



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 2022

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. **NULOJIX 250 mg (prévention du rejet de greffon rénal Adultes) (bélatcept) (CT-19799) - Examen - Extension d'indication**
2. **NULOJIX 250 mg (prévention du rejet de greffon rénal) (bélatcept) (CT-19515) Examen - Réévaluation SMR et ASMR**

Pierre Cochat, Président.- On doit passer à NULOJIX, avec Marie-Noëlle Perrady qui est là. On l'a fait rentrer.

(Madame Peraldi rejoint la séance)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant les liens de Madame Peraldi, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Marie-Noëlle, bonjour. Merci de t'être libérée pour que l'on puisse évaluer ensemble le NULOJIX, qui va être présenté d'abord par notre chef de projet, ensuite on te laissera la parole, ensuite Patrick Niaudet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner à ce jour la spécialité NULOJIX, le belatacept, 250 milligrammes en poudre, solution à diluer pour perfusion, inscrite aux collectivités dans la prévention du rejet du greffon chez l'adulte, recevant une transplantation rénale nouvellement transplantés.

Vous aurez à vous prononcer sur deux demandes aujourd'hui, à savoir dans un premier temps une demande de réévaluation chez les patients nouvellement transplantés, et dans un second temps sur la demande d'inscription dans son extension d'indications, toujours en prévention du greffon rénal, mais chez les patients en conversion d'un traitement d'entretien incluant un inhibiteur de la calcineurine.

Pour l'expertise de ces demandes, nous avons fait appel au Professeur Patrick Niaudet et au Professeur Marie-Noëlle Peraldi, dont vous avez reçu les deux rapports.

S'agissant de la première demande, à savoir la réévaluation dans la prévention du rejet des patients nouvellement transplantés. Pour rappel, NULOJIX a été évalué par la commission de la transparence dans cette indication en 2011, sur la base de deux études de phase III, l'étude BENEFIT et BENEFIT-EXT, comparative versus ciclosporine, dont la commission avait conclu un SMR important dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché, et une amélioration du service médical rendu de niveau IV en termes de moindre altération de la fonction rénale.

Ces conclusions ont été maintenues lors de deux réévaluations en 2014 et en 2016, sur la base des données à 5 ans et à 7 ans de BENEFIT et sur la base des données à 5 ans de BENEFIT-EXT.

A l'occasion de cette réévaluation que vous examinez aujourd'hui, le laboratoire nous a fourni les données actualisées à 7 ans de la phase d'extension de l'étude BENEFIT-EXT. Le laboratoire

solicite un maintien du SMR important. Une actualisation de la population cible a été faite, avec des données plus récentes de l'Agence de biomédecine.

Pour rappel, l'étude BENEFIT-EXT est une étude comparative versus ciclosporine randomisée en double aveugle réalisée chez 543 patients, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du belatacept par rapport à la ciclosporine. En termes de survie du patient et du greffon, elle était de 69 % dans le groupe belatacept et 71 % dans le groupe ciclosporine. Concernant le DFG moyen calculé, il semblait amélioré pour le groupe belatacept en comparaison à la ciclosporine, avec une variation moyenne au troisième mois de respectivement plus 10,4 millilitres par minute pour le groupe belatacept et de moins 4 millilitres par minute dans le groupe ciclosporine.

Avant de passer au vote de ce dossier, je laisse la parole à notre experte, Madame Péraldi, et au Professeur Niaudet, pour qu'ils puissent se prononcer sur le maintien ou non du SMR important dans le cadre de cette réévaluation.

M^{me} Péraldi. - Merci, je vais être très rapide parce qu'en fait, les résultats du suivi à 7 ans de BENEFIT-EXT confirment le bénéfice en termes de fonction rénale. Les effets indésirables sont identiques comparés à la ciclosporine. Pour moi, le SMR reste important. Je n'ai pas grand-chose à dire.

Pierre Cochat, Président. - Il y aura peut-être des questions. Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Juste pour dire que si la survie des patients et des greffons est comparable entre les deux groupes, on a plus de décès dans le groupe belatacept. Par contre, on a moins de pertes de greffons dans le groupe belatacept. C'est pour cela que proportionnellement, cela revient au même en termes de perte de greffons et décès.

