



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

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. Audition inscription : LUPKYNIS 7,9 mg (voclosporine) (CT-20114) OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On les fait rentrer.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Bonjour Mesdames et Messieurs du laboratoire OTSUKA PHARMACEUTICAL. Vous êtes ici parce que vous nous avez demandé une audition pour le médicament LUPKYNIS que nous avons évalué il y a quelque temps. L'audition va débiter par la présentation du dossier par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole pour un quart d'heure précise. Ensuite, on aura 10 minutes pour discuter et vous aurez la possibilité de répondre aux questions des membres de la commission.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez aujourd'hui le laboratoire OTSUKA qui a sollicité une audition suite à l'avis de la commission du 8 mars 2023 concernant l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités de la spécialité LUPKYNIS 7,9 mg en capsule molle.

LUPKYNIS, la voclosporine, est un nouveau traitement immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine et qui s'administre par voie orale. Il a obtenu l'AMM le 15 septembre 2022 dans l'indication suivante : En association avec le mycophénolate mofétil, dans le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe III, IV ou V (y compris de classe mixte III/V ou IV/V).

Pour rappel, dans votre avis du 8 mars 2023, vous avez estimé que le SMR était insuffisant. En effet, la commission a jugé que le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard d'une forte incertitude sur la quantité des faits de la voclosporine versus placebo. En effet, le traitement standard qui était utilisé en adon du traitement expérimental ou du placebo comporte de fortes limites d'extrapolation aux standards de soins selon les pratiques françaises, notamment un schéma de décroissance des corticoïdes jusqu'à de très faibles doses, un faible recours aux antipaludéens de synthèse, une absence de dosage et d'ajustement du mycophénolate mofétil et de l'hydroxychloroquine. Enfin, une analyse en sous-groupe du critère jugement principal a montré une interaction significative entre l'utilisation ou non du mycophénolate mofétil au moment de la sélection et le traitement.

Concernant la place dans la stratégie, la commission a estimé que LUPKYNIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, compte tenu d'une efficacité mal établie. Je laisse la parole au laboratoire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- La parole est à vous.

M^{me} CREUZÉ.- Bonjour à tous. , Anne Creuzé, Directrice générale des laboratoires OTSUKA. Je vous remercie de nous donner l'opportunité de vous rencontrer aujourd'hui pour vous présenter à nouveau les données de notre spécialité qui a été récemment évaluée.

Je suis accompagnée aujourd'hui de deux experts reconnus pour leur expertise dans la néphrite lupique, leurs nombreuses publications et leur implication dans la recherche, le Professeur Noémie Jourde-Chiche et le Professeur Lionel Couzi, afin qu'ils partagent leur expertise clinique et qu'ils puissent répondre à vos questions. Également à nos côtés aujourd'hui, le professeur Jean-Marie Grouin, qui nous accompagne pour son expertise France Statistique. Compte tenu du temps imparti, je vais rentrer dans le vif du sujet et vous présenter l'objet de notre demande d'audition.

Je ne reviendrai pas sur la gravité de la maladie et le besoin partiellement couvert puisque cela a été souligné par la commission lors de la première évaluation. Ce que nous souhaitons aujourd'hui, c'est de défendre la qualité de notre démonstration qui s'appuie sur un essai méthodologiquement robuste avec un comparateur approprié et une population adéquate qui a conduit à un bénéfice clinique du LUPKYNIS avec une amélioration statistiquement significative et importante en termes de quantité d'effets et de rapidité d'actions de la voclosporine.

Forts de ces éléments, aujourd'hui, nous souhaitons demander un SMR modéré dans l'indication de la LN et une ASMR IV au même titre que le BENLYSTA qui a été développée de façon concomitante à notre produit.

En effet, si nous parlons de la qualité de la démonstration de notre essai clinique, nous nous appuyons sur un essai international de phase III multicentrique en double aveugle de supériorité randomisé et contrôlé qui a permis d'inclure 357 patients. Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la voclosporine en association aux traitements standards, en l'occurrence MMF et corticoïdes et en comparaison au traitement standard seul à 52 semaines chez des patients atteints de néphrites lupiques actives.

J'ajoute que cet essai a été prolongé par un essai AURORA 2 d'une durée de deux ans qui avait pour objectif d'évaluer la bonne tolérance de la voclosporine et qu'il n'y a pas eu de survenue de signal inattendu à l'issue des deux ans.

