



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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 300 mg (anifrolumab) (CT-19785) Audition Inscription (CT)

**M. COCHAT, Président.**- Alors on passe à SAPHNELO.

**M<sup>me</sup> KELLEY, pour la HAS.**- C'est une audition. On fait rentrer le laboratoire.

*(François Chasset, Lotfi Rachdi, Gabriel Thabut rejoignent la séance)*

**M. COCHAT, Président.**- Bonjour Messieurs dames d'ASTRAZENECA. On va revoir le dossier SAPHNELO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour nous faire votre présentation et nous aurons dix minutes d'échanges.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous allez auditionner le laboratoire ASTRAZENECA dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des collectivités de SAPHNELO, 300 milligrammes, anifrolumab solution à diluer pour perfusion.

Avant l'audition, je vous fais un rappel des conclusions de la commission lors de l'examen du 19 octobre dernier. L'indication de l'AMM : SAPHNELO est indiqué en traitement additionnel chez les patients adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique, modéré à sévère, actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard. La commission avait considéré que le SMR était modéré sur une partie de l'indication, c'est-à-dire dans les formes modérées à sévères, en excluant les formes sévères rénales et neurologiques. Par conséquent, le SMR était insuffisant dans ses formes sévères rénales et neurologiques.

Par ailleurs, elle avait considéré que l'ASMR était de niveau V dans la stratégie thérapeutique sur l'indication de l'AMM et en excluant toujours ces formes sévères, rénales et neurologiques pour la place dans la stratégie thérapeutique, la commission avait considéré que SAPHNELO était un traitement de deuxième ligne, en addition au traitement standard dans les formes cutanées, uniquement chez les adultes atteints de lupus modéré à sévère, actif, avec présence d'auto-anticorps, malgré un traitement standard bien conduit par anti-paludéens, corticoïdes et méthotrexate. Dans cette indication, SAPHNELO représente une alternative au thalidomide et au lénalidomide, qui sont moins bien tolérés.

Par ailleurs, on ne dispose pas de données permettant de situer la place de SAPHNELO dans la stratégie thérapeutique par rapport à BENLYSTA. Toutefois, SAPHNELO pourrait avoir un intérêt en troisième ligne de traitement, après échec du belimumab et du méthotrexate dans les formes cutanées et dans les formes musculosquelettiques du lupus.

Enfin, SAPHNELO n'est pas recommandé chez les patients ayant une néphrite lupique active sévère, ou un lupus actif sévère, malgré le traitement standard en l'absence de données chez ces patients.

Je vous fais également un rappel des principaux éléments qui avaient conduit à ces conclusions. Tout d'abord, en termes d'efficacité, l'efficacité a été montrée versus placebo sur des critères composites qui avaient été utilisés comme critères de jugement principaux. La commission avait considéré que ces critères étaient difficiles à interpréter. La supériorité a été

démontrée sur le score composite SRI-4 dans la phase II, étude MUSE. Mais ce résultat n'a pas été reproduit dans la première étude de phase III TULIP-1. Cela a conduit à la modification du critère pour utiliser le score BICLA, qui devait mieux évaluer les améliorations des atteintes.

Dans la deuxième étude de phase III, l'étude de TULIP -, par contre, la supériorité a été démontrée sur ce score BICLA. Toutefois, les effets ont été de taille modeste.

L'efficacité a été également démontrée sur la réduction durable des corticoïdes, également sur l'atteinte cutanée par le score spécifique CLASI, mais aucune supériorité n'a été démontrée sur le score de sévérité articulaire. Je vous rappelle que dans ces études, les patients avaient en grande majorité une atteinte cutanée et/ou articulaire.

La commission avait regretté qu'il n'y ait pas de démonstration de supériorité sur la fréquence des poussées, la fatigue et la qualité de vie, qui sont des critères cliniquement pertinents dans cette maladie et plus faciles à interpréter. Par ailleurs, il n'y avait pas de données versus BENLYSTA.

Concernant la tolérance, celle-ci a été jugée acceptable à court terme, avec principalement un risque infectieux, des réactions au site d'injection et des réactions liées à la perfusion en début de traitement. Toutefois, des données à long terme sont nécessaires pour évaluer le risque infectieux et le risque cancérogène.