Ce qui est intéressant, c'est que le maintien du bénéfice en termes de débit de filtration glomérulaire, qui se voit au bout de 7 ans, alors qu'on a une perte de fonction rénale dans le groupe ciclosporine. En gros, il n'y a pas de raison de changer notre évaluation par rapport à ce qui avait été proposé antérieurement.

Pierre Cochat, Président. - OK. Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Ce n'est pas un signal inquiétant de voir plus de décès dans le groupe (inaudible 4.08.04).

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Le nombre de décès dans le groupe belatacept, c'est 20 % et dans le groupe ciclosporine, c'est 16 %. Ce n'est pas significatif.

Pierre Cochat, Président. - J'ai une question sur la survenue d'anticorps anti-donneurs.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - On va peut-être en parler dans la seconde étude.

Pierre Cochat, Président. - Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur cette partie ? Le chef de projet peut embrayer sur l'autre étude.

Un chef de projet pour la HAS.- On enchaîne directement sur l'autre étude ou on procède à un vote maintenant ? C'est comme vous voulez.

Pierre Cochat, Président.- Oui, on va peut-être voter maintenant, mais de ce fait, Marie-Noëlle, cela veut dire qu'il faut que tu déconnectes quelques minutes. On te rappellera.

(Madame Péraldi quitte la séance)

Pierre Cochat, Président.- On vote le maintien ou pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je peux faire juste faire un commentaire ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, attends, je vérifie juste si ce n'est que le SMR qu'on vote.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est juste le SMR, et une actualisation de la population cible également, qu'on vous a proposé dans le projet d'avis.

Pierre Cochat, Président.- On peut faire le global maintien ou pas du SMR et de la population cible.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On a la cause de décès ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'était ma question, on sait de quoi ils sont décédés ? Parce que plus de décès, mais décédés de quoi ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a 6 % de différence.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas la réponse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans le dossier, il y a écrit 21 % versus 15 %.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet a-t-il des données sur les causes de décès ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je regarde.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il une différence de pathologies malignes, par exemple ?

Patrick Naudet, membre de la CT.- Ce dont je me souviens que c'est dans l'autre étude qui est la conversion, il y a plus de tumeurs, mais ce sont surtout des tumeurs basocellulaires. En termes de mortalité, cela n'a pas d'effet. Par contre, là, je dois dire que je ne me souviens pas.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet a-t-il la réponse sur les décès ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela paraît beaucoup tout de même 6 % sur 20 %.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est beaucoup.

Un chef de projet pour la HAS.- Je regarde.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- 29 décès sur 184 dans le groupe ciclosporine, et dans le groupe belatacept, posologie élevée, 37 décès sur 184 et dans belatacept posologie moins élevée : 37 décès sur 175.

Clémence Basse, membre de la CT.- Parce qu'il y a beaucoup de choses qu'on n'a pas vues.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils disent tout de même qu'au niveau des événements indésirables, qu'il y a 21 décès contre 9 au niveau des événements indésirables. On a l'impression que c'est possiblement lié au traitement.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est vrai que la cause des décès serait importante.

Clémence Basse, membre de la CT.- Surtout qu'on réévalue le SMR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils disent tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées, infection et infestation et troubles cardiaques.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais c'est global, ce n'est pas la différence.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si, ils donnent les pourcentages, mais la somme ne fait pas 20 %. Ceux qui ont l'air d'être plus nombreux, ce sont les tumeurs.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce un signal qui était déjà connu lors des évaluations initiales ? Ou cela vient d'apparaître avec l'étude ? C'est un élément important d'appréciation.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Si je peux me permettre, pour compléter dans le sens de ce que vient de dire Hugues dans la F1 de réévaluation concernant l'étude BENEFIT-EXT, pour les données à 5 ans, là, pour rappel on est à 7 ans, on avait mentionné : « après 5 ans de suivi, il a été observé une perte de greffon chez 1 patient groupe belatacept, et 5 du groupe ciclosporine et un décès chez respectivement 9 patients du groupe belatacept versus 6. Il faudrait le voir parce que c'est vrai que les chiffres me semblent... »

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est déjà un signal.