Je passe la parole aux experts qui vont partager leur vision de la pertinence de notre bras comparateur et de l'adéquation de la population cible avec leur réalité clinique. Nous commençons avec le Professeur Noémie Jourde-Chiche.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Bonjour à tous. Merci pour cette invitation. Tout d'abord, je voudrais partager mon impression sur le fait que la prise en charge médicamenteuse dans l'essai AURORA était appropriée et assez proche de celle des autres essais de référence et assez cohérente avec la pratique courante clinique. Dans l'essai AURORA 67 % de patients étaient sous antipaludéens avant l'inclusion. On aimerait théoriquement avoir 100 % des patients lupiques sous antipaludéens. Dans la vraie vie, ce n'est pas tout à fait le cas parce que certains patients sont contre-indiqués aux antipaludéens, pour des contre-indications cardiaques ou ophtalmologiques par exemple, mais surtout dans les autres essais comparables à AURORA, comme BLISS LN, ce pourcentage de patients sous antipaludéens était peu différent.

La deuxième chose soulevée par la Commission de Transparence, c'est une faible proportion de patients sous IEC ou sous sartans. Là encore, il est vrai que chez des patients avec une protéinurie abondante dans un contexte de nitrite lupique, on aimerait que 100 % des patients puissent être sous IEC ou sous sartan avant l'inclusion. En pratique, dans la vraie vie, cela ne peut pas toujours être le cas non plus parce que certains patients ont des tensions artérielles tout à fait normales et ne nous permettent pas d'introduire en plus des IEC ou des sartans qui font des tensions basses. On comprend bien que dans des essais où l'objectif principal est l'évaluation de la réduction de la protéinurie, qu'il soit difficile d'introduire en cours d'essai des IEC ou des sartans, qui sont des facteurs confondants évidents, surtout si les patients ne sont pas hypertendus.

Concernant la dose de MMF, la dose recommandée selon le PNDS est entre 2 et 3 gr/jour en traitement d'attaque. On essaie de viser 3 gr/jour, mais c'est assez rare les patients qui tolèrent 3gr/jour parce que cela donne pas mal de troubles digestifs. Les patients sont souvent à 2 gr/jour. Il y a très peu de centres qui ajustent les dosages du MMF sur des AEC de MMF. Il n'y avait pas d'AEC dans AURORA, mais cela se fait très peu en pratique courante. Il n'y a pas d'AUC cible recommandée par la néphrite lupique. Dans AURORA 1, le protocole recommandait 2 gr avec un ajustement possible entre 1 et 3 gr.

Dans le BLISS LN, c'était 3 gr/jour visés en induction, mais beaucoup de patients ont eu 2 gr. Dans d'autres essais, cela a pu être de 2 gr. Sur ces points, je ne trouve pas que l'essai AURORA 1 soit différent d'autres essais référents dans la néphrite lupique.

Je passe la parole au Professeur Couzi concernant la corticothérapie.

M. le P^r COUZI.- Merci. Nous allons aborder ici la question des doses initiales de corticoïdes et des schémas de décroissance basés actuellement uniquement sur des avis d'experts. Sur cette diapositive, ce sont les recommandations internationales :

- le KDIGO avec trois schémas de corticothérapie ;
- deux recommandations européennes, EULAR et ERA avec deux schémas ;
- le PNDS.

Il est actuellement impossible de recommander une stratégie par rapport à une autre en absence d'étude dédiée à ce sujet. Finalement, ces recommandations dessinent un couloir de décroissance. Le schéma de décroissance de l'étude AURORA 1 s'inscrit parfaitement dans ce couloir, certes à la partie basse du couloir, mais il reste dans le couloir. On peut conclure que le traitement par corticoïdes est tout à fait conforme aux recommandations internationales actuelles.

Un point clé soulevé à propos de cette étude est celui de la pertinence du bras comparateur. Une des façons de savoir si le bras contrôle est pertinent ou loyal est de le mettre en parallèle avec celui des autres grands essais. Sur cette diapositive, les études qui avaient un critère de rémission rénale complète, dont la définition est assez proche de celui qui a été utilisé dans l'étude AURORA 1. Vous pouvez observer que le taux de rémission complète de l'étude AURORA 1 est globalement cohérent avec celui des, 22,5 % dans ce bras contrôle versus 20 % à 24 mois dans l'étude BLISS-LN. Les autres études sont à peu près dans le même niveau de pourcentage. Sur ces niveaux, le bras comparateur semble tout à fait pertinent et loyal. Je dirais qu'il nous semble valide cliniquement.

Je repasse la parole au Professeur Jourde-Chiche pour parler de la population.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Merci Lionel. La question qui a été discutée principalement, c'est : Est-ce que la population est représentative de la population que l'on voit dans la vraie vie, avec une question importante sur la faible proportion de classe 5. C'est ce que l'on voit dans la vraie vie avec 14 % de classe V isolée dans AURORA 1, 16 % dans BLISS LN. Dans la cohorte des néphrites lupiques incidentes du GCLR, nous avons 10 % de classes V isolés. Ce n'est pas un taux particulièrement faible. C'est ce que l'on voit cliniquement.

