



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 2021

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. **BENLYSTA – Audition**

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Il y a quatre personnes du laboratoire, je les fais entrer.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de GSK. Merci de vous joindre à nous pour cette rencontre à propos de BENLYSTA. Nous allons d'abord présenter le produit par notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole pour quinze minutes, puis nous pourrions échanger pendant une dizaine de minutes.

Un chef de Projet, pour la HAS.- La CT a examiné, le 27 octobre dernier, les spécialités BENLYSTA par voie intraveineuse et voie sous-cutanée pour une demande d'inscription dans l'extension d'indication suivante. « BENLYSTA est indiqué, en association avec des immunosuppresseurs, pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active ». La commission a conclu à un SMR modéré en association au traitement standard, comprenant une corticothérapie et un immunosuppresseur, pour le traitement des adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active uniquement pour les classes histologiques III ou IV associées ou non à une classe V. La commission a conclu à un SMR insuffisant pour les formes de classe V pure, faute de données robustes.

Pour les formes de classe III ou IV associées ou non à une classe V, la commission a considéré que BENLYSTA n'apportait pas d'ASMR dans la prise en charge, compte tenu :

- de la démonstration, dans une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, de la supériorité de BENLYSTA par voie intraveineuse par rapport au placebo sur le critère de jugement principal qui était la réponse rénale à la semaine 104, avec un pourcentage de 43 % dans le groupe bélimumab versus 32,3 % dans le groupe placebo, ainsi qu'une supériorité démontrée sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui étaient des critères composites évaluant la fonction rénale ;
- des données de tolérance, qui n'ont pas mis en évidence de survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique, par rapport à ceux sans atteinte rénale ;
- du profil de tolérance, marqué principalement par un risque infectieux avec des infections des voies aériennes supérieures ;

mais, en prenant en compte aussi :

- une quantité d'effet modeste, avec des différences absolues d'environ 10 % sur l'ensemble des critères de jugement, en termes de pourcentage de répondeurs par rapport au placebo ;
- l'absence de données sur la qualité de vie, or il s'agit d'une maladie qui a un fort impact sur la qualité de vie, notamment en raison de l'atteinte rénale sévère qui peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale ;

- l'absence d'étude clinique réalisée avec la voie sous-cutanée, puisque seule une étude pharmacocinétique était disponible ;
- les risques de réaction systémique d'hypersensibilité et de réaction liée à la perfusion sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ainsi que des risques de troubles psychiatriques mentionnés dans le PGR.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous vous laissons la parole.

Carole Doré.- Merci, Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs, bonjour à tous, je suis Carole Doré, j'ai en charge pour GSK les affaires publiques et l'accès au marché. Je suis accompagnée aujourd'hui de Patricia Pujol, qui est responsable médicale chez GSK. Je suis également accompagnée du Professeur Alexandre Karras et du Docteur Alexis Mathian, dont nous allons voir tout de suite les profils. Le Professeur Karras est néphrologue à Georges Pompidou, et le Docteur Alexis Mathian est médecin interniste à la Pitié Salpêtrière. Vous voyez sur le slide à la fois des éléments sur leur profil et leurs liens d'intérêt.

Comme vient de le rappeler le chef de projet, nous sommes venus ici pour vous parler de notre produit BENLYSTA. Je vais juste brièvement rappeler que dans le lupus systémique, la commission a déjà eu l'occasion d'évaluer BENLYSTA en 2012 et en 2014, que BENLYSTA dispose d'un SMR important et d'une ASMR IV. À l'époque, la commission avait regretté l'absence de données cliniques dans les formes actives et sévères du lupus avec atteinte rénale. C'est suite à ce regret que GSK a développé l'étude BLISS-LN qui va vous être présentée dans quelques minutes, et sur laquelle le chef de projet vient de revenir, pour la néphropathie lupique.

