



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 novembre 2025

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.

Seul l'avis d

atoire

TREMFYA 100 et 200 mg (Maladie de Crohn active modérée) – Examen –
Extension d'indication (CT-21356) – JANSSEN-CILAG

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à TREMFYA.

(M. Bigard rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Bigard. Merci à vous de nous rejoindre pour l'évaluation de TREMFYA, qui va nous être présentée par notre chef de projet. On aura, ensuite, la contribution de l'association AFA-Crohn-RCH-France, puis votre intervention, puis celle de Luc Blondon, puis celle de Sylvie Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais quand même aller assez vite, mais avec l'idée que l'on pourra repartager les tableaux des résultats plus précisément si vous le souhaitez. Le médicament que l'on voit, aujourd'hui, est le Guselkumab. Le nom de spécialité est TREMFYA, qui se présente en deux dosages et qui peut être administré par deux voies d'administration, sous-cutanée et intraveineuse, avec deux schémas d'administration possibles, y compris un schéma par voie sous-cutanée complet en induction comme en entretien. L'indication de l'AMM de TREMFYA est le traitement des patients adultes qui ont une maladie de Crohn active, modérée à sévère, et qui sont en échec, intolérance ou inefficacité ou réponse inadéquate à un traitement conventionnel ou à un traitement biologique.

Dans cette indication AMM, les comparateurs cliniquement pertinents sont, en deuxième ligne de traitement, c'est-à-dire après échec d'un traitement conventionnel, deux anti-TNF- α , l'Adalimumab et l'Infliximab. Et donc, tous les autres comparateurs dont on va discuter ont un SMR insuffisant en deuxième ligne, faute de comparaison aux anti-TNF. En troisième ligne de traitement, c'est-à-dire en échec à un traitement conventionnel et à un traitement de deuxième ligne – c'est là que le laboratoire sollicite la prise en charge – les comparateurs disponibles sont le Risankizumab, SKYRIZI, qui est un mécanisme d'action proche de TREMFYA, et qui fait l'objet de la discussion aujourd'hui. L'Ustekinumab, STELARA, qui est également un mécanisme d'action proche et qui fait l'objet de la comparaison directe que vous allez évaluer. Sachant que SKYRIZI s'était également comparé à ce comparateur. Et deux autres médicaments, le vedolizumab et l'upadacitinib. L'upadacitinib, un anti-JAK, et Vedolizumab, l'Entyvio, qui a une efficacité moindre dans cette pathologie.

En termes de décision pour les comparateurs, le SMR est important en troisième ligne pour tous ces comparateurs. Et deux d'entre eux ont eu une ASMR IV. Le premier, historiquement, était STELARA dans la stratégie thérapeutique, chez les patients qui étaient en échec à un traitement conventionnel par corticoïdes immunosuppresseurs et au moins un anti-TNF, qui avaient des contre-indications à ces médicaments. Et, plus récemment, une ASMR IV pour le Risankizumab, SKYRIZI, par rapport à l'Ustekinumab, STELARA, à posologie optimisée, c'est-à-dire par voie sous-cutanée en injection toutes les huit semaines, chez l'adulte, en troisième ligne.

Les revendications du laboratoire, un SMR important en troisième ligne, un remboursement non sollicité dans les autres situations de l'indication même, donc en deuxième ligne, pas d'ISP revendiqué. Et dans la place dans la stratégie thérapeutique, ils revendiquent un

positionnement en troisième ligne. Enfin, et surtout, ils revendiquent une ASMR IV par rapport à STELARA, à posologie optimisée.

L'analyse des données disponibles. Le plan de développement clinique comprend trois essais contrôlés randomisés de supériorité multicentrique, réalisés en double aveugle chez des adultes. C'est différent de SKYRIZI – et je vais essayer de faire, en parallèle, la discussion par rapport à SKYRIZI – puisque pour SKYRIZI, on avait trois essais contrôlés randomisés contre placebo et une étude spécifique réalisée versus l'ustekinumab, qui s'appelait l'étude SEQUENCE. Pour TREMFYA, on a les études GALAXI 2 et GALAXI 3, où le Guselkumab est administré par voie IV en induction, puis par voie sous-cutanée en entretien. Et avec des comparaisons qui sont faites par rapport au placebo en induction et en entretien, et versus Ustekinumab, mais uniquement en entretien. Et l'on a l'étude GRAVITI, qui est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, qui a comparé Guselkumab au placebo. Donc, pas de comparaison à l'ustekinumab. Mais avec un schéma par voie sous-cutanée en entretien, mais aussi en induction.

Concernant les études GALAXI 2 et GALAXI 3, elles ont des méthodologies similaires. Je pense que les experts vont revenir sur ces points-là, donc je veux juste insister sur le fait que c'est un essai contrôlé randomisé, en double aveugle. Avec randomisation stratifiée, notamment, sur le statut échec au traitement biologique. Ce qui veut dire que tous les résultats, pour ces études, dans la population revendiquée, sont exploratoires. On a plusieurs critères de jugement, je ne vais pas tous les passer en revue. Mais il faut que vous notiez que le produit a été comparé, en induction, après douze semaines de traitement, au placebo sur la rémission clinique et la réponse endoscopique. Sachant que les résultats pour le Guselkumab, selon les deux doses testées, ont été regroupés, pour ce qui est des comparaisons placebo. Ensuite, on a des critères de jugement secondaires hiérarchisés. On a quatre groupes de traitement avec gestion du risque alpha global. Un premier groupe de traitement, toujours en comparaison au placebo, sur des critères d'intérêts également, comme la rémission clinique sans corticoïde, la réponse endoscopique et la rémission PRO-2, qui captait l'effet sur la douleur et la fréquence des selles, donc c'est un critère intéressant, mais uniquement en induction. Donc, versus placebo, en entretien sur deux critères, on revient aussi en induction à douze semaines sur la rémission PRO-2.

