



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 Blondin 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'évènements 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 axiale non radiographique

- a. **RINVOQ 15 mg (upadacitinib hémihydraté) (CT-20323) — ABBVIE — Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à la spondylarthrite axiale non radiographique.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il nous reste deux indications. Ce sera sans doute les plus rapides parce qu'il y a très peu de nouvelles données. Là, c'est la spondylarthrite axiale non radiographique. Dans cette indication, il n'y a qu'un seul traitement, c'est RINVOQ. L'indication précise, c'est le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS. Dans cette indication, RINVOQ avait obtenu un SMR modéré et une ASMR V dans la strate. Ils revendiquent un maintien des conclusions antérieures.

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- Un mot rapide. Cela fait partie de la grande famille des spondylarthrites. La différence avec la spondylarthrite radiographique, c'est que là, il n'y a pas de sacro-iliite à la radiographie, mais il peut avoir une inflammation des sacro-iliaques à l'IRM, c'est d'ailleurs un des modes d'entrée dans l'AMM, soit une inflammation à l'IRM, soit une CRP augmentée. Voilà pour la forme particulièrement non radiographique.

Pour les recommandations, cela ne change rien en termes de recommandations à l'heure actuelle, à la différence du respect de l'AMM des différentes thérapies, puisqu'ils n'ont pas

tous l'AMM dans la forme non radiographique. C'est le cas notamment des anti-IL12/23 et des anti-IL23.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur les données, ce SMR modéré avait été obtenu sur la base d'une étude, l'étude SELECT-AXIS 2, qui a été menée chez les 314 patients atteints d'une SpAx non radiographique ayant eu une réponse inadéquate à au moins deux AINS, et naïfs pour 67 % des patients, un bDMARD, ou ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par bDMARD, pour 33 % d'entre eux. Deux tiers étaient en deuxième ligne et un tiers était en troisième ligne.

Les résultats *versus* le placebo, c'est toujours une étude *versus* placebo. C'était sur le pourcentage de patients répondeurs ASAS 40, avec une taille d'effet modeste sur la majorité de critères de jugement secondaire hiérarchisé, qui évaluait notamment l'activité de la maladie et les aspects cliniques fonctionnels, ainsi que sur des critères que l'on pouvait qualifier de qualité de vie, comme l'ASQoL et ASAS-HI, ainsi que sur les critères de douleur, notamment la douleur rachidienne.

Pour ce qui est des nouvelles données, il y a juste les données de suivi de cette étude qui suggèrent toujours un maintien, mais à un an seulement.

M^{me} Dr PINA-VEGAS.- Et pas de données qui sont de nature à modifier les conclusions précédentes, notamment ce qu'on a déjà discuté sur la spondylarthrite axiale radiographique. Une population un peu plus jeune que la population pour l'arthrite rhumatoïde et rhumatisme psoriasique. Il y a peut-être un peu plus de femmes dans les formes non radiographiques, des risques cardiovasculaires qui sont plus importants que la population générale et un peu moins importants que la population PR ou rhumatisme psoriasique. Mais il s'agit d'une population qui, à terme, vieillira également, avec des molécules anti-JAK qui seront utilisées plus tardivement dans la stratégie thérapeutique, et donc dans une population un peu plus âgée que l'initiation des premières lignes thérapeutiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Y a-t-il des questions, des commentaires ? A priori pas, donc nous vous demandons de ressortir à nouveau et d'attendre dans la salle d'attente.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Je te laisse commenter la diapositive.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'y a pas grand-chose à dire dans cette indication, on maintiendrait cette restriction du SMR. Je ne vois pas personnellement de nouvelles données qui sont de nature à changer votre décision précédente, et avec un maintien de tout ce que l'on a déjà précisé.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je propose que l'on passe au vote sur le maintien ou non maintien, et là aussi en miroir. Donc maintien ou non-maintien plus miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour le maintien des conclusions : 19 voix pour et 3 abstentions.
Pour le miroir, 20 voix insuffisant et 2 abstentions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. On fait rentrer les experts.

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