Pour la première évaluation qu'a proposée la commission de la transparence, pour ce qui est des classes V pures, la commission a souhaité attribuer un SMR insuffisant dont nous prenons acte, et nous souhaitons aujourd'hui concentrer notre discussion sur les classes III ou IV, associées ou non à une classe V, et notre demande est d'obtenir un SMR important et une ASMR IV pour la forme sous-cutanée comme pour la forme intraveineuse, au même titre que ce que BENLYSTA a déjà pour les formes extrarénale.

Je passe tout de suite la parole au Professeur Karras.

Alexandre Karras.- Bonjour à tous. Je m'appelle Alexandre Karras, je suis néphrologue à l'hôpital Pompidou, et je suis impliqué dans la néphropathie lupique via la filière FAI2R, mais aussi par mon implication dans le comité qui a émis les recommandations européennes de la néphropathie lupique il y a maintenant un an.

Je dis quelques mots d'introduction. La néphropathie est quand même la complication la plus sévère dans le lupus, cette maladie rare qui touche essentiellement des femmes jeunes, comme vous le savez bien. Le risque majeur de la maladie rénale est bien sûr l'évolution vers la dialyse et la transplantation, mais c'est une complication qui heureusement reste relativement rare et qui touche en gros une personne sur cinq au bout d'une dizaine d'années de suivi.

La maladie rénale chronique moins sévère est beaucoup plus fréquente de façon générale, et a une morbidité extrêmement importante au cours du lupus pour ces femmes jeunes, à

la fois par le biais de la morbidimortalité cardiovasculaire qu'elle induit, puisqu'on sait qu'elle est responsable d'une surmortalité extrêmement importante sur le plan cardiovasculaire, mais aussi par le biais de toutes les complications obstétricales. Ce sont des femmes jeunes en âge de procréer et dès qu'il y a une maladie rénale, cela complique beaucoup les choses. Ce sont des jeunes femmes que l'on n'arrive pas toujours à mener vers une grossesse, qui ont des risques importants de prématurité, de fausse couche.

Néanmoins, je pense que le problème principal vient de ces rechutes à répétition. Ce sont des jeunes femmes qui ont un risque important de rechuter, et chaque rechute rajoute un lot de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, avec tous les effets secondaires que cela implique.

Je dirais que la qualité de vie est impactée de façon très importante par la maladie rénale, et que de façon générale, aujourd'hui, nous n'avons pas les moyens de traiter correctement, puisque près de 50 % des patients ne vont pas répondre aux traitements dont nous disposons aujourd'hui, avec un risque d'évolution vers la maladie rénale qui est extrêmement important. Nous avons vraiment besoin d'outils supplémentaires.

L'étude BLISS-LN, qui a débuté en 2011, est une grande étude. C'est quand même malgré tout la plus grande étude qui ait été menée à ce jour dans la néphropathie lupique, avec plus de 440 patients inclus à travers le monde et une centaine de centres. C'est une étude qui a justement cherché à savoir si cette biothérapie que l'on appelle le bélimumab a un intérêt dans cette néphropathie, en plus du meilleur traitement disponible aujourd'hui, corticoïde et MMF.

Les patients étaient évalués au bout de 2 ans sur un critère dont nous allons voir qu'il est un critère combiné appelé PERR.

Le critère principal de jugement n'est pas la survie rénale, que l'on appelle d'ailleurs en néphrologie la survie sans dialyse tout simplement parce que c'est un événement trop rare à cette échéance-là. On n'aurait pas eu assez d'événements, de toute façon, pour montrer une différence significative entre les deux groupes, sauf si l'on incluait des milliers et des milliers de patients.

Un autre point important est qu'à l'époque, quand cela a été démarré, le bélimumab n'existait que sous sa forme intraveineuse, donc c'est vrai que nous n'avons pas les données avec la forme sous-cutanée qui est disponible et utilisée aujourd'hui dans le lupus extrarénal.

