



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

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. Audition extension d'indication : BIMZELX 160 mg (Spondyloarthrites axiales) (bimékizumab) (CT-20360) / BIMZELX 160 mg (Rhumatisme psoriasique) (bimékizumab) (CT-20359) - UCB PHARMA SA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à l'audition de BIMZELX en présentiel. On fait rentrer les gens de UCB PHARMA. Bonjour, Messieurs Mesdames. Merci à vous d'être venu physiquement. Ça n'arrive plus très souvent de venir physiquement, c'est devenu exceptionnel. On va revoir le dossier de BIMZELX en présence du laboratoire UCB PHARMA, qui va nous être présenté par notre chef de projet ici présente. Ensuite, vous aurez la parole pour deux fois 15 minutes pour chacune des deux indications, et théoriquement aussi deux fois 10 minutes de discussion précisément.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agissait de deux dossiers avec trois indications de l'AMM pour le dossier BIMZELX, le bimekizumab, une nouvelle anti-interleukine. Les trois indications sont dans le rhumatisme psoriasique, dans la spondylarthrite axiale non radiographique et dans la spondylarthrite ankylosante. Dans les trois indications de l'AMM, le 14 février dernier, vous aviez voté un SMR insuffisant confirmé lors de l'adoption le 28 février. Les raisons de ce SMR insuffisant pour ces trois indications reposaient principalement sur l'absence de comparaison robuste versus un comparateur cliniquement pertinent, alors que celle-ci était faisable et sans justification acceptable de ce choix, qui ne permet pas d'écarter une perte de chance pour le patient au regard des traitements déjà disponibles, conformément à la doctrine de la Commission de la transparence.

Je laisse la place au laboratoire.

M^{me} DE LIEGE.- Avant de commencer, je voulais préciser que nous avons choisi de faire une audition qui porte sur les deux dossiers parce qu'il y a une cohérence au sein des pathologies.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est assez logique, je suis d'accord.

M^{me} DE LIEGE.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs de la Commission et de la HAS, je suis Frédérique de Liège, Directrice d'accès au marché et affaires externes UCB France. Je suis avec Lode Meis, Responsable médical rhumatologie UCB Europe. Nous sommes venus accompagnés d'un expert clinicien, le Professeur Corinne Miceli, professeur en rhumatologie à l'hôpital Cochin.

Je commence par un rappel sur le bimekizumab. Le bimekizumab est un anticorps monoclonal issu de la recherche européenne d'UCB. C'est le premier anticorps monoclonal avec une activité anti-interleukine dirigée spécifiquement vers l'IL-17A et l'IL-17F. Le BIMZELX a eu une première AMM dans le traitement du psoriasis. Vous avez rendu un ASMR important et une ASMR IV. Il y avait trois études versus comparateur actif, trois études de supériorité, l'une versus un anti-TNF, l'autre versus un anti-IL12 et 23 et la dernière versus un anti-IL17A. Ce programme a regroupé près de 2 200 patients, dont 1 800 dans les essais comparatifs. Ces trois études servent de fondation au développement clinique de bimekizumab dans d'autres indications.

Comme cela a été rappelé par la HAS, nous sommes ici pour les extensions d'indications en rhumatologie qui ont obtenu une AMM le 4 juin 2023. Il s'agit du traitement du rhumatisme psoriasique actif et des spondylarthrites axiales non-radiographiques et radiographiques. La demande de remboursement a été faite au moment de la décision de l'AMM. La Commission de la Transparence a vu ces dossiers en février et effectivement, il y a eu trois projets de SMR insuffisants pour ces deux indications.

L'objet de l'audition est d'apporter un éclairage à la commission pour permettre un remboursement de BIMZELX, c'est-à-dire un SMR suffisant dans le périmètre de ces indications en rhumatologie, en tenant compte de trois aspects :

- le besoin médical partiellement couvert dans ces indications, je laisserai le Professeur Corinne Miceli en deuxième partie de l'audition revenir sur cette partie
- la démonstration de la valeur intrinsèque du bimekizumab au regard du développement des autres traitements :
- l'équité de traitement par rapport aux autres laboratoires et pour les patients.

Plus particulièrement, nous sollicitons un SMR modéré, une ASMR 5 dans la stratégie thérapeutique après anti-TNF, dans l'indication traitement du rhumatisme psoriasique actif et traitement de la spondylarthrite axiale non-radiographique active et de la spondylarthrite ankylosante active.

Je vais commencer par le rhumatisme psoriasique. Le développement repose sur deux études de phase III en double aveugle incluant deux populations distinctes. Une étude a été menée chez les patients naïfs de biologiques et une étude menée chez les patients précédemment exposés à un traitement par anti-TNF- α . Le critère de jugement principal est l'ACR50, le critère cliniquement le plus pertinent à ce jour. Plusieurs critères de jugement secondaire d'intérêt pour la pathologie hiérarchisés ont été inclus dans le plan statistique, dont la qualité de vie à travers les scores, l'atteinte cutanée, le score composite MDA, l'activité minimale de la maladie, qui est un objectif important dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique visant à obtenir ou maintenir une activité minimale de la maladie, et l'effet structural chez les patients naïfs de biologiques à travers le score VdH-mTSS.

M. MENSCHE - Comme Frédérique vient de dire, je vous présente ici nos deux études pivotales de phase III dans le rhumatisme psoriasique. À votre gauche, vous voyez l'étude BE OPTIMAL chez les patients naïfs de biologiques et à votre droite, je vous présente l'étude BE COMPLETE chez les patients ayant une réponse inadéquate aux anti-TNF.

Comme critère primaire, on a choisi l'ACR50, un critère très exigeant. Vous pouvez très clairement voir à votre gauche qu'un pourcentage pertinent de patients atteint ce taux ACR50 à la semaine 16, ce qui était statistiquement significatif par rapport au placebo, avec un delta de 33,9 %. Ces résultats étaient consistants avec l'étude que l'on a conduite chez des patients prétraités par anti-TNF, ce que vous pouvez apprécier à votre droite. En plus, en bas du slide, vous voyez très clairement que ces résultats ont été maintenus jusqu'à la semaine 52.

Ici, je vous présente pour le rhumatisme psoriasique la hiérarchie statistique. En conclusion, l'ensemble des critères principaux et secondaires hiérarchisés a démontré, de manière robuste, l'efficacité du bimekizumab à la semaine 16.

M^{me} DE LIEGE.- Je vais maintenant vous présenter la chronologie des développements cliniques de phase III, IIIb, IV, des anti-interleukines dans cette indication rhumatisme psoriasique. Sur ce schéma, vous voyez sur la gauche l'ensemble des anti-interleukines. Tout ce qui est en trait plein représente des essais de phase III versus placebo. Tout ce qui est en trait pointillé, des essais versus comparateur actif, ce sont généralement des phases IIIb ou phase IV.

