



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 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. Réévaluation des anti-JAK

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme annoncé, on va passer à la révision des anti-JAK. On a plusieurs experts à faire rentrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ces dossiers, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Pina-Vegas, le Docteur Sbidian, le Professeur Bigard en situation de conflit d'intérêts.

(D^r Laura Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidian et P^r Marc-André Bigard rejoignent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs Dames les experts, Madame Pina-Vegas, Madame Sbidian et Monsieur Bigard. On va avoir une session assez importante sur la révision des anti-JAK, qui a été déclenchée par des signalements du PSUR, pour lequel l'équipe du SEM a travaillé pendant plusieurs semaines, et vous a sollicités pour revoir les différents domaines que sont la gastro, la dermato et la rhumato. Nous avons pensé qu'il était plus enrichissant pour la discussion que les trois experts participent aux trois domaines, parce qu'il y a des interactions qui peuvent être intéressantes, et en interne, on a des rapporteurs aussi. On a Sylvie Chevret pour la méthodologie et Hugues Blondon pour la partie gastro-entéro.

1. Tolérance

M. le Pr COCHAT, Président.- Je laisse la parole à la cheffe de service en premier. On commence par la rhumato ? Je ne sais pas quel ordre vous aviez prévu.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Un autre chef de projet va faire d'abord un petit point sur la tolérance.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous allons commencer la réévaluation en faisant un petit point sur les données de tolérance, puisque ce sont elles qui ont motivé cette réévaluation. Comme vous avez pu le constater dans les documents préparatoires qu'on vous a envoyés, juste un point de méthode, nous avons rédigé les avis par discipline en adoptant un plan commun. Concernant la tolérance, nous avons, d'une part, une première partie concernant la réévaluation du PRAC avec leurs conclusions. Ensuite, le profil de tolérance de chaque molécule dans chaque indication, avec notamment un rappel du PGR qui est fait.

Concernant les données de tolérance, comme vient de l'indiquer le Président, le PRAC a débuté en janvier 2022 une réévaluation du rapport bénéfice-risque du tofacitinib d'abord, ensuite de plusieurs inhibiteurs de Janus kinase, à savoir abrocitinib, CIBINQO, le filgotinib, JYSELECA l'upadacitinib, RINVOQ et le baricitinib OLUMIANT. Je ne les ai pas classés dans l'ordre alphabétique, c'est une erreur. Suite aux résultats de deux études qui évaluent la sécurité du tofacitinib et du baricitinib, de XELJANZ et d'OLUMIANT, notamment concernant le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette réévaluation a abouti à une décision de la Commission européenne le 10 mars 2023.

Ce que je vous propose, c'est de rapidement présenter les éléments concernant l'étude ORAL SURVEILLANCE qui est l'étude phare qui a conduit à la révélation du PRAC, même si d'autres éléments ont bien sûr été pris en compte. L'étude ORAL SURVEILLANCE est une étude de tolérance de phase III-IV, qui inclut 4 300 patients, qui a comparé le tofacitinib à deux doses 5 milligrammes ou 10 milligrammes deux fois par jour aux anti-TNF.

C'est une étude qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans et plus, et qui avait un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. Je ne les détaille pas là, il y en avait un certain nombre. Les patients devaient recevoir une dose stable de méthotrexate au moment de leur admission à l'étude, et un ajustement posologique était autorisé pendant l'étude.

Les co-critères principaux d'évaluation ont été les tumeurs malignes avérées et les événements cardiovasculaires indésirables majeurs avérés. L'étude avait été *designée* de sorte qu'il y ait au moins 1 500 patients qui soient suivis pendant trois ans. En raison d'un signal d'événement thromboembolique veineux dose dépendante, le traitement par tofacitinib 10 milligrammes deux fois par jour a été interrompu et les patients de ce groupe ont alors reçu la dose de 5 milligrammes deux fois par jour.

Enfin, un dernier mot pour présenter l'étude. Pour la majorité, c'est-à-dire 90 % des patients sous tofacitinib, ils étaient fumeurs ou anciens fumeurs, avec une durée de tabagisme qui était supérieure à dix ans, une médiane respectivement de 35 et 39 années de tabagisme.