La deuxième chose concerne le ratio protéinurie/créatine urinaire, l'UPCR. Les patients ont une protéinurie abondante, 4 mg/mg, 3,5 dans BLISS LN, 3,4 à 4 dans LUNAR et dans d'autres essais. On le comprend parce que pour les essais qui cherchent à montrer la bonne réduction de la protéinurie sous traitement, on a inclus que des patients qui à la base ont une protéinurie. Dans AURORA 1, > 1,5 gr/mg, dans BLISS LN, > 1 gr/mg. On voit des patients comme cela dans la vraie vie avec des protéinuries abondantes. Par exemple, on biopsie des patients lupiques qui ont seulement 0,5 mg/mg de protéinurie et qui n'auraient pas été incluables dans ces essais. On comprend que ce n'est pas pour ces 0,5 gr qu'on va proposer un adon thérapie, comme le bélimumab ou le voclosporine. Il y a certains patients qui ont ces protéinuries plus abondantes. Ils existent dans la vraie vie et ce sont eux qui sont habituellement inclus dans les essais.

La question sur la fonction rénale, il est classique d'avoir des patients lupiques avec une néphrite lupique sévère historiquement, mais dont le DFGe est préservé. Ce qui fait la sévérité, c'est la prolifération histologique qui prédit la dégradation ultérieure de la fonction rénale. Mais au moment où on fait la biopsie rénale, il est très classique que les patients ont une fonction rénale préservée. C'était le cas dans AURORA 1, dans BLISS LN et les autres essais lupiques.

Là où AURORA 1 diffère des autres études, c'est sur le délai depuis le diagnostic de la glomérulonéphrite lupique, 24 mois dans AURORA 1. Cela ne veut pas dire que ce sont des patients qui sont depuis 24 mois en train d'avoir la même poussée de néphrite lupique et qu'ils sont réfractaires. On parle du diagnostic, depuis quand est-ce qu'ils ont fait leur première poussée de néphrite lupique. Cela a pu être il y a deux ans par exemple. Et là, en même temps, on a toujours des patients qui sont de nouveau actifs, qui peuvent être en rechute. 77 % de patients ont eu une biopsie active dans les trois mois, 89 % de biopsies actives dans les six mois. En médiane, l'ancienneté de la biopsie était de 41 jours. Ce sont des patients qui avaient une poussée active actuelle, même si cela pouvait faire longtemps qu'ils avaient eu une néphrite lupique par le passé.

Je passe la parole à Lionel concernant les sous-groupes MMF.

M. le P^r COUZI.- Nous allons aborder ici l'interaction entre le traitement par MMF à la sélection et l'effet de la voclosporine dans l'étude AURORA 1 qui suggère que l'effet de la voclosporine ne serait observé que dans le bras MMF.

Premièrement, nous pouvons rappeler que la méthodologie de l'étude n'a pas été conçue pour détecter une interaction dans ce type d'analyses en sous-groupe. De façon plus importante, cette observation devrait être confirmée ou infirmée par notre essai dédié. C'est ce qui a été fait avec l'essai de phase II AURA-LV, ce qui a été demandé. Dans AURA-LV, l'effet d'interaction observé dans AURORA 1 ne se retrouve pas, mais en plus, l'observation va dans le sens inverse, c'est-à-dire que l'effet de la voclosporine n'est observé que dans le bras sans MMF à S24 et S28. Il n'est pas exclu que ce qui a été observé dans AURORA 1 soit lié au hasard ou il ne s'agisse d'une erreur de type I relative aux multiples tests d'interactions effectués. Quoi qu'il en soit, on peut conclure qu'il y a une inconsistance des résultats entre AURORA 1 et AURA-LV.

J'enchaîne sur le même thème et nous allons voir maintenant les résultats de l'analyse demandée, une analyse d'interactions entre le traitement par MMF et l'effet de la voclosporine dans une cohorte de patients qui regroupait les patients de AURORA 1 et AURA-LV. Il s'agit d'une analyse en sous-groupe avec une prise en compte de l'hétérogénéité des études. C'est la seule analyse sur les quatre où le test d'interaction est significatif avec une p-value à 0,048, l'analyse à 12 mois, où il n'y a pas de prise en compte de l'hétérogénéité. Dans cette analyse, même si l'effet de la voclosporine est plus fort dans le bras sous MMF, il est aussi significatif dans le bras sans MMF à la sélection. L'odd ratio est à 1,8. Par conséquent, si cette analyse est à considérer, cela voudrait dire que la voclosporine marche aussi chez les patients sous MMF. On peut rajouter que dans les trois autres analyses, il n'y a pas d'interaction entre le traitement par MMF à la sélection et l'effet de la voclosporine, ce qui remet en cause cette interaction observée dans AURORA 1.

Il me semble peut-être plus sage, au vu de ces analyses, de rester sur le résultat de l'analyse globale qui est, me semble-t-il, un peu plus robuste.