Si l'on revient sur le critère principal, le fameux PERR, c'est un critère combiné mais qui est extrêmement pertinent sur le plan clinique. C'est un critère qui combine essentiellement l'obtention d'une protéinurie à moins de 0,7 gramme, une préservation de la fonction rénale et l'absence de recours à un traitement de sauvetage. La protéinurie peut paraître être un critère mineur, mais en fait pas du tout. C'est le meilleur critère que l'on ait aujourd'hui pour prédire l'avenir rénal à moyen terme. Cela a été prouvé par des études prospectives bien faites, EURO-LUPUS et MAINTAIN, sur des populations européennes, et on sait aujourd'hui que c'est vraiment le meilleur marqueur prédictif, au bout de 1 ou 2 ans, pour savoir ce qu'il va se passer à plus long terme. Ce critère n'a pas été inventé pour cette étude. Il est bien identifié aujourd'hui. Il est d'ailleurs recommandé dans toutes les recommandations récentes,

qu'il s'agisse des recommandations européennes ou internationales, et c'est vraiment la cible à atteindre dans les études visant la néphropathie lupique.

Quand on regarde les résultats de cette étude, on peut voir que ce fameux critère combiné est atteint dans 43 % dans le groupe béliumab et dans 32 % dans le groupe contrôle. La différence absolue est de 10 %, mais quand même, cela augmente le nombre de patients répondeurs de plus de 30 %. Ce n'est pas du tout nul. C'est vraiment un élément important. Augmenter de 30 % le nombre de patients répondeurs, c'est quand même extrêmement important dans cette maladie dans laquelle on manque d'outils.

L'autre critère est extrêmement important. C'est une étude qui a aussi été désignée pour regarder ce que devenaient les rechutes rénales, puisque je vous ai expliqué que la rechute était un élément extrêmement péjoratif, à la fois sur la survie rénale mais aussi sur toutes les complications induites par l'immunosuppression. Or, quand on regarde le nombre de rechutes rénales sur les 2 années de suivi dans cette étude, on a pratiquement 50 % de réduction du nombre de rechutes rénales sous béliumab. Je pense que c'est un élément tout aussi important que la protéinurie à moyen terme.

Une analyse post hoc a été faite sur un autre critère, qui est un critère devenu classique depuis ces dernières années dans les études néphrologiques, qui est l'aggravation de 40 % du DFG. C'est un critère qui est recommandé par les guidelines KDIGO actuelles. Quand on regarde ce critère, on voit que le pourcentage de patients qui dégradent leur fonction rénale de façon significative passe de 4,5 % à 11,7 %, ce qui est également extrêmement important, montrant bien qu'avec la majoration de ce traitement, on arrive à prévenir le nombre de patients qui vont évoluer vers l'insuffisance rénale.

Je pense que comme cela est dit dans le PNDS actuel, aujourd'hui le but des nouveaux traitements que l'on cherche à mettre en évidence dans cette maladie est bien sûr :

- d'obtenir la rémission, et je pense que le BENLYSTA permet entre autres d'améliorer les pourcentages de rémission dans cette maladie ;
- de prévenir les rechutes rénales, et nous y sommes réellement ;
- mais surtout aussi de prévenir le recours à d'autres traitements immunosuppresseurs et là, pour le coup, je pense qu'il y a vraiment quelque chose à essayer d'obtenir avec ce médicament qui semble avoir une certaine efficacité.

Je vais laisser la parole à Alexis Mathian, qui est interniste, et qui utilise déjà le produit depuis des années maintenant dans le lupus extrarénal. Il vous donnera son idée sur la question.

Alexis Mathian. - Bonjour à tous. Je m'appelle Alexis Mathian, je suis praticien hospitalier dans le centre de référence national pour maladies rares, pour le lupus, et je soigne donc beaucoup de ces patients. Alexandre Karras vous a rappelé l'effet démontré sur l'atteinte rénale dans BLISS-LN.