Concernant les principaux résultats, je ne vais pas détailler les données quantitativement. Cela va être peut-être inutile, par contre ce que l'on peut noter, d'une part, c'est qu'il y a effectivement plus d'événements cardiovasculaires et d'événements thromboemboliques veineux, avec notamment des infarctus, des embolies pulmonaires. L'incidence de ces événements est dose dépendante. La majorité sont graves, certains entraînent le décès.

L'analyse a cherché à essayer d'identifier des facteurs prédictifs pour le développement d'un infarctus du myocarde, qu'il soit mortel ou pas. À l'aide d'un modèle de Cox multivarié, ont été identifiés les facteurs suivants : un âge supérieur à 65 ans, un tabagisme ancien ou actif, des antécédents de diabète, des antécédents de coronaropathie.

L'autre élément qui est ressorti, c'est un surrisque également de tumeurs malignes, notamment de cancer du poumon, de lymphome et de cancers cutanés non mélanomateux.

Enfin, il y a une surmortalité sous tofacitinib, là encore, qui semble être dose dépendante et qui est principalement due à des événements cardiovasculaires, des infections et des tumeurs malignes. À nouveau, une augmentation dose dépendante des infections graves, une augmentation aussi des infections graves observées chez les plus de 65 ans pour la dose la plus élevée. Autre donnée issue de cette étude, une augmentation des cas de zona a également été observée chez les patients traités par tofacitinib par rapport aux anti-TNF et des variations de plusieurs paramètres biologiques d'intérêt. Je passe sur ce point.

Il faut noter également qu'il n'y avait aucune étude contrôlée, randomisée, qui a été réalisée pour les autres anti-JAK pour évaluer spécifiquement ces risques. On n'a pas d'autre étude

versus anti-TNF et on n'a pas non plus d'étude de tolérance de bonne qualité méthodologique comparant les anti-JAK. Par contre, on disposait aussi des résultats préliminaires d'une étude observationnelle rapportée pour OLUMIANT, et qui allait dans le même sens, avec les mêmes signaux.

Sur la base de données mécanistiques disponibles, du profil de sécurité connu des anti-JAK, le PRAC a considéré que ces événements observés avec le tofacitinib dans l'étude ORAL SURVEILLANCE étaient des événements généraux propres à la classe des inhibiteurs de JAK. Ce point est également soutenu par un groupe d'experts *ad hoc* qui a travaillé avec le PRAC. Un effet de classe a donc été évoqué.

Ils ont discuté notamment d'appliquer les mesures de précaution qui vont suivre dans l'ensemble des indications, notamment y compris dans la dermatite atopique et dans l'indication alopecie modéré à sévère. Je vous lis la motivation qui explique pourquoi ils ont étendu leurs recommandations également à ces indications : *En notant tout d'abord que la prévalence des facteurs de risque dans ces indications était différente et moindre que dans les indications précédentes, néanmoins, comme l'a souligné le groupe d'experts ad hoc, si un patient a des facteurs de risque dans l'une des indications autorisées, il serait également exposé aux risques liés aux résultats en matière de sécurité qui font l'objet de l'examen. Les inhibiteurs de JAK sont utilisés dans des indications qui nécessitent un traitement chronique. Exposant potentiellement les patients sans facteurs de risque pendant des périodes prolongées. Ainsi, même une légère augmentation du risque absolu d'événements indésirables graves, peut-être cliniquement pertinente.*

À l'issue de l'ensemble de ces éléments, le PRAC a proposé, et l'Agence européenne a validé, des modifications des AMM des médicaments concernés. Première remarque, il n'y a pas eu de modification du libellé des indications d'AMM à proprement parler. Cependant, le PRAC a précisé, cela apparaît dans plusieurs rubriques du résumé des caractéristiques du produit, notamment dans la mise en garde spéciale, qu'ils ne doivent pas être utilisés en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients suivants : les plus de 65 ans, les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques ou d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, tels que les fumeurs, anciens fumeurs de longue durée, enfin, chez les patients qui ont des facteurs de risque de tumeur maligne, qu'elles soient actuelles ou pour les patients qui ont des antécédents de tumeurs malignes.