Deuxième groupe de critères, on a des résultats contre placebo sur la réponse sur la fatigue, mais uniquement en induction à douze semaines. Ensuite, on passe au résultat contre ustekinumab, en entretien, après quarante-huit semaines de traitement. Et l'on a un co-critère de jugement principal qui était la rémission clinique et la réponse endoscopique. Ensuite, on a la rémission endoscopique. Ensuite, on a d'autres séries de critères qui sont la rémission clinique, la réponse endoscopique, la rémission PRO-2. Enfin, on a un quatrième groupe de critères, toujours par rapport à l'ustekinumab, sur la rémission clinique sans corticoïde en entretien, la rémission clinique durable à quarante-huit semaines. Enfin, on a, à nouveau, un résultat pour une comparaison au placebo sur la rémission endoscopique. Tout cela a été globalement géré en termes de contrôle du risque de faux positifs. À noter que l'évolution de la qualité de vie a été mesurée par le questionnaire IBDQ qui est une échelle spécifique, mais les résultats sont exploratoires.

Il faut noter aussi que deux plans d'analyse statistique ont été prévus, un pour la FDA et un pour l'agence européenne. Je pense que Madame Chevret y reviendra. Je réinsiste sur l'interprétation de tous ces critères-là, que ce soit contre placebo ou que ce soit contre l'ustékinumab, dans la population revendiquée, tout est exploratoire.

Concernant les choix méthodologiques pour ces études, j'insiste sur le fait que l'étude est en double aveugle, notamment pour la comparaison à l'ustékinumab. Ce n'était pas le cas dans la comparaison qui avait été faite pour SKYRIZI versus l'ustékinumab, puisqu'en l'occurrence, la comparaison était ouverte, on y reviendra. L'autre point est, que dans la population incluse globale, il y a un peu plus de la moitié des patients qui sont, de fait, des patients de troisième ligne, c'est-à-dire en échec à un traitement biologique. Là encore, c'est différent de ce qu'avait fait SKYRIZI, puisque, pour l'étude versus l'ustékinumab, l'étude SEQUENCE avait inclus 100 %, donc tous les patients étaient en échec à un anti-TNF, donc c'était plus solide comme démonstration.

L'autre point d'importance, c'est qu'il y a deux solutions quand on passe de l'induction à l'entretien, où l'on rerandomise les patients ou l'on garde la randomisation. En l'occurrence, ils ont choisi de garder la randomisation, alors que, dans le cadre de l'étude SEQUENCE pour SKYRIZI, ils avaient rerandomisé. Cela peut avoir un impact sur la confiance que l'on a dans les résultats.

Ensuite, on va passer aux résultats à proprement parler. L'analyse des résultats a été faite dans la population des patients qui avaient été effectivement randomisés, mais il fallait qu'ils aient reçu au moins une dose de traitement. Vous voyez que, dans l'étude GALAXI 2, on a 523 patients randomisés et traités, 508 constituant la population PAS, et pour l'étude GALAXI 3, 527 patients randomisés, 513 qui constituent la population PAS.

Concernant les caractéristiques des patients, cela sera discuté par les experts, mais, simplement, noter que 52,8 % des patients dans GALAXI 2 et 51,9 % des patients dans GALAXI 3, donc un peu plus de la moitié, correspondent à la population revendiquée.

Concernant les résultats d'efficacité du Guselkumab. En traitement d'induction, par rapport au placebo, tous les résultats sont en faveur du Guselkumab. Statistiquement et, a priori, cliniquement, la différence est cliniquement pertinente. Concernant le traitement d'entretien, donc le maintien de la rémission, par rapport au placebo, là encore, les résultats sont tous en faveur du Guselkumab. Par contre, par rapport à l'Ustekinumab, je vous rappelle que l'on a deux études, GALAXI 2 et GALAXI 3, on a un résultat en faveur du Guselkumab par rapport à l'Ustekinumab sur le premier critère qui était un critère composite en entretien, mais uniquement dans l'une des deux études, l'étude GALAXI 3. Avec une taille d'effet qui est de l'ordre de 13 % ou de 17 %, selon la dose. Donc, une taille d'effet discutable, modeste. Et un deuxième critère où le résultat est en faveur du Guselkumab, c'est sur la rémission endoscopique à 48 semaines. À nouveau, c'est uniquement dans l'étude GALAXI 3. Et, de plus, c'est uniquement dans le groupe de patients qui reçoivent le dosage faible de Guselkumab. Et, là encore, la taille d'effet est modeste, de l'ordre de 10 % pour le dosage faible. Et donc, pas de différence statistiquement significative pour le dosage fort. Tous les autres critères ont, certes, des résultats qui sont en faveur du Guselkumab, mais la différence est statistiquement non significative. De toute façon, il y a une interruption de la procédure séquentielle

hiérarchisée, donc tous les résultats sont exploratoires. Et dans l'étude GALAXI 2, on n'a aucune différence mise en évidence, entre les deux médicaments. Je passe sur les résultats, mais, si besoin, on pourra y revenir par la suite.

Il faut noter qu'il y avait une analyse poolée des études GALAXI 2 et GALAXI 3 qui était pré-spécifiée et qui était donc prévue au protocole. Finalement, sur quatre critères, la réponse endoscopique, la rémission endoscopique, la rémission clinique et la réponse endoscopique et la rémission profonde, sont en faveur, quand on poolé les résultats de GALAXI 2 et de GALAXI 3, si l'on considère que l'on a plus de puissance, ce qui explique le résultat dans ce cas-là, tout est en faveur du Guselkumab par rapport à l'ustekinumab. Par contre, ça ne sort toujours pas sur la rémission clinique à S48. Ensuite, on a des données de suivi de ces études GALAXI 2 et GALAXI 3 prévues jusqu'à 96 semaines. Elles suggèrent un maintien de l'efficacité, mais on n'a pas de groupe contrôle.

L'autre étude, c'est l'étude Gravity. Cette étude est une étude contre placebo, qui inclut des patients qui pouvaient être de deuxième ou de troisième ligne. Finalement, l'intérêt de cette étude est qu'elle teste un nouveau schéma d'administration où le Guselkumab est administré par voie sous-cutanée en entretien, mais aussi en induction. Il y a plusieurs critères de jugement, dont des critères de jugement exploratoires d'intérêt, comme la rémission clinique sans corticoïde, la rémission PRO-2, la rémission endoscopique en entretien et l'évaluation de la qualité de vie. Tout cela est exploratoire. Mais pour tous les autres critères qui sont, tout de même, cliniquement pertinents, les résultats sont en faveur de l'intervention. Dans cette étude, vous voyez qu'il y avait une majorité de patients qui n'étaient pas en échec à un traitement biologique. Et donc, comme je l'ai dit, tous les résultats sont en faveur de l'intervention sur les critères que j'ai cités.