Pierre Cochat, Président.- C'est important.

Clara Locher, membre de la CT.- A 5 ans, c'était 9 versus 6, et à 7 ans, c'est deux ans après, c'est 21 versus 9.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais cela peut être lié aussi au fait que le suivi est prolongé pour tout le monde. Tout le monde n'avait peut-être pas un suivi de 5 ans sur la première étude.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce que je viens de vous donner, c'était rappel des données à 5 ans de suivi.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais pas pour tout le monde, c'était quoi la médiane de suivi la première fois ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il faudra que je vous le dise.

Pierre Cochat, Président.- C'est important, parce que c'est vrai que comme on va voter un SMR.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il est indiqué « aucun décès parmi les 9 qui ont été attribués au traitement... »

Serge Kouzan, membre de la CT.- Une autre question, c'est : y a-t-il eu d'autres études comparées entre belatacept et ciclosporine ? A-t-on retrouvé aussi quelque chose ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans la première étude où il y a un suivi à 7 ans, je n'ai pas ces données ? Parce qu'on est dans l'étude critères élargis. Il y a une autre étude, critères non élargis. On doit avoir les données à 7 ans avec les décès.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais vous les donner. Sur les données à 7 ans de l'étude BENEFIT, ce n'est pas l'étude que l'on regarde actuellement. On avait déjà les données à 7 ans, pour l'autre étude. Ce que l'on avait mentionné, mais je n'ai pas les chiffres. Numériquement, j'ai un taux de décès. On avait mentionné : « le taux de décès n'a pas été significativement différent entre les deux groupes, avec un HR de 0,55, et un intervalle de confiance entre 0,30 et 1,04.

Un intervenant.- En faveur de quoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- A priori en faveur pour moi de belatacept, je ne sais pas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- 1,04, cela fait peur, c'est tout de même un signal, non ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il faut qu'on trouve les données en nombre de décès pour confirmer cela.

Clara Locher, membre de la CT.- Le taux de décès n'a pas été significativement différent entre les deux groupes, *Hazard ratio* à 0,55 avec un intervalle de confiance de 0,30 et 1,04 non significatif.

Un intervenant.- Mais en faveur de quoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Parce que là, on comparait belatacept à la ciclosporine. belatacept et ciclosporine

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et dans BENFIT, c'était quoi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Belatacept versus ciclosporine pareil.

Un intervenant.- Mais le bénéfice, c'est pour belatacept ? Il faut le savoir, parce que 0,55...

Un intervenant.- Qui meurt moins ?

Un intervenant.- Oui, c'est cela la question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ne faut-il pas reprendre leur dossier ? Ne faut-il pas repousser l'examen de ce dossier pour avoir une réponse ?

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec Jean-Christophe.

Un chef de projet pour la HAS.- Il faudrait que l'on fouille.

Pierre Cochat, Président.- C'est super important. Penses-tu qu'on pourra les avoir ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, on peut trouver les données dans les dossiers. Effectivement, on peut faire un point sur cet élément.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, on va le reporter.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela me paraît sage de le reporter.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans le dossier qu'ils nous ont envoyé, il n'y avait pas les causes.

Pierre Cochat, Président.- On va faire la deuxième partie et on fait revenir l'experte.

(Madame Péraldi rejoint la séance)

Pierre Cochat, Président.- Marie-Noëlle, on a une question à te poser qu'on a discutée. Il apparaît tout de même une surmortalité dans le long terme avec le belatacept. As-tu des informations sur les causes de décès ? Il y a des différences entre les deux groupes.

M^{me} Péraldi.- Dans les papiers, il y a trois courbes de survie, sauf erreur de ma part.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet peut-il projeter les trois courbes en question, si tu les as facilement ?