BLISS-LN nous montre également des informations sur les atteintes extrarénales et sur l'efficacité de béliumab sur les atteintes extrarénales, puisqu'il y a :

- une réduction globalement de 40 % des poussées lupiques sévères globales ;
- un meilleur contrôle de la maladie qui est montré par une amélioration du score d'activité, qui est le SLEDAI global, et également sur les atteintes extrarénales puisqu'on a une amélioration du SLEDAI extrarénal ;
- une amélioration de l'activité immunologique de la maladie, c'est-à-dire que l'on améliore les marqueurs d'activité immunologiques qui englobent l'ensemble de l'inflammation immunologique du lupus ;
- une diminution des anticorps anti-ADN natif, une amélioration du complément.

Surtout, pour le clinicien, il y a une épargne cortisonique, puisqu'on a 50 % de malades en plus qui atteignent une dose de corticoïdes inférieure ou égale à 5 milligrammes, ce qui est l'objectif du clinicien. En dessous de ces chiffres-là, on a une tolérance de la corticothérapie qui est bien meilleure, et l'objectif du clinicien, qui est de baisser la corticothérapie, est obtenu dans BLISS-LN.

Effectivement, ce sont des données exploratoires, mais elles sont présentes et surtout elles viennent conforter l'efficacité globale du médicament. Je vous rappelle que l'efficacité extrarénale a déjà été démontrée dans quatre essais de phase 3. Là, dans cette étude, on conforte ces données qui étaient déjà présentes.

Surtout, ce qui est intéressant, c'est que cette efficacité est obtenue sans augmentation des effets indésirables. Dans BLISS-LN, il n'y a pas de nouveau signal de tolérance. La tolérance infectieuse, la tolérance sur les injections, les réactions précoces à l'injection, mais aussi les éléments dépressifs et psychiatriques sont identiques dans les deux groupes, le groupe placebo comme le groupe bélimumab. Cela confirme les données qui étaient déjà connues en vie réelle dans plusieurs études observationnelles et surtout dans les études où l'on a suivi les malades après les premiers essais thérapeutiques, et nous avons des reculs maintenant jusqu'à 13 ans qui montrent que le traitement est bien toléré, sans signal d'intolérance. Les données de pharmacovigilance, c'est pareil, montrent une bonne tolérance.

J'utilise le bélimumab depuis dix ans maintenant pour les atteintes extrarénales, et c'est vrai que le médicament est bien toléré. C'est même cela que je mets en avant quand je propose le traitement aux malades, en leur disant que c'est un traitement pour lequel on a une relative sécurité de tolérance, et cela les fait vraiment pencher pour l'utilisation de ce traitement-là. Dans le service, nous n'avons pas eu de réaction précoce allergique. J'ai demandé, en dix ans nous en avons eu une, qui était bénigne, donc ce n'est absolument pas une limitation. Je vous rappelle que bélimumab sous-cutané se fait en ville et qu'il n'y a pas besoin d'une surveillance médicale rapprochée après chaque injection.

En ce qui concerne les éléments psychiatriques, en tant que cliniciens nous sommes bien au courant qu'il y a eu des alertes, notamment dans l'étude BASE, mais en fait, en pratique clinique, c'est très rare et cela ne limite pas la prescription de ce traitement. C'est donc un traitement bien toléré.

Pour conclure sur l'ensemble de ce que nous avons abordé avec vous, les points clés sont que la néphropathie lupique est une maladie grave qui touche des femmes jeunes qui vont avoir des enfants, qui vont encore avoir 60 années de vie, et pour lesquelles il faut donc limiter à tout prix l'évolution vers la dialyse, vers le risque cardiovasculaire. Il y a donc un besoin médical important non couvert dans une maladie rare, et BENLYSTA, dans BLISS-LN, apporte un effet important sur l'atteinte rénale, sur l'inflammation rénale. On augmente significativement la probabilité de mettre le malade en rémission, en diminuant le risque de rechute, tout en conservant une activité extrarénale, et surtout en facilitant l'épargne cortisonique en l'absence de risque de tolérance additionnel.

