



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 octobre 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. SAPHNELO (Inscription) - Examen

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous passons au dossier SAPHNELO. Le Professeur Hot est-il arrivé ?

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Je suis en train de le faire entrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens de Monsieur Arnaud Hot, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Arnaud Hot rejoint la séance.)

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Bonjour et bienvenue, Monsieur Hot. Merci de venir éclairer notre avis sur le dossier SAPHNELO. Nous allons commencer par une présentation du dossier par notre chef de projet. Ensuite, nous vous écouterons pendant cinq à dix minutes sur les conclusions de votre rapport avant de vous interroger. Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui une demande d'inscription sur la liste collectivités de SAPHNELO 300 milligrammes, solution à diluer pour perfusion. Son principe actif est l'anifrolumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interféron de type I, qui est impliqué dans le processus inflammatoire du lupus systémique.

Pour plus de précisions, son AMM est la suivante. SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard. Son AMM a été obtenue par procédure centralisée le 14 février 2022.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un service médical rendu important dans une indication restreinte par rapport à l'AMM, c'est-à-dire en excluant les formes sévères neurologiques et rénales. Par conséquent, il revendique un SMR insuffisant dans ses formes sévères neurologiques et rénales. Il revendique également une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Il situe SAPHNELO en tant que nouvelle alternative thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un LES modéré à sévère, actif avec présence d'autoanticorps malgré un traitement standard, et ne présentant pas de néphrite lupique active sévère ou de lupus actif sévère du système nerveux central.

Comme comparateur cliniquement pertinent, il y a BENLYSTA, le bélimumab, un anti-protéine 5pS, qui a une indication proche mais limitée aux formes d'activité élevée de la maladie. La commission avait voté un SMR important dans l'indication de l'AMM en précisant que cela devait être administré après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi par antimalariques de synthèse, AINS, corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs en fonction des atteintes viscérales spécifiques. Elle avait précisé par ailleurs, dans le paragraphe « stratégie thérapeutique », qu'en l'absence de données dans les atteintes rénales et neurologiques sévères, il n'était pas recommandé de prescrire le bélimumab dans ces formes de lupus. Cet avis avait été donné lors d'une réévaluation en 2014.

Par la suite, BENLYSTA a obtenu une nouvelle indication dans les formes rénales. Pour cette indication, la commission avait voté un SMR modéré dans les formes de classe histologique III ou IV associées ou non à une classe V. C'était en 2021.

Dans les études cliniques fournies, le laboratoire a utilisé plusieurs critères de jugement qui étaient des critères composites. Un premier critère, le SRI-4, prenait en compte :

- la diminution d'au moins 4 points du score SLEDAI par rapport à la valeur initiale ;
- l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial, c'est-à-dire l'absence de nouvelle atteinte très active (BILAG A) et pas plus d'une nouvelle atteinte modérée (BILAG B) ;
- une absence d'aggravation de la maladie selon le jugement de l'investigateur (score PGA), l'aggravation étant définie par une augmentation du score supérieure ou égale à 0,3 point ;
- l'absence d'arrêt de traitement de l'étude ou de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Ensuite, le laboratoire a utilisé un deuxième critère, le critère BICLA, afin d'introduire une notion d'amélioration de la symptomatologie puisque le premier score, SRI-4, par la diminution d'au moins 4 points du score SLEDAI imposait une résolution complète des symptômes. Ce critère a été modifié par une absence d'aggravation globale de la maladie basée sur le score SLEDAI, donc une absence d'augmentation du score, et il a été ajouté l'amélioration de l'activité de la maladie mesurée par l'échelle BILAG :

- tout système ou organe avec maladie très active à l'inclusion qui aurait été ensuite amélioré ;
- tout système ou organe avec maladie modérément active à l'inclusion qui aurait été amélioré ensuite.

Pour rappel, je vous ai indiqué également le score qui avait été utilisé dans les études pour BENLYSTA, qui est le score SRI, un score très proche de celui utilisé pour SAPHNELO. On retrouve la diminution du score SLEDAI par rapport à sa valeur initiale d'au moins 4 points et l'absence de nouvelle atteinte d'un système ou organe par rapport à l'état initial définie par le BILAG. Il y a une petite différence, avec l'absence d'aggravation de l'état global selon le PGA, mais avec cette fois-ci une augmentation strictement supérieure à 0,3 point au lieu d'une augmentation supérieure ou égale à 0,3 point pour les scores SRI-4 et BICLA. Il y avait également l'absence d'arrêt du traitement de l'étude ou de recours à un autre traitement au-delà des seuils autorisés par le protocole.