Je laisse la parole au laboratoire.

**M. COCHAT, Président.**- Merci, c'est à vous.

**M. RACHDI.**- Merci de nous recevoir en audition. Je suis accompagné de Gabriel Thabut, à ma droite, qui est directeur médical ASTRAZENECA France, et du Docteur François Chasset, qui est connecté à distance, qui est dermatologue à l'hôpital Tenon à Paris. Il a une connaissance du lupus et une expérience de l'anifrolumab dans sa pratique de prescription. Il nous accompagne à ce titre. Je suis Lotfi Rachdi, je suis le directeur Accès au marché chez ASTRAZENECA France.

Nous sollicitons cette commission afin de discuter de ce qui a été retenu par la commission pour le projet d'avis portant sur SAFENELLO, dans l'indication d'AMM qu'on peut voir ici en titre. C'est Lupus Erythémateux Systémique modéré à sévère, actif avec présence d'auto-anticorps malgré un traitement standard.

À la lumière de ce qui a été dit et qui a été rappelé à l'instant, l'indication d'AMM est en effet plus large que le remboursement, qui est considéré uniquement chez les patients qui n'ont ni une néphrite lupique ni un lupus actif sévère du système nerveux central. La commission a évolué dans le champ de l'AMM comme il est prévu de le faire, et il a semblé important de commencer en précisant que du point de vue d'ASTRAZENECA, nous ne demandons pas de modification du champ du SMR. Le SMR est insuffisant en présence de néphrite lupique ou de lupus actif sévère. Cela semble justifié.

En revanche, il est souhaité discuter de deux éléments qui sont le SMR modéré et l'ASMR V. Si l'on regarde point par point les déterminants du SMR, on va revenir là-dessus, il nous semble

être de nature important dans l'indication, et de même pour l'ASMR. Nous avons proposé ici une approche en deux parties que je vais essayer d'expliquer.

Autant il s'entend que pour les patients qui sont éligibles au belimumab, ou les patients qui n'ont pas d'atteinte cutanée également, SAPHNELO ne va pas améliorer le service médical rendu par rapport à la stratégie thérapeutique qui inclut le belimumab. Dans ce cas, l'ASMR nous paraît également justifiée.

En revanche, s'agissant des patients qui ont des attentes cutanées, ou qui sont inéligibles au belimumab, ils sont au moins de trois types :

- les patients qui ont une forme modérée, c'est hors AMM,
- les patients qui ont une contre-indication au belimumab,
- les patients qui sont en échec du belimumab.

Pour ces trois types et pour les attentes cutanées, dans ces cas particuliers, SAPHNELO fait mieux que le standard, puisque le belimumab n'est juste pas disponible, pas indiqué ou pas évalué chez ces patients. Là, spécifiquement, nous considérons qu'il y a une amélioration du service médical. C'est ce que nous pouvons voir dans cette slide qui distingue les deux cas de figure et j'y reviendrai à la fin dans la synthèse dans l'énoncé de nos revendications.

Je remercie le Docteur François Chasset d'être connecté. Je vous laisse la main pour la suite.

**M. CHASSET.**- Je vous remercie. Bonjour à tous. En guise d'introduction, il me paraissait vraiment essentiel de rappeler que le lupus systémique est une maladie à la fois hétérogène et complexe, qui peut bien sûr toucher tous les organes, avec des organes qui mettent en jeu le pronostic vital comme l'atteinte rénale ou l'atteinte cérébrale, qui est une maladie chronique qui va évoluer par poussée et qui surtout aboutit à des séquelles.

Ce qui est vraiment important, c'est que premièrement, cette maladie touche une population particulière qui est cette population de femmes jeunes, en âge de procréer. C'est une maladie rare, mais dont les atteintes les plus fréquentes sont en particulier ces atteintes cutanées, puisque 80 % des malades vont avoir une atteinte cutanée au cours de leur vie. Ces atteintes cutanées sont souvent multiples, volontiers diffuses. Quand elles touchent les mains et les pieds, elles sont très invalidantes et très douloureuses, et surtout quand elles touchent le visage, elles sont responsables de cicatrices, que ce soit sur le visage ou sur le cuir chevelu responsable d'alopécie définitive. C'est pourquoi les atteintes cutanées sont considérées comme des atteintes sévères du lupus systémique.