Dernier point, à noter qu'il y a eu une position divergente de certains États membres qui a fait l'objet d'une communication, comme c'est la pratique. Parmi ces pays figure la France. C'est aussi pour cela que l'on va vous présenter un peu plus cette position. Sur la base d'un certain nombre d'arguments que l'on pourra détailler tout à l'heure, si vous le souhaitez, ils ont considéré que pour assurer un bilan bénéfice-risque positif pour les produits concernés, outre la mise en garde pour les patients de plus de 65 ans, ou les patients ayant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires et de malignité, les indications devraient être limitées aux patients qui ont répondu de manière inadéquate ou sont intolérants aux anti-TNF ou pour lesquelles les anti-TNF sont inappropriés à au moins un traitement systémique antérieur, ou pour lesquels les traitements systémiques alternatifs sont inappropriés, et aux options de traitement alternatif, ou pour qui les options de traitement alternatif sont inappropriées.

Voilà pour la présentation concernant l'étude ORAL SURVEILLANCE.

Pour terminer, si je devais résumer ce que je viens de vous dire brièvement. Finalement, on a un surrisque d'événements cardiovasculaires, d'infection grave, de tumeurs documentées dans une étude contrôlée, randomisée, contre anti-TNF, le tofacitinib en pratique, dans une indication de polyarthrite rhumatoïde et chez des patients de plus de 50 ans avec facteur de risque.

Deuxièmement, un effet classe a été reconnu à la classe des anti-JAK qui sont indiqués dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.

Troisièmement, nous n'avons pas de données de tolérance comparant les médicaments, et pas d'étude de tolérance de même niveau de preuve pour les autres anti-JAK concernés, en dehors du tofacitinib.

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

[...]

2. Réévaluation des anti-JAK - Spondylarthrite

- a. **XELJANZ (tofacitinib (citrate de)) (CT-20321) — PFIZER PFE FRANCE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**
- b. **RINVOQ 15 mg (upadacitinib hemihydraté) (CT-20323) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

(D^r Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidaïa et P^r Marc André Bigard rejoignent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- On a fait rentrer les experts. Merci. On continue avec la spondylarthrite.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Exactement. On est dans la spondylarthrite ankylosante, active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. On a toujours les deux mêmes médicaments XELJANZ et RINVOQ dans cette indication qui avaient tous les deux obtenu lors de l'inscription un SMR de niveau faible et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique, avec toujours cette recommandation après succès d'au moins une biothérapie.

Pour les revendications du laboratoire, autant le laboratoire Pfizer de XELJANZ revendique un maintien des conclusions antérieures, autant, et vous allez le voir, basé sur de nouvelles données, RINVOQ revendique un SMR de niveau important, avec toujours cette petite subtilité dans la stratégie thérapeutique qui est de demander à être celui privilégié en première intention.

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- La Spondyloarthrite, on en a déjà un peu parlé sur le rhumatisme psoriasique. Cette grande famille de rhumatismes inflammatoires chroniques a une

prévalence d'environ 0,35 % en population générale. Il débute plus précocement que les autres rhumatismes qu'on a vus jusqu'alors, autour de 20 à 35 ans, avec un *sex-ratio* global de 1,5 en faveur des hommes, mais une hétérogénéité au sein de cette grande famille, comme on a pu le voir avec le rhumatisme psoriasique.

C'est une grande famille qui partage ces manifestations rhumatologiques, axiales, périphériques, enthésitiques et extrarhumatologiques, notamment psoriasis, MICI, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et uvéites, sur un terrain génétique commun qui est le HLA-B27 avec différentes formes : la spondylarthrite axiale radiographique qui est caractérisée par le fait d'avoir une sacro-iliite à la radiographie. C'est ce qu'on appelle la spondylarthrite ankylosante et qui fait l'objet de cette réévaluation actuelle.

On parlera plus tard de la Spondylarthrite axiale non radiographique, sans sacro-iliite à la radiographie. Il y a aussi une grande famille de rhumatismes psoriasiques, arthrites réactionnelles secondaires à des infections, les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin que l'on identifie comme étant à part, les formes juvéniles avec les formes qui sont dans les AJI, arthrites juvéniles idiopathiques et spondyloarthrites indifférenciées.