Le premier constat est que toutes les anti-interleukines, y compris les plus récentes, sont arrivées au moment de leur demande de remboursement avec des études versus placebo. Si on s'intéresse au bimekizumab et au développement, le plan de développement a été discuté avec les autorités réglementaires. Les discussions ont commencé sept ans avant l'AMM et se sont finalisées cinq ans avant l'AMM, au moment des résultats de la phase IIIb. À cette période, seuls les traitements avec des résultats versus placebo existaient. Si vous regardez les développements les plus récents, en l'occurrence les anti-IL23, le développement du bimekizumab s'est fait concomitamment à ces derniers traitements.

Nous allons mettre en perspective les développements cliniques du bimekizumab par rapport aux autres anti-interleukines dans le rhumatisme psoriasique. Ici, nous présentons les avantages qualitatifs du développement. Tout ce qui est avant avantage qualitatif est représenté en vert. Il n'y a pas de comparaison entre l'ensemble de ces traitements. Vous avez par colonne la population, le comparateur, puis les principaux critères :

- En termes de population, le bimekizumab a fait l'objet d'une étude dédiée chez les patients prétraités par anti-TNF.
- En ce qui concerne la question du comparateur, c'est le placebo. C'est une évaluation de l'efficacité intrinsèque du traitement, au même titre que les autres anti-interleukines à l'inscription.
- En termes de critères primaires d'évaluation, c'est l'ACR50 qui a été retenu comme critère primaire. L'ACR20 est évalué. Le critère a été étudié à la semaine 16, les précédentes sont à la semaine 24, pour minimiser le temps des sujets sous placebo avant qu'ils passent sous bimekizumab.
- En ce qui concerne les critères secondaires hiérarchisés, contrôlés par gestion du risque alpha, vous retrouvez ce que j'ai mentionné précédemment, la qualité de vie, le score composite NDA et l'effet structural. Vous voyez que tout est en vert.

Si vous regardez la colonne de droite, vous avez le niveau de SMR octroyé par la Commission de la Transparence. Toutes les anti-interleukines ont obtenu à l'inscription un SMR suffisant, y compris les plus récentes. L'absence de comparaison versus comparateur actif a

Commission de Transparence

Audition extension d'indication : BIMZELX 160 mg (Spondyloarthrites axiales) (bimékizumab) (CT-20360) / BIMZELX 160 mg (Rhumatisme psoriasique) (bimékizumab) (CT-20359) - UCB PHARMA SA

systématiquement été sanctionnée par la Commission de la Transparence par un SMR modéré. Nous avons remis les évaluations ultérieures en suivi des phases IIIb et IV, des anti-interleukines 17A. Vous voyez que l'une a maintenu son SMR et l'autre a eu une revalorisation.

Je passe à la spondylarthrite axiale. Le développement clinique repose sur deux études de phase III en double aveugle : une étude menée chez les patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique et une étude menée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Le critère de jugement principal est l'ASAS40, le critère considéré à ce jour comme le plus pertinent cliniquement. Plusieurs critères de jugement secondaire hiérarchisés ont été mis dans ce développement, dont la qualité de vie, à travers les trois différents scores que vous voyez.

M. MELIS.- Comme Frédérique vient de le dire, je vous présente ici les deux études pivotales phase III dans la spondylarthrite axiale. À votre gauche, vous voyez l'étude BE MOBILE 1 dans la spondylarthrite axiale non radiographique et à votre droite, vous voyez l'étude BE MOBILE 2 dans la spondylarthrite ankylosante. Il s'agit d'une population mixte pour ces deux études. Cela veut dire qu'environ 15 % des patients étaient déjà prétraités par un anti-TNF et 85 % des patients étaient naïfs de biologiques.

Comme critère primaire, on a choisi l'ASAS40 à la semaine 16, qui est un critère très exigeant. Vous pouvez très clairement apprécier à votre gauche, pour l'étude BE MOBILE 1, qu'un pourcentage pertinent de patients atteint ce taux d'ASAS 40 à la semaine 16, ce qui est statistiquement significatif par rapport au placebo avec un delta de 26,3 %. Ce résultat était consistant avec l'étude que l'on a conduite dans la spondylarthrite ankylosante, ce que vous pouvez apprécier à votre droite. En bas du slide, vous pouvez très clairement voir que ces résultats ont été maintenus jusqu'à la semaine 52.

Je vous montre ici la hiérarchie statistique. En conclusion, on peut dire que pour la spondylarthrite axiale, l'ensemble des critères principaux et secondaires hiérarchisés a démontré, de manière robuste, l'efficacité du bimekizumab à la semaine 16.

M^{me} DE LIEGE.- Vous voyez ici la chronologie des développements cliniques de phase III/IIIb des anti-interleukines dans la spondylarthrite axiale. En haut, les spondylarthrites ankylosantes, en bas, les spondylarthrites axiales non radiographiques. De la même façon que précédemment, tout ce qui est en trait plein, il s'agit d'études versus placebo, étude de phase III, et en pointillé, des études versus comparateur actif.

Le premier constat, il y a moins d'alternatives. Le deuxième, les anti-interleukines ont toutes été développées et sont arrivées au moment de l'inscription au remboursement avec des études de phase III versus placebo. Pour la spondylarthrite axiale non radiographique, vous voyez qu'il n'y a pas d'études versus comparateur actif. Pour la spondylarthrite ankylosante, il y avait une étude de phase IIIb versus comparateur actif qui était en cours au moment de notre développement. Je rappelle que notre développement a été discuté, finalisé et approuvé cinq ans avant l'AMM par les autorités d'enregistrement.

Si on s'intéresse à la mise en perspective des développements cliniques par rapport aux autres anti-interleukines, en vert, toujours les avantages qualitatifs. Je commence par la

spondylarthrite ankylosante. Comme cela vient d'être rappelé par Lode, en termes de population, l'essai inclut une population mixte. Concernant l'étude versus comparateur actif, il s'agit ici de l'efficacité intrinsèque du traitement, donc une comparaison à un placebo, c'est similaire à ce qui a été fait précédemment. En termes de critères d'évaluation primaire, l'ASAS 40 à la semaine 16, puis la qualité de vie, l'activité de la maladie et la fonction physique qui étaient des critères secondaires hiérarchisés, apparaissant en vert.

Dans la spondylarthrite axiale non radiographique, le bimekizumab a aussi fait l'objet d'une étude dans une population mixte, au même titre que les anti-L17A. Le comparateur actif reste le placebo, donc c'est de nouveau l'efficacité intrinsèque qui a été étudiée au même titre que les précédentes anti-interleukines. Ici, vous voyez une superposition sur le critère d'évaluation primaire, l'ASAS 40, à la semaine 16, qui reste un critère astringent par rapport à l'ASAS 20. Enfin, la qualité de vie, l'activité de la maladie et les fonctions physiques ont été étudiées dans ce développement avec une planification contrôlée par le risque alpha dans le SAP.