Cette hétérogénéité de la maladie fait que globalement, très peu de médicaments arrivent à la fin de leur développement. Actuellement aucun essai de phase III n'a évalué de façon méthodologiquement correcte l'évaluation des atteintes cutanées, en particulier utilisant le score CLASI d'activité qui est un score validé de l'amélioration de l'atteinte cutanée.

Le développement clinique de SAPHNELO, qui a été rappelé, est composé de deux études, une étude de phase II B, une étude de phase III, TULIP-1 et 2 qui incluait 300 et 457 patients

respectivement, qui ont utilisé le critère de jugement SRI-4 et l'étude TULIP-2, une étude de phase III qui inclut 365 patients qui utilisait la réponse BICLA. Les réponses SRI-4 et BICLA sont les deux critères de jugement reconnus par l'EMA. La différence principale entre les deux est tout de même que la réponse BICLA permet d'évaluer l'amélioration, alors que la réponse SRI ne permet que d'évaluer la réponse complète ou l'absence de réponse selon les principales différences entre les deux.

Ce qui est également intéressant, et cela a été rappelé juste avant, c'est que 96 % des patients inclus dans ces études avaient une atteinte cutanée active avec un score CLASI supérieur à 0.

Je reviens un peu plus en détail sur les résultats de l'étude TULIP-2, qui a permis de démontrer l'efficacité de l'anifrolumab et a permis d'obtenir son AMM. En effet, comme je le disais, la réponse BICLA à la semaine 52 dans le groupe anifrolumab, qui était ajoutée versus placebo à un traitement standard, a été atteinte à la semaine 52, avec une différence de 16,3 % dans le groupe anifrolumab par rapport au groupe placebo. Et de façon peut-être aussi importante que ce critère de jugement principal qui démontre l'efficacité globale du médicament, l'anifrolumab a permis une réduction soutenue à la semaine 52 de la corticothérapie générale chez près de 51,5 %, contre seulement 30 % dans le groupe *standard of care*, avec une différence de 21,2 %.

Cette différence est extrêmement importante puisqu'on sait que la corticothérapie générale est associée dans le lupus systémique à la survenue de séquelles absolument majeures, et que toutes les recommandations internationales visent à réduire le plus fortement possible, voire arrêter, la corticothérapie générale aujourd'hui dans le lupus systémique.

Spécifiquement par rapport à l'atteinte cutanée, comme je le disais auparavant, l'étude TULIP-2 a été la première étude à démontrer l'efficacité d'un médicament sur l'atteinte cutanée du lupus systémique en utilisant l'amélioration de 50 % du score CLASI d'activité. Comme vous pouvez le voir, cette amélioration était de 49 % dans le groupe anifrolumab, contre 25 % dans le groupe *standard of care* à la semaine 12. Cela montre une efficacité à la fois rapide de l'atteinte cutanée et surtout une amélioration cliniquement pertinente, puisque ce score CLASI 50 est associé à une amélioration de la qualité de vie des patientes.

Par ailleurs, cette efficacité a été confirmée dans l'étude d'ATU de cohorte française, où tous les patients avec une atteinte cutanée inclus ont eu une amélioration, avec un score CLASI 50 obtenu dans les trois premiers.

En ce qui concerne les données de tolérance, cette diapo résume les données de tolérance des études TULIP-1 et 2 de façon *poolée*. Comme vous pouvez le voir, il n'y a pas eu de majoration du taux d'effet indésirable, en particulier du taux d'effet indésirable grave, entre les deux groupes, ni entraîner l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne les effets indésirables particuliers, cela a été rappelé, il y a principalement une augmentation du risque viral, en particulier de zona sous anifrolumab. Il y a des données à plus long terme avec une étude d'extension à trois ans qui sont rassurantes puisque le taux de zona après la première année rejoint celui de la population dans le groupe contrôle. Aucun

risque important n'a été identifié dans le plan de gestion du risque, ce qui fait que, globalement, le profil de tolérance d'anifrolumab paraît acceptable à moyen terme.