Le laboratoire a fourni trois études cliniques :

- une étude de phase 2b, l'étude MUSE ;
- deux études de phase 3, les études TULIP-1 et TULIP-2.

Les trois études étaient des études versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques. Les résultats présentés ci-après concernent uniquement la dose d'anifrolumab de 300 milligrammes, qui est la dose retenue par l'AMM.

Il est à signaler que pour les deux études de phase 3, il y avait une gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests par une méthode d'ajustement du risque alpha selon la méthode Holm. Dans les trois études, les patients inclus étaient atteints de LES modéré à sévère actif malgré le traitement standard, excluant les formes sévères rénales et neurologiques, d'où la revendication du laboratoire de les exclure du périmètre de remboursement. Les patients inclus avaient des atteintes cutanées et musculosquelettiques prépondérantes.

En termes de sévérité selon un score SLEDAI d'au moins 10 points, il y avait 70 % de patients sévères dans les études de phase 3 et 60 % dans l'étude de phase 2.

Concernant le critère de jugement principal, dans l'étude MUSE il s'agissait du score SRI-4 associé à une baisse durable des corticoïdes à la semaine 24. Les résultats ont démontré la supériorité de l'anifrolumab par rapport au placebo sur ce critère avec 34,3 % versus 17,6 %, donc une amélioration modeste.

Pour l'étude de phase 3, TULIP-1, seul le SRI-4 a été considéré comme critère de jugement principal, évalué à la semaine 52 cette fois. Là, aucune différence significative n'a été démontrée. Par conséquent, pour l'étude TULIP-2, le laboratoire a modifié le critère de jugement pour passer au critère BICLA, qui introduit la possibilité de mettre en évidence des améliorations de l'état du patient. Dans les nouvelles conditions, la supériorité a été démontrée avec 47,8 % de répondeurs versus 31,5 %.

Pour l'étude TULIP-2, l'analyse des critères de jugement secondaires a pu être faite et a montré la supériorité de l'anifrolumab par rapport au placebo sur trois des cinq critères de jugement pour lesquels il y avait un ajustement du risque alpha. Il y avait une supériorité démontrée :

- sur la réponse BICLA à 52 semaines chez les patients avec signature génique interféron élevée ;
- pour le pourcentage de atteints ayant une baisse durable des corticoïdes à la semaine 52 chez les patients qui recevaient au moins 10 milligrammes par jour de prednisone ou équivalent à l'inclusion ;
- sur la réponse CLASI, qui évalue la sévérité de l'atteinte cutanée, mesurée à la semaine 12, pour laquelle seuls les patients qui avaient une atteinte cutanée ont été évalués.

Il n'y avait pas de différence en termes d'amélioration articulaire à la semaine 52 ou sur le taux annualisé de poussées.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Arnaud Hot, chef de service de médecine interne à l'hôpital Édouard Herriot à Lyon. Nous avons la contribution d'une association de patients, l'Association française du lupus et autres maladies auto-immunes (AFL+).

Je laisse la parole à l'expert.

Étienne Lengliné, Vice-Président. - Merci. Pourriez-vous faire la synthèse de vos conclusions ? Cela laissera un peu de temps à la discussion et aux questions des membres de la commission. Merci beaucoup.

Arnaud Hot. - Bonjour à tous. Je vais être très synthétique. L'idée est de cibler l'interféron, qui est la cytokine vraiment centrale dans le lupus. Ils avaient donc développé ce monoclonal contre le récepteur de l'interféron. Quand on regarde les études, on est quand même un peu déçu, comme on l'avait été d'ailleurs par le bélimumab en 2010-2011 quand les premières études sont sorties. À mon avis, cela est dû à deux choses très importantes dans le lupus :

- la difficulté à faire des essais, puisque comme vous l'avez vu il y a l'hétérogénéité des patients ;
- la difficulté à avoir un score idéal, puisqu'il n'y a pas de score idéal pour l'instant dans le lupus, ce qui fait que les industriels ont beaucoup de mal à trouver des scores qui permettent d'avoir réellement une bonne réponse thérapeutique.

