



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 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. Examen — Inscription (CT) — LITFULO

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire entrer l'expert, qui est arrivé.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Sbidian en situation de conflit d'intérêts.

(Mme le Pr Émilie Sbidian rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Madame Sbidian. Nous allons voir avec vous le dossier de LITFULO, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de LITFULO, le ritlécitinib au dosage 50 milligrammes en gélule sur la liste sécurité sociale et collectivités dans l'indication obtenue en septembre 2023 concernant le traitement de la pelade sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Il s'agit d'un nouvel anti-JAK inhibant de manière sélective et irréversible la Janus kinase 3 et la posologie recommandée par l'AMM est de 50 milligrammes une fois par jour.

Le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, et pas d'OP.

Au niveau des données disponibles, le laboratoire a déposé plusieurs études dont l'étude pivot qui est une étude de phase 2b/3 sur laquelle je reviendrai plus en détail sur la diapositive suivante. Au niveau du plan de développement du laboratoire, il y a plusieurs études dont une étude de phase 2a, l'étude d'extension de cette étude de phase 2a, une étude de phase 3 qui est en cours dont nous disposons des résultats d'une analyse intermédiaire à 18 mois, et également une étude de phase 2a de tolérance qui a été réalisée consécutivement aux résultats d'une étude préclinique de 9 mois chez le chien, ayant mis en évidence un cas de dystrophie axonale.

Il faut savoir que toutes les études que je viens de mentionner ont utilisé un schéma posologique hors AMM avec une dose de charge de 200 milligrammes par jour pendant 4 semaines puis 50 milligrammes une fois par jour en entretien. Je ne vais pas revenir sur les résultats de ces études. Ce dosage n'a pas été retenu par l'AMM du fait que la toxicité était plus marquée avec ce dosage de charge.

Au niveau des données disponibles et de cette étude pivot, il s'agit d'une étude de phase 2 b/3 de supériorité randomisée en double aveugle, multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ritlécitinib avec différents schémas posologiques versus placebo pendant 24 semaines et chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de pelade sévère. La pelade sévère était définie avec un score SALT supérieur ou égal à 50.

Pour rappel, ce score est un score de sévérité qui prend en compte la perte des cheveux, la localisation et sa surface. Il est coté de 0 à 100, avec 0 signifiant l'absence de perte et 100 une

perte complète. Au niveau de la méthodologie de l'étude, je laisserai le Professeur Sylvie Chevret vous partager sa lecture critique de l'étude.

Je vais vous présenter les résultats. Au niveau du critère de jugement principal, il s'agissait du pourcentage de patients répondeurs au score SALT inférieur ou égal à 10 à la semaine 24. Cela signifie une repousse d'au moins 90 % du cuir chevelu. Le ritlécitinib 50 milligrammes une fois par jour, donc la posologie retenue par l'AMM, a été supérieur au placebo avec une différence de l'ordre de 12 % entre les deux groupes.

Au niveau du critère de jugement secondaire hiérarchisé, ils ont utilisé le pourcentage de patients répondeurs au PGI-C, un autoquestionnaire permettant au patient d'évaluer l'amélioration ou l'aggravation de sa pelade par rapport au début de l'étude, toujours à la semaine 24. Le ritlécitinib 50 milligrammes une fois par jour a été supérieur au placebo avec une différence de l'ordre de 40 % entre les deux groupes.

Concernant le profil de tolérance, il a été principalement marqué par des diarrhées, de l'acné, des infections des voies aériennes supérieures, le plus souvent une rhinopharyngite, et il y a également des cas d'événement thromboembolique veineux et artériel dont des cas d'événement indésirable cardiaque majeur et également des cas de tumeur maligne, notamment des cancers cutanés non mélanomateux qui ont été rapportés chez les patients recevant le ritlécitinib.

Pour ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Emilie Sbidian ainsi que le Professeur Sylvie Chevret pour expertiser cette étude pivot.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Excuse-moi, Sylvie, je ne t'avais pas dans la liste du programme et j'ai oublié de te mentionner. Je passe d'abord la parole à Emilie Sbidian.

Mme le Dr SBIDIAN.- Madame Chevret, vous m'arrêterez, il y a peut-être des redondances. Je ne sais pas si vous avez regardé l'état de la littérature et les méta-analyses, mais dans tous les cas, si cela fait partie de ce que vous allez raconter, vous me direz.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne vous inquiétez pas.