Sur la partie droite, vous avez le niveau de SMR octroyé par la Commission de la Transparence. Dans les spondylarthrites ankylosantes, toutes les anti-interleukines ont obtenu un SMR important et dans les spondylarthrites axiales non radiographiques, un SMR modéré, à la date du 12 mars 2024.

Au final, si on regarde la première indication rhumatisme psoriasique et les spondylarthrites axiales, la démonstration du bimekizumab est au moins aussi robuste que celle qui a été conduite avec des traitements similaires. La tolérance du bimekizumab en rhumatologie, le profil de tolérance est similaire à celui observé dans l'indication du psoriasis, que vous avez par ailleurs revu récemment. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé pour le bimekizumab dans l'ensemble des essais cliniques de rhumatologie.

Je laisse la parole au Professeur Miceli.

M^{me} le Pr MICELI. - Bonjour à tous. Je suis rhumatologue à l'hôpital Cochin. Je suis en particulier beaucoup de patients avec une spondylarthrite. J'en suis à plus de 500 patients avec ce rhumatisme que je connais, je pense, assez bien. Mes liens d'intérêt sont présentés ici. J'insiste sur le fait que je suis présente aujourd'hui par conviction personnelle. Je ne suis pas du tout rémunérée par le laboratoire parce que je pense que c'est important que je sois là.

Il est important de comprendre que la spondylarthrite est un rhumatisme inflammatoire complexe. Il est complexe déjà dans les différentes implications dont on discute parce qu'il y a différentes formes cliniques de la maladie. La forme axiale peut être radiographique ou non radiographique. Quand on dit radiographique, c'est qu'il y a une ankylose des sacro-iliaques sur la radio. Quand on dit non radiographique, c'est qu'on trouve des anomalies inflammatoires sur l'IRM. Il y a également la forme périphérique de la maladie que l'on appelle également, dans les essais thérapeutiques, rhumatisme psoriasique. Surtout, il faut bien avoir en tête que ce groupe de rhumatisme peut être associé jusqu'à 25 % de cas à des manifestations extra-articulaires que peuvent être les uvéites antérieures aiguës, les atteintes inflammatoires du tube digestif, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et le psoriasis.

Ces éléments sont importants parce que cela va conditionner les molécules que l'on est autorisé à autoriser dans le sens efficacité pour ces patients quand ils ont des manifestations extra-articulaires. L'ensemble des molécules dont on dispose à ce jour ne sont pas efficaces sur l'ensemble des manifestations extra-articulaires. C'est vraiment essentiel de bien comprendre cet élément.

J'ai eu la chance de participer comme expert aux recommandations françaises de la Société Française de Rhumatologie pour la prise en charge des patients atteints de spondylarthrite. On a considéré l'ensemble du rhumatisme, à la fois sa forme axiale et sa forme périphérique, parce que c'est un spectre. Les patients peuvent rentrer par la forme périphérique, évoluer vers l'axial et vice-versa. Il n'y a pas de raison de scinder ces rhumatismes. Néanmoins, cette diapositive vous permet de voir le panorama thérapeutique pour le traitement de ce groupe de rhumatismes. Sur la gauche, vous avez la forme axiale de la maladie. Vous avez trois options thérapeutiques, on peut plutôt dire deux plus une. On va revenir sur les inhibiteurs de JAK. Pour la forme périphérique ou la forme enthésitique, il y a quatre options thérapeutiques plus une que sont les JAK inhibiteurs. Effectivement, il y a un petit peu plus d'options thérapeutiques dans la forme périphérique de la maladie, mais on ne dit pas que les patients peuvent avoir des manifestations extra-articulaires qui vont restreindre ce panel.

Au moment où on a discuté de ces indications thérapeutiques et de la prise en charge de la spondylarthrite en France, il n'y avait pas encore le bimekizumab, donc il n'apparaît pas sur cette slide. En revanche, l'EULAR, l'organe européen, vient de publier les recommandations européennes pour la prise en charge du rhumatisme psoriasique en prenant en considération l'atteinte périphérique pure ou l'atteinte axiale, et a donc pu inclure le bimekizumab dans l'arbre décisionnel.

Première chose à prendre en considération pour ce que je vais vous expliquer après qui est très important, c'est que c'est un nouveau mécanisme d'action. Bloquer seulement l'IL-17A ou bloquer l'IL-17A et F, ce n'est pas la même chose. Il y a à peu près autant de différences que bloquer le TNF avec le récepteur soluble ou par le monoclonal. Il y a des différences physio-pathogéniques. L'EULAR a reconnu cette différence et a considéré cette molécule comme un mécanisme d'action différent.

Ensuite, sur la slide suivante, vous allez voir la prise en charge. Sur la gauche, vous avez la prise en charge de la forme périphérique de la maladie avec différentes options thérapeutiques, en sachant que pour les formes périphériques, on a le droit de passer par le méthotrexate avant de passer à un biologique. Sur la droite, les formes axiales de la maladie. Ils ont très clairement insisté sur le warning que vous avez été amenés à évaluer ici, sur les JAK-inhibiteur, il y a une réalité au quotidien, en considérant qu'il fallait d'abord avant d'envisager un JAK-inhibiteur et essayer d'évaluer le risque. Évaluer le risque d'un patient de 20 ans sur le risque cardiovasculaire, le risque de cancer. C'est un point, ce qui fait qu'aujourd'hui, on n'utilise pas cette molécule du tout en première intention, on la réserve en dernière intention.

Pour vous dire que la prise en charge de ce rhumatisme est complexe, ce n'est pas la polyarthrite rhumatoïde ou massive et la synovite, c'est un spectre de phénotypiques avec des patients qui passent d'une forme à l'autre tout au cours de leur vie. De plus, la rétention des biothérapies dans ce rhumatisme n'est pas bonne. En plus, c'est un rhumatisme qui

débute en moyenne à 24 ans, donc vous allez devoir tenir une vie, 40 ans. Pour un rhumatisme actif pour lequel vous devrez décider d'une biothérapie ou d'un traitement ciblé, il va falloir tenir 40 ans. C'est un élément à prendre en considération. L'arsenal thérapeutique, certes, a changé la vie des patients et il s'est très nettement étoffé depuis les années 2000 et on en est très heureux, mais l'efficacité est imparfaite. Si on prend un critère astringent, qui correspond à une réponse clinique pertinente, ce qui vous a été présenté sous la forme d'un ASAS40 pour une forme axiale ou d'un ASR50 pour une forme périphérique, il n'y a que ça qui est pertinent. Un ASR20 n'a pas de pertinence clinique, les patients ne sont pas suffisamment améliorés, ils risquent de se dégrader, y compris au plan structural.