M^{me} CREUZÉ.- La vision clinique des professeurs Couzi et Jourde-Chiche valide la pertinence clinique du bras comparateur de notre essai et la suffisance clinique de la population de notre essai de phase III. Dans cette population, la réponse rénale complète, c'est-à-dire notre critère principal de jugement, est de 41 % pour le bras voclosporine versus 22,5 % pour le bras placebo. Je souligne aussi que tous les critères secondaires sont significatifs s'agissant des réponses rénales complètes, des réponses

rénales partielles, de la rapidité d'actions de la voclosporine. Je rappelle que c'est un essai qui a été poursuivi pendant deux ans pour observer la bonne tolérance de la voclosporine.

En conclusion, compte tenu :

- de la qualité de la démonstration, à savoir une méthodologie robuste, un comparateur approprié et une population transposable ;
- de la quantité d'effet, de la rapidité d'action et de la durabilité de la voclosporine ;
- du profil de tolérance acceptable et bien géré avec des données à trois ans ;

Nous demandons un SMR modéré dans l'indication de l'AMM.

D'autre part, considérant ;

- le développement concomitant avec le BENLYSTA ;
- la comparaison indirecte versée au dossier de très bonne qualité, pour reprendre les mots de la commission lors de votre première évaluation ;
- les similarités en termes de démonstration ;

Nous demandons une ASMR VI au même titre que BENLYSTA.

Je vous remercie de nous avoir écoutés.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci beaucoup. Première question, Patrick Niaudet. Deuxième question, Jean-Christophe Lega.

M. le D^r NIAUDET.- J'ai deux questions. D'une part, un peu plus de 60 % des patients, à l'inclusion, recevaient du MMF. Vous prenez comme bras contrôle des patients qui poursuivent le traitement par MMF, qui *a priori* n'était pas suffisant dans la mesure où à ce moment-là, ils ont eu une rechute. On se pose des questions sur le bras contrôle pour lequel certains patients étaient en échec thérapeutique. La deuxième question concerne le critère de jugement principal où l'effet se joue principalement sur la protéinurie, car sur le débit de filtration glomérulaire, il n'y a pas de grand changement. On a un effet net sur la protéinurie précoce au cours du premier mois, on sait bien que les antiprotéinuriques ont des effets antiprotéinurique indépendants de l'effet immunosuppresseur, en particulier un effet hémodynamique et probablement un effet sur le cytosquelette. Ma question est de savoir si vous avez pu évaluer ce point. Qu'est-ce qui se passe si vous arrêtez le traitement ? Est-ce que le débit de protéinurie reste bas ou est-ce qu'il augmente à l'arrêt du traitement ?

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Concernant la question pour le MMF, 60 % des patients sont sous MMF au moment de la réunion, mais on ne sait pas depuis quand ils sont sous MMF au moment de l'inclusion, mais on ne sait pas depuis quand ils sont sous MMF. C'est une information que nous n'avons pas dans l'étude. Cela ne veut pas dire qu'il s'agisse de patients résistants et qui persistent malgré plusieurs mois de MMF bien conduits à être actifs. Ils sont sous MMF au moment de la randomisation, mais on ne sait pas depuis quand ils sont sous MMF. C'est une information que nous n'avons pas. On ne peut pas présupposer que ce sont des patients réfractaires au traitement. On peut imaginer qu'un patient a débuté le MMF il y a un mois ou deux et pendant toute son pré-screening, sa présélection, au

moment où il va être randomisé, il est déjà sous MMF. Cela ne veut pas dire que c'est un patient réfractaire au traitement.

M. le D^r NIAUDET.- Cela pose quand même question. Si vous n'avez pas la réponse, c'est très gênant dans l'interprétation des résultats.

M. le P^r COUZI.- Cela pose question, mais c'est une pratique usuelle des essais dans la néphropathie lupique de démarrer le traitement d'attaques rapidement face à un patient qui pose un problème aigu. On va en même temps lui proposer l'inclusion, puis il est randomisé. Cela prend quelques jours. C'est pour cela que souvent, ces patients rentrent dans les essais avec un traitement déjà initié. C'est la pratique clinique.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Comme l'a présenté Lionel, on ne peut pas dire que ce groupe soit déloyal ou défavorisé, ce groupe contrôle devient, en termes de réponse complète, exactement comme les groupes contrôles des autres essais cliniques. Ce n'est pas un groupe qui a été défavorisé, ce groupe contrôle. Je ne pense pas qu'on puisse dire qu'on a pris des patients réfractaires et qu'on a décidé de ne pas bien les traiter. Cela me semble une spéculation.

M. le P^r COUZI.- Je suis d'accord. Si cela avait été des patients réfractaires, on n'aurait pas le même taux de réponse à 12 mois que dans l'étude BLISS LN. C'est 20 %. C'est exactement le même taux de réponse. Les réfractaires n'ont pas ce taux de réponse, ils ne répondent pas.