Mme le Dr SBIDIAN.- La pelade est une dermatose autoimmune plutôt rare avec une incidence de 17 cas pour 100 000 personnes. Cela reste en dermatologie un motif fréquent de consultation. La sévérité de cette maladie est somme toute très variable, avec pour une grande majorité des patients une perte de cheveux sur une zone unique avec une repousse spontanée et/ou avec des dermocorticoïdes et une absence de rechute pour beaucoup de patients, ou une rechute sous la même forme, donc des formes très limitées.

Il y a un certain nombre de patients qui vont avoir des pelades qui vont être beaucoup plus sévères avec une atteinte beaucoup plus affichante et donc un retentissement que l'on peut comprendre sur leur vie quotidienne. Il y a quelques facteurs qui ont été identifiés comme étant de mauvais pronostic et pouvant nous aider à identifier des patients dont on sait que l'évolution va être plus sévère et mauvaise dans le sens où il ne va pas y avoir cette repousse spontanée et où même les dermocorticoïdes appliqués ne vont pas suffire.

Ce sont des patients qui ont une progression rapide, qui vont avoir une atteinte assez profuse dès la première poussée, qui ont une atteinte des ongles en même temps et qui ont une pelade sans repousse depuis plusieurs mois. Il y avait un cut off de 1 an, mais quand il y a plusieurs mois sans aucune repousse spontanée, là aussi c'est un signe de mauvais pronostic.

Concernant l'état de l'art, globalement il y a une revue Cochrane récente, mais qui est déjà dépassée à cause des nouveaux traitements comme la famille des JAK inhibiteurs, mais également avec l'absence d'un essai académique qui a été fait sur des molécules plus anciennes et qui n'avait pas été inclus dans la publication de cette Cochrane.

Ils avaient choisi comme critère de jugement la repousse des cheveux, au moins 75% de repousse des cheveux par rapport à l'état de base, et l'incidence d'événements indésirables graves. Ça, c'était pour leur critère de jugement. Ils ont identifié 63 études, 27 traitements différents et environ 5 000 participants. Il n'y avait pas de méta-analyse, c'était impossible puisque trop d'interventions et trop de critères de jugement différents. Finalement, ils ont décrit 14 études sur ces 63, évaluant 12 interventions différentes pour le critère de jugement principal d'efficacité et 22 pour les critères de jugement d'effets indésirables.

Ils ont évalué les corticoïdes qu'ils soient topiques et/ou généraux, avec une efficacité par rapport au placebo sur la repousse, ainsi que la ciclosporine, et puis des essais, au moment où la revue a été faite, avec le baricitinib qui a déjà le remboursement dans cette pathologie. Le problème de ces études est qu'évidemment, on a une efficacité à court terme et donc peu de données à long terme.

En pratique, pour la plupart des patients, il y a l'application de dermocorticoïdes pour les formes limitées et cela suffit largement. Pour un pool de patients qui ont une atteinte beaucoup plus étendue, actuellement, on a recours à la corticothérapie générale, plus ou moins le méthotrexate, et souvent en association d'ailleurs suite à l'essai français de Pascal Joly qui est un essai français qui a été mené dans différents centres, donc un essai national, et puis plus récemment les JAK inhibiteurs.

Les comparateurs cliniquement pertinents pour la molécule qui nous intéresse, c'est l'association méthotrexate-corticothérapie générale, ou le baricitinib. Évidemment, il n'y a pas eu d'étude de comparaison directe.

Pour la question de la couverture du besoin médical, c'est partiellement couvert puisqu'il y a des échecs à l'une ou l'autre de ces thérapeutiques pour les patients les plus sévères.

Concernant la représentativité de la population étudiée dans l'essai, c'était des enfants de 12 à 17 ans ou de jeunes adultes avec des pelades sévères. Ce sera la cible thérapeutique. On ne va pas traiter des pelades avec une plaque avec ce type de traitement, cela n'aurait pas de sens. Il faut donc garder ces indications pour les pelades modérées à sévères. Le choix du comparateur, c'est toujours la même chose, c'est contre placebo parce qu'on nous dit que pour avoir une AMM, la FDA dit qu'il faut avoir une comparaison au placebo. On connaît les limites de ces comparateurs placebo alors même qu'il y a des AMM pour d'autres molécules.