M^{me} Péraldi.- Je ne l'ai pas en tête par cœur, mais dans mon souvenir, il n'y a pas la liste des causes de décès.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ça, on est d'accord. On n'a pas trouvé non plus. On est d'accord là-dessus, mais on aurait voulu voir.

M^{me} Péraldi.- Mais il n'y a pas de différence significative avec la dose intermédiaire. C'est cela avec l'une des deux doses, je crois.

Pierre Cochat, Président.- On va revoir cet aspect.

Clara Locher, membre de la CT.- Il y a le même nombre de patients dans les deux bras ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, il y a le même nombre de patients.

M^{me} Péraldi.- Non, je ne sais pas répondre à la question

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas grave, on va en reparler, on va revoir tout cela.

M^{me} Péraldi.- C'est le problème de fond de cette molécule, c'est que finalement, elle n'a jamais montré un bénéfice au long cours. C'est son gros défaut en termes de surveillance. On va revenir peut-être à la conversion parce que j'avoue j'ai plus travailler la conversion.

Pierre Cochat, Président.- Oui, on va passer à la conversion. Le chef de projet à nouveau, nous présente un peu le dossier, puis on te repasse la parole, ainsi qu'à Patrick.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous passons à présent à la demande d'inscription de NULOJIX à la liste des collectivités dans son extension d'indications en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique, en prévention du rejet chez l'adulte recevant une transplantation rénale, en conversion d'un traitement d'entretien incluant un inhibiteur de la calcineurine au moins six mois après la transplantation. L'extension d'indication a été octroyée le 1^{er} juin 2021. Cette demande d'inscription de conversion d'un traitement d'entretien repose essentiellement sur deux études ouvertes incluant des patients transplantés rénaux depuis au moins six mois.

C'était une étude randomisée, elle sera poursuivie par un traitement d'entretien d'un inhibiteur en calcineurine, soit converti vers le belatacept notamment. Il s'agit de deux études descriptives, à savoir qu'aucune comparaison non formelle entre les deux groupes n'était prévue.

La première étude était une étude de phase I ayant inclus 143 patients, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet sur la variation du débit de filtration glomérulaire calculé de la conversion d'un ICN versus le belatacept par rapport à une poursuite de traitement à 12 mois. Cette étude comprenait une période d'extension de 24 mois supplémentaires.

La seconde étude était une étude de phase III ayant inclus 446 patients transplantés rénaux, dont l'objectif principal était d'évaluer la survie des patients et celle du greffon de la conversion d'un ICN au belatacept versus la poursuite du traitement par ICN à 24 mois.

Ces résultats seront présentés par notre experte externe, le professeur Marie-Noëlle Péraldi, à qui je cède la parole.

Le laboratoire a sollicité un SMR important dans cette extension d'indication, en conversion d'un traitement incluant un ICN et une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge.

M^{me} Péraldi.- La demande d'expertise porte sur l'élargissement de l'indication du belatacept à la conversion. Un des problèmes majeurs, c'est que déjà, il y a énormément de patients sous belatacept après conversion. On a eu une réunion où on s'est rencontré entre plusieurs néphrologues sur un autre sujet, mais il y a au moins 3 centres qui ont plus de 400 patients, chez qui la conversion a déjà été faite. D'ailleurs, ils l'écrivent à un moment dans leur rapport, la majorité des utilisations du belatacept, c'est une conversion, et ce n'est pas un traitement *de novo* après la transplantation. Quand on regarde de façon un peu générale toutes les études, on voit que le plus souvent, cela survient des mois ou des années après la transplantation. C'est un point tout de même important. C'est déjà une pratique routinière.

La première étude dont vous avez parlé, je la résume très brièvement : il y avait 84 patients convertis au belatacept, 89 autres restant sous inhibiteur de la calcineurine, la moitié étant sous ciclosporine et la moitié sous tacrolimus, la ciclosporine étant réputée plus faible en termes d'immunosuppression que le tacrolimus. Les inclusions ont été faites entre 6 et 36 mois après la transplantation. C'est très multicentrique, 34 centres ont participé. J'ai été étonnée de voir qu'ils avaient même inclus des patients séronégatifs, contrairement aux recommandations.

