



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 février 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. LUPKYNIS - Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à LUPKYNIS. Nous faisons entrer l'expert.

(Dominique Chauveau rejoint la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Chauveau en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Dominique, merci de te joindre à nous et désolé pour la longue attente que nous t'avons imposée, mais nous avons pris pas mal de retard. Nous allons donc parler de LUPKYNIS, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole et nous aurons une intervention de Sylvie Chevret et Jean-Christophe Lega en interne et de l'association AFL+.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité LUPKYNIS en 7,9 milligrammes en capsule molle.

LUPKYNIS, la voclosporine, est un nouveau traitement immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine qui s'administre par voie orale. LUPKYNIS a obtenu une AMM en septembre 2022 dans l'indication en association avec le mycophénolate mofetil 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).

Le laboratoire sollicite l'inscription dans l'indication de son AMM et revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique au même titre que BENLYSTA et ne sollicite pas d'intérêt de santé publique. Il estime une population cible de 5 200 patients.

À l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a présenté l'étude AURORA 1, une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo chez 357 patients atteints de glomérulonéphrite lupique active pendant une durée de 52 semaines en add-on au traitement standard d'entretien, qui comprenait des corticoïdes dont la dose était progressivement diminuée et le mycophénolate mofetil par voie orale. On note que les patients ayant un DFG inférieur à 45 à l'inclusion n'étaient pas inclus dans l'étude.

Le critère de jugement principal était la réponse rénale complète à 52 semaines, qui était basée sur quatre sous-critères qui associaient :

- un RPCU inférieur ou égal à 0,5 ;
- un DFGe supérieur à 60 ou l'absence de diminution du DFGe de plus de 20 % ;
- l'absence de recours à un traitement ;
- ne pas avoir reçu plus de 10 milligrammes de prednisone pendant plus de 3 jours

consécutifs ou pendant plus de 7 jours pendant les semaines 44 à 52 de l'étude avant l'évaluation de la réponse rénale.

Les experts reviendront sur la pertinence de ce critère.

L'étude a démontré une supériorité de la voclosporine sur ce critère avec un odd ratio de 2,65. On note également une supériorité de la voclosporine pour chacun des critères secondaires qui ont été évalués avec gestion du risque alpha. Néanmoins, la qualité de vie des patients a été analysée de façon exploratoire.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diminution du DFG et l'hypertension. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les infections, l'insuffisance rénale aiguë et l'hypertension.

À la fin des 52 semaines de suivi de cette étude AURORA 1, les patients ont pu entrer dans une phase d'extension dans l'étude AURORA 2 pour une durée pouvant aller jusqu'à 2 ans supplémentaires. Sur les 357 patients de l'étude AURORA 1, 216 ont poursuivi le traitement dans l'étude AURORA 2. Les données de cette phase d'extension ont suggéré un maintien des réponses cliniques jusqu'à 3 ans.

Le laboratoire a également fourni des comparaisons indirectes versus bélimumab. Je laisserai Madame Chevret revenir sur ces comparaisons indirectes.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise interne du Professeur Chevret et du Professeur Lega ainsi que l'expertise du Professeur Dominique Chauveau, qui est néphrologue au CHU de Toulouse. Nous avons également une contribution d'association de patients. Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, Président. - Merci Dominique, c'est à toi.

Dominique Chauveau. - Merci. Je dis quelques mots de contextualisation. L'incidence du lupus systémique dans les données publiées par le PNDS est d'environ 2 600 patients. La prévalence est de 28 000 patients en France.

Outre les formes dites modérées, cutanées, articulaires et diverses, on connaît trois manifestations sévères qui sont les cytopénies auto-immunes principalement hématologiques, l'atteinte neurologique qui est rare, et l'atteinte rénale, qui est en revanche beaucoup plus fréquente. Cette néphropathie lupique survient à l'occasion d'une poussée inaugurale dans 15 % de ces poussées, soit environ 400 patients par an en France. Dans le cours de leur existence, environ 40 % des patients, le plus souvent dans la première décennie d'évolution de la maladie, parfois plus tard, développeront une atteinte rénale.

Le lupus rénal évolue par poussées et il est bien rare que ce soit la première poussée qui soit excessivement grave, mais ce sont les poussées successives qui vont le plus souvent aboutir à une destruction progressive des reins. On caractérise trois classes de glomérulonéphrite que je mentionne ici puisqu'elles étaient un des critères de sélection dans l'essai :

- les formes dites « prolifératives actives », de classe III ou de classe IV ;

- et, pour 10 % des malades, des dépôts extramembraneux isolés qui sont la classe V.