Là, en plus, ils s'attaquent à des domaines où les données objectives d'amélioration sont très difficiles puisque ce sont essentiellement les atteintes cutanées et articulaires. La peau c'est facile, puisque quand on blanchit la peau on a tout gagné, mais les articulations et les symptômes douloureux, c'est quand même difficile. Même si cela a l'air robuste, le SLEDAI, le BICLA et le BILAG sont en fait des scores qui ont une part d'appréciation du clinicien et qui sont difficiles à interpréter. Je pense que comme toutes les nouvelles thérapeutiques dans le lupus, ils se heurtent à une difficulté. On n'a pas un score très fiable pour évaluer la réponse.

Quand on regarde TULIP-1, ce qui est intéressant, c'est que pour la première fois dans un essai thérapeutique dans le lupus on a utilisé le CLASI, qui est un score dermatologique. On voit que l'on a une réponse quand même meilleure sur la peau par rapport aux scores systémiques SLEDAI et BILAG. Effectivement, quand on pose la question aux dermatologues qui utilisent déjà l'anifrolumab en France ou aux internistes qui l'ont utilisé — et il n'y en a pas beaucoup, il y a Paris et Toulouse pour l'instant —, ils ont l'impression que dans la peau cela marche bien, et nous avons des résultats sur de petites études observationnelles qui commencent à émerger et à être médiatisées qui montrent que cela marche bien. C'est la première chose.

Deuxièmement, on aurait aimé qu'ils prennent un score identique au bélimumab pour avoir une espèce de critère de comparaison. Ce ne sont pas tout à fait les mêmes scores. Il n'y a notamment pas la fatigue, qui est quand même un élément majeur ressenti par les patients. On perd donc un peu cette donnée. Ils sont obligés d'ajuster la méthodologie, comme je pense toutes les études dans le lupus dès que vous vous attaquez à quelque chose qui est hors du rein. Dans le rein vous avez des critères durs, ce qui fait que c'est beaucoup plus facile quand vous faites un essai sur le rein.

Voilà ce qu'on peut dire. Si j'avais quelque chose à dire, c'est que je l'utiliserais volontiers chez les patients qui ont des atteintes cutanées réfractaires à l'association du PLAQUENIL — sous réserve qu'ils le prennent bien — et du méthotrexate. Dans ce cas, c'est clair qu'on a l'impression que cela donne de bons résultats parce qu'en face, la seule alternative

thérapeutique est la thalidomide ou ses dérivés, par exemple le REVLIMID, et dans ce cas il est clair que dans certaines conditions, à mon avis, l'anifrolumab aura un intérêt notamment en termes d'effets secondaires par rapport à la thalidomide.

Il y a surtout un rationnel plus intéressant, puisque là on vise directement la physiopathologie. Ce serait donc pour les formes cutanées. Si on devait le placer en stratégie, mais pour l'instant je trouve qu'il n'y a même pas de stratégie très claire dans le lupus, ce serait en le mettant en troisième ligne après l'échec, dans les formes articulaires ou cutané-articulaires, du BENLYSTA et du méthotrexate. Là, cela peut avoir aussi un intérêt à mon avis en troisième ligne, mais dans la peau on peut l'envisager en deuxième ligne après échec des traitements standard, parce que là nous avons des résultats qui commencent à être intéressants dans la vraie vie.

Voilà ce que je peux vous dire. Après, je trouve qu'il est toujours aussi difficile d'interpréter les essais sur le lupus parce que ce n'est jamais le même score, c'est toujours un score un peu bricolé par rapport à ce qui est officiel, donc on a beaucoup de mal à avoir des choses vraiment comparables et des données très précises. On a l'impression que c'est positif, mais ce qu'on gagne n'est quand même pas énorme.

Très honnêtement, on ne gagne pas de façon énorme, mais il faut savoir que chez les patients qui prennent le PLAQUENIL correctement, avec des dosages pour vérifier qu'ils le prennent bien, qui sont sous 5 milligrammes de prednisone et qui ont éventuellement du méthotrexate, c'est l'écrasante majorité qui va aller très bien. Après, on va se battre pour les 20 % à 25 % de patients qui ne vont pas répondre, et là l'anifrolumab est intéressant parce qu'on va avoir un traitement intraveineux, donc avec une observance optimale, et un profil de tolérance qui est plutôt bon en tout cas à un an. C'est comme cela que je le verrais dans la stratégie surtout que nous avons des données dans la vraie vie, en tout cas pour ce qui est de la peau, qui sont vraiment intéressantes.