L'analyse, qui est à 12 mois, montre un regard de 7 millilitres minutes en DFG dans le groupe belatacept, avec seulement plus 2 millilitres minutes dans notre groupe. Après, vous souligniez déjà en introduction la qualité des études. On ne peut pas analyser les différences en termes de rejet aigu. Il y a de tout petits effectifs, pas de différence de perte de greffon. Les données sur les anticorps anti-HLA, dans cette étude, sont très brièvement décrites.

Il y a une publication à trois ans qui retrouve le même bénéfice en termes de fonction rénale.

La deuxième étude randomisée contrôlée, là la cohorte est de plus grande taille, puisqu'il y a 223 patients convertis au belatacept et 223 à rester sous inhibiteur de la calcineurine. Inhibiteur de la calcineurine dans cette étude reste majoritairement du tacrolimus, le *gold standard*. Il y a 85 centres participatifs, et ils utilisent tous le même schéma de prescription du belatacept, qui est le même d'ailleurs que celui quand il est donné *de novo*.

L'analyse n'est plus à 12 mais à 24 mois. Elle montre une survie des patients et des greffons identiques dans les deux groupes, une incidence de rejet aiguë plus importante dans le groupe belatacept, 8 % versus un peu moins de 3 % dans le groupe, sous majoritairement tacrolimus. La majorité de ces rejets sont des rejets cellulaires. Il y a un seul cas de lymphome dans le groupe belatacept, ce qui n'est pas énorme parce que je rappelle que c'était tout de même une inquiétude initiale. L'amélioration du DFG est décrite comme dans toutes les autres études avec un gain de 6 millilitres par minute sur 24 mois. Alors que sous inhibiteurs de la calcineurine, la pente de DFG se négative.

Ce qui est un peu étonnant, c'est que le surrisque infectieux existe, mais c'est vrai que les infections qu'ils décrivent ne sont pas graves. La survenue de DSA *de novo* à deux ans est de 1 % chez les patients sous belatacept versus 7 % chez les patients qui sont restés sous ciclosporine. C'est tout de même un point très important.

Du fait de la qualité des études, je suis allée regarder s'il y avait d'autres études de qualité équivalente. Effectivement, il y a des petites séries, 25 patients en monocentrique, 79 patients en monocentrique. C'est une étude tout de même qui est jolie, une étude cas contrôle sur des données histologiques, et qui montre à 12 mois qu'il n'y a pas d'excès de rejet, et qu'il y a moins de DSA *de novo*. On tombe outre l'amélioration de fonction, sur les DSA moindres.

Il y a là 219 patients, 8 % de rejet aigu, mais un gain de fonction très significatif.

Il y a celle-ci, 115 patients, qui dit à peu près la même chose, avec après conversion, aucun patient sur les 115 ne développe des anticorps anti-HLA *de novo*.

Ce qu'on peut dire, par rapport aux autres expertises que j'ai pu faire, c'est que la qualité des études est assez limitée, avec une qualité assez faible. Ce sont des études plutôt descriptives, avec des statistiques de base, des imprécisions, mais elle confirme le bénéfice constant sur la fonction rénale.

Une des questions que je me suis un peu posées, c'est que finalement, si on peut commencer le belatacept à J0, pourquoi ne pourrait-on pas le commencer à J45 ? Pourquoi ne pourrait-on pas le commencer à J180, sous réserve des rejets du précoce qui ont été décrits comme des temps plutôt précoces ?

Les points forts, c'est qu'il n'y a pas d'effet négatif sur la survie des patients dans ces études. Il n'y a pas d'effet négatif sur la survie des greffons. Il y a une amélioration durable de la fonction rénale sur 2 ans au moins. C'est un peu, ce qu'on ne comprend pas bien, cela laisse espérer une durée de vie plus longue des greffons rénaux. Actuellement, la durée de vie des greffons rénaux, c'est 13 ou 14 ans. Cela s'est peu modifié au cours de ces dernières années. C'est peut-être un espoir que cela se modifie. Peut-être que c'est parce que les études sont encore trop courtes vu la durée de vie des greffons, mais ils ont de meilleures fonctions, même à un an. Je rappelle qu'il y a plusieurs publications anciennes qui avaient montré que la créatinine à un an était prédictive de la durée de vie du greffon.