Là encore, ce sont des rhumatismes qui évoluent par poussées inflammatoires, avec des périodes de rémission qui peuvent être très invalidants, notamment lors des poussées, avec une potentielle évolution structurelle bien moins importante que celle qu'on a vue avec la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, mais une invalidité au long cours dans les formes les plus sévères, les formes ankylosantes. C'est le cas notamment au regard du rachis, où l'on peut se retrouver avec une incapacité fonctionnelle assez importante chez ces patients. Heureusement cela touche de moins en moins de patients.

Les recommandations sont celles que je vous ai présentées tout à l'heure. Rapidement : anti-inflammatoires en première ligne et six formes axiales. On passe directement, en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, aux thérapies ciblées, anti-TNF, anti-IL17 et JAK inhibiteurs. Vous voyez qu'ici, il n'y a plus cette classe d'anti-IL12/23 et d'anti-IL23 qui ne fonctionnent pas sur la partie axiale, ou peu. Et en cas d'échec, une rotation.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Pour les données cliniques, dans cette indication, XELJANZ avait démontré, dans une seule étude qui était chez 77 % de patients en deuxième ligne de traitement après échec d'AINS, et chez uniquement 23 % en troisième ligne après échec de bDMARD, une supériorité *versus* le placebo sur la réponse clinique.

A noter que les résultats des analystes en sous-groupes ont suggéré l'efficacité du tofacitinib chez les patients en deuxième et troisième ligne, cependant la taille de la réponse observée était tout de même plus importante chez les patients qui étaient naïfs d'anti-TNF, ce qui n'est pas là dans les études. Ils avaient aussi démontré une supériorité sur l'activité de la maladie, l'inflammation, la mobilité rachidienne et les critères de qualité de vie.

RINVOQ lors de sa primo-inscription n'avait été évalué que sur une seule étude qui, elle, était en deuxième ligne et plus uniquement, chez les patients naïfs de bDMARD. Il avait démontré une supériorité *versus* placebos sur la réponse clinique, sur l'activité de la maladie, la

réduction de l'inflammation au niveau du rachis, sur la progression structurelle qui est un critère d'intérêt, et sur la capacité fonctionnelle du patient.

Dans les nouvelles données pour XELJANZ, nous n'avons pas de nouvelles données robustes. Pour RINVOQ, en plus des résultats à long terme de la première étude, on a des résultats d'une nouvelle étude d'intérêts. Elle a été faite chez 420 patients qui ont montré une réponse inadéquate à au moins deux AINS et à un ou deux traitements par bDMARD, donc des patients en troisième ligne et plus.

À noter que les patients ayant montré une réponse insuffisante, à la fois à un anti-TNF et un anti-IL17, ont été exclus. Dans cette étude, il y a une démonstration de la supériorité *versus* placebo sur la réponse clinique et sur l'activité de la maladie, la réduction de l'inflammation au niveau du rachis à l'IRM, la mobilité rachidienne, ainsi que sur des questionnaires de qualité de vie également.

Ce qu'on voulait bien préciser, c'est que là où dans un médicament, il y a eu une étude qui était peut-être avec majoritairement des patients en deuxième ligne, dans l'autre médicament, il y a bien eu une étude avec une population moins hétérogène, en tout cas chez des patients en deuxième ligne pour l'une, et des patients en troisième ligne pour l'autre.

Madame Pina-Vegas, si vous vouliez particulièrement conclure.

M^{me} Dr PINA-VEGAS. - Juste un petit mot. C'est une population qui est un peu différente de celle d'ORAL SURVEILLANCE et de la population cardiovasculaire. Bien sûr, dans les spondyloarthrites ankylosantes, il y a un surrisque cardiovasculaire par rapport à la population générale, mais il s'agit de patients tout de même plus jeunes, qui ont un peu moins de facteurs de risques. Ils sont un peu moins à risque de pathologies cardiovasculaires que la population PR et rhumatisme psoriasique. C'est la première chose.

