui sont donc à surrisque.

En conclusion, on peut dire que le rapport efficacité symptomatique/effets indésirables est non établi versus les alternatives, qu'on n'a pas non plus d'effet établi sur les complications ou le recours à la chirurgie. C'est vrai pour les anti-JAK, c'est vrai pour les autres, sauf pour les

anti-TNF. En tout cas, on n'a pas de données solides pour établir cela. Clairement, c'est exploratoire.

La conséquence, c'est aussi qu'il faut renforcer la surveillance de cette classe d'immunosuppresseurs. Voilà les arguments qui pourraient justifier de maintenir les conclusions de la commission. Enfin, je vous rappelle que la commission a conclu à une ASMR V, donc il n'y a pas de progrès dans la prise en charge par rapport à l'existant.

En termes de vote, je vous ai rappelé là les décisions qui ont été prises dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn. Je ne le rappelle pas, nous l'avons fait à plusieurs reprises. Vous avez noté que JYSELECA souhaite que le SMR soit revu de modéré à important. Pour les autres, ils n'ont pas de revendication sur le niveau d'ASMR et sur le SMR et finalement, les revendications portent donc sur deux points clés qui sont la place dans la stratégie thérapeutique comme traitement après les autres, donc en recours. C'est ainsi que nous l'avons exprimé initialement — chez les patients qui ne sont pas identifiés comme à risque. C'est la première revendication qui est partagée par tous les laboratoires.

Deuxièmement, faut-il ou non donner une prime à l'un d'entre eux ?

Suite à l'examen des observations des laboratoires, prenant en compte aussi toutes vos discussions et après préparation avec le Bureau, voilà les propositions qui étaient à l'ordre du jour jusqu'à maintenant. La première, c'est qu'on pensait supprimer la mention « traitement de recours », c'est-à-dire plutôt citer les alternatives médicamenteuses qui sont concernées dans la restriction de la prise en charge chez les patients non à risque. Clairement, dans la RCH, c'est de citer les traitements conventionnels, au moins un anti-TNF, le védolizumab et l'ustékinumab.

Je vous rappelle que pour le védolizumab, c'est le seul agent biologique qui a une comparaison aux anti-TNF. Dans la maladie de Crohn, de la même façon, on citera clairement les alternatives, c'est-à-dire, en dehors des traitements conventionnels et des anti-TNF, l'ustékinumab (STELARA), le risankizumab (SKYRIZI) et le védolizumab (ENTYVIO), en sachant que cela a été signalé aussi pendant les auditions et je l'ai fait devant le laboratoire concerné, pour le risankizumab (SKYRIZI), il est intéressant de noter qu'on dispose des résultats d'une étude de supériorité contre l'ustékinumab. Il est inutile de vous dire que le laboratoire a des revendications avec notamment une demande d'ASMR.

Ensuite, concernant la place relative des anti-JAK dans la RCH et en l'absence de preuves solides en faveur d'un anti-JAK, puisqu'on n'a que des études comparatives versus placebo et les conclusions des comparaisons indirectes ne sont pas très robustes, on a toute une série d'arguments qui ont été signalés par les laboratoires eux-mêmes dans leur dossier.

Nous proposons donc de dire que la commission préconise que le prescripteur tienne compte, en dehors de la situation particulière de son patient, des éléments suivants, à savoir de tenir compte :

- de la qualité de la démonstration et donc de rappeler que le SMR est important pour RINVOQ et XELJANZ alors qu'il est modéré pour JYSELECA ;

- d'un effet établi sur la qualité de vie pour RINVOQ, qui est le seul qui l'a établi clairement et de façon robuste avec une gestion du risque alpha ;
- du fait que ces médicaments ont un profil de tolérance commun, le PRAC ayant conclu à un effet classe, mais en soulignant que c'est à partir des résultats d'une étude contrôlée randomisée ayant comparé le tofacitinib aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

Enfin, la troisième proposition était d'ajouter que la commission souhaite être destinataire de toutes nouvelles données cliniques permettant de mieux préciser leur place dans la stratégie thérapeutique, ce qui permettra de réajuster au vu des études nouvelles, en sachant que nous allons avoir des études nouvelles. Il y a SKYRIZI dans la maladie de Crohn, avec des données nouvelles, mais il y a aussi OMVOH. J'ai un dossier OMVOH que nous verrons le 20 décembre dans la rectocolite hémorragique qui va être une nouvelle alternative, qui est une anti-interleukine. Il y a un nouveau traitement qui arrive.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Patrick. Tes propositions me paraissent bien adaptées à tout ce que nous avons dit. Juste, nous mettrons aussi pour la rhumatologie que la CT souhaite être destinataire de toutes nouvelles données cliniques. Nous ajouterons aussi. Enfin, quand je vais vous demander de voter, la notion de maintien inclura, et j'insiste là-dessus, la notion d'un SMR modéré que nous maintiendrions aussi pour l'ISELECA. Si certains d'entre vous n'étaient pas d'accord sur ce point, il ne faudra pas voter le maintien.