Depuis quelques mois, apparaît la notion de spondylarthrite difficile à traiter, les DLT, parce que l'on se rend compte qu'on enchaîne les lignes de biothérapie. Malgré tout, on a des patients qui résistent à ces différentes lignes de biothérapie. Pour vous présenter de façon un peu plus précise ces données, c'est pour la rétention des traitements, c'est un travail qui a été fait dans la forme axiale de la maladie, à partir de registres européens, avec les deux principales options thérapeutiques actuelles que sont les anti-TNF et les anti-IL-17A. À chaque fois, la courbe noire est celle qui est la résultante de l'ensemble des registres. Pour les anti-TNF, la rétention en moyenne au bout de 24 mois, vous avez une perte de 25 % sur la rétention. Si vous prenez cette même courbe noire pour les anti-IL-17A, la rétention est encore pire, on a une perte de 30 %. Je vous rappelle qu'on doit tenir 40 ans.

Sur la slide suivante, ce sont les données françaises, les données du SNDS analysées en 2021 et publiées en 2022 sur la forme périphérie de la maladie ou encore rhumatisme psoriasique. Vous voyez la persistance des traitements à un an, deux ans et trois ans. Il y a une petite animation. La première animation c'est pour un an. Vous avez 73 % de persistance. Ça correspond à peu près à un ACR20, c'est-à-dire que ce sont des patients qui vont un petit peu mieux, mais pas franchement mieux. Si on se place à deux ans, on est à 50 %. Ça correspond au taux de réponse ACR50. Malheureusement, à trois ans, un peu plus d'un tiers seulement des patients ont gardé leur traitement, donc c'est problématique.

Le concept de difficile à traiter n'est pas venu par hasard, il est venu parce que c'est une réalité au quotidien pour nos patients. La définition d'une spondylarthrite difficile à traiter est différente selon la forme axiale ou périphérique de la maladie, d'abord parce que dans la forme périphérique, on a une ligne en plus, le méthotrexate :

- Pour la forme axiale, on a considéré qu'au bout de deux traitements spécifiques, ciblés ou biologiques, avec des mécanismes d'action différents, on était déjà sur une forme difficile à traiter, ou bien trois de ces traitements, quels que soient les mécanismes d'action.
- Pour le rhumatisme psoriasique, on est après du méthotrexate, donc on considère qu'elle devient difficile à traiter dès lors qu'il y a un échec à au moins deux traitements ciblés avec des mécanismes d'action différents. J'insiste sur ces mécanismes d'action différents.

Les deux autres éléments de la définition de difficile à traiter sont :

- Les éléments d'activité persistante de la maladie. On ne va pas rentrer dans le détail, ce sont des patients qui continuent à avoir une maladie active et des signes. On évoque la présence de manifestations extra-articulaires qui est vraiment notre problématique au quotidien, il ne faut vraiment pas le mettre de côté.
- L'avis du patient ou l'avis de l'expert qui considère que son rhumatisme n'est pas facile à traiter. Il faut prendre en considération ces trois items pour considérer que la spondylarthrite est difficile à traiter. Croyez-moi, dans la pratique, on y arrive très vite, malheureusement, pour les patients.

Voilà ce que je voulais vous dire de ma pratique quotidienne. N'oubliez pas que l'efficacité des biologiques a changé la vie des patients, mais ça reste très imparfait. On a encore beaucoup de progrès à faire parce qu'un patient sur deux répond sur des critères satisfaisants au plan clinique à ces biologiques. À cela, vous ajoutez le faible taux de rémission des biologiques en 2024. C'est problématique. Il va falloir maintenir ce traitement pendant 40 ans dans ce contexte, pour qui un traitement biologique ou spécifique a été nécessaire. La notion de « difficile à traiter » est une notion quotidienne, particulièrement du fait des manifestations extra-articulaires. On est en permanence en discussion avec nos collègues ophtalmologues, gastro-entérologue, dermatologue, pour essayer de choisir la meilleure thérapeutique pour chaque patient.

Il y a clairement un besoin médical d'une nouvelle molécule avec un mécanisme d'action qui est différent. L'absence d'accès au bimekizumab en France, pour moi, représenterait une perte de chance essentiellement pour les patients.

M^{me} DE LIEGE.- La demande du laboratoire pour BIMZELX, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique après anti-TNF dans les deux indications, traitement du rhumatisme psoriasique actif et traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique active et de la spondylarthrite ankylosante active. Je vous remercie.

M. le P^r COCKAT, Président.- Merci. Vous avez parfaitement respecté le temps. En préambule, pour rebondir sur ce que vous venez de dire, le mode d'action n'est pas un argument suffisant. Il faut qu'il y ait des retombées cliniques. Le mode d'action nouveau ou différent, c'est un concept qui nous est très souvent présenté, mais il n'est retenu que s'il y a des retombées cliniques démontrées. Les questions sont ouvertes. Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Madame. Incontestablement, nous avons attendu votre argumentation. Nous nous situons dans une approche d'évaluation comparative. Par conséquent, il est absolument essentiel que vous puissiez nous dire que vous considérez aujourd'hui et pourquoi vous acceptez l'idée que des médicaments de ce type soient, alors qu'il y a plus de dix ans d'utilisation de médicaments dans les maladies auto-immunes, pourquoi vous acceptez toujours des études contre placebo ? C'est la première chose, la première justification.

Deuxième point, il me paraît important de différencier l'activité et démontrer l'efficacité d'un médicament et ce dont vous nous parlez, c'est l'évaluation d'une stratégie. Ce sont à mon avis deux choses différentes. Il faut d'abord démontrer que le médicament que vous utilisez est au moins aussi efficace que les autres. Ensuite, on évalue des stratégies. On n'est pas dans la même situation. Je vous entends sur tous ces points-là, mais j'aimerais quand même que vous essayiez de nous apporter des arguments parce que sinon, on va continuer et on continue régulièrement, c'est bien le cas ici, on l'a dans d'autres situations, d'accepter qu'on nous propose des placebos alors qu'on est dans une situation où il y a de plus en plus de médicaments actifs. J'imagine également que dans votre situation personnelle en tant que rhumatologue qui traite des patients, vous aimeriez bien savoir quels sont les médicaments qui sont les uns plus efficaces que d'autres, en face-à-face. Il faudrait que vous nous expliquiez tout ça.

M^{me} le P^r MICELI.- Je vais le faire avec plaisir. Merci pour cette question. Sur la question du bras placebo, d'abord, je pense qu'il y a une hiérarchisation dans les questions. D'abord, c'est une question très importante et je suis complètement d'accord que ça mérite un débat de société avec les patients, avec les acteurs de santé, avec toutes ces personnes qui interviennent dans ces décisions. L'acceptation du bras placebo, ce n'est pas moi qui suis actrice à ce niveau. En l'occurrence, pour ces études, ça a été accepté par les personnes qui ont été interrogées.