Toutes ces analyses ont été doublées d'analyses dans la population d'intérêt. Les résultats sont toujours en faveur du Guselkumab par rapport au placebo ou par rapport à l'ustekinumab quand c'était sorti dans les études dans la population globale. Mais les résultats sont exploratoires et les tailles d'effets sont peut-être inférieures, notamment, par rapport à l'ustekinumab, bien que le laboratoire ait fourni des tests d'interaction. Pour la qualité de vie, il y a deux critères que l'on peut rattacher à la qualité de vie, à savoir la fatigue et la rémission PRO-2, qui sont en faveur de l'ustekinumab, mais c'est toujours en comparaison au placebo, ce qui, qu'en que part, est attendu. En revanche, par rapport à l'ustekinumab ou par rapport aux critères spécifiques, tout est exploratoire.

On a également une comparaison indirecte. Elle a été faite selon une méta-analyse en réseau. Ils ont fait une recherche des essais contrôlés et randomisés en double aveugle ou en ouvert, de phases 2, 3 ou 4. Les patients pouvaient être de deuxième ou de troisième ligne. Les médicaments évalués comprennent ceux dont on discute aujourd'hui, plus d'autres médicaments qui ne sont pas pris en charge en France. Au total, il y a 38 essais qui sont retenus. Il y a trois critères de jugement, clinique, endoscopique et couplé : la rémission clinique, la réponse clinique pour les critères cliniques, la réponse endoscopique et pas la rémission endoscopique pour le critère endoscopique, et la rémission clinique couplée à une réponse endoscopique.

Sur ces trois critères-là, quels sont les résultats de la méta-analyse en réseau ? En induction, sur la réponse clinique et la rémission clinique, il y a une supériorité suggérée par cette méta-analyse par rapport au vedolizumab, par rapport à un anti-TNF, l'adalimumab et par rapport à l'ustekinumab. Sur la rémission clinique, il y a un bénéfice en faveur du guselkumab par rapport au vedolizumab et par rapport à l'ustekinumab. Par contre, pour tous les autres critères, il n'y a pas de différence. C'est en induction.

Pour l'entretien, sur la réponse et la rémission cliniques, il y a une supériorité du guselkumab par rapport au vedolizumab et surtout par rapport à l'upadacitinib, qui s'était montré efficace dans cette indication, pour la rémission clinique que par rapport au vedolizumab. Donc, en synthèse, rien versus l'ustekinumab ou le risankizumab qui n'est mis en évidence en entretien.

Sur la réponse endoscopique seule ou couplée à la rémission clinique, à nouveau, on a des résultats en faveur de l'ustekinumab sur deux critères, la réponse endoscopique et la réponse endoscopique couplée à la rémission clinique.

Si l'on synthétise, on pourrait donc dire que cela suggère que c'est mieux que l'ustekinumab sur certains critères, pas sur la rémission clinique sans corticoïde, mais il y a des limites importantes. Madame Chevreton reviendra dessus, je pense.

Les éléments de discussion. Finalement, on peut se poser trois questions. La première est l'activité intrinsèque du Guselkumab est-elle bien établie ? Autrement dit, son rapport efficacité effet indésirable versus placebo ? On a un plan de développement clinique qui est complexe, difficile à interpréter. Mais, globalement, il est solide versus placebo. On a des critères de jugement clinique qui sont pertinents, des résultats qui sont, bon en mal en, similaires à ceux du risankizumab, SKYRIZI. Dans des essais contrôlés randomisés en double aveugle et sans rerandomisation. Par ailleurs, on a une réplique des résultats, puisque l'on a trois essais contrôlés randomisés. Ensuite, on a TREMFYA qui peut être administré par voie sous-cutanée en induction, et en entretien. C'est un plus. À noter qu'en entretien, SKYRIZI comme TREMFYA sont administrés par voie sous-cutanée. Si bien que les revendications du laboratoire semblent discutables et acceptables. Un SMR insuffisant de deuxième ligne, puisqu'il n'y a pas de comparaison en entités NF, ce serait cohérent avec les décisions que vous avez rendues pour les comparateurs. Et le SMR pourrait être important en troisième ligne, comme il l'a été pour l'ustekinumab et le risankizumab.

Deuxième question. On dispose d'une comparaison directe par rapport à un CCP. Doit-on valoriser ces données par rapport à l'ustekinumab ? L'enjeu est que le laboratoire veut obtenir une ASMR IV par rapport à l'ustekinumab. Comme SKYRIZI avait obtenu une SMR IV par rapport à l'ustekinumab. Le problème est que les résultats en troisième ligne semblent moins robustes et moins convaincants en termes d'efficacité que ceux de SKYRIZI. Donc, ASMR IV ou V versus l'ustekinumab. Sachant que, dans GALAXI 2, rien n'est sorti. Que, dans GALAXI 3, taille d'effet modeste sur deux critères, pas de différence pour les autres critères, dont la rémission clinique sans corticoïde.

Troisième question. Quelle est la place du guselkumab dans la stratégie thérapeutique ? Finalement, la question qui vous est posée, c'est, en troisième ligne, quand on imagine donner SKYRIZI ou TREMFYA, faut-il en privilégier un ?