Je peux amener un complément de réponse sur le rôle de la protéinurie, sur la question très juste que vous posez concernant l'absence d'effets sur le BFG. C'est effectivement ce que l'on souhaite à long terme. Vous avez raison de le souligner. On sait aussi, vous l'avez très bien dit, que les anticalcineurines ont un rôle sur le polyoside et ont un effet non-immunologique sur la protéinurie. Néanmoins, le meilleur marqueur prédictif à long terme de la bonne évolution rénale reste la protéinurie à un an. Cela ressort dans plusieurs essais. C'est ce qui est considéré comme le plus dur actuellement. C'est démontré avec la voclosporine. L'effet sur la fonction rénale, on ne le verra qu'à six, sept ans. Actuellement, il n'y a pas le recul pour l'avoir, mais tous les grands essais dans la néphropathie lupique utilisent ce *surrogate marker* qui est la protéinurie.

Enfin, vous posez la question de savoir ce qu'il se passe si on arrête la voclosporine, est-ce que la protéinurie reste plus basse dans le groupe qui l'a reçue que dans le groupe contrôle. Cela a été fait. Il y a eu un *work out* après les trois ans de suivi d'un mois et à l'issue de ce mois d'arrêt de la voclosporine, la protéinurie reste toujours plus basse dans le groupe traité par voclosporine que dans le groupe contrôle, ce qui nous fait penser qu'il y a aussi un effet immunologique durable.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Il n'y a pas eu de rebond de protéinurie à l'arrêt de protéine de la voclosporine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup pour vos interventions. Je voulais signaler le fait que la vraie comparaison sur l'utilisation des antipaludéens de synthèse, l'hydroxychloroquine notamment, ce n'étaient probablement pas les essais tels que vous les avez montrés, ce sont des patients présélectionnés, mais plutôt des études de cohortes habituelles. Je n'ai pas fait le registre, c'est peut-être le laboratoire qui aurait dû faire ce travail, même s'il est conséquent. Je trouve plutôt des chiffres à 70 ou 80 % dans une publication immunologique si je ne m'abuse. C'est vrai que ma pratique clinique, je ne me suis pas présenté pour ceux qui ne me connaissent pas, je suis interniste et professeur thérapeutique, ce n'est pas un tiers des patients qui sont contre-indiqués par le cœur, les co-associations, notamment avec des IRS ou une cécité rétinienne qui fort heureusement est

extrêmement rare. Je ne sais pas quels sont vos commentaires.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- On est d'accord. On aimerait que 100 % des patients soient sous hydroxychloroquine. Dans la vraie vie, ce n'est pas 100 % et dans les essais, c'est un peu moins.

M. le P^r LEGA.- C'est étonnant. Vous comprenez qu'on a regardé le document initial qui était 50 à 60 %. On avait un chiffre extrêmement vague de patients sous de hydroxychloroquine. C'est bizarre que la moitié des patients ne le reçoivent pas.

M. le P^r COUZI.- C'est une remarque très pertinente qui interroge sur ces raisons pour lesquelles ils ne l'ont pas. Néanmoins, ces chiffres restent comparables aux autres grands essais où on est à peu près à deux tiers des patients sous hydroxychloroquine.

M. le P^r LEGA.- Pour en avoir un temps discuté, je me permets de vous interrompre, vous comprenez que quand on raisonne, on ne fait pas des comparaisons indirectes par rapport aux autres essais. On essaie de savoir si le standard of care est bien un standard of care.

M. le P^r COUZI.- Bien sûr, mais on peut difficilement se baser sur son expérience clinique pour évoquer des chiffres. On est bien obligé de trouver des chiffres dans la littérature. Ce sont des grands essais randomisés où il y a un monitoring externe et où c'est toujours bien plus fiable et inné que dans les essais rétrospectifs.

M. le P^r LEGA.- Mon point portait plus sur les études que l'on appelle maintenant faussement *real life* que les essais qui ont le bon comparateur. Sur les AUC, je suis d'accord avec vous, je le fais assez abondamment. C'est une pratique lyonnaise. On a appris des collègues transplantateurs que quand on met les AUC entre 30 et 60 pour la greffe, il y a moins de rechutes. Je ne pense pas que ce soit l'argumentaire principal de nos discussions à la Commission de Transparence. Est-ce que vous pouvez nous rappeler le schéma décroissant des corticoïdes dans l'essai ? Auquel cas je le ferai pour vous.

M. le P^r COUZI.- Globalement, cela correspond au schéma de décroissance qui est proposé par le KDIGO avec le schéma faible dose.

M. le P^r LEGA.- J'avais huit semaines, 5 mg, on est d'accord ?

M. le P^r COUZI.- C'est 12 semaines, 5 mg, si je ne dis pas de bêtises.

M. le P^r LEGA.- J'avais semaine zéro, 35 mg. Dans le BLISS LN, on était 60 mg. Semaine 4, 40 mg, 40 mg pour BLISS LN. Semaine huit, 5 ou 10 versus 20 dans BLISS LN. Semaines 12 dans BLISS LN, 10 mg et 5 mg dans AURORA 1. Est-ce que vous êtes d'accord avec moi, Messieurs, Dames, pour considérer que l'on ne traite jamais les patients comme cela ? Je n'ai jamais vu un patient à trois mois à 5 mg. Cela s'avère plus blanc que blanc.