Le développement d'une insuffisance rénale chronique dans le lupus et ses conséquences ont été regardés de manière attentive en France à partir des données de l'Assurance maladie publiées en 2019. Vous voyez que quand on développe une insuffisance rénale chronique avec un DFG inférieur à 60, le risque relatif cardiovasculaire, le risque relatif de décès ou le risque d'insuffisance rénale terminale, sont considérablement accrus de sorte qu'un des enjeux principaux du traitement de la néphropathie lupique active est bien entendu d'empêcher le développement de l'insuffisance rénale.

On peut indiquer que les patients qui parviennent malgré tout en insuffisance rénale terminale sont peu nombreux. Le registre de l'Agence de biomédecine a identifié 45 patients incidents en 2019, c'est-à-dire moins de 1 % des cas d'insuffisance rénale terminale.

En revanche, le tribut est extrêmement lourd pour des patients souvent jeunes, contraints à une diététique, à des thérapeutiques par dialyse ou par transplantation et à une attente qui est actuellement de plus de cinq ans pour la greffe de donneur jeune sauf cas de donneur vivant.

Le traitement de référence que je vous ai mentionné ici est classiquement une période d'induction qui va durer trois ou six mois puis une maintenance. Le PNDS de 2020 consacré au lupus indiquait en première ligne le MMF à une posologie de 2 à 3 grammes par jour ou l'utilisation du cyclophosphamide, et considérait ces deux possibilités comme également efficaces. Ça, c'est la période d'induction de rémission.

La rémission est définie en rouge sur la partie droite de la diapositive. C'est donc l'objectif d'une protéinurie inférieure à 0,5 ou 1 gramme par gramme à 12 mois de l'initiation du traitement et un DFG normal ou stable. Le taux de succès dans les études est globalement quelque part entre 20 % et 40 %, plutôt 20 % quand la corticothérapie est modérée et plutôt 40 % peut-être dans certaines populations ou lorsque la corticothérapie est utilisée à une dose plus élevée initialement. Le besoin médical est donc actuellement, au regard de l'objectif, très partiellement couvert.

L'anticalcineurine qui a été proposée, la voclosporine, est un médicament de deuxième génération qui passe pour être aussi immunosuppresseur sur les lymphocytes T mais dépourvu de toxicité métabolique et prohypertensive caractéristique des anticalcineurine existants jusqu'ici, la ciclosporine ou le tacrolimus.

Les anticalcineurines, de façon générale, puisque la ciclosporine appartient à cette famille, sont proposés en troisième ligne dans le PNDS, éventuellement plus tôt en deuxième ligne dans les recommandations de KDIGO ou de l'ERA/EULAR, les deux sociétés savantes européennes de rhumatologie et de néphrologie. En revanche, dans les populations asiatiques et notamment en Chine, plusieurs essais ont montré un remarquable effet mais nous manquons d'informations sur le bénéfice de cette classe dans les autres régions du monde.

Je vais régler le problème de la tolérance qui a déjà été partiellement évoqué, qui pouvait poser question initialement parce que dans l'étude de phase 2 AURA-LV, une fréquence étonnamment importante de mortalité avait été observée dans le groupe traité par la

posologie de voclosporine qui a été retenue finalement pour l'étude de phase 3. Dans cette étude de phase 2, la mortalité était de 11 % dans le groupe traité et au contraire de 2 % dans le groupe placebo. Fort heureusement, l'étude de phase 3 a montré qu'il n'y avait pas un excès de décès dans le groupe traité par la voclosporine et vous voyez que bon an mal an, on peut considérer que moyennant quelques ajustements de dosage, la voclosporine est globalement aussi bien tolérée que le placebo.

Dans ce contexte, ce qui est très clair, c'est que l'objectif primaire que j'ai rappelé et qui a été mentionné ou détaillé tout à l'heure par le chef de projet était clairement acquis à 1 an et même, dans le fond, dès 6 mois avec une signification statistique très forte. Ceci est exact aussi sur les end points secondaires qui ont été rapportés et qui sont détaillés sur votre diapositive en termes de réponse rénale partielle à 1 an et en termes de rapidité de régression de la protéinurie.

Quand on regarde le détail de l'effet de la voclosporine sur la protéinurie, par rapport au groupe placebo, il y a un effet qui est tout à fait évident, qui est très précoce et observé dans le premier mois et qui est probablement imputable non pas à l'effet immunomodulateur entité de la voclosporine, mais bien davantage à son effet hémodynamique qui est bien établi pour les anticalcineurines sur le cytosquelette des podocytes.