L'importance du bras placebo, il faut voir que les rhumatismes inflammatoires dont on parle, que ce soit le rhumatisme psoriasique ou la forme axiale de la maladie, on n'est pas dans le contexte d'une pathologie tumorale, où ça ne serait même pas discutable à la limite. Ce sont des rhumatismes qui évoluent lentement, bien plus lentement par exemple que la polyarthrite rhumatoïde où la question d'un placebo est encore plus prégnante, parce qu'on sait que les dégâts structuraux apparaissent en général dans les six premiers mois, si on a un médicament qui n'est pas actif. Il faut voir que dans ce rhumatisme-là, ce n'est pas du tout le cas. Il faut déjà huit ans pour la forme axiale pour qu'il y ait une sacro-illite. Sur les formes périphériques de la maladie, les formes érosives sont très rares. Vous le voyez sur les différents essais, quand vous regardez la progression structurelle des patients qui sont sous placebo ou sous traitement, les courbes sont collées pour l'essentiel des patients. Il y a un petit pourcentage qui peut évoluer, mais quand on fait un arrêt du bras placebo après quatre semaines. Pour autant, je pense que le débat mérite d'être posé.

Vous me dites que vous aimeriez savoir si telle ou telle molécule est plus efficace que l'autre. Dans les molécules que l'on a actuellement en rhumatologie, il n'y en a pas qui soient plus efficaces que l'autre. Je n'ai pas besoin d'un essai pour le démontrer. En dermatologie, dans le psoriasis, des différences très nettes sont apparues avec l'apparition des anti-interleukines. Il y avait le groupe des anti-TNF, puis sont apparus les mix IL-12, IL-23, IL-17, p19, qui clairement ont donné des pourcentages de réponse qui étaient, même si on n'a pas le droit de comparer ces études, bien plus importants. Pourquoi les firmes ont mené des études avec un bras comparatif ? Parce qu'ils savaient que cela allait être meilleur. Dans les molécules dont on dispose actuellement, que ce soit dans le rhumatisme psoriasique ou dans la forme axiale de la maladie, il est inimaginable, parce qu'on connaît les pourcentages de réponse, de mener une étude de supériorité. Elle ne marchera pas. Il faut faire une étude de non-infériorité pour laquelle il va falloir inclure 2 000 patients. On a déjà du mal à inclure des patients dans le

rhumatisme psoriasique, par exemple. Cela va être extrêmement difficile pour montrer une non-infériorité. De notre côté, ce n'est pas l'élément. On a les résultats en regardant les pourcentages de réponse.

Je ne le mets pas sur le même niveau que la question plus générale du bras placebo. Je l'entends, mais je pense qu'il faut faire un débat, dire à partir de maintenant, on considère comme cela. On réfléchit, on ne met plus de bras placebo, pourquoi pas, mais il va y avoir des implications sur le recrutement des patients. Si pour mener ces études à bien, on va être obligé de recruter 98 % des patients en Europe de l'Est, en Amérique du Sud, où les patients sont des patients qui ont des difficultés à être pris en charge, avec un nombre d'articulations gonflées qui est de 10 à 12, un nombre d'articulations douloureuses de 15, on aura un problème de validité externe. On aura des résultats sur des populations de patients qui ne sont pas les mêmes que les nôtres. Il y a beaucoup d'éléments à prendre en considération, on envisage cela. Je pense que ce serait bien d'en discuter, mais il faut aussi prendre en considération la faisabilité de mener ces études, combien de patients arriverons-nous à conclure et sur un rhumatisme qui n'évolue pas du tout aussi vite que la polyarthrite rhumatoïde. C'était la question sur le placebo.

Après, vous aviez une question sur la stratégie thérapeutique. C'est mon quotidien. Je sais que si j'ai une molécule de plus à ma disposition pour traiter mes patients, ce sera une solution supplémentaire. L'accès à un médicament, je suis soignante, c'est une solution supplémentaire pour traiter les patients. J'entends ce que vous dites sur le mécanisme d'action qu'il faut prouver sur la clinique. Oui, je travaille beaucoup en laboratoire. L'histoire des anti-TF nous a montré qu'un récepteur soluble n'est pas pareil qu'un monoclonal. Personne ne l'a démontré au moment des essais pivotaux. Il y a des choses que l'on est capable de démontrer au fil de l'eau. Si la molécule n'est pas accessible, c'est clair qu'on ne pourra rien du tout. On a des données en physiopathogénie qui peuvent nous montrer que bloquer la F peut être différent sur des MICI, sur des uvéites. C'est un élément important. Je ne peux pas, en parlant devant vous, mettre un masque et des œillères en me disant « j'oublie ce que je connais de la physiopathogénie de la maladie ». J'entends votre remarque, elle est légitime. Mais de mon côté, je pense réellement qu'un anti-IL7A n'est pas pareil qu'un anti-IL17A et F.

M. le P^r COCHAT, Président.- En termes de choix thérapeutique entre deux médicaments, l'utilisation de l'un ne vous interdit pas l'utilisation de l'autre, je le comprends bien. Mais en termes d'efficacité, cela n'a pas de conséquences évidentes.

M^{me} le P^r MICELI.- Non, mais je pense qu'ici, personne n'a imaginé dire que cette molécule serait plus efficace que les autres. Pour moi, qu'elle soit aussi efficace avec des profils de réponse ASAS40 ou SR50 identiques à celles dont je dispose à l'heure actuelle me va bien. Ces discussions pourraient être les mêmes que celles qu'on a eues pendant dix ans avec les anti-TNF quand on parlait d'un récepteur soluble versus un monoclonal. Bien souvent, cela nous a sauvés de situations de pouvoir changer le mécanisme d'action. J'ai entendu ce que vous m'avez dit, mais il est là.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Merci pour ces présentations qui sont assez claires. Tout tourne autour du fait qu'il n'y a pas eu de comparateur actif. J'ai une remarque et une question. Il semble qu'il y ait eu dans une des études un bras adalimumab. Je voulais savoir quel était le but de ce bras et ce que cela donne sur le plan coopératif. La deuxième question, je note qu'il y a actuellement des études contre comparateur actif, par exemple, l'étude SURPASS en pointillé. Quelles sont les méthodologies qui sont développées ? Ce sont mes deux questions.