Le deuxième point fort, c'est l'incidence plus faible de DSA *de novo*. Je rappelle que les anticorps anti-HLA c'est surtout les classes 2. D'ailleurs, dans les petites analyses faites, ils ont l'air d'augmenter encore moins que les autres. On rappelle que ces anticorps anti-HLA sont tout de même la cause majeure de perte du greffon. Cela me paraît un argument important. D'ailleurs, il y a quelques publications. Il y a la publication de Necker, dans laquelle il y avait 29 patients immunisés traités par belatacept. Il y a aussi cette publication qui est toute récente et qui montre que les patients qui ont des DSA préformés voient leur taux plutôt diminuer.

Si on conclut les études dont on dispose, il n'y a tout de même pas l'excès majeur de lymphomes que l'on craignait initialement. Il y a une meilleure adhésion au traitement puisque c'est en perfusion mensuelle, soit à l'hôpital, soit l'infirmière à la maison. C'est une pratique qui est très largement répandue. Les points faibles pour la demande précise d'aujourd'hui, on l'a dit, c'est la qualité des études.

En fait, comme je l'ai dit tout à l'heure, il n'y a pas d'étude qui montrerait un bénéfice de survie des greffons. Ce serait pourtant un point important. L'autre point négatif, c'est tout de même l'excès d'infection, en particulier les infections à CMV. L'excès d'infection est bien décrit dans cette publication et invite à la prudence sont des patients séronégatifs. Il y a l'excès de rejet aigu qui peut sembler paradoxal pour une molécule qui améliore la fonction rénale et diminue les DSA. Ils surviennent surtout de façon précoce. Quand on regarde dans la littérature, et si la conversion a lieu après six mois, la fréquence est plutôt de 4 à 6 % que de 8 à 10 %. Ce sont des rejets cellulaires qui répondent au traitement.

Les points à clarifier, c'est que les données sont encore limitées sur le monitoring de la molécule, parce que finalement, on ne sait pas très bien. Il y a une technique de dosage, mais elle n'est pas faite du tout en routine. Le temps optimal entre deux injections est à mieux définir. Il y a une publication, là encore très récente. C'est une étude randomisée qui dit qu'une injection tous les deux mois ne montre pas d'infériorité par rapport à une injection huit fois

par mois. Cela peut être tout de même aussi un avantage. La population cible est difficile à définir. Et il y a un problème qui est la pénurie du produit, puisque c'est le deuxième épisode de pénurie en l'espace de deux ans, deux ans et demi. C'est tout de même un problème qui n'était pas lié à nous.

Concernant la population cible, j'ai vraiment eu beaucoup de mal à la définir parce que je pense que les études n'aident pas beaucoup tout de même. Ce sont les patients ayant une fonction rénale médiocre, et en routine, c'est ce qu'on fait. Ils ont une fonction rénale médiocre ou ils dégradent leurs fonctions rénales. On fait une biopsie rénale, on voit qu'il n'y a pas de cause aisément traitable. On met en évidence en général des signes histologiques de toxicité des anti-calcineurines. Cela pourrait être donné en dehors d'ailleurs, en cas d'autres situations de toxicité non histologique rénale. Par exemple de la neurotoxicité ou du diabète, enfin je ne sais pas. Sur les faibles données disponibles, c'est difficile d'exclure les patients immunisés au moment de la conversion, puisque toutes les études disent qu'il y a plutôt une diminution du DSA.

J'émet donc un avis plutôt favorable. Merci de votre attention.

Pierre Cochat, Président. - OK, merci. Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Je ne vais pas reprendre ce qui a été dit parce que cela a bien été résumé. Juste un petit résumé pour dire que la survie des patients et des greffons est identique, avec un recul de 3 ans. Il y a une amélioration de la fonction rénale après conversion qui se maintient, ceci malgré un taux de rejet après conversion qui est tout de même plus élevé dans le groupe belatacept. Ce qui est important et intéressant, c'est que ces rejets surviennent dans les 6 premiers mois, et ils sont réversibles avec les traitements.