Pour le reste, je suis plus prudent et je le mettrais en troisième ligne après échec du bélimumab, où nous avons déjà dix ans de recul et nous voyons à peu près quels patients peuvent en bénéficier. Voilà ce que je peux vous dire. Sinon, on peut bien sûr critiquer la méthodologie de l'essai parce que ce n'est pas un essai parfait.

Étienne Lengline, Vice-Président. - D'accord. Nous allons écouter le rapport de l'association de patients. Ensuite, nous passerons aux questions.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - Merci, Étienne. AFL+ est une association agréée par le ministère de la Santé qui revendique 4 000 adhérents. Ils se sont rapprochés de deux centres de référence pour leur contribution, celui de Strasbourg et de l'AP-HP Pitié Salpêtrière. Je passe vite sur l'impact de la maladie. Évidemment, la fatigue est le point saillant. Ils citent le fait que les médicaments étant très photosensibilisants, il faut adapter le mode de vie. Ils citent également l'impact sur le désir de grossesse, puisqu'il faut une rémission d'au moins deux ans, avec un impact familial assez important et un gros besoin d'éducation thérapeutique.

Sur les médicaments utilisés, ils citent la mise en place des traitements en milieu hospitalier, le PLAQUENIL, avec des effets secondaires qu'ils estiment n'être pas anodins, avec une

surveillance oculaire, ophtalmologique et cardiaque, ainsi que les corticoïdes avec leurs effets secondaires, l'association à l'ENDOXAN ou au CELLCEPT. Ils n'ont pas d'expérience sur l'anifrolumab, donc ils ne se prononcent pas. Ils citent les résultats de la littérature, avec l'amélioration du score SLEDAI, et ils estiment qu'il y a des effets secondaires qui correspondent à ce qu'on peut observer pour ce type de traitement, donc ils trouvent un intérêt dans ce médicament, qui permet une diminution des effets secondaires avec, il est écrit, une efficacité démontrée.

Voilà ce qu'on peut en dire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci. Nous avons une première question de Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci. Je suis d'accord sur le problème des scores qui varient beaucoup d'une étude à l'autre. C'est quand même intéressant de voir que dans un premier essai avec un score qu'ils avaient choisi, il n'y avait pas de différence entre le placebo et le traitement, et que du coup ils ont changé de score et ils arrivent à trouver une différence, ce qui laisse assez rêveur sur la validité de ces scores et sur l'efficacité du traitement. C'est la première chose.

La deuxième chose est qu'avec ce traitement, il y a certes une efficacité sur les signes cutanés et peut-être aussi sur la possibilité de diminuer la dose de corticoïdes, par contre cela n'a pas d'effet sur les signes articulaires, qui sont quand même des signes assez importants au cours du lupus, ni sur les taux de rechute.

Le troisième point est qu'on sait la susceptibilité des patients atteints de lupus, en particulier quand ils reçoivent des corticoïdes, au risque infectieux. Dans l'étude, il y a quand même une incidence d'accidents infectieux relativement notable, et il y a eu un décès de pneumonie sous ce traitement. Je pense donc que le risque infectieux doit être souligné.

Voilà les commentaires que je voulais faire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci, Patrick. Peut-être que vous souhaitez commenter ou réagir, Monsieur Not.

Arnaud Hot.- Oui. Je suis d'accord sur le risque infectieux. Il existe, avec un risque viral, un risque bactérien. Après, c'est difficile parce que nous n'avons pas l'histoire des patients ni les lignes. Notamment on ne sait pas à quelle ligne on avait mis l'anifrolumab chez les patients, donc c'est difficile de connaître exactement le risque propre du médicament.

Après, si on compare avec les immunosuppresseurs qu'on utilise habituellement dans le lupus, l'ENDOXAN est maintenant réservé aux formes cérébrales et rénales essentiellement, ou aux formes cardiaques qui sont plus rares, et on a aussi des effets secondaires infectieux très importants. Là, je pense que si on avait fait des essais notamment dans les atteintes cérébrales avec l'ENDOXAN, on aurait perdu quelques patients d'infections.