Dans l'abaissement précoce de la protéinurie et peut-être dans la différence observée sur le débit de protéinurie et le taux de réponse globale, il est probable qu'outre l'effet immunologique, il puisse y avoir un effet podocytaire direct.

Jean-Christophe Lega reviendra sur le détail des patients inclus. Disons globalement qu'il s'agit de 357 patients dont l'âge moyen est de 33 ans, 88 % de femmes, donc tout à fait représentatifs d'une maladie lupique glomérulaire en pratique générale.

J'ai été très désemparé et même embarrassé par deux points dans la description des patients. Premièrement, nous n'avons pas d'information précise sur le délai de survenue de la poussée par rapport à l'entrée dans l'essai. Pour certains patients, c'est probablement assez important et cela pose donc la question de savoir s'il n'y a pas eu une certaine sélection des patients dans cette étude.

Le deuxième point, qui est également difficile à interpréter ou qui en tout cas mérite une interrogation, est le suivant. Il y a en gros 50 % des patients qui reçoivent un antipaludéen de synthèse et à peu près la même proportion qui, à l'initiation de l'essai, reçoivent un système bloqueur du système rénine-angiotensine. Ces deux proportions sont nettement inférieures et différentes en tout cas des recommandations du PNDS qui insistent bien sur la nécessité pour tous les malades de recevoir un antipaludéen et que donc, si la protéinurie est durable, il y a tout intérêt à utiliser un IEC, un ARA2.

Je vais vous donner quelques points critiques sur les données disponibles. Pour la population étudiée, je vous ai transmis mes interrogations sur la possibilité que l'essai ait inclus, dans le fonds, non pas des néphropathies lupiques tout venant mais partiellement sélectionnées sur une résistance à la première ligne de traitement utilisée. Ce qui milite un peu en faveur de cela, c'est l'abondance de la protéinurie à l'entrée dans l'essai, qui est de l'ordre de 3 à 4 grammes par gramme, ce qui est nettement inhabituel après 6 mois de traitement.

Le deuxième élément critique de ma part, c'est le choix du comparateur. Il est discutable sur trois points. D'abord, il y a une corticothérapie extrêmement économe dans cet essai. D'une façon générale, ces dernières années, pour essayer de détecter un effet d'un immunosuppresseur et mettre les patients à l'abri peut-être d'effets indésirables de la corticothérapie, la ligne de pente est de diminuer autant que possible la corticothérapie et d'associer un traitement immunologique au traitement standard. Je vais vous le détailler sur la diapositive suivante.

J'ai fait les remarques concernant la faible proportion de patients sous APS et IEC. Enfin, nous n'avons aucune information sur le niveau tensionnel en cours d'essai.

Vous avez ici un comparatif des recommandations pour la glomérulonéphrite lupique. Les quatre premières colonnes sont les recommandations nationales du PNDS ou internationales, EULAR/ERA et KDIGO, dont nous disposons. Même si, dans le détail des textes, les chiffres ne sont pas toujours cités, ce que j'ai mentionné en vert sont les chiffres qui peuvent être proposés comme posologies de corticoïdes à partir des recommandations qui se terminent souvent par « dose initiale » et « décroissance progressive sur trois à six mois ».

Ce que vous voyez clairement quand vous comparez la dernière colonne AURORA 1 et les premières colonnes qui sont le PNDS, c'est que la dose de corticoïdes est nettement inférieure dans AURORA 1 par rapport au PNDS. Je pense que cela pèse partiellement ou peut-être amplement sur la faible fraction de patients parvenus en rémission rénale complète (21 % à 22 %) dans le bras placebo dans AURORA 1.

Concernant la pertinence clinique des critères de jugement principal, le critère de jugement est purement biologique et c'est un marqueur intermédiaire. C'est un débit de protéinurie, un débit de filtration glomérulaire. Il s'agit d'un critère consensuel dans l'évaluation des médicaments de la néphropathie lupique, mais il n'empêche que nous ne sommes qu'à 1 an de suivi dans les données qui étaient celles de l'essai AURORA 1. Vous avez entendu le bénéfice qui se maintient dans AURORA 2, mais les données définitives ne sont pas totalement publiées.

La quantité d'effet observée est très significative. J'ai dit quelques mots sur la tolérance. J'ai des interrogations sur une durée de suivi qui est pour aujourd'hui trop courte, notamment pour réfléchir à la prévention des rechutes avec l'aide de ce traitement.

Voilà essentiellement ce que je voulais vous dire là-dessus.