Je vous rappelle qu'il est extrêmement difficile de monter des essais thérapeutiques dans les maladies rares et que là, il est vraiment remarquable d'avoir pu obtenir un résultat comme celui-là.

L'impact clinique rénal est indiscutable. Il est au moins aussi important que l'impact sur les atteintes extrarénales. C'est vrai qu'en tant que clinicien, on est quand même surpris que bélimumab, pour l'indication rénale, ait moins bien été jugé que bélimumab pour les atteintes extrarénales, puisque là nous sommes dans une maladie avec un pronostic vital engagé, peut-être pas avec des engagements à 2 ou 3 ans, mais certainement à 10 ans, 20 ans, 30 ans. C'est certain.

Je redonne la parole à Carole Doré pour la conclusion.

Carole Doré.- Merci beaucoup. Sans répéter tout ce qui a été dit, je rappelle simplement, pour toutes les raisons que le Professeur et le Docteur ont rappelées avant moi, que nous sollicitons, pour la forme intraveineuse comme pour la forme sous-cutanée, un SMR important et une ASMR IV pour BENLYSTA, comme dans les formes extrarénales. Nous sommes à disposition pour les questions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à vous. Y a-t-il des questions ? Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur une de vos diapositives, la diapositive 8, où vous dites qu'il y a 50 % de patients en plus qui ont une épargne cortisonique. En fait, ce ne sont pas 50 %. C'est le tiers. Certes, le odd ratio est de 1,50, mais c'est un rapport de cotes, ce n'est pas un rapport de fréquence. Il suffit de prendre le différentiel du nombre de patients. Ce sont 20 patients en plus par rapport à l'autre groupe, et 20, c'est le tiers de 62. En fait, là vous surévaluez le bénéfice en ce qui concerne l'épargne cortisonique.

Alexis Mathian.- Oui, le bénéfice est peut-être un peu surévalué quand on regarde le chiffre comme cela. Il existe quand même. Vous voyez qu'il y a une différence. Peut-être que le chiffre n'est pas de 50 %, il est peut-être un peu moindre, mais il est quand même important, et quand en néphropathie lupique on est à une rémission avec une baisse de la corticothérapie à moins de 5 milligrammes par jour, tout malade supplémentaire est important chez des patients qui vont avoir une corticothérapie et un traitement immunosuppresseur pendant des années. Il faut le moins de corticoïdes possible, et chaque malade gagné est important.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais revenir sur les effets au long cours, puisque vous parlez de l'utilisation du bélimumab pendant plusieurs années. Est-ce que, comme avec tous les médicaments anti-lymphocytes B, il n'y a pas progressivement une diminution du taux d'immunoglobulines, une plus grande sensibilité aux infections, comme on le voit dans d'autres maladies avec des anti-CD20 ?

Alexis Mathian.- Non, pour l'instant il n'y a pas d'alerte. Effectivement, il y a une diminution du taux d'immunoglobulines total et il y a une diminution des lymphocytes B, mais qui n'atteignent pas des taux de diminution. Globalement, au cours du lupus, on a une augmentation des B et des anticorps en permanence, et là on revient presque à un seuil normal d'une population non lupique, et il n'y a pas d'hypogammaglobulinémie. Il n'y a pas de déficit immunitaire humoral induit par les traitements, avec des suivis qui vont maintenant jusqu'à 13 ans.