Cela m'étonne moins, vu l'histoire du lupus qui est lui-même un facteur de susceptibilité aux infections, et je trouvais globalement le profil de tolérance pas trop mal. Je pense qu'il est moins bon que BENLYSTA, parce que nous avons des données vraiment rassurantes et

maintenant nous avons des données à 10 ans qui sont très rassurantes sur le bélimumab, mais il n'est quand même pas si inquiétant chez ces patients qui sont de toute façon fragiles, avec des susceptibilités au pneumocoque dans le lupus.

À mon avis c'est à interpréter, mais je suis d'accord pour les scores, c'est vraiment un chantier monstrueux. En dehors de la néphropathie lupique où tout est clair, le reste, c'est vraiment compliqué à interpréter.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Quand vous le proposez en troisième ligne, il n'y a pas grand-chose qui permette de dire qu'en troisième ligne cela va donner quelque chose.

Arnaud Hot.- Il n'y a rien qui permette de dire qu'en troisième ligne cela va marcher. Je suis d'accord avec vous.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, donc je ne sais pas si cela peut être recommandé.

Arnaud Hot.- Je ne préciserais pas dans l'AMM que c'est en troisième ligne. Après, ce qui manque réellement comme biomarqueur, parce que nous avons un besoin criant de biomarqueurs dans le lupus, c'est l'utilisation notamment des signatures interférons, mais à mon avis c'est trop compliqué à faire. Je pense qu'il y a des malades qui ne sont pas très bien contrôlés et qui n'ont pas forcément une grande expression de l'interféron.

À Lyon, nous faisons la signature interféron pour analyser cinq gènes induits par l'interféron, et je pense que c'est intéressant. C'est en train d'émerger comme outil pour prédire la réponse à certains médicaments comme les inhibiteurs de JAK. Là, on aurait un biomarqueur un peu plus fiable. Je pense que maintenant le travail de la recherche académique va consister à voir si, chez certains malades qui ont une signature interféron très élevée malgré le standard of care bien conduit, l'anifrolumab va permettre de rattraper des malades ou non.

C'est là que cela peut être intéressant, mais sur un essai c'est tellement coûteux à organiser, il faudrait suivre les signatures, etc., que c'est impossible à faire pour les industriels, je pense. En plus il faut savoir quelle signature on utilise, la valider, etc. Avec des biomarqueurs comme cela, on devrait pouvoir rapidement, dans les années qui viennent, prédire la réponse à ces médicaments. C'est un outil qui sera plus intéressant.

Concernant la troisième ligne, quand vous lisez le PNDS sur le lupus, même la place du BENLYSTA n'est pas claire, en fait. Quand vous lisez dans le détail, même ce médicament qui a dix ans, on n'arrive pas à bien le situer. Vous imaginez que nous avons 800 malades à Lyon suivis pour un lupus et 44 patients sous BENLYSTA. À la Pitié Salpêtrière, qui est un énorme centre, ils n'en ont que 50. C'est pour vous donner une idée de la place de tous ces nouveaux médicaments par rapport au standard of care.

Tout le monde tire à vue sur les corticoïdes parce que ce n'est pas bon de prendre des corticoïdes, mais quand vous avez 50 ans et un lupus difficile à contrôler, quel est le bénéfice/risque à dire que vous allez prendre 5 milligrammes de prednisone tous les jours pendant 10 ans et que cela va aller mieux, par rapport à un traitement qui va rendre susceptible aux infections ?

C'est vraiment difficile, et je ne vous parle pas des anti-CD20 comme le rituximab, qu'on utilise encore dans le lupus alors qu'il n'a ni d'AMM ni de protocole d'accès précoce parce que les essais se sont plantés avec le rituximab. Pourtant, nous avons publié une série de 200 malades il y a plus de dix ans où cela marchait très bien et où cela a rendu plein de services. Vous voyez qu'en fait, il y a un manque de score, un manque d'homogénéité dans les essais, et donc on arrive à une difficulté énorme pour les nouveaux médicaments pour percer.