Les questions qui se posent, à mon avis, sont : quelles sont les indications pour lesquelles il faut envisager une conversion au belatacept ? Dans les études qui ont été présentées, ce sont des patients à faible risque immunologique. Ils n'avaient pas eu de rejet au cours des premiers mois. Par rapport à ce que disait Marie-Noëlle à l'instant, de savoir si les patients immunisés devaient être convertis, ou pas, les études ne permettent pas de le dire.

Ceci dit, c'est intéressant de voir que ces patients ne développent pas d'anticorps contre le donneur, moins que dans le groupe ciclosporine, ou même au-delà des six mois, il y en a un certain nombre sous ciclosporine ou inhibiteur, parce que c'est aussi sous tacrolimus, qui développent des anticorps spécifiques du donneur. Il a été bien montré que ces anticorps étaient impliqués dans le rejet chronique à long terme, et la détérioration de la fonction rénale, et à long terme, la perte de greffon. Ce point est sûrement intéressant au bénéfice du belatacept.

A priori, c'est contre-indiqué chez les patients qui sont séronégatifs pour le BV et qui ont reçu un greffon d'un donneur séropositif. Ceci explique probablement le fait que l'incidence des lymphomes soit faible après conversion. Cela devrait intéresser un nombre important de patients, en particulier par exemple une catégorie : les non-observants. Cela pourrait être intéressant au moment de la transition chez les non-observants, les adolescents, les jeunes adultes. Cela peut être aussi intéressant chez les patients qui développent un diabète sous

tacrolimus ou ciclosporine, qui sont hypertendus. Ce n'est pas uniquement ceux qui ont une néphrotoxicité des anti-calcineurnies.

Ceci dit, cela pose le problème aussi du fait que c'est par des injections, ce qui veut dire revenir régulièrement à l'hôpital, la fréquence éventuellement pouvant être diminuée. Ceci reste à démontrer.

A mon avis, le SMR est sûrement important. Par rapport à l'ASMR, je dirais que les études sont d'une qualité relativement faible. Il n'y a pas de statistiques. Elles ne permettent pas de définir les populations auxquelles la conversion est indiquée. Pour ces raisons, l'ASMR ne peut pas être d'un niveau supérieur à V.

Pierre Cochat, Président.- OK. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour rebondir sur ce qu'on a dit précédemment, ce que j'ai compris, c'est qu'il n'y a pas de différence entre des groupes de très petits effectifs dans chaque étude, sur un agrégat qui est perte de greffon et perte de la vie. C'est bien cela ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui.

M^{me} Péraldi.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- N'est-ce pas utile de regarder sur l'ensemble de ces études, eu égard à ce que l'on a entendu précédemment, s'il n'y a pas aussi un signal de surmortalité, puisque cet agrégat greffon plus survie ne permet pas de ...

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est 100 %.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est 100 % de survie à 2 ans.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- A 3 ans.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il y a un lymphome cérébral, tout de même.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Un lymphome, mais qui est vivant. Autant que je me souviens, il n'y a pas de décès.

Une intervenante.- Il y en a 4 et 4.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Sur l'agrégat ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Sur l'ensemble de ces patients, la survie est de 100 %.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans quelle étude ? La phase II ou la phase III ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- La III.

Un chef de projet pour la HAS.- L'étude de phase III, c'était le critère de jugement principal, donc pareil c'était un critère composite avec la survie du patient.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a un décès dans le groupe inhibiteur de calcineurine.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a 4 décès dans chaque groupe de traitement à 24 mois.

M^{me} Péraldi.- Exactement.

Pierre Cochat, Président.- Il n'y a pas de surmortalité.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il n'y a pas de surmortalité dans cette étude, avec le recul qu'il y a.