C'est très surprenant, mais c'est comme si on atteignait un plancher sur lequel il n'y a pas de complications d'hypogammaglobulinémie, de lymphopénie, et surtout pas d'infections opportunistes. Nous n'avons pas vu d'infections opportunistes étranges comme on peut en voir avec certains médicaments. Là, nous n'avons pas d'infections notables. Le seul élément qui avait été noté, ce sont les éléments dépressifs, mais qui sont rares et qui en pratique courante, pour l'instant, n'impactent pas la prescription de ce médicament. Il n'y a pas d'élément infectieux, ça c'est sûr.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci de me donner la parole. Merci beaucoup à nos collègues de leur présentation. Nous avons beaucoup discuté de la taille d'effet, sur une estimation ponctuelle. Ce que l'on peut aussi discuter, c'est l'intervalle de confiance. C'est-à-dire que finalement, soit c'est un médicament qui marche terriblement, soit pas du tout. Chaque élément qui peut prêter le flanc, dans le design et les résultats de l'étude, pourrait remettre en cause ces résultats, puisque les premières études BLISS avaient eu l'énorme avantage de produire deux essais contrôlés randomisés, même si je sais que maintenant ce n'est plus la règle.

Autrement dit, comment analysez-vous cela, alors qu'il y avait des données manquantes, alors qu'il y avait des patients qui ne recevaient pas d'hydroxychloroquine - 15 % -, et que c'était beaucoup de patients qui étaient inclus dans des pays où le niveau socioéconomique et sanitaire n'est pas le même que celui de la France ? Je voudrais avoir vos commentaires par rapport à cela.

Alexandre Karras.- C'est vrai que la population incluse dans cette étude est essentiellement asiatique. Elle est à plus de 50 % asiatique, donc effectivement ce ne sont pas tout à fait les mêmes que celles que nous avons en France, encore qu'on sait que même en France on va avoir un certain nombre de patients qui vont présenter un lupus et qui sont d'origine ethnique souvent asiatique, antillaise ou africaine, en tout cas en région parisienne.

C'est sûr qu'on peut se dire que ce n'est pas tout à fait représentatif de la population française. Il n'empêche que nous avons des données autres. Nous avons une étude en vie réelle italienne qui est sortie il y a quelques mois avec une centaine de patients qui sont caucasiens et non asiatiques. Ce n'est pas une étude randomisée, mais c'est une efficacité tout aussi importante. On peut peut-être extrapoler en disant que probablement les populations européennes sont tout aussi impactées.

C'est vrai que l'interrogation va peut-être plus porter sur les populations d'origine africaine ou antillaise, où pour l'instant nous avons un peu moins de « biscuits ». D'ailleurs, dans le sous-groupe des patients à peau noire, on a une tendance, mais elle n'est pas significative statistiquement. C'est vrai qu'on ne peut donc pas en dire grand-chose, néanmoins j'ai l'impression que pour les autres populations, cela sort de façon assez claire.

Maintenant, concernant l'intervalle de confiance, oui, mais elles sortent quand même. C'est vrai qu'on est au-dessus du 1, en termes d'odd ratio, et c'est vrai pour tous les critères qui sont pris, que ce soit le PERR, que ce soit la réponse complète ou que ce soit le pourcentage de rechutes. Dans tous les critères, on a une différence significative. C'était d'ailleurs l'hypothèse qui avait été mise au départ. Quand on regarde le recul de patients à inclure, c'était l'hypothèse qui avait été faite. GSK tablait sur une différence qui était d'environ 10 %, en tout cas autour de 10 %, et on est dans cet effet-là.

Réellement, j'insiste sur le fait que je pense que 10 % ce n'est pas négligeable. Passer de 30 % à 40 %, ce n'est pas négligeable et c'est vraiment une augmentation significative du nombre de patients qui répondent. Ce n'est pas rien, réellement.

Maintenant, concernant les patients qui sont inclus, il y a des données manquantes, je suis d'accord avec vous. Néanmoins, je pense que cela se rapproche de la vraie vie malgré tout.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Merci.

Pierre Cochat, Président. - J'ai une question pour toi, Alexandre. Je reviens sur cette histoire d'épargne cortisonique. Y a-t-il des données néphrospécifiques, et notamment en termes d'expression des résultats ? On a vu que dans les atteintes systémiques, on regardait le nombre de patients qui étaient à moins de 5 milligrammes versus plus de 5 milligrammes. Je ne sais pas si c'est aussi pertinent que de juger des doses moyennes de corticoïdes reçues. Y a-t-il des données là-dessus ?