Finalement, ce qui fait que je suis probablement là aujourd'hui, c'est parce que chez les patients qui ont un lupus systémique avec une atteinte cutanée, le besoin médical ne me paraît pas du tout couvert. En effet, on sait que si on prend les recommandations françaises, le PNDS, globalement, en première ligne, on recommande les antipaludéens de synthèse et la corticothérapie générale qui va être non suffisante chez plus d'un tiers des patients.

Dans ces formes résistantes, les recommandations recommandent ou le thalidomide en deuxième ligne en RTU qui est volontiers efficace, mais qui, dans une population de femmes jeunes, est associé à un risque tératogène majeur, et un taux des effets indésirables, en particulier des neuropathies, des thromboses, qui conduit à près de 10 % d'arrêts de traitement, ou le méthotrexate qui n'a jamais été évalué dans cette indication. Il met longtemps à agir et est malheureusement assez décevant dans cette indication.

Actuellement, dans cette indication, nous n'avons à notre disposition que le belimumab. Cela pose problème, car en théorie, en termes d'AMM, certains patients sont inéligibles puisque normalement, il est nécessaire d'avoir un haut niveau d'activité et une forme sévère pour prescrire ce belimumab. De plus, malheureusement, le belimumab n'a pas été évalué de façon méthodologiquement correcte dans l'atteinte cutanée. Surtout en vraie vie, son efficacité est malheureusement décevante chez ces patients réfractaires aux traitements standards. À nouveau, le besoin médical n'est pas couvert pour nous dermatologues, dans cette indication de lupus systémique.

Je repasse maintenant la parole au laboratoire.

**M. RACHDI.** - Merci. On va reprendre l'énoncé des revendications pour conclure. D'abord le SMR, concernant le rapport efficacité/effets indésirables, qui apprécie le SMR, l'intérêt a été montré sur plusieurs critères composites, mais il y a un contrôle global des symptômes, le tout avec un profil de tolérance acceptable. Cela a été dit par le Docteur François Chasset, et par l'introduction. Au regard de la sévérité de ces patients en particulier, de notre point de vue. Le rapport efficacité a une balance qui est plutôt importante en faveur de SAPHNELO, l'anifrolumab.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique et l'existence d'autres thérapies disponibles, cela vient d'être rappelé. Le traitement a montré sa supériorité par rapport au placebo, mais l'ensemble des patients recevaient déjà les traitements standards. Autrement dit, pour ces patients, il y a le belimumab, mais rappelons qu'il n'est pas disponible pour trois types de patients. Cela vient d'être dit, les formes modérées, les contre-indications, les cas d'échec. Pour ces patients comme pour ceux qui ont des atteintes cutanées, il n'y a soit plus d'alternatives ou des alternatives qui ne sont pas validées avec le belimumab. SAPHNELO devient donc une solution ici spécifiquement, qui apporte quelque chose.

Notre sollicitation est simple, c'est de requalifier le SMR en important. C'est une sollicitation qui est cohérente par rapport aux deux avis précédents de la commission, qui portait sur le

belimumab. Le belimumab s'est vu attribuer un SMR important dans l'indication lupus érythémateux systémique par deux fois. C'est un point important pour nous.

Concernant l'ASMR, ce n'est pas vraiment différent, en réalité. On a vu qu'il y a une démonstration qui a été faite, rigoureuse, l'efficacité sur plusieurs critères, le BICLA, le CLASI, les atteintes cutanées, la diminution durable des doses de corticoïdes. Ce sont des critères qui sont tous pertinents dans le lupus. Ils ont été explorés avec une bonne méthodologie.

Il s'entend que comme je l'ai dit au début, là où le belimumab est disponible, il n'y a pas vraiment d'amélioration apportée par SAFENELLO vis-à-vis de la stratégie qui inclut le belimumab. C'est justifié. En revanche, s'agissant des patients qui ont des atteintes cutanées ou qui ne sont pas éligibles au belimumab, j'en ai précité trois types. Dans ces cas particuliers, SAPHNELO fait mieux que le standard, puisque le belimumab n'est soit pas indiqué, soit non évalué ou peu efficace dans ces atteintes cutanées.

Chez ces patients spécifiquement, il y a une amélioration du service médical. Les données ont été montrées. L'amélioration est mineure. Cela a été dit par le chef de projet en introduction. Néanmoins, il y a une amélioration et ainsi, nous vous demandons de bien vouloir considérer une ASMR IV pour cette sous-population.