La deuxième chose, c'est la comparaison entre les anti-JAK, RINVOQ *versus* tofacitinib. Effectivement, il serait important de souligner que les deux études n'ont pas été réalisées sur la même population, la même ligne thérapeutique, mais il n'y a pas de données comparatives face-face. Cela me semblait aussi très insuffisant pour pouvoir conclure à un bénéfice gagné du RINVOQ, comparativement au tofacitinib.

M. le Dr COCHAT, Président. - Très bien. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Cela me perturbe. J'ai une question à poser aux deux expertes. Vous avez été pour l'une deuxième autrice et pour Émilie, dernière autrice du papier, disant que sur la base de CNDS, il n'y avait pas de surrisque. Comment expliquez-vous ces résultats ? J'imagine qu'Émilie a dû aborder cela au niveau du PRAC. Comment Émilie tu t'en es sortie de cela ? Parce que votre travail était tout de même conséquent, c'est un travail qui a été rigoureux et malgré tout, ça ne sort pas. Vous avez des explications ?

M^{me} le Dr SBIDIAN. - Ce n'est pas le seul travail qui donne ces résultats. On a les mêmes résultats avec la cohorte nord-américaine, avec un nombre exposé de patients qui est important. Encore une fois, dans ORAL SURVEILLANCE, c'est vraiment un sous-groupe de

population. Probablement, et on le met dans l'article, que l'on n'avait pas assez de patients exposés dans cette classe d'âge pour pouvoir conclure sur le surrisque des patients de plus de 65 ans. Et surtout, on n'a jamais eu les mêmes posologies, encore une fois, que l'essai ORAL SURVEILLANCE où les patients étaient soit à 5 fois deux, soit 10 fois deux, et ça avait été modifié en cours d'essai. Je pense qu'il y a un effet dose de ces molécules dans les manifestations et dans les risques infectieux également.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pourtant, dans les recommandations, on tient compte de l'âge. C'est normal, puisque c'est ce que tu dis. Mais pourquoi n'avez-vous pas augmenté la dose aussi, la recommandation sur la dose, où il fallait privilégier une dose moindre ? Pourquoi ça ne sort pas dans les recommandations ?

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Parce que les doses sont à 5 fois deux. Il n'y a plus de doses à 10 fois deux dans les indications rhumato et dermato. Il n'y a plus ces doses.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Depuis ORAL SURVEILLANCE ?

M^{me} le Dr SBIDIAN.- En Europe, il n'y a jamais eu.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'effet dose dont vous parlez, que l'on accepte très volontiers, mais il est démontré ?

M^{me} le Dr SBIDIAN.- Il est démontré dans le sens où c'est le sous-groupe qui a été identifié. Il y a eu des essais, il y a très longtemps également, dans le psoriasis, où le tofacitinib à 10 fois deux avait entraîné des événements infectieux que l'on ne retrouvait pas dans le groupe 5 fois deux, démontré à partir des données qui vous sont présentées, et non retrouvées dans les doses 5 fois deux.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question concernant le risque inhérent à la durée d'exposition. Vous avez évoqué le fait que les populations ayant la spondylarthrite ankylosante sont plus jeunes. Mais si le médicament est administré pendant plus longtemps, n'y aurait-il pas en théorie un risque qui rejoindrait celui des populations plus âgées ? Est-il prévu de surveiller ce point au long cours ?

M^{me} le Dr PINA-VEGAS.- C'est un très bon point. C'est sûr qu'à l'heure actuelle, à mon sens, on appelle la réponse à cette question. Très probablement qu'il va falloir faire des études sur le long terme pour voir ce que cela donne en termes de risque, pas que cardiovasculaire, mais aussi infectieux, de décès, sur des expositions au plus long cours.

Il faut aussi garder en tête que si ces molécules sont données en échec de plusieurs lignes de thérapie, on va se retrouver sur des populations qui vont être plus âgées avec une plus longue durée d'évolution de la maladie, et dans des formes probablement plus sévères qui sont en échec de plusieurs lignes aussi. Ce sera des choses qu'il faudra évaluer à mon sens à terme.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Très bien. On vous demande à nouveau de nous quitter temporairement.