M. le P^r COUZI.- À Bordeaux, on le fait au centre de référence de la néphropathie lupique. Nous avons comparé notre expérience à celle de Bilbao de Ruiz-Irastorza. On avait comparé nos deux cohortes jusqu'en 2014. On s'est aperçu qu'ils avaient des meilleurs résultats que nous, avec des stratégies corticothérapies équivalentes à celles-là, qui ont participé à générer cette recommandation des KDIGO. Depuis, nous avons changé, depuis 2015, et on est maintenant en low doses avec des bonus. Le concept initial, c'est que la signature interférente alpha dans le lupus, qui est un signe fort, est éteinte plus facilement par les bonus à la phase initiale et moins bien par la corticothérapie orale prolongée. Certes, ce sont des données très immuno et physiopathologiques, mais sur ce concept-là, l'idée est de faire des bonus, d'éteindre cette signature et ensuite partir avec des doses plus faibles. C'est publié.

M. le P^r LEGA.- J'insiste, (inaudible son 6, 00'51'11) dans les recommandations nationales, on a 15 mg ou 17,5 mg selon les formes non graves et graves. Dans BLISS LN, 10 mg et quelques centres et AURORA,

5 mg. Est-ce que vous êtes d'accord sur le fait que le bon schéma expérimental pour prouver une épargne cortisonique qui n'a pas été montrée dans l'étude, c'est de mettre une posologie normale ou un peu plus habituelle dans le bras contrôle et de faire une réduction des corticoïdes différentielle et plus rapide dans le bras MMF plus voclosporine pour montrer que l'on a une vraie épargne. Là, ce qu'on fait, on sous-expose des patients aux corticoïdes potentiellement. Souvenez-vous, ils sont MMF, on ne sait pas s'ils sont non répondeurs ou répondeurs aux MMF. Il y a un gros tiers, voire la moitié qui n'a pas d'antipaludéens de synthèse. Entre semaine 8 et semaine 12, ils sont à 5 mg de corticoïdes, donc il y a une partie de patients qui ne reçoit quasiment pas de traitement.

M. le P^r COUZI.- Je comprends votre point de vue parce que vous avez l'habitude de prescrire des grosses doses de corticoïdes. Il y a deux écoles dans la corticothérapie du lupus, ceux qui mettent des grosses doses, ceux qui mettent des faibles doses. Aucun essai n'a à ce jour comparé cela, donc on ne peut pas savoir la meilleure stratégie en corticoïdes.

Encore une fois, comment expliquez-vous que le taux de réponse à un an soit de 20 %, aussi bon que celui dans l'étude BLISS LN et les autres grandes études, avec un traitement que vous considérez comme un mauvais traitement ? Ce n'est pas un mauvais traitement, ce qu'ils ont reçu, c'est un traitement conforme au KDIGO, conforme aux recommandations internationales. On ne peut pas dire qu'ils ont été maltraités. Ils ont reçu moins de corticoïdes, mais recevoir moins de corticoïdes, cela ne veut pas dire maltraiter les patients qui ont une néphropathie lupique. Si c'était le cas, on considérerait que tous les patients traités au centre de référence à Bordeaux sont maltraités.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Ce n'est pas une étude qui a été désignée pour démontrer la possibilité d'épargne en cortisone. Je suis d'accord avec vous, Monsieur Lega. Si on avait voulu démontrer que l'on pouvait faire une épargne en cortisone, dans le bras contrôle, il aurait dû y avoir une corticothérapie plus élevée et dans le bras voclosporine, une corticothérapie plus basse. Finalement, ce n'est pas ce que revendique la voclosporine. La voclosporine dit juste qu'on a plus de rémissions complètes à M12 et on atteint plus vite une réduction de la protéinurie de 50 %.

M. le P^r LEGA.- Ce n'est pas soutenu par les chiffres et le laboratoire a eu la rigueur scientifique et méthodologique pour le dire. Mais notre idée, dans la discussion qu'on a actuellement, c'est le standard of care. Est-ce que le standard of care est un bon standard of care ? Si je dessine un essai pour montrer la supériorité d'une nouvelle drogue, vous comprenez que si je suis dans la peau d'un industriel, j'ai un standard of care moins optimal pour montrer un taux de rechute plus important. J'ai besoin de répondre à un point, sur le fait qu'on ne peut pas comparer des taux de rechute d'un endroit vers un autre. C'est pour cela qu'on a inventé des mesures d'association. Quand les données sont différentes dans le temps, c'est pour nous affranchir de ces taux bruts qui sont dépendants des caractéristiques des patients inclus. Si ce sont des patients graves, malheureusement, il y aura un taux de réponse très faible, si ce sont des patients plus favorables, d'un essai à un autre, on ne peut pas avoir de standardisation sur ces caractéristiques, on aura des chiffres très différents.