A défaut finalement retenir une ASMR V, cette signifie que SAPHNELO, dans l'intégralité du champ du SMR, n'apporte jamais d'amélioration dans tout le périmètre et ce n'est pas ce qu'indiquent les données dans les sous-populations que je viens de citer.

Je me permets enfin de soulever que, comme pour le SMR important, une ASMR de niveau IV avait été accordée au belimumab dans l'indication de lupus érythémateux systémique. Elle a été confirmée dans un second avis par deux fois. C'est également un point important pour nous.

Je terminerai en précisant que s'agissant d'un médicament qui s'administre par voie IV, c'est un médicament hospitalier, le SMR important et l'ASMR IV sont des prérequis à une inscription sur la liste en sus, qui est le seul moyen, le seul vecteur d'un accès des patients en milieu hospitalier de façon équitable et homogène sur le territoire, en particulier pour cette maladie rare. Nous demandons cela via l'ASMR IV. Cela concernerait uniquement la population la plus démunie qui en a le plus besoin, là où le médicament a montré son intérêt.

Je vous remercie de nous avoir reçus en audition. Nous nous tenons collectivement à votre disposition pour répondre à toutes les questions.

**M. COCHAT, Président.** - Merci pour le respect du temps, notamment. Jean-Christophe Lega.

**M. LEGA, membre de la CT.** - Bonjour, merci pour ces présentations. J'avais une question au Docteur Chasset. Je suis moi-même interniste, je suis un certain nombre de patients avec un lupus. Je regrette que les plans de développement industriel ne correspondent pas aux besoins cliniques. Je vais m'expliquer. Les patients réfractaires habituellement sont plutôt non symptomatiques, même si c'est une maladie systémique sur les articulations ou sur de la peau, contrairement à d'autres atteintes comme les cytopénies. On voit que les industriels utilisent

des échelles continues qui sont assez loin de la clinique, afin d'une part d'augmenter le recrutement des patients et d'autre part, montrer une supériorité. C'est plus simple de montrer une supériorité sur un critère continu que sur la discred, qu'il y ait une réponse ou pas au traitement.

C'était la question que je voulais poser, au sens où on aurait parfaitement pu imaginer que des patients, comme on fait dans le rein, soient réfractaires sur la peau et les articulations, puissent être inclus avec des critères de réponse complets ou pas, et versus un traitement « actif » tel que le belimumab. Quel est l'avis du Docteur Chasset sur les plans de développement actuels ?

Avant de donner la parole à mon confrère, dans mon souvenir, belimumab avait deux essais contrôlés, randomisés, de supériorité qui étaient positifs, donc au niveau de démonstration le belimumab est supérieur à celle de la drogue actuellement évaluée.

**M. CHASSET.**- Je vous remercie pour ces questions. Vous avez bien compris que je ne fais pas du tout partie du plan de développement de l'anifrolumab. Ma réponse va être celle d'un dermatologue. Bien sûr, en tant que clinicien, il est certain qu'un effet qui contrôlerait avec un bras qui est actif plutôt qu'un bras de *standard of care* serait probablement plus facile, quand on vient présenter devant une audition cette efficacité.

Néanmoins, à l'heure actuelle, je ne connais pas un seul médicament qui s'est comparé à un bras actif dans le lupus. C'est-à-dire en effet prendre des malades avec un lupus cutané actif réfractaire, et de le comparer à un standard, c'est-à-dire de deuxième ligne, méthotrexate ou thalidomide. Malheureusement, aucun médicament l'a fait. Je pense que ce sera plutôt l'objet d'études académiques. Ce sont des choses que nous, en académique, on fera volontiers.

Après, en ce qui concerne le choix des réponses, des critères de jugement principaux, c'est d'ailleurs pour cela que j'ai insisté sur le CLASI, je pense que tous ces scores BICLA et SRI ne sont pas des scores très pratiques et très visibles d'utilisation, puisqu'ils ne permettent d'avoir qu'une réponse globale.