D'ailleurs, ils n'essaient même pas de se positionner par rapport au traitement classique. Ils essaient toujours de s'ajouter au traitement classique et de voir s'ils sont un plus. À part l'ENDOXAN dans la néphropathie, aucun médicament classique n'a fait l'objet d'un essai thérapeutique sérieux, que ce soit le méthotrexate ou le PLAQUENIL. Le PLAQUENIL a fait l'objet de des études observationnelles, des études sur le long terme, mais il n'y a pas eu vraiment d'essai.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a quand même eu le mycophénolate.

Arnaud Hot.- Mais le CELLCEPT c'est en stade 4 et c'est dans le rein.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais cela a été comparé avec ENDOXAN.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous allons peut-être nous recentrer sur l'évaluation de SAPHNELO plutôt que de refaire toute la stratégie thérapeutique. Ma question est la suivante. On voit bien qu'en gros, les critères de jugement ont une pertinence qui peut être discutable avec ces scores. Pourquoi, pour une maladie qui est invalidante comme celle-là, n'utilise-t-on pas des scores de qualité de vie validés, plutôt que de faire des scores quasiment construits pour une étude, qui sont des scores composites dont on ne sait pas forcément sur quelle variable le traitement va potentiellement avoir une efficacité ? Il y avait une étude de qualité de vie dans ces études.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a un courrier du New England qui interpelle les auteurs en disant « on voudrait savoir s'il y a des résultats négatifs ou pas ». Je n'ai pas vu leur réponse. Ils ont répondu un peu à côté.

Arnaud Hot.- Ils n'ont pas bien répondu. L'édito était « comment cela doit être bien pour être assez bon pour être accepté ». C'était quasiment cela. L'édito, c'est cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- L'édito parle de ce que vient de dire Étienne, des critères de jugement, des différences, du fait qu'il y ait des poids différents sur les arthrites, le fait qu'il y en ait un qui intègre des données biologiques et l'autre des données uniquement cliniques.

J'avais la même question. Dans cette maladie, qu'utilisez-vous pour suivre vos patients ? Cela m'étonne, vous nous dites que dans le cadre des essais ils font des scores un peu cousus main, qu'ils changent à vue, mais comment évaluez-vous vos malades ? C'est quand même une maladie qui n'est pas récente. Je ne comprends pas pourquoi on n'arrive pas à trouver un critère cliniquement pertinent et qui soit accepté par tous.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans la lettre et l'édito de l'essai TULIP-2, l'auteur du courrier propose de remplacer tous ces scores par la question « est-ce que vous vous sentez mieux ? ».

Arnaud Hot.- On n'est pas loin du DAS 28 dans la polyarthrite rhumatoïde, où on demande aux malades comment ils se sentent, globalement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela nous éclairerait presque plus que d'essayer de comprendre pourquoi une étude est négative avec un score et positive avec un autre score mais qui inclut plein de paramètres.

Arnaud Hot.- Pour répondre à la question de savoir comment nous faisons pour les évaluer, déjà, je vais faire une réponse un peu bizarre, mais il y a la clinique, l'expérience du clinicien. Ensuite, on se sert beaucoup du test de Farr, c'est-à-dire la mesure du taux d'anti-ADN, et du complément sérique.

Après, c'est vraiment l'expérience du clinicien et on écoute le patient. Par exemple, sur des données aussi difficiles que la fatigue, vraiment il faut écouter le malade. C'est comme cela, à peu près, qu'on arrive à évaluer un lupus au quotidien en pratique. On peut faire des scores SLEDAI, des BILAG ou tout ce qu'on veut, rien ne vaudra la clinique, l'interrogatoire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Une chose qui m'a frappée est que les durées des essais ne sont pas les mêmes. Il y en a un qui trouve une réponse au bout de 24 semaines alors que le suivi est deux fois moindre que dans celui qui est négatif. Est-il possible que l'effet fluctue, qu'on le voie à un moment et qu'on ne le voie plus après ? Je me suis demandé si cela ne pouvait pas intervenir aussi.