M^{me} le P^r JOURDE-CHICHE.- Entre BLISS et AURORA, ce sont des patients qui ont une fonction rénale préservée et qui ont une protéinurie très abondante dans les deux bras. Arriver à obtenir une réduction complète avec un IPCR à 20,05, certes, avec un effet probablement vasoconstructeur des anticalcineurines, stabilisateurs du cytosquelette, tout ce que l'on veut, mais qui persiste ensuite dans le temps et qui ne fait pas de rebond quand on arrête, je trouve que cela doit être utile. Pour certains patients, je serais bien contente de pouvoir disposer de ce médicament.

M. le P^r LEGA.- Qu'il soit utile à certains patients, on en est tous persuadés. La question est de savoir

si la voclosporine a un standard of care, si elle doit être remboursée par la solidarité nationale par un bon standard of care.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il va falloir arrêter puisque cela fait plus de 10 minutes. Jean-Christophe, si tu veux bien conclure, je te prie.

M. le P^r LEGA.- Il y a la question de l'interaction. Vous avez pointé le fait qu'il n'y avait pas d'interactions dans la phase II et que vous avez fait une nouvelle analyse d'interactions pour confirmer le fait qu'il n'y ait pas d'interactions dans la phase III, et vous trouvez une interaction qui va dans l'autre sens. Je me questionne parce qu'on n'a pas de caractéristiques et des données sur l'exposition aux MMF. On a demandé au laboratoire, mais il n'est pas en capacité de nous dire si cela fait, un mois, deux mois, trois mois, un an, que les patients sont sous MMF. Pour nous, c'est extrêmement difficile de raisonner autour de cela et de conclure à l'absence d'interactions.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Très bien. On va interrompre la discussion et on va vous remercier. On a entendu et écouté vos arguments, nous allons les discuter et nous allons délibérer. On vous demande de vous déconnecter. Merci à vous.

M. le P^r LEGA.- Vous m'excuserez si j'ai trop pris la parole.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Tu n'as pas tant pris la parole, mais on ne peut pas leur donner la parole trop longtemps non plus, puisqu'on a décidé que c'était 10 minutes. On va voter maintien ou pas maintien. Les arguments que vous nous donnez avec Patrick vont être déterminants dans notre choix.

Jean-Christophe, puis Patrick nous donnera son argumentation.

M. le P^r LEGA.- Je vais essayer d'être concis, même si c'est une question méthodologique difficile. Il y a la question de l'interaction. Ils ont réalisé les données telles que nous les avons demandées pour savoir si lorsqu'on poole la phase II et la phase III, on obtient toujours une interaction. Le résultat est toujours en faveur de cette différence qu'on peut avoir du mal à interpréter. C'est pour cela qu'on leur a demandé secondairement de savoir quelles étaient les caractéristiques de cette exposition préalable aux MMF. Malheureusement, ils sont incapables de nous répondre. On peut préjuger, en tout cas émettre l'hypothèse qu'on ne pourra jamais être corroborée en l'absence de données, que cette durée d'exposition peut être différente entre la phase II et la phase III. C'est la première chose. Comme ils l'ont dit, il y a un défaut de puissance. Quand vous avez 80 patients par mois versus je ne me souviens plus de la taille d'AURORA, elle était supérieure, vous êtes capables de mettre en évidence des différences de manière plus puissante. On a eu des réponses à nos questions, mais personnellement, elles ne m'ont pas permis de changer d'avis par rapport à notre évaluation initiale en l'absence de nouvelles données.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Jean-Christophe. Patrick.

M. le D^r NIAUDET.- Je persiste à dire que la dose de 20 mg de corticoïdes est une faible dose lors d'une poussée. L'argument de dire qu'à Bordeaux, ils le font n'est pas un bon argument, d'autant plus qu'il dit qu'ils font des bonus de méthylprednisolone de très fortes doses qui ont un effet rapide immédiat, ce qui explique une baisse de protéinurie. Mais là, ils ne l'ont pas. Cela reste une faible dose. D'autre part, il faudrait qu'ils montrent des données sur l'effet de l'arrêt du traitement sur la protéinurie. Dire qu'il n'y a pas de rebond, je ne sais pas sur quelles données ils se basent pour le dire. En tout cas, ce n'est pas dans le dossier. Ils ne m'ont pas convaincu non plus dans leur argumentaire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien.