Ma première remarque, je ne pense pas que vous puissiez dire qu'il y a une perte de chance si ce médicament n'est pas disponible en France parce qu'il y a déjà deux autres médicaments du même genre. La deuxième remarque, c'est que l'histoire de la science pharmaceutique est remplée de molécules qui auront un petit différentiel in vitro sur tel ou tel récepteur et qui ne se traduisent pas par un différentiel clinique. Pour le moment, on ne peut absolument pas admettre que le fait que ce soit une double polarité A/F se traduise par une efficacité. D'autant que si c'était le cas, vous auriez pu, dans les études cliniques, mettre en place des *end points* spécifiques sur ceci ou cela. Ce n'est pas la première fois et ce n'est pas la dernière fois que des « *me too* » – excusez-moi si on appelle cela comme cela – ont un petit différentiel in vitro qui ne se traduit pas par un différentiel in vivo.

M^{me} DE LIEGE.- Je vais répondre sur le bras adalimumab, il y a cinq ans, à la fin de la phase IIb, au moment du design de la phase III, un bras adalimumab a été ajouté pour une comparaison non-inférentielle. L'objectif de ce troisième bras est de contextualiser l'efficacité et la tolérance du bimekizumab jusqu'à la semaine 52. C'est un bras qui a permis de maintenir le double insu, notamment pendant la période entre la semaine 16 et 52. En termes de résultat, l'étude n'a pas la puissance et il n'y a pas de comparaison formelle prévue avec ce bras, l'observation que l'on fait, c'est que les résultats sont numériquement similaires sur les principaux critères à la semaine 52 entre les deux traitements.

M. le D^r KOUZAN.- Il y avait aussi la question sur les études de comparateur actif en cours. Quel type de méthodologie est employé ? Est-ce que ce sont des études de non-infériorité qui sont d'ailleurs la règle dans le monde des antibiotiques, sans que cela pose des problèmes insurmontables ?

M^{me} le Pr MICELI.- Sur ces études avec des comparateurs actifs, je peux vous répondre. Sur l'étude SURPASS qui compare le secukinumab à l'adalimumab, c'était une étude de *primary end point*, une étude de supériorité. La supériorité n'est pas atteinte. En secondaire, il conclut à une non-infériorité. C'est pour cela que je vous dis que nous, en tant que praticiens, on a la notion qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre ces différentes molécules. Pour le moment, on aimerait bien que ce soit comme dans le psoriasis. Ce serait super pour les patients. Malheureusement, ce n'est pas le cas. Elles se situent tout au même niveau en pourcentage de réponse, que l'on soit en efficacité clinique ou, dans le cas de SURPASS, sur une efficacité structurale.

L'autre étude qui a été menée par ixekizumab prenait comme critère principal de jugement un critère composite qui prenait un critère clinique dans le motif psoriasique et, personne n'est dupe, un critère cutané. Comme le blocage de IL-17 sur la peau marche très bien, le critère composite passe, mais personne n'est dupe. C'est un leurre, soyons raisonnables. Tout le monde a même critiqué la firme en disant « vous nous prenez pour des idiots ». Vous prenez

un critère composite qui prend la peau pour nous dire que ça marche mieux. Non, ça ne marche pas mieux. Sur l'articulation, ça ne marche absolument pas mieux, c'est exactement pareil. Si on prend un ACR50, un ACR20, c'est pareil. La différence se fait sur la peau.

En dermatologie, c'est bien pour les patients encore une fois, ils ont réussi à montrer que passer un cap, c'est-à-dire d'arriver à dépasser ces pourcentages de réponse, ils arrivent vraiment à blanchir les patients. Ils parlent de PASI90. Quand est-ce qu'on parlera d'ACR90 ? Quand est-ce qu'on parlera d'ASAS40 ? On n'y est pas du tout. On doit faire avec ce qu'on a. Et c'est difficile, croyez-moi, c'est vraiment difficile. Il faut tenir 40 ans avec ce dont on dispose. Je voudrais que vous compreniez ça. Ce n'est pas facile. Quand on démarre un rhumatisme à 24 ans, qu'on a besoin d'une biothérapie, on ne peut jamais les arrêter. 98 % de patients rechutent. Il va falloir enchaîner les biothérapies. Que l'IL-17A/F ne soit pas mieux que l'IL-17A, je l'entends très bien et je ne prétends en rien, sur les résultats dont on dispose, dire que c'est supérieur. Mais on a besoin d'une alternative, comme pendant dix ans on a eu besoin du CIMZIA, après l'infliximab, après l'etanercept, après le golimumab. C'est le même discours. On a besoin de faire des rotations de biothérapie pour arriver à tenir sur la longueur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega à distance.

M. le P^r LEGA.- Merci à vous. Vous préjugez d'une efficacité qui serait similaire. On n'a jamais montré que les effets de traitement étaient identiques en fonction d'une ligne de traitement. On aimerait bien avoir une évaluation chez les patients multiréfractaires avant exposition ou avant JAK inhibiteur, ce serait un plan expérimental qui serait correct, versus placebo par exemple. Et l'absence de comparaison directe ne permet pas de montrer éventuellement une non-infériorité par rapport au fait que vous préjugez d'une efficacité similaire. Vous fronchez les sourcils, je ne sais pas si je suis très sûr. Vous dites qu'on n'a pas de comparaison directe, ce n'est pas très grave, ils ont tous une efficacité qui est similaire sur des comparaisons brutes de taux de réponse, alors que les populations incluses ne sont pas identiques. C'est associé à de très nombreux biais. Encore une fois, il y aurait une étude qui serait acceptable par rapport à la question clinique posée, ce serait chez les patients que vous évoquez. Ils sont en échec de tout. On essaye de poser, à très long terme, des traitements qui posent problème actuellement, qui est le JAK inhibiteur. On pourrait parfaitement exagérer un essai contre placebo. Est-ce que j'ai été clair ?

M^{me} le P^r MICELI.- Je comprends ce que vous voulez dire. On travaille actuellement, avec l'équipe de Florence Tubach, en essayant de regarder quel pourcentage de patients ça concerne, ces patients qui sont réfractaires à tout. Avant de monter une étude, il faut déjà qu'on sache le nombre de patients. On fait ce travail sur le SNDS en essayant de regarder justement ces patients qui ont enchaîné les lignes de traitement. Les périodes Covid ont un petit peu perturbé ces analyses. Ces années sont en cours, je ne peux pas vous en parler. De toute façon, je crois que je n'ai pas le droit puisque ce n'est pas publié. C'est un point d'intérêt actuel pour essayer de voir le volume de patients concerné et l'ordre des biothérapies, mais ça sort pratiquement du cadre de tout ce qu'on discute aujourd'hui. Ce seront, ce type d'études, de toute façon des études académiques.

M. le P^r LEGA.- Le problème, c'est que les industriels ne répondent jamais à la question clinique posée. Après, les rhumatologues le font très bien en France, des PHRC qui répondent

aux stratégies et aux comparaisons. Vous avez eu des essais pragmatiques après échec des anti-TNF, de savoir s'il fallait remettre des anti-TNF ou faire une rotation. Je trouve que cela pose problème, d'autant plus que les (inaudible son 10, 00'16'01) pour les patients inclus n'est pas respecté, sinon dans le bras placebo. Même si ce n'est pas dommageable pour eux sur les dommages articulaires, cela fait quand même un temps d'exposition à un traitement nul, d'autant plus que notre doctrine donne un SMR insuffisant s'il n'y a pas de traitement actif dans le bras contrôle.