Concernant la pertinence du critère principal, quand on regarde ce qu'ils appellent le SALT 10, c'est un critère plutôt objectif, c'est moins de 10 % de la chute des cheveux donc c'est un

critère assez stringent. Par rapport au baricitinib, même en l'absence de comparaison directe, on peut voir que la taille d'effet était un peu moins bonne, à peu près pareille, mais avec la dose de 200 milligrammes, avec la dose de charge. On voit que sans la dose de charge, la différence de risque était un peu moindre qu'avec le baricitinib.

Concernant l'apport thérapeutique du médicament, c'est une deuxième option avec une AMM. Il n'y en a pas d'autre. Cela peut avoir un intérêt vu l'absence d'alternative thérapeutique et des patients avec des formes sévères qui restent encore plus gênés.

La place du médicament est en échec d'un traitement topique bien conduit et/ou d'une corticothérapie générale associée au méthotrexate. La population cible est la pelade modérée à sévère.

Voilà pour mes quelques diapositives.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais dire plusieurs choses. D'abord, c'est un essai qui s'appelle « phase 2 b/3 ». Il y a quand même une recherche de dose, donc pour moi cela s'apparente plutôt à un essai de phase précoce puisqu'il y a un questionnement sur la dose. On n'est pas vraiment dans la confirmation d'un essai, mais dans ce qu'on appelle un essai de dose ranging puisqu'il y a six schémas thérapeutiques différents qui ont été randomisés, et qui vont d'ailleurs poser des problèmes lors de l'analyse puisqu'on voit qu'il va y avoir des comparaisons multiples qui sont faites. Même si elles sont prises en charge via un plan hiérarchique, je dois avouer que cela complique énormément la présentation et la compréhension de cet essai.

Deuxièmement, on vient de l'entendre, ce qui est un peu gênant, c'est que ce sont des essais versus placebo. Je ne comprends pas ce positionnement des agences. On verra sur d'autres exemples des situations où c'est encore pire, où il y a beaucoup de traitements efficaces. Je pense que cela pose aussi un problème éthique vis-à-vis des patients qui sont inclus, qui ne bénéficient pas d'un traitement efficace alors qu'il peut y en avoir un. Je ne sais pas si l'expert voudra revenir là-dessus.

Il y a aussi un problème qui n'est pas de la part du laboratoire, mais il est compliqué de comprendre pourquoi les agences ont des revendications sur les critères de jugement principaux qui ne sont pas les mêmes. C'est-à-dire que la FDA a demandé au laboratoire de changer son critère de jugement principal. Vous ne l'avez peut-être pas vu, mais au départ, c'était le SALT inférieur à 10, après il y a eu un amendement du protocole pour passer à 20, puis on est repassé à 10.

Tout cela conduit à une espèce de confusion quant à savoir qui prend la décision et pourquoi puisqu'on dispose de deux documents qui ont dû être envoyés l'un à la FDA et l'autre à l'EMA. L'un présente le critère de jugement principal comme le SALT inférieur à 10. Un autre présente le critère de jugement principal comme une valeur de SALT inférieure à 20 %. Dans un cas il y a un critère secondaire clé, dans l'autre cas il n'y en a pas, ce qui fait qu'en dehors de la multiplicité des tests liée à toutes ces doses différentes qui sont testées — même si c'est hiérarchisé — il y a aussi l'espèce de doublonnage lié au critère de jugement principal qui

change selon les agences. Cela rend une certaine impression de multiplicité des tests et de non-contrôle parfait du risque de faux positif.

Je voulais insister là-dessus, d'autant plus que le schéma hiérarchique qui a été choisi par l'agence conduit à mélanger des schémas avec ou sans dose de charge, ce qui fait qu'on n'est pas tout à fait dans une monotonie simple.

La deuxième chose que je voulais vous dire, c'est que les agences ont aussi des niveaux d'exigence sur le degré de signification qui diffèrent puisque l'essai a été planifié avec un alpha de 5 %. Cet alpha, c'est celui qu'on contrôle dans le calcul d'effectif. C'est ce qui dimensionne un peu l'essai à la fois pour contrôler ces faux positifs, et puis les faux négatifs pour essayer de trouver une différence minimale qui ait un intérêt clinique.

Je voulais revenir sur ces deux points. Le premier est le risque alpha, puisque c'est ce qui conditionne normalement la juxtaposition de votre degré de signification et le fameux risque d'erreur. On voit que les Américains ont exigé, du fait qu'il s'agissait d'une étude pivot unique, de passer à un alpha de 1,5 pour 1 000, et l'EMA à 1 %.