M. le D^r PÉRON.- En résumé, ce que je comprends, ils défendent le bras de contrôle en disant que cela a l'air de faire bien que dans les données habituelles de la littérature. Ensuite, ils essaient de défendre point par point les différentes attaques qui ont lieu et surtout, ils disent que c'est un essai randomisé, donc c'est pareil des deux côtés. Est-ce qu'on démontre qu'il y a une amélioration de la protéinurie ? C'est une vraie démonstration. Si c'est pertinent cliniquement, l'intérêt de l'essai randomisé, c'est d'équilibrer les malades. Du coup, l'argument le bras de contrôle fait aussi bien que ce qui était attendu, c'est quelque chose que vous ne retenez pas ? Je ne suis pas expert de la maladie, j'ai du mal à en juger.

M. le P^r LEGA.- Les patients sont plus ou moins graves. Ils ont plus ou moins multi-rechuteurs. Il peut y avoir des classes V moins sévères. Il y a de la variabilité dans l'ensemble des populations. C'est comme si tu incluais des patients pour des cancers qui avaient d'emblée des pronostics différents. Ce n'est pas contrôlé par les critères d'inclusion. Quand tu compares des taux bruts dans les différents bras contrôle, l'expérience montre que quand tu les pooles par méta-analyse, crois-moi sur parole, tu as une hétérogénéité qui est relativement forte. Si c'est similaire ou si c'est semblable, tu ne sais jamais si c'est semblable par le hasard ou pas. Tu risques de t'affranchir de ce risque de base.

M. le D^r PÉRON.- Je fais l'analogie avec la cancérologie. Si jamais il y avait un essai où je voyais une population qui ne correspondait pas à une population normale parce qu'elle était plus grave ou moins grave, néanmoins, si l'on me démontrait dans un essai randomisé un bénéfice en survie, je n'aurais pas envie de jeter la molécule à la poubelle.

M. le P^r LEGA.- Sauf si tu n'utilises pas la molécule adéquate dans le bras à contrôle. Ils n'ont pas utilisé la bonne dose, la bonne durée. Ils n'ont pas dosé le médicament. Tu te dirais c'est quoi ce bras contrôle, c'est bizarre. Pourquoi vous avez fait cela ? Pourquoi vous avez maintenu une chimiothérapie qui éventuellement ne marchait pas dans le bras contrôle ? C'est peut-être ce qui s'est passé sous MMF, mais on ne sait pas ce qui s'est passé.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Madame la chef de projet, puis Serge.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais compléter par rapport à cette question de l'interaction. Cette question a été soulevée par l'EMA. Ils ont bien identifié le fait qu'il y avait une interaction en sens inverse entre l'étude de phase III et l'étude de phase II. Ils sont revenus auprès de l'industriel pour avoir plus de précisions là-dessus. L'industriel a répondu que c'était lié à une variation aléatoire et cela a été jugé acceptable par le CHMP.

M. le P^r LEGA.- On a posé la question à l'industriel. Pourquoi avez-vous fait cette étude d'interaction ? Ils n'ont pas été capables de nous répondre. Quelles hypothèses ont été générées pour cette étude d'interaction ? Alors que les patients sont stratifiés sur ce critère lors de la randomisation, pour vous dire qu'ils avaient une attention extrêmement particulière par rapport à cela. Ils considéraient que c'est un facteur pronostic majeur sur la réponse.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Ce sont des remarques de personnes incompetentes dans le domaine. J'ai été quand même ébranlé par les comparaisons par rapport aux autres essais cliniques dans la même pathologie. Le fait que la corticothérapie soit plus faible que les autres, apparemment, j'ai l'impression qu'il y a deux écoles. J'entends également qu'il y a des bonus et j'entends aussi le fait qu'une trouvaille dans une étude de sous-groupe, quand on multiplie les analyses, puisse être une erreur de faux positifs. Je dois dire que je ne sais plus. Je me demande si certains arguments sont recevables, mais je n'ai pas la compétence pour avoir une opinion tranchée.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je pense qu'on va arrêter dans la discussion.

M. le D^r NIAUDET.- Il n'en demeure pas moins que le critère principal est de savoir si on sauve des reins ou pas. Ce n'est pas uniquement de savoir s'ils ont une protéinurie séquellaire ou pas séquellaire, c'est de savoir si on évite des évolutions vers l'incidence rénale terminale. C'est le meilleur critère d'efficacité des traitements à long terme.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je rappelle, en tant qu'expert de la Commission de Transparence, nous sommes tous experts sur tous les dossiers, donc compétents.

M. le P^r LEGA.- Serge, je rappelle que le PNDS, c'est la recommandation nationale. J'ai réinterrogé les collègues néphrologues en leur disant : « Vous faites comment pour les corticoïdes ? ». Ils m'ont dit : « On regarde le PNDS ». D'autres collègues ont été extrêmement surpris et qui pourraient témoigner du fait que 5 mg entre semaine 8 et 12, c'est exceptionnellement rapide.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On va arrêter la discussion. Je vous propose de voter maintien ou pas. Si on ne maintient pas, on changera notre vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 19 votants, 15 voix pour le maintien de l'avis, une voix contre et trois abstentions.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est un maintien.

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