M^{me} le P^r MICELI.- J'entends votre remarque. Encore une fois, je pense que c'est un débat qu'il faut mener avec équité pour toutes les firmes et que tout le monde soit jugé au même moment avec la même façon de faire. Je l'entends, ce n'est pas moi qui vais m'opposer à cette remarque, mais il faut, je pense, que le débat soit ouvert, clarifié pour tout le monde et que tout le monde soit évalué de la même façon.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais juste ajouter que l'équité, on est d'accord avec vous, mais vous arrivez bien tardivement. Si on reprend les diagnostics que vous nous avez montrés, surtout sur le psoriasis, votre essai était planifié alors qu'il y avait déjà de nombreux médicaments sur le marché. Les amendements par les firmes pharmaceutiques, y compris sur les comparateurs, sur les critères de jugement, sur à peu près tout, toutes les étapes importantes du plan d'analyse ou du plan de l'essai, on a largement l'habitude d'en voir très souvent. Le fait qu'en 2019, vous n'avez pas eu l'idée d'utiliser par exemple l'ixekizumab ou le secukinumab, alors qu'il me semble que ces médicaments étaient disponibles depuis très longtemps, on voit bien que vous n'êtes pas dans la même situation que le laboratoire qui a développé le secukinumab au moment où il l'a développé. Je pense que l'équité, pour nous, s'appuie aussi sur l'existant temporel. Ce ne sont pas tout à fait des situations comparables, il me semble.

M^{me} DE LIEGE.- Par rapport à ce que vous venez de dire, pour nous, c'est important de se remettre aussi au moment où les discussions ont commencé sur le plan de développement global avant la phase IIb et la phase III. C'était en 2016.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'insiste sur le fait que les amendements existent et on en voit très souvent sur des choses extrêmement importantes du protocole, que ce soit la définition d'un bras comparateur notamment. En 2016, le secukinumab était disponible manifestement depuis 2015 et l'ustékinumab encore avant.

M^{me} DE LIEGE.- En 2018, les autorités ont accepté ce plan sur la base des résultats d'études de phase IIb.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On n'est pas la FDA ici. C'est la FDA qui vous a approuvés ?

M^{me} DE LIEGE.- Ce sont les autorités dans la globalité qui ont été vues, EMA, puis FDA, puis de nouveau EMA.

M. le P^r LEGA.- Pour rebondir sur la réflexion de ma consœur, le problème des agences de régulation européenne ou américaine, ils ont une tolérance sur des schémas sous-optimisés

pour établir une stratégie thérapeutique, incluant les critères de jugement. On a encore l'ACR20 dans la polyarthrite rhumatoïde. Quand on voit les guidelines, il faut faire l'ACR20, 50, 70 qui sont prévus comme des critères de jugement possibles. On a la même chose pour les MICI, où globalement, il y a une possibilité de faire contre placebo. On a l'impression que les industriels partent assez systématiquement versus placebo. Je pense que les industriels pourraient être mieux-disants sur les schémas expérimentaux pour répondre à la question clinique posée, pour le bénéfice des patients. C'est là, notre réflexion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le temps imparti est terminé. Madame la chef de projet.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Une chef de projet, pour la HAS.- OK, ça marche.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Je suis désolé d'arrêter le temps, c'est par équité par rapport aux autres laboratoires. Merci beaucoup pour la qualité de votre présentation et des réponses aux questions. Merci et bonne journée.

Est-ce qu'il y a d'autres éléments de discussion que vous souhaitez apporter ? Comme point positif, je trouve qu'ils ont une qualité de vie hiérarchisée, c'est important de le dire. Ils ont utilisé l'ACR50, qui est plutôt un point favorable, mais je partage tout à fait les commentaires qui ont été faits.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je dirais également dire que la présentation et la qualité de la réflexion étaient très bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Y compris de côté industriel. C'est indiscutable. Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai revu les notes de la dernière fois. Se pose la question de quand on change les règles du jeu et de l'équité par rapport aux deux autres. Le vote avait été assez

partagé. Le problème de l'équité par rapport aux autres reste quand même.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y avait eu 16 voix pour insuffisant, 4 voix pour faible, 1 voix pour modéré et 22 voix pour un niveau V. Il y avait 16 voix pour insuffisant.

M. le D^r KOUZAN.- L'autre, c'était 12 sur 22. Il y avait deux votes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Après, c'était un petit peu différent parce qu'il y avait moins de médicaments.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je trouve que la frise parle toute seule. Je le répète, ce ne sont pas des situations comparables. Il y a pléthore de médicaments qui ont montré leur efficacité contre placebo. Dans ce qu'on apprend à l'école, ce n'est pas éthique de donner un placebo à un malade alors qu'il existe un médicament actif qui a montré la preuve de son efficacité. Que les agences l'aient autorisé, c'est une chose.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vais répondre à cette question. Oui, effectivement, tu as raison, ce n'est pas éthique. En même temps, c'est pour cela que j'avais posé la question à la chef de projet parce qu'on a eu cette discussion en bureau de façon approfondie, si des patients ont été inclus en France, c'est que des CPP se sont prononcés sur le sujet. Ces CPP ont accepté pour une raison X, Y ou Z. Nous ne sommes pas un comité d'éthique, même si cela fait partie des points qui peuvent nous choquer éthiquement et individuellement. Des CPP français se sont prononcés si des patients ont été inclus dedans.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe

M. le P^r LEGA.- Vous étiez assez empathique sur la qualité de leur argumentaire. Je passe sur le mécanisme biologique. Il y a la faisabilité. C'est le coût soit pour l'industriel de recruter beaucoup de patients, soit le risque industriel de ne pas montrer une non-infériorité ou une supériorité. Je n'ai pas d'autres arguments qui viennent en tête. Il y a un besoin potentiellement couvert, mais on ne sait pas bien, parce que l'étude de pharmacologie biologique est en cours. Il y a vraiment des patients en impasse thérapeutique.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai même trouvé que c'était un peu contradictoire puisqu'elle en a parlé au début en disant qu'elle avait besoin de ce médicament pour ses malades qui échappaient à tout. Après, elle n'était pas capable de nous dire combien il y en avait.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a aussi l'argumentaire qu'ils ont eu l'accord des agences d'enregistrements. C'est le drive principal des industriels. C'est vrai que ce sont des paquebots, les essais cliniques entre le moment où on le designe et le moment où on le lance. Les deux agences principales leur ont dit « OK, les petits gars, vous pouvez y aller contre le placebo ». On posait déjà la question la dernière fois. De tolérance en glissement tolérance, on ne change jamais. Est-ce qu'il ne faut pas, en tant que HTA, que l'on fasse un *position paper* en disant à partir de désormais, s'il n'y a pas un comparateur actif. On ne l'a pas fait pour le moment.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je rebondis aussi sur un argument qu'elle a donné, que je trouve