Cela m'amène à m'interroger quant à savoir pourquoi on ne le voit pas plus souvent. On a des accès précoces sur des essais monobras, qui sont aussi des essais uniques, et c'est la première fois que je vois cette demande de la FDA ou de l'EMA de diminuer le degré de signification. Pour moi, cela implique essentiellement le fait qu'on exige surtout une taille d'effet plus grande, qui soit avec une variabilité moindre, puisque si le degré de signification est faible, cela revient à dire que la statistique de test a une valeur plus élevée et donc que l'effet est sûrement plus grand qu'attendu.

La dernière chose que je voulais dire pour aller vite, même si on pourrait ergoter aussi sur les méthodes d'analyses qui selon les documents changent (on passe d'analyses de covariance à des modèles mixtes, avec des gestionnaires de données manquantes qui diffèrent), c'est le fait que les différences observées sont quand même inférieures à celles qui étaient escomptées dans le calcul d'effectif puisqu'ils attendaient une différence de 20 % sur le SALT inférieur à 10 et de 24 % sur la valeur inférieure à 20. En tout cas, à la dose de 50 milligrammes, on est à 12 % au lieu de 20 %.

J'ai sûrement oublié de dire des petites choses, mais c'était principalement cela. C'était l'aspect un peu confus du dossier lié à ce que j'appelle des espèces d'atermolements sur les éléments décisionnels que constitue, pour ma part, le critère de jugement principal d'un essai, et puis le risque alpha et son degré de signification à retenir.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - J'ai deux questions. La première est de savoir pourquoi il n'y a qu'un seul essai. On n'est pas dans un contexte de cancer à pronostic hyper sombre et si j'ai bien compris, le baricitinib avait eu un développement plus classique.

Ma deuxième question est plus spécifique pour notre experte. Est-ce que le fait que les JAK inhibiteurs aient eu ces alertes de pharmacovigilance ces dernières années modifie la place des JAK inhibiteurs dans la pelade ?

Mme le Dr SBIDIAN.- Je pense qu'il n'y a eu qu'un seul essai qui a été rapporté. Il y en a eu plus, mais comme il y avait la dose de charge de 200 milligrammes, ils n'ont pas été présentés. Il y a eu plus d'essais qui ont été réalisés avec cette molécule.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les autres ne sont pas comparatifs. Si, il y a un essai 2a versus placebo, mais les autres sont des études d'extension ou de suivi de cohorte.

Mme le Dr SBIDIAN.- Pour les JAK, pas plus dans la pelade que dans les autres indications. C'est-à-dire qu'on se conforme avec la précaution d'utilisation pour les populations ayant été identifiées à risque dans l'étude ORAL SURVEILLANCE, mais cela n'a pas forcément freiné les prescriptions dans la dermatite atopique. Nous en avons discuté la dernière fois. Ce ne sont pas les populations des collègues rhumatologues. Ce sont des populations plus jeunes, avec par définition moins de facteurs de risque cardiovasculaire, donc on n'a pas forcément ces problèmes-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Bonjour, Émilie. On a parlé du côté éthique sur le fait que l'étude se soit comparée à un placebo, mais est-ce que la population d'analyse était en dernière ligne ? Avaient-ils déjà bénéficié de la corticothérapie en topique par voie orale, de la ciclosporine, du méthotrexate ? Est-ce qu'ils étaient en bout de ligne ? À ce moment-là, on pourrait accepter que ce soit comparé au placebo.

Mme le Dr SBIDIAN.- C'était peut-être en supplémentaire, mais ce n'est pas quelque chose que j'ai trouvé facilement dans le tableau descriptif, les lignes thérapeutiques qu'ils avaient reçues. Dans les critères d'exclusion, ils ne pouvaient pas avoir reçu de JAK. C'est un peu compliqué de dire exactement quelles lignes ils avaient.

C'est le problème quand c'est versus placebo. Moi qui connais bien le psoriasis, il y a une vingtaine de molécules disponibles dans le psoriasis et les essais continuent d'être versus placebo, et nous l'avons montré, malgré l'augmentation des possibilités thérapeutiques. Encore, on comprendrait le premier essai de phase 3, mais il y en a dix derrière qui sont toujours versus placebo. C'est la facilité de montrer. Je ne comprends pas. Pour répondre à cette question plus précisément sur la pelade, ce n'était pas clair. Ces données n'étaient pas faciles d'accès.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega ?