Pour rappel, dans les derniers avis, une stratégie thérapeutique s'était esquissee. On proposait de commencer par SKYRIZI, puis l'ustekinumab, puis le vedolizumab. Et l'on avait mis RINVOQ compte tenu de la révélation par le PRAC, en recours, en quelque sorte. Ce qu'il faut noter, c'est que, par rapport à SKYRIZI, on n'a pas de comparaison, ni directe, ni même indirecte, puisque les résultats de la comparaison indirecte n'établissent pas la non-infériorité. Par ailleurs, concernant SKYRIZI, on avait également des données vers l'ustekinumab, mais dans une population de troisième ligne, mais l'étude était ouverte et il y avait rerandomisation. Mais, pour SKYRIZI, on avait aussi salué le fait qu'il y avait un résultat sur tous les critères d'évaluation, dont la rémission clinique sans corticoïde. Enfin, on avait des données issues d'un programme d'usage compassionnel, où les patients étaient en impasse thérapeutique de tous les médicaments, avec des réserves, puisque c'était non comparatif ouvert, etc. Il n'empêche que la rémission clinique sans corticoïde avait été observée chez 50 % de ces patients-là, après un an de suivi.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Madame Simonin ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Donc, voilà les liens d'intérêts. C'est l'AFA, l'Association Crohn RCH, des liens d'intérêts. C'est une association agréée avec 8 000 adhérents, 25 000 sympathisants et 290 bénévoles actifs. Le fardeau de la maladie, cette contribution portait principalement sur la RCH et elle était prévue pour l'autre évaluation sur ce médicament, sur la RCH. Mais je vais les citer rapidement, puisque ce sont quand même un peu les mêmes avec la maladie de Crohn. C'est de l'anémie, des thrombophlébites, liées aux saignements, des colites sévères avec la dilatation du colon, peut-être que cela ne s'applique pas dans le Crohn. Des risques secondaires, aussi, des sténoses, des cholangites sténosantes primitives, des douleurs abdominales, des diarrées sanglantes et fréquentes. Des besoins impérieux pour 97 % des patients et beaucoup de fatigue avec une vie socioprofessionnelle altérée. Les crises altèrent l'état général, 30 %, pour la rectocolite, sont colectomisés. Mais il y a aussi de la chirurgie sur le Crohn. Si ce n'est que, sur les patients, parfois, la chirurgie n'arrange pas le tableau. Elle est faite pour vraiment sauver la vie des patients. Mais il est vrai qu'il y a un espoir qui est mis dans la chirurgie et qui est souvent déçu par la suite.

Pour les aidants, c'est en fais-je assez ? Comment soulager la personne malade ? Les parents, quand c'est un enfant malade, pourquoi mon enfant ? Suis-je responsable ? Comment l'aider ? C'est la sphère familiale proche qui est la plus impactée par la maladie, avec la vie du couple qui est impactée, la gestion des enfants. Quand c'est le parent qui souffre d'une MICI, il est impossible de s'occuper de ses enfants, de faire les courses ou d'assumer les tâches simples de la vie. Les proches minimisent les symptômes qui sont rarement verbalisés par les personnes atteintes de la maladie. Ils ont fait une étude avec les effets secondaires. Sur la fréquence des selles en période de poussée, on voit la comparaison entre le Crohn et le RCH. Cela peut aller, dans le cas du Crohn, jusqu'à 37 selles par jour, ce qui est impossible à gérer, et 47 pour le RCH. Quand cela s'aggrave et qu'il y a des échappements de traitement, on va vers la chirurgie, voire, parfois, en première intention quand c'est trop grave. Et les séquelles de la chirurgie sont là avec des séquelles, notamment, des suroclusions et des occlusions, qui, souvent, nécessitent d'aller aux urgences et ne sont pas prises en compte, parfois, rapidement, par les équipes médicales, ce qui pose question quant à une mise en danger du

patient. Et sur les patients, c'est l'inquiétude au sujet des effets secondaires. C'est la vie plus stressante. 70 % ne se sentent pas très bien et 62 % se sentent déprimés.

Ensuite, ce sont les traitements qui sont utilisés, mais qui sont à peu près similaires avec le RCH. Je vais passer très vite parce que cela a été présenté par le chef de projet. On va passer à la conclusion. La rectocolite hémorragique, mais tout comme la maladie de Crohn, est une maladie invalidante et a des impacts aussi bien chez les personnes malades que chez les proches. Il faut éviter à tout prix la chirurgie. Je réduis à la chirurgie parce que, par exemple, après une colectomie, quand c'est une colectomie, c'est mutilant, cela ne guérit pas. Et c'est surtout un espoir pour les patients. Et je crois que l'explication doit être donnée sur quelle va être la vie après. Mais les médecins, hélas, ne le savent pas. Mais quand on a vécu cela, je pense que l'on sait que la vie d'après une colectomie n'est pas mieux que la vie d'avant.

Concernant les médicaments existants, il y a beaucoup d'échappements. Il y a un plafond de verre avec les traitements actuels, qui permettent de soulager un patient sur deux. Ce traitement permet, justement, d'offrir, aujourd'hui, aux personnes malades, un arsenal thérapeutique enrichi et donc, d'avoir davantage de chances d'obtenir une rémission de la maladie. L'objectif étant d'atteindre la cicatrisation, d'éviter la cancérisation globalement et de retrouver une bonne qualité de vie. Il vaut mieux un traitement médical que d'accéder à une chirurgie trop rapidement.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Monsieur Bigard ?

M. Le Pr BIGARD. - Le guselkumab TREMFYA, c'est un anti-IL-23. On a trois anti-IL23 dans les MICI. Le mirikizumab, Omvoh, qui est développé dans la RCH, qui n'a pas été présenté dans le Crohn. Le risankizumab, le SKYRIZ, on a vu qu'il avait eu un ASMR IV, après réévaluation du dossier SEQUENCE qui avait montré la supériorité par rapport au STELARA.

Le plan de développement de ce nouveau médicament dans le Crohn est quand même assez complexe, mais il est important, puisqu'il y a 1 300 patients. La première question est celle l'activité intrinsèque. Je vous ai fait des schémas pour résumer un peu plus facilement. Les essais GALAXI sont deux essais strictement identiques, GALAXI 2 et 3. Ils ont la particularité d'être en double aveugle, y compris pendant la période d'entretien. Ils ont également la particularité d'utiliser le schéma "treat-through", c'est-à-dire que l'on ne rerandomise pas les patients après la phase d'induction. Cela peut quand même jouer sur les chiffres par rapport aux médicaments qui n'ont pas utilisé ce schéma.

Les co-critères composites, réponse clinique à S12 et rémission clinique à S48, cela me paraît un très bon critère. Réponse clinique à S12 plus réponse endoscopique à S48, on peut discuter. Il faut savoir, quand même, que l'endoscopie dans la maladie de Crohn n'est pas aussi informative que dans la rectocolite hémorragique. La rectocolite hémorragique est une maladie muqueuse, essentiellement, tandis que la maladie de Crohn est une maladie de toute la paroi. Et c'est pour cela que l'on voit des fistules avec des ulcérations profondes qui vont se fistuliser dans un autre organe, par exemple. Donc, l'endoscopie, bien évidemment, si l'endoscopie s'améliore, on a des scores validés, c'est bien. Mais c'est un peu différent de la RCH où l'on n'attend plus qu'une réponse, on attend une rémission endoscopique. C'est pour cela que dans le cas de Crohn, on n'a quand même pas beaucoup de schémas qui se servent

de la rémission endoscopique comme critère important. Les schémas ont été rappelés, avec une comparaison ustekinumab à dose tout à fait optimisée. Et un essai qui est, également, évidemment, contre le placebo.