C'est pour cela que cette démonstration d'efficacité sur l'atteinte cutanée d'utilisation du score CLASI, qui est un très bon score, vraiment démontre quelque chose que surtout, on confirme en vie réelle. Je ne suis pas industriel, mais c'est sûr qu'en tant qu'académicien, je ferai bien volontiers contre des bras actifs dans la suite, bien sûr. Je suis d'accord avec votre remarque.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Merci. Vous êtes d'accord que l'analyse sur CLASI est un critère de jugement secondaire exploratoire, finalement. Comme l'hypothèse principale n'était pas une activité sur la peau préférentielle, on se retrouve avec des données certes intéressantes, mais pas confirmatoires.

**M. CHASSET.**- Absolument. L'intérêt tout de même de la réponse BICLA, que j'ai essayé de dire, c'est que ce qui nous gêne, dermatologues, c'est que le SRI qui utilise le SLEDAI fait que vous êtes en réponse complète, ou vous êtes en échec de réponse, quand nous, on voit des lupus qui ont des atteintes cutanées. En tant qu'interniste, vous le voyez, c'est tout de même

assez rare d'avoir rapidement une réponse complète sur l'atteinte dermatologique. L'intérêt tout de même du BICLA, qui utilise le BILAG, c'est qu'on peut tout de même noter l'amélioration du malade. C'est pour cela que je pense que cette réponse BICLA, et c'est actuellement ce qui est utilisé dans la plupart des nouvelles études, est un score qui est probablement meilleur que le SRI. Mais là, je parle sous contrôle du fait que je ne suis que dermatologue.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Merci.

**M. THABUT.-** Bonjour à tous. Juste un point de précision à vos questions, si je peux me permettre, deux choses. Tout d'abord, le SRI et le BICLA sont recommandés par les autorités de régulation pour l'évaluation de cette maladie.

Deuxième point, le BICLA a été, dans les deux études de phase III, comme critère secondaire inclus dans la cascade hiérarchique. Vraiment, je crois qu'on ne peut pas parler de critères exploratoires. Ils faisaient vraiment partie des critères secondaires, mais inclus, dans l'analyse statistique et dans la cascade hiérarchique.

**M. RACHDI.-** Par rapport à une éventuelle comparaison avec le belimumab, Monsieur Lega, les AMM sont différentes. La comparaison n'a donc pas pu se faire. Ce sont des développements qui sont proches, mais pas exactement pareils.

Ce qu'on a fait, c'est plutôt une comparaison indirecte qui a été versée aux dossiers dont on pourrait discuter, mais c'est la méthodologie qui a semblé acceptable. C'est un point que l'on avait prédiscuté en rencontre précoce avec la HAS dans le cadre du plan de développement du produit.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Vos réponses sont excellentes, mais vous voyez que notre souci, c'est qu'on n'arrive plus à hiérarchiser les traitements. On est obligé de revoir les données, de manière *post-hoc*, en disant, mais comment replacer dans une stratégie, cette nouvelle molécule ? J'entends qu'effectivement, que l'EMA recommande l'utilisation du SRI ou du BICLA, c'est parfaitement understandable. Mais nous, en tant que clinicien, je ne sais pas ce qu'en pense le Docteur Chasset, je ne veux pas monopoliser la conversation, mais on voit des patients qui arrivent plutôt par la peau ou par l'articulation, rarement, par d'autres atteintes qui seraient systémiques et multiréfractaires. On pourrait avoir des plans de développement plus simples avec des patients qui rentrent par un organe, et on comparerait deux stratégies, avec un traitement dans le bras de contrôle dit de référence. Mais maintenant que les données sont là, elles sont là.

**M. THABUT.-** La place dans la stratégie thérapeutique, comme elle a été guidée et proposée par la HAS, et notamment dans l'introduction qui a été faite, avec un positionnement du belimumab en seconde intention, après les traitements standards, et avec un positionnement de l'anifrolumab avec une préférence en seconde intention, ou au moins en seconde intention pour les atteintes cutanées, et un positionnement après le belimumab dans le reste des cas, c'est-à-dire en échec, en contre-indication, ou en situation de forme modérée. Elle permet aussi de s'en sortir et de hiérarchiser l'après-traitement standard, méthotrexate, corticostéroïdes, etc.

**M. LEGA, membre de la CT.-** C'est plus un avis d'expert, c'est-à-dire que le niveau de preuve que l'on génère est faible. Vous voyez, parce que les phases III ne permettent pas de répondre à ces questions finalement.