M. le Dr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différents avis. Je voulais poser une question à Sylvie. Considères-tu que le risque de type I, de fausse découverte, est finalement bien géré ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il est bien géré s'il n'y avait eu qu'un seul critère de jugement principal avec toutes les doses. C'est ce qui était prévu dans le protocole. Ce qui n'est pas bien géré c'est le fait de changer de critère. Dans leur dossier, ils l'écrivent eux-mêmes. Ils écrivent qu'on ne le contrôle qu'au sein de chaque dose. C'est-à-dire que pour une dose donnée ils ont changé le critère, mais globalement, c'est sûr que non, on ne maîtrise pas totalement ce qu'on fait.

Ce qui m'a gênée, c'est le fait que le degré de signification requis par les agences n'ait pas été utilisé – et pourtant, il me semble que c'était des recommandations de la FDA qui étaient anciennes — pour planifier l'étude avec un alpha plus bas. Ainsi, nous aurions eu une quantité d'informations plus grande puisque nous aurions eu plus de sujets par groupe.

Là, rétrospectivement, c'est juste regarder le degré de signification d'un côté tout en voulant contrôler l'alpha global à 5 % et on voit bien que l'on échoue puisqu'il y a trop de choses qui ont été ajoutées au schéma initial qui, je dois l'avouer, était déjà complexe.

C'était une étude avec plein de questions du fait des six schémas de dose, même s'il n'y en a que cinq qui sont utilisés en termes de tests statistiques, même si on nous présente quand même le sixième en disant qu'il ne sert à rien. Déjà ça, c'est compliqué, mais comme en plus on passe d'un critère à l'autre de façon globalement non hiérarchisée, bien sûr, le risque alpha est potentiellement mis en défaut. On peut effectivement avoir un risque d'erreur qui a dépassé celui que l'on voulait contrôler. C'est pour cela que pour moi, le niveau de preuve est moins élevé que celui du baricitinib.

Je ne sais pas ce qu'en pense l'expert, mais j'ai oublié de dire aussi que sur le baricitinib, le critère d'évaluation était à 36 semaines, de mémoire, alors qu'ici, c'est 24. Je me suis demandé si ce n'était pas aussi à mettre en défaveur de ce produit, une évaluation encore plus précoce. Je n'arrive pas à savoir s'il peut y avoir un échappement du produit ou non sur 4 semaines ou 12.

Mme le Dr SBIDIAN.- Par rapport à la taille d'effet, avec des comparaisons indirectes, on a l'impression surtout sans la dose de charge que le baricitinib fait mieux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me suis basée sur ce qu'ils attendaient. Dans leur calcul d'effectif, ils disent bien que sur le SALT inférieur à 10, ils attendent 20 %, et en fait les 20 % sont tout juste atteints avec la dose de charge de 200. Sinon, on est largement en dessous. C'est aussi ce qui m'a frappée.

Mme le Dr SBIDIAN.- Sur corticoïdes-méthotrexate, l'essai académique, et c'est pareil rien n'est parfait, mais les tailles d'effet étaient sensiblement celles que l'on voit avec les JAK.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Passer de 24 à 36 semaines, pour vous c'est la même chose ?

Mme le Dr SBIDIAN.- Cela ne m'embête pas. C'est à peu près la même fourchette temporelle. Il faudrait des données de rechute au douzième mois, donc 24 ou 36, ce n'est pas le plus gênant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est 50 % de plus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je me pose une question de stratégie thérapeutique. Est-ce que ces traitements sont à visée suspensive ou curative ? Si les traitements sont destinés à être suivis au très long cours, il se pose aussi clairement la question de la balance bénéfique/risque compte tenu des effets indésirables connus des anti-JAK.

Mme le Dr SBIDIAN.- Il est compliqué de répondre à cette question. Dans toutes les maladies chroniques inflammatoires, on arrive à prescrire ce type de traitement chez les patients les plus sévères. Une fois qu'ils sont mis en rémission, la question est de savoir ce qu'on fait des traitements. On commence par espacer ou diminuer les doses pour pouvoir les arrêter.

Évidemment, si on a une repousse complète, à un moment, l'objectif sera d'arrêter le traitement. En combien de temps et selon quel schéma ? Ça, c'est le flou artistique et chacun fait un peu comme il peut. Après, on voit ce qu'il se passe à l'arrêt.

Ce n'est pas un traitement où l'on dit aux gens « vous allez l'avoir à vie maintenant que c'est commencé », mais s'ils sont répondeurs, le temps qu'ils vont le garder peut être un peu plus variable.