important, c'est la durée de cette maladie. La nécessité de cette séquence de traitement et de cette rotation de traitement, je me mets à leur place, c'est un élément qu'il ne faut pas négliger.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est vrai dans toutes les maladies auto-immunes. Tu prends la sclérose en plaques, c'est pareil.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y avait un autre élément qu'on avait discuté la dernière fois qui explique les SMR faibles, c'est de dire qu'on les valorise moins. Au lieu de le bloquer, on valorise moins sur des SMR faibles, donc ça donne un signal. Le seul problème, c'est l'équité par rapport aux autres qu'on a vus il n'y a pas très longtemps, c'est clair. Donc à partir de quand on donne le signal et on dit qu'on arrête.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est difficile. Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je prends la parole pour compléter certaines choses. Le sujet de l'éthique, Michel a rappelé que c'était vraiment le sujet des CCP. On rappelle aussi qu'il n'y avait pas beaucoup de patients français inclus dedans. À l'international, c'est différent, la prise en charge. Effectivement, on appelle ça un bras placebo, mais ils reçoivent quand même du méthotrexate, des AINS et des corticoïdes, donc ils ne sont pas sans rien. C'est aussi pour ça qu'elle vous a expliqué que dans le rhumatisme psoriasique, là où normalement, c'est 24 semaines, ils n'ont fait que 16 semaines d'essai. D'ailleurs, après ces 16 semaines, ils sont mis dans un bras actif.

Sur le sujet de la cohérence avec les autres produits, vous avez le droit de changer d'avis au bout d'un moment. C'est vrai que ce n'est pas du tout ce qui a été fait jusqu'à maintenant. Il faut aussi savoir que ce n'est pas ce qui a été fait jusqu'à maintenant dans cette aire thérapeutique et pour ces indications-là, mais aussi dans le reste. Il faudra être cohérent par la suite, probablement, dans les autres indications si on est dans des cas relativement similaires.

Pour le sujet de la perte de chances pour les patients, ils ont bien expliqué cette stratégie rotationnelle. Ce nouveau mécanisme d'action n'a aucune preuve d'efficacité clinique, comme vous l'avez rappelé. Dans les recommandations, une partie des patients a des inefficacités qu'on appelle primaires par rapport au traitement. Ça veut dire que si dans les moins de trois mois ils ne répondent pas à un traitement, on leur recommande de changer le mécanisme d'action. C'est ce qui est marqué dans les recommandations, le changement de mécanisme d'action. Dans les recommandations, le changement de mécanisme d'action est valorisé.

Au vu de ce qu'ils ont expliqué, je pense qu'il ne fallait pas démontrer une supériorité forcément. Une non-infériorité, je le maintiens, était faisable. Cela a été fait dans le rhumatisme psoriasique. Effectivement, ça a peut-être engagé un certain nombre de patients, mais ça a été fait, donc c'est quand même faisable. Ça a été bien fait pour (inaudible son 10, 00'29'46).

Et un bras placebo est aussi utile. Vous l'aurez peut-être remarqué dans les résultats qu'ils ont

présentés, surtout dans la spondylarthrite axiale, le placebo est assez important pour les patients, l'effet placebo est assez important, sur l'ASAS40 notamment.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Rapidement, Hugues et Jean-Christophe.

M. le D^r BLONDON.- Lorsque pour un médicament qui avait démontré une efficacité intrinsèque, on a rendu de façon assez unanime et provocatrice un SMR insuffisant, on a manifestement voulu envoyer un message aux industriels. Sans doute, c'est mon avis, sur les arguments qui ont été évoqués par le clinicien, faut-il revenir sur les SMR insuffisants. Je pense que si on revient au *statu quo ante* et qu'on donne exactement la même valorisation que celle qui a été donnée pour les autres, ce message important qu'on a voulu passer va se perdre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Je voulais vous indiquer que vous endossez la réalité de rotation indispensable pour les patients. Je ne suis pas rhumatologue, je ne suis pas ce type de patient, mais je n'ai jamais entendu qu'une maladie auto-immune nécessitait, dans la vie des patients, de tout utiliser parce qu'ils allaient être réfractaires à tout sous maintien de la molécule. C'est habituellement l'inverse, quand les patients répondent, ils répondent sur le très long terme. Certains échappent, mais c'est une minorité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, on l'a beaucoup entendu en dermatologie, la stratégie rotatoire.

M. le P^r LEGA.- Oui, mais sous traitement, quand le patient maintient le traitement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils ont expliqué que le taux de rotation était assez faible à trois ans, quasiment un tiers.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote maintien, pas maintien et on reviendra si ce n'est pas maintien. Je pense qu'il faut faire les trois séparément. On va commencer par le rhumatisme psoriasique. Formellement, il faut qu'on fasse les trois séparément. On les a entendus en une fois, mais on n'avait prévu des auditions séparées. On va faire dans l'ordre psoriasique, axiale non radiographique et la spondylarthrite ankylosante. On commence par le psoriasique.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants, il y a 11 voix pour le maintien et 11 voix contre le maintien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'aime pas ce vote, je n'aime pas ça, mais j'assume. C'était un non-maintien, je le répète. Il faut qu'on revote.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ils revendiquent pour l'audition un SMR modéré, pas d'ISP et une ASMR V.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'avais dit pas maintien. Donc, on vote SMR et ASMR et ISP.

M. le D^r NIAUDET.- Parce que si on met SMR faible, ça ne permet pas d'avoir accès au médicament, mais quand même de donner le signal.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, 22 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, 19 voix pour faible, 2 voix pour modéré, 1 voix pour insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, ce sera un niveau V à 22 voix.

M. le P^r COCHAT, Président.- SMR Faible, ASMR V, pas d'ISP. On passe à la spondylarthrite ankylosante, on vote d'emblée SMR, ASMR et ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 19 voix contre. Concernant le SMR, il y a 17 voix pour faible, 2 voix pour modéré, 3 voix pour insuffisant. Et le niveau d'ASMR, 22 pour le niveau V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc pas d'ISP, SMR faible et ASMR V. On passe à la spondylarthrite axiale.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants, j'ai 21 voix pour pas d'ISP. Concernant le SMR, 19 voix pour faible, 2 voix pour modéré, 1 voix pour insuffisant. Le niveau d'ASMR, 22 voix pour un niveau V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc SMR faible, ASMR V, pas d'ISP. Merci à tous.