Pour ce qui est de l'effet intrinsèque versus placebo, je crois qu'il est, quand même, assez bien démontré. GALAXI 2 et GALAXI 3, avec les critères réponse clinique et rémission clinique, ou réponse clinique et réponse endoscopique S48, on a quand même une nette différence avec le placebo. Ce que l'on voit, quand même, c'est que lorsque vous avez les deux colonnes avec le médicament et l'on s'aperçoit qu'il y a deux schémas de traitement entretien qui sont très différents, 100 mg sous-cutané toutes les six semaines et 200 mg sous-cutanés toutes les quatre semaines, donc une dose bien supérieure, les résultats sont strictement voisins. Donc, on a plutôt intérêt à prendre la posologie inférieure, c'est-à-dire 100 mg sous-cutanés toutes les huit semaines, qui a l'air de faire aussi bien qu'une dose quatre fois supérieure.

Si l'on prend la population qu'ils ont intitulée Bio-échec, soit environ la moitié de la population, on s'aperçoit que l'on a des chiffres qui sont conservés, au contraire de certains médicaments. Avec une rémission clinique à S12, 45 %, 47 % versus 23 et 15 % sur placebo. À S48, les différences entre les groupes étaient de 35 % et 30 % pour la rémission sans corticoïde, qui est un critère important pour le clinicien, et de 32 % à 27 % pour la rémission endoscopie. Donc, la démonstration de l'efficacité du Guselkumab versus placebo me semble solide.

Le problème concerne les résultats versus l'ustekinumab. On voit que, quand on fait l'analyse groupée, qui était quand même prévue, on a une petite supériorité globale, avec les critères qui ont été utilisés. Mais on n'a pas de différence sur la rémission clinique à S48. Donc, c'est quand même important. La différence se fait sur la réponse endoscopique à S48, essentiellement, dans un essai et pas dans l'autre. Donc, la supériorité du guselkumab sur l'ustekinumab ne paraît pas du tout pertinente. Et vous voyez que la différence dans la rémission sans corticoïde est de 5 %, on ne peut pas dire que ce soit tout à fait significatif. Donc, selon moi, les résultats versus le l'ustekinumab ne sont pas très concluants.

L'essai SEQUENCE était un essai spécifique risankizumab versus l'ustekinumab, avec 520 patients, donc c'était un essai important. Tous les patients avaient reçu une biothérapie et, souvent, plusieurs schémas de biothérapie. C'était un essai en ouvert, ce qui est, quand même, un petit problème. Avec une rerandomisation des répondeurs. Mais l'on voyait une différence qui était assez nette, ce qui fait que la Commission avait fait passer l'ASMR de V à IV, à la vue de ces résultats, qui étaient d'environ 20 % supérieurs par rapport à l'ustekinumab.

Les critères de jugement secondaire dans cet essai, vous voyez, notamment, que, sur la rémission clinique sans corticoïde, AS48, il y avait toujours cette différence d'environ 20 %. Donc, une démonstration assez nette de la supériorité du risankizumab versus l'ustekinumab.

L'essai GRAVITI, je trouve que c'est un essai intéressant, puisque c'est une méthode d'administration par voie sous-cutanée dès l'induction. Ce que l'on peut dire, comme l'a dit le chef de projet, c'est que l'on a les mêmes résultats, à peu près, que quand on fait une induction par voie IV. Donc, c'est quand même un schéma d'administration qui peut être intéressant chez certains patients. Il ne faut pas oublier que les maladies de Crohn, ce sont des gens actifs, souvent des gens assez jeunes, actifs, qui ne veulent pas venir à l'hôpital

forcément pour avoir leur perfusion ou qui ne veulent pas s'interrompre une journée. Donc, cela peut être un schéma intéressant. Même si ce n'est pas cela qui fait tout l'intérêt du produit.

La place de la stratégie thérapeutique. Le GETAID, c'est-à-dire l'association scientifique qui s'occupe des maladies inflammatoires du tube digestif, a fait des recommandations l'année dernière. Et ces recommandations ont évolué par rapport à ce que l'on avait avant. Notamment, en première ligne, la corticothérapie doit être courte, du budésonide inférieur à 9 milligrammes, si c'est une forme iléo, colique droite, prednisolone inférieure à 40 milligrammes. Elle doit être peu importante, ne pas utiliser un milligramme kilo, comme on l'a fait à une certaine époque, mais elle doit être assez courte, un mois, puis décroissance. Et en cas de cortico-résistance ou d'une cortico-dépendance, la plus fréquente est la cortico-dépendance, on n'arrive pas à arrêter la corticothérapie. Dans ce cas-là, le GETAID ne recommande pas du tout, comme auparavant, l'azathioprine. Il recommande de passer directement aux anti-TNF. Et quand on sort de l'infliximab, on ajoute de l'azathioprine, mais pour des raisons différentes. C'est-à-dire des raisons de meilleure tolérance au long cours des perfusions, avec moins de risques de perte d'efficacité du produit. Puis, d'optimiser, si nécessaire, les anti-TNF. C'est-à-dire de doubler, quadrupler les doses, et de switcher d'un anti-TNF, puisqu'il y en a deux, à l'autre, si nécessaire. Donc, les anti-TNF ont quand même pris beaucoup plus d'importance par rapport à l'azathioprine.

En troisième ligne, le GETAID dit qu'il n'est pas possible de choisir entre ustekinumab, vedolizumab, risankizumab ou upadacitinib. Concernant l'upadacitinib, il est vrai que les recommandations du CRAT avaient dit « attention à ce produit ». Il est vrai que la population des patients atteints d'une maladie de Crohn, ce sont des patients jeunes, ils n'ont pas de problèmes cardiaques. Et c'est un médicament qui est très efficace. Donc, je pense qu'effectivement, on peut le mettre sur le même plan que les autres.