(D^r Pina-Vegas, D^r Émilie Sbidian et P^r Marc-André Bigard quittent la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu peux mettre la diapositive avec des propositions de vote ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans cette indication, à l'époque, c'était un SMR faible, toujours une ASMR V, en rhumato c'est pareil partout. Un SMR faible pour les deux indications. Maintenant, RINVOQ est arrivé avec des données d'intérêt en troisième ligne de traitement. Ils demandent un passage de faible à important.

Ce que je ne vous ai pas précisé aussi, et le Professeur Lega avait posé la question dans la polyarthrite rhumatoïde, mais c'est que le critère principal de la réponse clinique de XELJANZ était basé sur un score qui s'appelle l'ASAS 20 et le critère pour RINVOQ, c'était l'ASAS 40. Comme cette question qui était de dire que l'ASAS 20, c'est un objectif modeste puisque c'est une amélioration de 20 % des critères de l'ASAS 20. L'ASAS 40 est un objectif peut-être plus intéressant, cliniquement parlant, car comme son nom le signifie, c'est une amélioration de 40 % des différents critères qui le composent.

Toujours pareil, on vous proposerait une restriction dans le périmètre du SMR après échec des anti-TNF. En fonction du niveau de SMR que vous voterez, on notera plus ou moins une phrase en disant que l'un a un meilleur niveau de preuve que l'autre, avec tout ce qu'on a déjà dit avant.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Je te remercie d'avoir insisté sur l'ASAS 40. C'est un point effectivement très important pour l'évaluation de RINVOQ. Je vous propose que l'on vote dans un même vote les deux médicaments, et que pour chacun, vous vous exprimiez sur le maintien ou pas de l'avis sur XELJANZ, et pour RINVOQ vous disiez simplement si vous souhaitez modifier le SMR. Dans ce cas, à combien, puisqu'on était à faible ? La demande du laboratoire, c'est important, mais vous pouvez très bien mettre modéré, ou important, ou maintenir faible.

Pas de commentaire particulier sur le texte que la cheffe de projet vient de nous proposer ? Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai une question parce que si j'ai bien compris ce que disait l'expert le niveau de preuve qu'elle considère de cette dernière étude est médiocre. Parce que si j'ai bien compris, il y avait une restriction. Les patients qui étaient résistants aux deux étaient exclus. La barre à sauter était donc très basse. Y a-t-il en l'occurrence des arguments pour modifier le SMR ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonne remarque. Sylvie, tu as peut-être un commentaire là-dessus ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais juste regardé en plus une comparaison indirecte qui a été faite par les mêmes auteurs que précédemment, qui était tout aussi limitée puisqu'il n'y a aucun détail de ce qui est fait ni de respect des hypothèses, mais pas spécifiquement sur RINVOQ.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc peu d'arguments robustes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Si je peux rebondir, c'est effectivement une grosse limite. Maintenant dans la majorité des études, quand on dit que l'étude a été faite en échec de bDMARD, la plupart des patients sont en échec d'un seul bDMARD et ne sont pas en échec de beaucoup. C'est une limite que l'on peut même appliquer à un peu toutes les études.

Alors là, c'est particulier parce que c'est vraiment un critère d'exclusion et que nous n'avons pas trouvé justifié. Je ne sais pas si on peut considérer que ça anéantit tout le niveau de preuve de l'étude. Je trouve que c'est un peu plus modéré que ça, mais oui, c'est une remarque importante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Néanmoins, ils ont tout de même fait un gros effort, je trouve RINVOQ. Je ne m'attendais pas à ce qu'il y ait un effort en nombre de patients aussi important. Je vous propose de voter tout de même séparément XELJANZ, maintien ou pas, et RINVOQ vous donner votre avis. On part du principe que l'on maintiendra l'ASMR dans la strate parce qu'il n'y a pas d'argument pour le modifier, si vous êtes d'accord. En vous vous prononcez sur le SMR. Dans les deux cas, il faut faire un SMR en miroir, global.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le miroir, 21 voix pour insuffisant, 1 abstention. Pour le maintien, 20 voix pour le maintien, 2 abstentions et pour le SMR de RINVOQ, 20 voix pour modéré, 2 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.