Arnaud Hot.- Je pense que l'efficacité peut fluctuer et je pense que c'est surtout en raison des difficultés d'évaluation que la différence est comme cela. Ce que disent les dermatologues qui l'utilisent, par exemple, c'est que cela marche très vite, c'est-à-dire en six semaines. Quand cela marche sur la peau, cela marche en six semaines, donc c'est assez précoce et a priori cela se maintient dans le temps. Ce sont les données de vraie vie en dermatologie.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons une dernière question de Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Cela rejoint un peu ce que vous venez de dire. Pensez-vous que la communauté qui suit les patients atteints de lupus attend ce médicament ? S'il n'était pas remboursé, considérez-vous que ce serait une perte de chance pour les patients ou en tout cas une catégorie de patients, ceux avec expression cutanée ?

Arnaud Hot.- Oui, je pense qu'on ne leur rendrait pas service si on n'utilisait pas ce traitement en tout cas dans les formes cutanées dites réfractaires. Je pense qu'il y a encore du travail à faire avec ce médicament sur les effets sur la fatigue, son effet dans le temps. Sur tout cela, nous n'avons pas trop de données. Même dans les données a posteriori après les études post hoc, nous n'avons pas grand-chose de publié, et je pense que les gens en attendaient beaucoup parce que cibler l'interféron dans le lupus semblait très intéressant.

Quand on regarde les études, effectivement, on est quand même un peu déçu par rapport à l'attente qui était énorme, puisqu'enfin on s'attaquait à la physiopathologie du lupus. Je pense que si on n'utilise pas ce médicament dans la peau on perd un peu de chance parce que la thalidomide n'est quand même pas très bien tolérée, cela donne des neuropathies, il faut un

test de grossesse tous les mois, c'est hyper contraignant, il faut venir en consultation à l'hôpital tous les mois.

Il est clair que si vraiment les données se confirment dans la peau, on gagne clairement à l'utiliser. Quand vous avez 25 ans et que vous avez une neuropathie à la thalidomide, cela ne revient pas, vous la gardez toute votre vie. Ce n'est quand même pas terrible, sans compter toutes les questions de la thrombose quand il y a des anti-phospholipides avec les dérivés de la thalidomide, le REVLIMID, etc.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup. Je crois que vous nous avez bien éclairés. Nous allons vous libérer avant de débattre et de voter. Au revoir, bonne fin de journée.

Arnaud Hot.- Merci beaucoup, au revoir.

(Arnaud Hot quitte la séance.)

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je crois que nous avons débattu des points, le plus critique étant quand même la pertinence des critères de jugement utilisés dans ces études et la validité de ces scores qui varient en fonction des études et qui rendent assez difficile l'évaluation notamment de la quantité d'effet et éventuellement de la place dans la stratégie. Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV. C'est cela ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous n'avons pas vraiment d'argument pour passer à une ASMR IV.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je trouve que la démonstration d'un bénéfice n'est quand même pas très robuste. En tout cas, nous avons bien compris qu'il y avait des avis d'experts pour l'utiliser dans certaines situations, mais ce n'est pas conforté par les données des études.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est comme bélimumab, donc ASMR V.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sur le SMR, c'est une maladie invalidante avec un besoin médical qui est mal couvert par les alternatives. Après, on peut se dire aussi que la place dans la stratégie n'est pas bien établie, donc c'est vrai qu'au Bureau nous étions plutôt favorables à un SMR important, mais je pense que cela peut être évalué différemment par d'autres personnes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je le situerais plutôt comme modéré parce qu'en plus, nous avons entendu l'expert qui dit que ce sont essentiellement les formes cutanées. Cela réduit beaucoup, dans le cadre du lupus, qui est une maladie qui n'est pas limitée à la peau, on de là.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, je serais plutôt pour un SMR modéré et une ASMR V.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Chacun s'exprimera.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Voilà. Nous passons au vote. Nous votons donc le miroir dans les formes avec néphrite lupique sévère et atteinte sévère du système nerveux central, puisque ces patients n'étaient pas dans l'étude et le remboursement n'est pas revendiqué dans ce périmètre.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Nous votons le SMR, l'ASMR dans la stratégie et le SMR insuffisant en miroir.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Est-ce qu'un ISP est demandé ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Nous avons 16 voix pour un SMR modéré, 3 voix pour un SMR faible. Nous avons 19 voix pour une ASMR V. Nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est donc un SMR modéré et une ASMR V. Je propose que nous ne l'adoptions pas sur table, le temps que le chef de projet justifie le SMR et la place dans la stratégie. Est-ce que cela te va ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

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