M^{me} Péraldi.- A deux ans, il n'y a pas de surmortalité. Il y a un nombre très faible de décès, et il y a un seul cas de lymphome sur 200 patients chez l'adulte, on dit que c'est 1,5 % l'incidence des lymphomes, donc on est en dessous.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais ils sont séronégatifs.

M^{me} Péraldi.- Pas dans celle où il y avait les 223 patients.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- En principe, les bélatcept ne peuvent pas être mises sous...

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais il me semble que Marie-Noëlle a dit justement qu'ils n'étaient pas tous séronégatifs. Je ne sais pas si j'ai bien compris, ou pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Si, dans la phase III, cela fait partie des critères d'exclusion. C'est dans la phase II...

M^{me} Péraldi.- Non, dans la phase III, ils ont bien respecté. Si on n'est pas dans la situation à risque d'EBV, les patients n'étaient pas inclus.

Pierre Cochat, Président.- OK. D'autres commentaires ? OK. Dans ce cas, Marie-Noëlle on te remercie beaucoup pour ton expertise et ta réponse à nos questions. Merci. Bonne journée, au revoir.

M^{me} Péraldi.- Merci à vous. Bonne fin de journée.

(Madame Péraldi quitte la séance)

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que la différence entre les deux études, entre l'étude de relais dont on vient de parler et la précédente, ce serait bizarre, en termes de surmortalité. J'expliquerai mal la surmortalité...

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il n'y a pas le même recul.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est associé aux particules 4.43.19 aussi. Ce n'est pas pareil, peut-être que cela modifie aussi.

Pierre Cochat, Président.- Oui, d'où l'importance des courbes de mortalité.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ce qui est bizarre, c'est que quand on reprend l'article du New England, qui donne les chiffres de mortalité à 84 mois, on n'a pas ces chiffres.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas dans l'étude critères élargis. C'est la différence. Ce sont deux études différentes. Il y a BENEFIT et BENEFIT EXT. Dans BENEFIT, il y a un recul de 84 mois qui ne sont pas des patients qui ont reçu des greffons à critères élargis. Et BENEFIT-EXT n'a pas été publié. Je suis clair ?

Pierre Cochat, Président.- Je propose qu'on vote. Le laboratoire demande un important V, ne parle pas d'ISP. Patrick suggère important V avec des arguments qui paraissent tenir la route.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 20

SMR : 0

Abstention : 2

Un chef de projet pour la HAS.- Avant de passer au vote de l'ASMR, je voulais bien vérifier avec vous, pour la rédaction du TP, tout cela, que le SMR important est bien dans l'intégralité de l'extension d'indications de l'AMM. Il n'y a pas de restriction du périmètre sur l'extension.

Pierre Cochat, Président.- Non. Patrick, tu es d'accord. Pas de restriction d'indication pour le SMR important. OK. On peut passer à l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ASMR IV : 0

ASMR V : 20

Abstention : 2

Pierre Cochat, Président.- On peut l'adopter sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Adoption sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Merci, on fait la pause.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pierre, juste avant Dans l'étude précédente, j'ai des données sur les décès. La cause la plus fréquente de décès reportée avec belatacept dans les groupes belatacept et ciclosporine, ils disent infections et infestations 7,1 % dans le groupe belatacept, et 5,1 dans le groupe ciclosporine. Pour les néoplasmes, 5,7 % dans le groupe belatacept et 2,2 % dans le groupe ciclosporine. Il y a plus de décès dans le groupe belatacept faible dose versus belatacept moyenne dose, 5,7 % versus 3,3 % et 2,2 % dans le groupe ciclosporine. Il y a une surmortalité, mais paradoxalement, c'est dans le groupe de néoplasmes, mais paradoxalement, c'est le belatacept de faible dose.

Pierre Cochat, Président.- Il me semble que cela ne fait pas le total, ce que tu nous dis.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est ce qu'ils nous donnent là. Après, il faut aller dans les rapports de fiches individuelles.

Pierre Cochat, Président.- Parce que là, cela ne couvre pas tout. Il faut qu'on repasse tout. Ce que tu viens de dire sur la dose, c'est bizarre. On va aller au self.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

particules15

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