Un chef de projet, pour la HAS. - Je n'ai pas osé le faire parce que je voulais laisser de la fluidité dans vos discussions et les présentations des laboratoires, mais je voudrais juste noter qu'il y a un article qui a été publié en juillet-août qui a été signé par l'un des spécialistes qui sont venus avec les laboratoires. Ils étaient deux signataires.

Cet article était vraiment intéressant. Il s'intitulait « essais en face-face, où en sommes-nous ? ». Je vais vous lire les conclusions, parce que je les trouve intéressantes.

« Avec l'augmentation du nombre de molécules disponibles, les études comparant l'efficacité des différents médicaments deviennent indispensables pour les médecins, les patients et les autorités de santé. Les auteurs sont donc clairement d'accord avec l'idée qu'il faut des études de bonne qualité, dans l'idéal comparatives, avec une comparaison directe justement pour pouvoir mieux situer ces produits.

Ils soulignent aussi dans leurs conclusions qu'il y avait plusieurs questions sans réponse. Quel est l'effet à long terme des molécules sur le plan de la tolérance ? Quid de la modification de l'histoire naturelle de la maladie ? Faut-il privilégier les essais de non-infériorité puisque l'efficacité des traitements actuels semble avoir atteint un plateau ?

C'était juste un petit clin d'œil. Par ailleurs, cet article passait en revue toutes les études qui sont attendues et dont certaines ont été initiées par le GETAID.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ok. Très rapidement, Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, avant de voter, parce que je ne comprends pas bien le point 1, ce serait donc après anti-TNF, après védolizumab et après ustékinumab, ou est-ce après anti-TNF parmi védolizumab et ustékinumab ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour être très clair, la proposition qui vous est faite est de garder le principe de les prescrire après les alternatives tout en introduisant de la souplesse, d'où la suppression de la mention du traitement de recours. On parle de patients non à risque. Chez les patients non à risque, la notion de traitement de recours laisse entendre qu'il serait toujours en dernière intention, quels que soient les nouveaux entrants. Ce que nous pensons plus sage, c'est de citer quelles sont les alternatives au vu des données disponibles aujourd'hui. Aujourd'hui, on n'a des études que contre placebo et les comparateurs pertinents sont ceux-là.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La façon dont je le lis, c'est qu'il serait après l'ustékinumab dans un cas et le védolizumab dans le Crohn. Est-ce bien ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans le Crohn, cela interviendrait après l'ustékinumab, le risankizumab et le védolizumab, qui sont les trois traitements de troisième ligne, alors que dans la RCH, ce serait après le védolizumab et l'ustékinumab. Finalement, le seul traitement de troisième ligne est l'ustékinumab, en pratique, dans la RCH actuellement.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ce serait donc en quatrième ligne. Qu'avons-nous comme argument pour faire ce hit-parade ?

Un chef de projet, pour la HAS.- L'argument, c'est de positionner ces produits quand on n'a plus la possibilité d'utiliser les traitements précédents. C'était la position initiale qui avait été prise. C'était le terme « traitement de recours ». Au lieu de mentionner « traitements de recours », ce qui laisserait à penser que ce serait toujours vrai, l'idée était de citer les traitements auxquels ces médicaments ne se sont pas comparés aujourd'hui, en sachant que les risques sont différents pour ces différents médicaments. La position actuelle est celle-là.

Actuellement, ces médicaments sont positionnés, dans la RCH, après au moins un anti-TNF et le védolizumab. C'est ce qu'ils revendiquent. En pratique, on ajoute l'ustékinumab qui n'a pas les mêmes risques que les anti-JAK.

M. le Dr BRONDON, membre de la CT.- Est-ce que pour faire simple il ne faut pas marquer « en l'absence d'alternative », plutôt que de faire la liste ? Cela va être évolutif, et c'est vrai que le védolizumab dans le Crohn, c'est attaquant. Même s'il n'y a pas eu de comparaison, je me demande s'il ne faut pas marquer « en l'absence d'alternative ». Il reste aussi le problème de l'indication potentielle en rhumatologie. Je suis un peu en retrait, mais je me dis que marquer « en l'absence d'alternative » et laisser un certain flou serait mieux.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis d'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- « En l'absence d'alternative », je pense que cela ne veut rien dire.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Cela redonne la possibilité aux gastroentérologues d'évaluer les rapports bénéfice/risque de tous ces médicaments qui ne se sont jamais comparés entre eux.