Sur la diapositive suivante, j'en viens brièvement aux conclusions. Il n'y a pas d'impact sur la mortalité. L'organisation des soins ne serait pas sensiblement modifiée et nous n'avons pas de données médicoéconomiques à disposition. Dans ce que j'ai trouvé concernant cette étude, les scores SF-36 et LupusPRO qui avaient été utilisés n'étaient pas sensiblement différents du placebo.

Deuxièmement, assez curieusement et comparativement au bélimumab qui est dans le fond l'autre médicament qui est utilisable dès maintenant dans le traitement de la néphropathie lupique, il n'y a pas de modification des marqueurs immunologiques dans le groupe placebo et dans le groupe traité dans l'essai AURORA 1. En d'autres termes, les fractions C3-C4 du

complément, l'anti-DNA, ne sont pas significativement différents au fil de l'étude dans les deux groupes, renforçant la question du mécanisme précis du traitement immunologique ou largement hémodynamique.

Quelle place pourrait-il avoir dans la stratégie thérapeutique ? Il me semble clair qu'il n'est pas indiqué s'il s'agit d'un lupus rénal sévère avec un DFG inférieur à 45. Je ne suis pas convaincu par les données obtenues dans la classe V qui ne comptait qu'un petit nombre de patients, une quarantaine. Ce qui est clair, c'est que le bélimumab et éventuellement la voclosporine nous invitent à réfléchir sur la stratégie thérapeutique de la néphropathie lupique. Jusqu'ici, l'ensemble du traitement était organisé avec une phase d'induction et une phase de maintenance, celle-ci étant de durée variable et s'appuyant essentiellement sur le MMF. Là, dans le fond, l'idée est d'avoir le traitement standard et un médicament innovant et nouveau, bélimumab ou voclosporine.

Une des questions qui à mon avis se pose dans la place du médicament est de savoir s'il faut l'utiliser d'emblée. Faudrait-il l'utiliser d'emblée, dès le diagnostic de la néphropathie lupique, de la poussée de la néphropathie lupique et sa confirmation histologique par biopsie, ou bien faudrait-il se donner quelques semaines — disons trois à six mois peut-être — d'évolution sous traitement standard et réserver son utilisation aux patients dont le débit de protéinurie reste supérieur au seuil qui était engagé dans l'essai, c'est-à-dire plus de 1,5 gramme par gramme ? Cette proposition tient compte du fait que le recrutement des patients dans l'essai a eu lieu selon la modalité que je viens de vous décrire.

Enfin, pour la population cible, je pense que si c'est un usage à partir des chiffres que je vous ai proposés, c'est environ 400 patients, et si c'est plus tardif dans le courant de la poussée de la néphropathie lupique, c'est probablement la moitié. Vous voyez en bas de ma diapositive mon appréciation sur le service médical rendu et l'ASMR.

Je vous remercie beaucoup de votre attention et de votre vigilance. Je suis prêt pour les questions à moins que nous n'entendions les autres experts préalablement.

Pierre Cochat, Président. - Oui, nous allons d'abord écouter les autres experts. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Tu as dit beaucoup de choses, Dominique. Je vais juste compléter sur la fameuse analyse en sous-groupes que tu as pointée autour du MMF.

Je me permets d'introduire le sujet autour de l'analyse en sous-groupes. Les investigateurs et/ou industriel, et peut-être plus l'industriel, ont fait une analyse extrêmement particulière sur l'effet traitement qui est à rebours du principe des analyses en sous-groupe. C'est-à-dire qu'ils ont exploré strate par strate, sous-groupe par sous-groupe, l'effet traitement qui était différent de la valeur nulle. Vous le savez, ce n'est pas ce qui est souhaitable dans les analyses en sous-groupes.

Comme on « splitte » la cohorte en sous-cohortes, on n'a plus de puissance pour pouvoir le montrer donc les analyses en sous-groupes sont faites pour estimer si le bénéfice de la voclosporine est constant en fonction des caractéristiques des patients.

Je vous rappelle l'effet global de la molécule, qui de prime abord est relativement impressionnant dans ce que nous connaissons en immunologie en général. Il y a une différence d'environ 20 % entre les deux groupes avec un nombre de patients à traiter qui serait de 5, ce qui est largement supérieur à ce qu'on connaît en add-on y compris pour le bélimumab.