Alexandre Karras. - Il y a des analyses qui ont été faites et qui ont été montrées à l'ACR il y a quelques semaines sur la dose cumulée totale reçue, sans tenir compte des traitements de rechute, puisque je pense que c'est un élément qui est important. À chaque rechute, on refait des corticoïdes, et au final, la dose cumulée va augmenter de façon importante. Néanmoins, même si l'on ne prend pas en considération la dose de corticoïdes donnée en rechute, la dose cumulée est plus importante dans le bras placebo que dans le bras bélimumab. En tout cas, pour les patients qui n'ont pas eu de bolus au départ, il y a une différence significative en dose cumulée. C'est une chose qui sort, en tout cas d'après les données de BLISS-LN.

Je pense que réellement, là où l'on va voir la différence, c'est sur le nombre de bolus de corticoïdes qui vont être donnés à long terme, avec les rechutes successives qui vont avoir lieu

chez des patients qui sont moins bien couverts, et c'est probablement le cas chez les patients qui n'ont pas le bélimumab.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Y a-t-il d'autres questions ? Merci à vous tous, bonne journée.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez encore des questions ou commentaires. Jean-Christophe, c'est toi qui avais été l'expert interne l'autre fois.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous sommes toujours sur les mêmes discussions. Souvenez-vous, les votes s'étaient distribués entre les ASMR IV et V, avec la question du niveau de preuve et de la quantité d'effet. Nous avons eu quelques éléments mais qui ne sont pas très différents de tous ceux que nous avons déjà discutés.

Pierre Cochat, Président.- Pour mémoire, nous avons donné un SMR modéré et une ASMR V, alors que c'est vrai qu'il avait un SMR important et une ASMR IV dans le lupus extrarénal.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Vous vous souvenez de mon vote, j'avais voté ASMR IV, mais dans le lupus extrarénal nous avons deux essais qui allaient tous dans le même sens. C'est sûr que pour le coup, la preuve était plus importante. Il y avait ces deux essais sur les lupus extrarénal qui montraient que la molécule avait probablement un profil intéressant, et il y a un autre signal, et on peut encore une fois discuter du niveau de preuve qui vient, en disant que sur des critères où l'on peut juger de la pertinence, et qui sont en tout cas les seuls que nous ayons pour l'instant, il y a une diminution de la rechute. Je crois que tous les éléments sont sur la table.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Mon impression, c'est qu'ils n'ont pas été très convaincants. À la fin, on disait « allez, gagner un malade, c'est bien ». Ce n'est pas très rationnel, tout cela. C'est subjectif.

Pierre Cochat, Président.- Moi, je trouve que le critère PERR dont a parlé Alexandre Karras est quand même un très bon critère en néphrologie. L'élément d'épargne cortisonique, avec la nuance qu'il a faite sur les bolus, dont nous n'avons pas la démonstration mais que l'on peut présager, chez ce type de malades qui subissent une morbidité terrible de la cortisone, est un point qui doit entrer dans la discussion. C'est indiscutable.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Alexandre Karras était bien meilleur que son collègue.

Pierre Cochat, Président.- Oui, son collègue récitait un peu.

Par ailleurs, comme vous le savez, particulièrement dans la néphropathie lupique, on est quand même assez démuné. On fait de l'immunosuppression lourde, avec une part de iatrogénicité infectieuse notamment qui est souvent considérable, donc c'est vrai qu'un outil supplémentaire est intéressant.

Au risque de mettre Sylvie Chevret définitivement en colère, le Bureau proposait d'augmenter et le SMR et l'ASMR, en passant à un SMR important et une ASMR IV, pas trop sur les arguments des experts, puisque je suis de l'avis de Jean-Christophe Mercier pour dire qu'Alexandre Karras a apporté des éléments et que l'autre expert moins, mais je trouve quand même que nous avons été un peu sévères avec ce produit notamment par rapport à l'évaluation dans le lupus extrarénal. Encore une fois, je trouve que ce critère de jugement qu'est le PERR est un très bon critère, très pertinent en néphrologie.

Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Au risque de fâcher Sylvie, une ASMR V voudrait dire que cela n'amène absolument rien. Je me pose aussi la question du fait qu'il y a quand même un bénéfice, même si certaines diapositives le survendent.

Pierre Cochat, Président.- Cela augmente l'éventail, avec des résultats qui sont significatifs. Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour rebondir sur la question de Serge, comment avons-nous justifié l'ASMR V dans le projet d'avis ? Je ne l'ai plus en tête.

Pierre Cochat, Président.- Peut-être que le chef de projet peut nous le redire.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Pour les points positifs, il y avait :

- la démonstration de la supériorité versus placebo avec la voie intraveineuse sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui étaient tous des critères composites qui évaluaient la fonction rénale ;
- la tolérance, qui n'a pas mis en évidence la survenue d'effets indésirables spécifiques chez les patients atteints de la forme rénale par rapport à ceux sans atteinte rénale ;

et compte tenu d'un profil de tolérance marqué principalement par un risque infectieux, avec des infections des voies supérieures.

Dans les points négatifs, il y avait :

- une quantité d'effet modeste, avec une différence de 10 % sur l'ensemble des critères de jugement par rapport au placebo ;
- l'absence de données sur la qualité de vie, la maladie ayant un fort impact sur la qualité de vie, notamment en raison de l'atteinte rénale qui peut nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale ;
- l'absence d'étude clinique réalisée avec la voie sous-cutanée, puisque nous avons juste des données de pharmacocinétique ;
- le risque de réaction systémique d'hypersensibilité et les réactions liées à la perfusion, qui pouvaient être sévères et mettre en jeu le pronostic vital.

Nous avons mentionné aussi les risques de troubles psychiatriques, qui figurent comme risque dans le PGR.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les troubles psychiatriques font partie aussi du lupus et la corticothérapie.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'est sûr que c'est un effet global. C'est-à-dire que d'un côté, peut-être que le bélimumab augmente ce risque, et de l'autre côté, plus les patients rechutent, plus ils peuvent faire un neurolupus et plus ils sont exposés aux corticoïdes, avec les effets psychiatriques des corticoïdes. C'est vrai qu'on ne peut pas nier cela, et en tout cas j'en informe les patients, et quand on a ces médicaments et que derrière on a des troubles de l'humeur, on est prudent.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- La question est de savoir si vous croyez à l'existence de l'effet ou pas.

Pierre Cochat, Président.- « Croire », c'est toujours gênant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a un effet, mais il est modéré.

Pierre Cochat, Président.- Oui, voilà. Il y a un effet qui est à mon avis indiscutable mais qui n'est pas très important. Je vous dis, je le positionne surtout comme un outil supplémentaire qui est vraiment extrêmement intéressant dans ce contexte-là, et j'insiste à nouveau sur l'économie de corticoïdes, qui est aussi quelque chose de vraiment prioritaire.

Pour mémoire, nous l'avions évalué par un SMR modéré et une ASMR V. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR IV. Je pense que tout est possible. Peut-être qu'un SMR important est un peu trop bien payé et qu'un SMR modéré avec ASMR IV pourrait être envisageable.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce serait plus raisonnable.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, au niveau de l'ASMR, je pense qu'une ASMR V est un peu rude.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le SMR modéré et l'ASMR IV, c'est un bon compromis.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- À voir.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais vous faire remarquer que c'est un médicament qui s'utilise en association aux corticoïdes, mais aussi à un immunosuppresseur. C'est donc peut-être plus difficile, dans ces cas-là, de mettre en évidence une quantité d'effet importante.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est sûr. Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Barka ne peut pas prendre part au vote. Nous avons 4 voix pour un SMR important et 18 voix pour le maintien d'un SMR modéré. Concernant l'ASMR, nous avons 22 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR modéré et une ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

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