Après, sur les risques sous traitement, c'était des risques quand même qui étaient dans les premiers mois d'utilisation des médicament, en médiane, donc on sélectionne rapidement ceux qui vont faire un effet secondaire et ceux qui n'en feront pas avec ce type de traitement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- A priori, en tout cas, le risque de cancer est cumulatif.

Mme le Dr SBIDIAN.- Le risque de cancer, oui. Il a été plus montré chez des patients avec une indication hématologique qui avaient d'autres traitements, possiblement à risque de cancer cutané notamment. Cela nécessite quand même beaucoup plus d'études pour évaluer le risque de cancer dans les maladies inflammatoires. Pour l'instant, c'est un peu tôt.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre participation, votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée.

Mme le Dr SBIDIAN.- Merci, au revoir.

(Mme le Pr Émilie Sbidian quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ? Notre chef de projet souhaite intervenir.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour, je voulais compléter par rapport aux questions qui ont été posées. Pour les traitements antérieurs dans l'étude principale qui nous intéresse, il y avait environ 27 % qui avaient eu des injections intralésionnelles de corticoïdes, environ 13 % des immunosuppresseurs oraux, environ 29 % des corticoïdes oraux, IV ou IM, 4,5 % des topiques antiinflammatoires, 38 % des corticoïdes topiques, 17 % une immunothérapie topique, et 24,5 % des vasodilatateurs topiques.

Par ailleurs, nous disposons de données exploratoires à la semaine 48 et nous voyons quand même qu'il y a une amélioration de la réponse clinique avec 31,2 % de répondeurs dans le groupe ritlécitinib versus 14,1 % dans le groupe placebo, donc on arrive à une différence de 20 % à la semaine 48 au lieu d'environ 10 % à 24 semaines.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il n'y avait pas de naïfs ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je n'ai pas de ligne « patients naïfs ». Apparemment, ils ont tous eu au moins un traitement antérieur topique, ou corticoïde général, ou immunosuppresseur par voie orale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Ce qui m'ennuie, c'est la nature et la qualité des éléments de comparaison que nous pourrions avoir avec OLUMIANT. C'est un petit peu délicat, il n'y a pas de comparaison directe.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les développements étaient concomitants, donc ce n'était pas possible.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'impression que nous avons au Bureau et qui a été corroborée par ce qu'a dit l'experte, c'est que la démonstration de l'effet n'était quand même pas tout à fait comparable, et plutôt à la faveur d'OLUMIANT. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- C'était pour lancer le débat et dire un peu près cela, parce que même en l'absence de comparaison, il semble clair que le niveau de preuve semble inférieur et la quantité d'effet aussi vis-à-vis du placebo. Il semble difficile d'avoir le même point de vue que lors de l'évaluation d'OLUMIANT.

M. le Pr COCHAT, Président.- OLUMIANT avait un SMR important et une ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous reprojeter la slide avec l'évaluation d'OLUMIANT et le rappel du plan de développement et des résultats. Il y avait bien deux études de phase 3 comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle avec comme critère de jugement principal le pourcentage de répondants SALT 20. Pour LITFULO, le critère de jugement principal était le SALT 10, donc un peu plus sévère, et une évaluation à la semaine 36, comme le précisait Sylvie Chevret. Pour LITFULO, on avait une évaluation à la semaine 24. Vous voyez les résultats sur la slide.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Étienne, vous faites bien allusion à la fois au SMR et à l'ASMR, nous sommes d'accord ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut le voter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le Bureau était un peu ennuyé parce que nous étions partis sur un moindre SMR, un SMR modéré, et pas d'ISP. Je vous rappelle que nous votons désormais l'ISP à chaque fois. Nous étions partis sur une ASMR IV à l'exclusion d'OLUMIANT, mais après avoir écouté les discussions, à titre personnel, je serais plutôt de l'avis d'une ASMR V. Nous allons voter et nous verrons. Bien sûr, nous mettrons en garde contre tous les problèmes de tolérance des anti-JAK.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Comment serait l'ASMR V ? Si c'est une ASMR V avec OLUMIANT, on le met au même niveau qu'OLUMIANT.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est à l'exclusion d'OLUMIANT, Michel. Nous sommes d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'ISP, il y a 20 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Pour le SMR, il y a 20 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Concernant l'ASMR, il y a 20 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

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

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

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