Pour les anti-IL23, le risankizumab est le choix préférentiel. Donc, en cas d'échec du risankizumab, quel est l'intérêt de prendre un deuxième anti-IL23 ? A-t-on intérêt ? Par exemple, on utilise bien deux anti-TNF et, parfois, l'infliximab ne fonctionne pas, l'adalimumab fonctionne. Pourrait-on avoir cela entre le guselkumab et le risankizumab ? On n'en sait rien, parce qu'il n'y a pas eu d'essai comparatif entre les deux. Mais je pense qu'effectivement, le gastro-entérologue va avoir plutôt tendance à changer de classe et servir du vedolizumab, de l'upadacitinib, au besoin. Enfin, il y a l'intérêt de l'induction par voie sous-cutanée, comme je l'ai vu chez certains patients. Donc, selon moi, la démonstration de l'activité intrinsèque du guselkumab versus placebo est convaincante, y compris avec une induction par voie sous-cutanée. À la fois dans l'indication de la même et dans le périmètre de remboursement qui a été demandé, c'est-à-dire chez les patients en Bio-échec. Il n'y a pas de preuve de la supériorité versus guselkumab. En troisième ligne, les essais ne sont pas comparables. Il est difficile de comparer les essais entre le guselkumab et les deux comparateurs, les essais sont quand même assez différents. Donc c'est un apport d'une molécule efficace qui, selon moi, justifie un SMR important, mais une ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je vais essayer d'être bref, puisque toutes les données vous ont été présentées de façon brillante et exhaustive par les orateurs précédents. Vous avez bien compris que c'était un dossier qui était complexe, avec de nombreuses données, et je vais essayer surtout de vous en faire une synthèse et de vous donner mon opinion.

Le premier point, c'est que cette molécule a été développée avec un plan de développement de très bonne qualité, comme cela a été dit. Avec trois études comparatives, trois essais de phase III. Des essais, comme toujours dans ces pathologies, en induction et en entretien. Avec la caractéristique dans ce plan de développement d'une non-rerandomisation des patients pour l'entretien, ce que l'on appelle le "treat-through", qui est une méthode qui, sans doute, rend une meilleure évaluation du bénéfice en traitement d'entretien que celle d'une rerandomisation. Par ailleurs, ce plan de développement a compris des études contre-placebo, qui ont permis d'évaluer l'efficacité intrinsèque de la molécule dans la pathologie. Et deux comparaisons à un comparateur, qui est le comparateur pertinent à ce stade de la pathologie, qui est l'ustékinumab. Donc, un plan de développement qui est tout à fait satisfaisant.

Mais je mets tout de suite un bémol, à savoir la complexité d'analyse de ces résultats. Elle est liée à plusieurs choses. Elle est liée, déjà, à la complexité des schémas thérapeutiques de chaque étude qui sont des études, pour les deux principales, pivotales, des études qui sont des études à quatre, voire à cinq bras, quand on regarde bien. Une complexité qui est liée, aussi, au nombre de critères qui ont été analysés. Des critères qui ont été analysés à court terme, c'est-à-dire à douze semaines, qui sont les critères d'induction, et des critères qui ont été analysés à 48 semaines, qui sont les critères du traitement d'entretien. Et avec de multiples critères cliniques, des critères endoscopiques, des critères de PRO, qui sont, pour la plupart, pertinents, mais qui sont multiples, qui sont hiérarchisés, avec plus de douze critères analysés.

Ensuite, pour complexifier ces comparaisons, il faut savoir que chacune des études a été étudiée individuellement, puis étudiée, analysée de façon statistique, prévue au plan d'analyse statistique de façon poolée. Et donc, il y a un nombre de critères, un nombre de comparaisons qui me rendent perplexe quant à l'analyse des validités statistiques qui sont rendues pour chacun de ces critères.

Il faut ajouter, ensuite, que ces études ont été réalisées dans une population globale qui comprenait des patients que l'on peut appeler naïfs et non naïfs de biothérapie. Mais qu'elles ont été stratifiées sur l'utilisation d'une biothérapie ou d'une petite molécule, antérieurement. Et donc, la population non naïve, qui est celle, finalement, pour laquelle la firme demande un remboursement, qui n'est pas la population de l'AMM, correspond à peu près à la moitié de la population de chacune de ces études. Il y a donc eu une nouvelle analyse en sous-groupes, qui ne fait pas l'objet d'une comparaison statistique formelle, mais qui est une analyse supplémentaire qui concerne la demande de remboursement. Donc, une complexité sur le plan d'analyse qui rend l'interprétation de tous ces éléments un peu complexe.

Concernant les résultats, je partage complètement ce qui a été dit précédemment par Monsieur Bigard. Vis-à-vis du placebo, très clairement, l'efficacité intrinsèque de ce nouveau

médicament est parfaitement établie, sur tous les critères souhaitables et pertinents. Avec des différences d'effets qui sont non seulement statistiquement significatives, mais, également, cliniquement tout à fait pertinentes et tout à fait comparables et du même ordre que celle des bons médicaments que l'on a dans cette pathologie. Et ce, et cela est assez notable, à la fois sur la population globale des études, mais également – bien sûr, c'est suggéré, puisqu'il n'y a pas de comparaison statistiquement formelle – du même ordre dans la population dite non naïve, qui est celle pour laquelle le remboursement est revendiqué. Cela est important à noter, parce que, dans la plupart des autres traitements, les effets sont nominalement moins importants dans les populations non naïves. Donc, c'est un élément important pour fonder l'activité intrinsèque du médicament.

Le deuxième point important – et cela a été dit aussi – est que ce médicament se positionne vis-à-vis d'un comparateur qui est pertinent au même niveau de ligne dans la maladie de Crohn, qui est l'ustékinumab. Or, la comparaison et les résultats de la comparaison, globalement, montrent, selon moi, qu'il n'y a pas de supériorité cliniquement bien établie de ce nouveau médicament par rapport à l'ustékinumab. Puisque, comme cela a été rappelé, finalement, parmi tous les critères pertinents comparés dans les deux études, il n'y a qu'un seul critère, qui est un critère purement endoscopique, et le critère composite qu'il comprend, mais qui est porté par ce critère endoscopique, dans une seule étude, avec une petite différence qui est statistiquement significative dans le traitement d'entretien. Et je pense que cet élément seul dans une étude ne permet pas d'établir une supériorité de façon tout à fait bien établie par rapport à ce comparateur. Et ce, d'autant plus, comme cela a été rappelé, qu'un autre médicament de la même classe que celui dont on discute aujourd'hui, a lui-même établi de façon très, très claire sa supériorité vis-à-vis du comparateur pertinent, qui est l'ustékinumab, sur l'ensemble des critères cliniques. Avec des différences qui sont cliniquement pertinentes, une quantité d'effets qui est tout à fait cliniquement pertinente, ce qui n'est pas le cas ici.