**M. THABUT.-** C'est vrai que c'est l'état de l'art 1.

**M. COCHAT, Président.-** Pourriez-vous nous redéfinir les indications précises que vous verrez sur le produit dans les atteintes cutanées qui soit ne répondraient pas au traitement de lignes précédentes, soit ne seraient pas éligibles pour le belimumab ?

**M. RACHDI.-** Avec grand plaisir. Je vais essayer de refaire cela. Chez les patients, où le belimumab est disponible, après les traitements standards, on observe qu'en effet, il n'y a pas d'amélioration de la spécialité SAPHNELO vis-à-vis de la stratégie qui inclut belimumab. L'ASMR V est justifiée.

En revanche, s'agissant des patients qui ont des attentes cutanées, ou qui sont inéligibles au belimumab, donc il n'y a plus de belimumab, il n'est pas indiqué où il n'est pas évalué. Pour moi, il y a trois types de malades :

- les formes modérées. C'est hors AMM par rapport au belimumab qui ne s'occupe que des formes sévères,
- les contre-indications au belimumab, elles existent,
- enfin, les échecs au belimumab.

Chez ces trois types de malades, il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Après les traitements standards, il y a anifrolumab qui propose une efficacité qui a été discutée ici, mais une amélioration sans doute peut-être mineure.

Donc : atteinte cutanée et les situations inéligibilité à BENLYSTA, c'est à notre sens chez ces patients, spécifiquement, qu'il y a une amélioration du service médical. Les données ont été montrées. Elle est certes mineure, mais c'est ici que l'on a un intérêt du produit, et c'est ici qu'il y a une amélioration, à mon avis, de niveau IV.

Pour le reste du champ du remboursement, pour le reste du périmètre, quand il y a le belimumab, il est clair qu'anifrolumab n'a pas un apport additionnel qui justifie un autre niveau d'ASMR que V. C'est le sens de notre proposition.

**M. COCHAT, Président.-** OK.

**M. RACHDI.-** Je ne sais pas si c'est clair pour vous. Je peux essayer de le répéter, mais je ne sais pas si on peut gagner en clarté.

**M. COCHAT, Président.-** C'est clair. Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, on vous remercie pour vos interventions. Bonne fin de journée.

*(François Chasset, Lotfi Rachdi, Gabriel Thabut quittent la séance)*

**M. COCHAT, Président.-** Jean-Christophe.

**M. LEGA, membre de la CT.-** J'avais une question pour ma collègue du SEM. Pour BENLYSTA, c'est quoi une atteinte sévère, une atteinte cutanée ou articulaire sévère ? C'est défini ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** Les critères de sévérité avaient été définis par plusieurs critères. Il faut que je les retrouve. La définition de la sévérité pour les analyses *post-hoc* des études de BENLYSTA : les patients avaient un score SELENA/SLEDAI supérieur ou égal à 10, une prise de corticoïdes et un taux de C3-C4 bas à l'inclusion, et un taux de C3-C4 bas, et autant anticorps anti-ADN natifs.

**M. LEGA, membre de la CT.-** C'étaient les études en sous-groupe dans les deux études BLISS 52, 76 qui montraient que le belimumab était plus efficace, il y avait des interactions possibles dans les deux essais dans ces sous-groupes. Comme les patients très actifs « sévères », par essence, les patients sévères n'étaient pas inclus dans ces essais.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Les études incluaient des formes modérées à sévères. Il n'y avait pas eu de différence significative sur la totalité de la population. Ils ont fait une analyse *post hoc* sur les formes sévères qui avaient été définies, comme je vous l'ai dit.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Ce que je voulais dire, c'est que c'était des études en sous-groupe qui n'étaient évidemment pas multifactorielles. Je suis sûr que j'utilise un terme impropre, mais comme il y a une colinéarité entre le fait d'avoir un score d'activité important, d'avoir un complément bas, d'avoir un FAR 2.54.48 positif et d'avoir des corticoïdes, on ne sait pas bien dans ces patients, lesquels bénéficiaient le plus de belimumab. C'était sévère, c'était actif, mais sur la peau, ils n'avaient pas des trous en rapport avec un lupus chronique ou des menajous 2.55.04 sur des structures à particulières.