Un chef de projet, pour la HAS.- À ce moment-là, je pense qu'il faut être plus clair, il faut les positionner en troisième ligne après échec d'au moins un anti-TNF et du védolizumab, ce qui était la position initiale, et ne plus indiquer qu'ils sont indiqués après les autres.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Non. Serge, il y en a qui se sont comparés entre eux justement. Ceux-là ne se sont pas comparés aux autres, mais certains de ces médicaments de troisième ligne se sont comparés entre eux.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que tu dis, si j'ai bien compris, mais peut-être que j'ai mal compris, cela veut dire pour la RCH après au moins un anti-TNF et après deux anti-interleukines ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ce sont deux classes différentes.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Un anti-intégrine.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, un anti-intégrine et un anti-interleukine, mais pour toutes les RCH, on veut la séquence des trois, et pour le Crohn la séquence des quatre ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était la position qui avait été prise initialement, à savoir de les positionner après les autres traitements. Si on cite les traitements, j'oublie les traitements conventionnels qui sont, disons, les traitements de première ligne. On a ensuite les anti-TNF. On a mis « à au moins un anti-TNF », c'était déjà le cas.

Il y a le védolizumab qui est un traitement de deuxième ou de troisième ligne, et actuellement, dans les avis actuels avant la réévaluation, c'était la stratégie thérapeutique. C'est-à-dire que dans la CRH, tout traitement autre que le védolizumab était positionné après anti-TNF et védolizumab. Si vous maintenez la position de positionner les anti-JAK après les alternatives, à ce moment-là, il faut citer l'ustékinumab. Soit on écrit « comme traitement de recours » et on reste vague, soit on cite les produits, et à ce moment-là les produits sont ceux-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai une troisième proposition qui n'est pas non plus celle proposée par Hugues. Et si on met simplement « en dernière ligne » ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Si un nouveau médicament arrive, cela le positionne forcément derrière.

M. le Pr COCHAT, Président.- Là, c'est pareil, si un nouveau médicament arrive, il faudra le positionner.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est peut-être mieux parce qu'effectivement, quand on va voir par exemple SKYRIZI dans la maladie de Crohn, clairement, il va bousculer la stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn. Je ne veux pas anticiper vos décisions, mais ce sera sûrement un bon challenger.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais cela ne changera pas le fait qu'on les laissera en dernière ligne.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est toute l'ambiguïté. Pour les patients qui sont jugés à risque, on s'est aligné sur la position du PRAC qui les met après toutes les alternatives, les alternatives d'aujourd'hui comme de demain, si on lit les choses comme cela. Nous avons repris cette formulation du PRAC, nous ne la discutons pas. Par contre, si vous maintenez la position chez les patients non à risque, nous nous sommes dit qu'il était plus sage de citer les traitements concernés et donc de ne pas mettre en dernière ligne chez ces patients.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'interviens juste encore sur un point. La seule chose qui me gêne, c'est que là, cela a un côté qui s'impose d'avoir essayé toutes les lignes avant dans tous les cas. Or, il y a probablement des cas où on peut discuter le traitement comme alternative avant l'autre, et je pense notamment aux patients avec des manifestations rhumatologiques importantes. Peut-être que d'une certaine façon, il faut laisser un peu de souplesse pour que ce soit une alternative. Je ne sais pas comment le formuler.

Un chef de projet, pour la HAS.- Hugues, la souplesse était là, en fait. C'était en dehors de la situation particulière du patient. Nous pouvons être plus explicites et marquer entre parenthèses « comme des manifestations extraintestinales », si vous le souhaitez, en sachant que sur les manifestations extraintestinales, nous n'avons pas de démonstration très solide. En tout cas, nous pouvons l'introduire ici.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas mal ça.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce point, c'était pour laisser la main au prescripteur.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ok.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas mal. Ok.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, mais alors est-ce que c'est en contradiction avec le 1 ?

Mme le Pr CASTAGNE, membre de la CT.- Il vaut mieux mettre dans le chapitre 1 l'histoire de la situation particulière du patient. Je trouve qu'il est plus logiquement lisible dans le chapitre 1 que dans le chapitre 2.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Absolument.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose que nous fassions confiance au chef de projet pour la rédaction.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai entendu ce que vous dites. Nous pourrions l'intégrer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a déjà deux personnes qui sont parties et j'ai peur que nous n'ayons plus le quorum. Je suis désolé, je fais la pression pour que nous votions. Nous allons voter sur cette diapositive avec la prudence que je vous ai indiquée sur le SMR de JYSELECA et

la discussion que nous venons d'avoir avec le chef de projet. Je vous propose de voter sur l'accord ou non avec cette diapositive.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 14 votants. Il y a 14 voix pour le maintien des conclusions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous remercie et je salue le travail fait par les chefs de projet parce que ce n'était pas très simple.

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