Ensuite, dernier point, un point important, la tolérance de ce traitement, la tolérance de cet anti-IL-23, qui, d'ailleurs, comme les autres anti-IL-23, a une excellente tolérance, avec une tolérance qui est similaire à celle du placebo, mais qui est même, en réalité, supérieure à celle du placebo, puisque, du fait de l'efficacité clinique, il y a moins d'événements indésirables liés à la progression de la maladie. Ce sont des médicaments pour lesquels il y a une très, très bonne tolérance, cela mérite d'être souligné. Et, finalement, il n'y a pas eu d'observation d'augmentation des maladies infectieuses opportunistes ou des tumeurs, comme on peut toujours le penser avec les médicaments ayant ce type de mécanisme d'action. Il faut retenir une très, très bonne tolérance.

Au total, pour faire la synthèse de tout cela, je suis complètement en phase avec Monsieur Bigard. Je pense que ce médicament peut faire partie de l'arsenal thérapeutique, doit faire partie de notre arsenal thérapeutique. Dans une maladie pour laquelle on utilise, successivement, des médicaments dont les effets ont tendance à s'épuiser et donc, pour laquelle le besoin est incomplètement couvert malgré les nombreuses molécules dont on dispose. Donc, il doit faire partie de l'arsenal thérapeutique. Et je pense qu'il peut tout à fait justifier un SMR important.

En revanche, n'ayant pas montré, à mon sens, de démonstration clairement pertinente de supériorité par rapport à un comparateur, je pense que l'on ne peut que lui donner une ASMR V. Et une ASMR V dans laquelle on exclurait le SKYRIZI, puisque le SKYRIZI est le seul qui a montré un bénéfice clair contre un comparateur. Donc, je pense qu'il faut le mettre à part. Et il n'y a pas d'élément qui puisse permettre de donner un ISP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Monsieur Blondon. Madame Chevret ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite, puisque, puisque tout a été dit. Je remercie notamment, Monsieur Blondon, qui est bien revenu sur le fait que c'est un dossier compliqué, puisque l'EMA a amendé le protocole en juillet 2022, en modifiant les critères de jugement de l'étude, qu'il s'agisse des deux co-critères de jugement principaux ou de la hiérarchie des critères secondaires. Cela est important, puisqu'au départ, on avait une évaluation qui mélangeait dans cet essai qui est « treat-through », c'est-à-dire que l'on randomise les patients avec des stratégies de traitement qui concernent, à la fois l'induction et l'entretien. Alors que, le plus souvent, ce sont des stratégies qui sont séparées, on vous l'a dit, on rerandomise uniquement les répondeurs. En l'occurrence, on obtient une estimation de l'effet globale sur des critères qui sont mesurés, soit en fin d'induction, soit en fin d'entretien à S48.

Le protocole initial avait, justement, mélangé des critères de jugement en fin d'induction et en fin d'entretien, ce qu'a réfuté l'EMA en demandant, en co-critères de jugement principaux, de ne garder que des critères, qui ne sont plus composites, mais qui sont simples, sur la rémission clinique, d'une part, puis la réponse endoscopique, d'autre part, tous les deux, à S12. Cela a eu une conséquence, également, sur les bras de l'étude, puisque les doses d'induction étaient les mêmes dans deux bras, qui différaient uniquement sur les doses d'entretien. Et alors que la FDA présente des analyses qui sont hiérarchisées en fonction des doses, le co-critère de jugement principal de l'EMA va pooler les données des deux groupes du traitement sur l'induction.

Ensuite, les deuxièmes modifications qui ont été faites concernent la hiérarchie des critères secondaires. Et cela a de l'importance, pourquoi ? Parce que, comme vous avez compris qu'il y a deux essais qui ont été conduits en parallèle, la FDA avait prévu de pooler les résultats, uniquement en hiérarchie, sur les comparaisons qui portaient à S48 sur la comparaison à l'ustékinumab et non pas sur tous les critères. Le regroupement des données n'était prévu, dans la hiérarchie, que sur la comparaison à l'ustékinumab. L'EMA a réfuté ce recoupement des données et a présenté une analyse en parallèle et indépendante des deux essais, sans jamais pooler les données, et a modifié, également, l'ordre des critères hiérarchisés.

Outre le fait que, comme le CSR mélange ses critères, régionaux ou globaux, ce qui, quand même, complique énormément la lecture et la compréhension du dossier, je pense que l'on s'est tous un peu perdus avant d'arriver à surnager, c'est, c'est l'avenir des JCA. Je me suis interrogée sur, comme vient de le dire Monsieur Blondon, comment l'on peut interpréter toutes ces données qui sont réanalysées. Selon moi, c'est un peu une Uchronie. On est en train de reconstruire un protocole, en rechangeant les questions, en rejustifiant l'effectif, sur des critères qui ont tous changé. Éventuellement, sur des populations qui ont changé, puisque je vous ai dit que la comparaison à l'ustékinumab qui était prévue, sur un regroupement de deux

essais, sûrement pour avoir une puissance supérieure, a disparu. Je trouve vraiment compliqué de constater que ce doublonnage des analyses n'est absolument pas pris en compte dans le contrôle des risques d'erreur. Donc, on peut se dire qu'effectivement, on n'a pas à s'inquiéter du fait que cela soit post hoc et que cela soit lié aux données. Ce n'est pas data driven. Mais il n'en demeure pas moins que l'on multiplie à foison, les analyses. Je vous laisse réfléchir à cet élément, mais je pense que c'est important.

Si je résume rapidement, puisque tout le monde l'a dit, selon moi, le point positif est vraiment qu'il y a deux essais en double aveu, qui sont conduits dans cette stratégie, comme l'a dit Monsieur Blondon, que je trouve intéressante, puisque, pour les malades, vous avez une estimation de l'effet, à la fois de l'induction et de l'entretien, à partir du moment où l'on commence le traitement. Et pas conditionnellement à ce qu'il se passe s'ils répondent ultérieurement. Je trouve cela vraiment intéressant.