**M. COCHAT, Président.-** On peut considérer qu'ils sont sévères parce que justement, ils gardent cette symptomatologie malgré les lignes antérieures.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Exactement Pierre, c'est ça. Elles sont réfractaires. Cela peut être très embêtant, évidemment, ce sont des gens fatigués, douloureux, avec une maladie affichante, parfois avec des séquelles cutanées, mais...

**M. COCHAT, Président.-** Serge.

**M. KOUZAN, membre de la CT.-** Personnellement, j'avais relu les minutes de notre premier examen et je suis sensible au fait qu'il y a une efficacité cutanée qui avait été soulignée par l'expert de l'époque.

Je suis également sensible au fait qu'il y ait un effet d'épargne corticoïde. Je pense que ce n'est pas spécifique à la peau, peut-être que c'est général, mais cela me fait évoquer dans le périmètre restreint que redemande l'industriel de peut-être *upgrader* le SMR.

**M. COCHAT, Président.-** On voulait vous faire des propositions, c'était de découper à nouveau l'indication. Pour résumer, on avait mis un SMRI pour les formes rénales et neurologiques. Celles-ci restent SMRI. Ensuite, on avait fait une entité globale pour tous ceux qui n'étaient

pas neurologiques ni néphrologiques, on peut éventuellement le découper pour les atteintes cutanées chez les patients qui sont effectivement comme le laboratoire l'a défini, non éligibles pour le belimumab et qui gardent des signes cutanés. C'est envisageable. Dans ce cas, on peut *upgrader* effectivement le SMR ou l'ASMR. C'est une question que l'on peut discuter, d'ailleurs. On peut garder le même SMR, c'est-à-dire modéré V pour ce qui n'est pas cutané, et rediscuter l'atteinte cutanée.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Ce qui est rigolo, c'est que les corticoïdes ne sont pas donnés dans l'atteinte cutanée. Je ne discute pas du fait qu'il y a une épargne.

Pour le chef de projet, à nouveau pour le SEM, dans l'étude TULIP, dans le bras contrôle, on pouvait mettre un traitement actif. Les deux bras pouvaient recevoir l'adabson, le thalidomide, du méthotrexate, si c'était possible ? N'y avait-il pas trois mois où l'introduction des traitements était interdite ? Je ne me souviens plus du *design*.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Oui, ils recevaient le traitement standard dans les deux groupes, je ne sais pas s'il y avait des restrictions. Non, apparemment.

**M. LEGA, membre de la CT.-** C'est un vrai adonne.

**M. COCHAT, Président.-** Je crois, oui.

**M. LEGA, membre de la CT.-** Merci.

**M. COCHAT, Président.-** Ce que je vous propose, c'est qu'on vote. Dites-moi déjà si vous êtes d'accord pour cette segmentation. On garde le SMR pour neuro et néphro. On ne reviendra pas dessus et on segmente les autres en atteintes cutanées non éligibles au belimumab, et/ou résistant au traitement antérieur, et les atteintes qui ne sont pas cutanées prédominantes et qui ne sont ni neuro ni néphro.

Dans ce cas, je vous propose aussi, pour qu'on aille plus vite, qu'on maintienne l'évaluation précédente, mais on peut le revoter. Ce sera maintien ou pas, c'est-à-dire pour les non-dermato SMR modéré, ASMR V. Quant aux dermatos, je les appellerais comme cela, je vous laisse voter votre SMR et ASMR.

Dans le vote, on ne reparle pas du neuro/néphro, on commence par donner maintien ou pas pour les non-dermatos, et j'attends votre avis pour les dermatos. Il faut que l'on nous donne le SMR et ASMR pour les dermatos.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

Maintien pour les non-dermatos : 22

SMR important : 22

ASMR IV : 15

ASMR V : 7

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants, vous êtes 22 pour le maintien pour les non-dermatos. Concernant le SMR, vous êtes 22 pour un SMR important et 15 pour l'ASMR de niveau IV.

**M. COCHAT, Président.**- Très bien. Merci.

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 des termes suivants :*

FAR.....12  
l'adabsonne .....13  
la discread .....9

menjagous.....12  
structures à particulières .....12

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