Les points négatifs, c'est comme l'a dit le chef de projet, sont que l'intention de traiter a été modifiée. Le fait que, je ne sais pas si vous avez bien vu, mais c'est versus placebo, avec recours à l'ustekinumab qui est autorisé à S12, uniquement pour les malades qui étaient en échec dans le bras placebo. Et ce que je reproche au dossier, c'est que l'on n'a pas une lecture claire sur quelle a été la stratégie au niveau de la pharmacie, pour s'assurer qu'il y a le maintien de l'aveugle. Parce que, comme vous le comprenez, il faut, forcément, déclarer que le malade était en échec pour que la pharmacie ne puisse réagir en changeant son traitement que s'il était dans le bras placebo. Au départ, je m'étais même interrogée sur une levée d'aveugle potentielle. Je pense que non, mais ce n'est pas du tout décrit, ce qui est dommage, dans un protocole de ne pas décrire les procédures de maintien d'aveugle.

La deuxième chose, c'est que l'effet que l'on mesure à l'entretien, comparativement au placebo, il faut garder en tête que c'est comparativement au placebo ou au placebo suivi de l'ustekinumab en cas d'échec.

Par rapport aux comparaisons sur l'ustekinumab à S48, je voulais revenir sur ce qui vient d'être dit. Selon moi, il n'y a pas de différence significative, d'autant plus qu'il y a une procédure de gestion du risque alpha qui est mise en défaut dans les deux essais. Ce qui fait que l'on n'a pas de tests formels pour appuyer une différence potentielle entre les deux bras.

Ce qui m'a frappé aussi, c'est que le bénéfice est moindre qu'attendu sur la rémission clinique à S12. On attendait 35 à 40 %. On voit qu'il est de 25 à 30 % en estimation ponctuelle. On voit aussi, ce que j'ai trouvé intéressant dans cette pathologie, et d'une façon générale, c'est qu'il y a une variabilité, quand même, de l'estimation. On est passé de 25 à 31 %, entre deux essais qui sont conduits de façon parallèle avec le même protocole, dans les mêmes centres quasiment. J'ai trouvé intéressant, pour tout le monde, de voir cela. C'est sûrement ce que vous appelez les fluctuations d'échantillonnage ou le bio hasard.

Enfin, il n'y a pas de relation dose-effet évidente. Mais j'ai bien cru comprendre que c'était attendu, puisqu'il s'agit d'une immunothérapie.

Et je voulais revenir aussi sur le fait que la demande actuelle repose sur un sous-groupe, qui est la population exposée aux biothérapies. Même si, puisque l'on dispose, parmi tous ces

résultats d'analyses en sous-groupe sans test d'interaction, on a l'impression, quand même, que l'efficacité est diminuée dans cette sous-population.

Ensuite, l'intérêt de l'étude GRAVITI est de savoir ce qui se passe quand on donne en induction une administration par voie sous-cutanée. Que l'on a, de ce fait, des résultats essentiellement à S12, qui confirment la même chose que ce que l'on a vu jusqu'à présent.

Enfin, sur la méta-analyse en réseau, je pense que les réseaux parlent d'eux-mêmes. Ils sont tout centrés sur le placebo. Les comparaisons que l'on a, l'information est apportée uniquement par le bras placebo de ces études. Là encore, on suppose que les hypothèses de ces méta-analyses en réseau, c'est-à-dire transitivité, que tout malade aurait pu être inclus dans n'importe quel essai, cela n'est pas forcément vérifié. Qu'il y ait une hétérogénéité quand même relativement importante. Et que la robustesse m'apparaît moindre que ce que le chef de projet a voulu le dire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Lengliné ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci pour toutes vos expertises. Une question pour Monsieur Bigard, concernant la dernière recommandation du GETAID. Si j'ai bien compris, ils ne le placent pas dans la stratégie thérapeutique, jusqu'ils conseillent finalement, plutôt SKYRIZI et, si échec, de changer de classe. C'est ce que j'ai compris.

M. Le Pr BIGARD.- Pour le moment, GETAID dit qu'en troisième ligne, ils ne peuvent pas différencier toutes les molécules qui ont l'AMM en troisième ligne. Ils ne se prononcent pas. Ils disent qu'en l'absence de comparaison, on ne se prononce pas. Il y a pourtant une comparaison avec ustekinumab. Ils étaient au courant de la comparaison avec SKYRIZI. Mais ils disent non, on ne peut pas. En réalité, cela dépend des patients, cela dépend s'ils veulent un traitement par voie orale, par exemple, on va prendre l'upadacitinib. S'ils ont des antécédents plus ou moins importants, par exemple, des manifestations rhumatologiques, on ne va pas prendre un anti-intégrine. Il y a d'autres facteurs qui jouent, autres que le résultat des essais cliniques.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- OK.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. D'autres questions ou commentaires ? Non. Je pense que tous les quatre, vous avez été complets. Merci beaucoup, Monsieur Bigard, pour votre présentation et vos réponses. Et bonne fin de journée.

M. Le Pr BIGARD.- Merci. Vous aussi. Au revoir.

(M. Bigard quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je propose de passer au vote. Et le Bureau est complètement d'accord avec ce qui a été dit un peu par tout le monde. C'est-à-dire que, dans l'absolu, c'est un traitement qui est efficace, mais que la comparaison au STELARA, à l'ustekinumab n'est pas au rendez-vous. Donc, ce que l'on

proposait, c'est un SMR important, pas d'ISP, ASMR V versus STELARA, pour la troisième ligne. Et un SMRI en miroir, pour les première et deuxième lignes.

(La Commission n'exprime aucune observation.)

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, et, à l'unanimité, vous avez voté pour pas d'ISP, un SMR important, et un ASMR V. Et insuffisant en miroir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Peut-être peut-on aussi l'adopter sur table, éventuellement ? Oui ? OK.

Échanges hors micro.

Justement, c'est bien la question. Je ne pense pas qu'il y ait de raison de le revoir, on était assez d'accord. Quand les votes sont unanimes comme cela, cela ne me choque pas du tout. Monsieur Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Simplement, pour terminer, il est dommage que l'on n'ait pas invité le référent de l'ANSM pour expliquer justement les changements des critères, pour essayer de comprendre un petit peu pourquoi l'EMA s'est positionnée différemment. Je crois que, sur des dossiers complexes comme cela, quand il y a eu des changements, il serait bien que le représentant de l'Europe puisse venir expliquer un petit peu pourquoi les revirements de situations comme cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis d'accord avec toi. Je ne sais pas si cela aurait modifié le vote, mais c'est pertinent, je suis d'accord. Cela permet de mieux comprendre, tout à fait.

Échanges hors micro.

Oui et peut-être les lignes aussi.