En fait, dans les différentes analyses en sous-groupes, vous voyez ce qu'ils font, avec la p value pour chacun des sous-groupes. Avec le chef de projet et le SEM nous avons demandé l'analyse d'interaction et nous avons eu la réponse mardi, ce qui fait que mon rapport qui vous est parvenu les jours précédents et celui que nous vous avons envoyé ce matin sont différents. Dans ce sous-groupe MMF « yes » versus « no », vous avez 5,8 versus 1,3 avec des effets traitement tellement différents que les intervalles de confiance ne se coupent même pas et nous avons eu confirmation du fait qu'il y a une interaction significative autour de l'effet traitement de la voclosporine.

Cela veut donc dire qu'il n'y a pas un effet traitement, mais des effets traitement qui sont extrêmement différents. En relatif, vous avez +30 % si le MMF n'était pas utilisé au screening versus +580 %, avec un nombre de patients à 3 versus 30, si les patients étaient sous MMF au moment où on les a randomisés, donc on les a maintenus sous MMF. Ça, c'est le risque relatif.

Dans ce que je vous montre, il y a deux informations. Ce sont les données que nous avons obtenues par l'industriel mardi matin. La première, c'est que ce n'est pas une modification de l'effet traitement en rapport avec l'utilisation de la voclosporine. Vous voyez les taux de réponse. Il est dans le bras expérimental de 44 % versus 37 %. C'est donc peu ou pas différent. Ce qui change, c'est le taux de réponse dans le bras placebo. Si le MMF était maintenu chez les patients au moment de la randomisation, vous avez un taux de réponse qui est extrêmement bas. Dominique vous a montré les taux de réponse standards dans les essais contrôlés précédents, c'est 20 % à 40 %. Là, vous êtes à 14 %. Ce que cela veut dire, c'est que le standard of care marchait extrêmement mal quand les patients étaient maintenus sous MMF.

La deuxième information, c'est qu'à l'inverse, la différence absolue entre les deux bras dans le sous-groupe « pas de MMF » au moment du screening, c'est 37 % versus 33 %. Ne vous laissez pas abuser par le risque relatif, à +30 %. La différence de risque absolu, c'est 4 %, c'est-à-dire rien du tout, pour un bénéfice cliniquement pertinent vis-à-vis du patient.

Qu'est-ce que cela représente cliniquement ? Nous pourrions en discuter avec les néphrologues de la commission de la transparence et avec Dominique, bien évidemment. Vous avez un patient qui est sous MMF au screening, qui ne répond pas. Ce sont des patients qui ont été réinduits par une corticothérapie. Nous allons rapidement rediscuter de la portée sur la diapositive suivante. Si vous voulez, c'est extrêmement particulier. C'est comme si vous aviez une chimiothérapie qui ne marche pas ou peu, vous maintenez la chimiothérapie et vous mettez une autre chimiothérapie en add-on.

Je fais exceptionnellement cela. Cela préjugera du fait que vous avez une réponse partielle de qualité moyenne qui nous permet de maintenir le MMF, mais c'est une situation qui est tout à fait exceptionnelle, versus un switch complet chez les patients qui recevaient un immunosuppresseur qui n'était pas efficace, à savoir ENDOXAN ou azathioprine.

principalement, ou qui étaient naïfs de ce traitement. Là, on comprend que quand vous faites ce switch, vous introduisez du MMF chez des patients naïfs et vous avez un effet traitement qui est extrêmement important dans le bras contrôle en rapport avec une thérapeutique immunosuppressive qui est efficace.

C'est ceci qui me questionne terriblement. Je me demande pourquoi on a inclus des patients qui étaient résistants au MMF pour une étude en add-on d'autant plus qu'encore une fois, les doses de corticoïdes étaient extrêmement basses. Cela veut dire que dans ce sous-groupe particulier, les patients recevaient un traitement immunosuppresseur maintenu qui était peu ou pas efficace, avec une induction par corticoïdes qui était largement en dessous de ce qu'on fait en pratique clinique quotidienne et ce qui était proposé dans BLISS-LN, d'autant plus que — Dominique l'a déjà dit — le taux de recours à l'hydroxychloroquine était extrêmement faible, 50 % à 60 %, et on ne fait jamais cela en pratique clinique quotidienne.

Par ailleurs, certains centres dont le mien ajustent habituellement la posologie de MMF aux AUC sous traitement. Ce sont les greffeurs qui nous ont appris cela, même s'il n'y a pas de démonstration de preuve dans le lupus. Nous avons aussi parlé du fait que les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone n'étaient pas évolués, ce qui peut être un facteur confondant.

Je considère donc que le comparateur n'est pas loyal sur tout ce que je vous ai présenté, notamment le test d'interaction, et je vous propose un SMR insuffisant sur la doctrine de la HAS.

Si jamais la commission de la transparence obtenait un SMR suffisant et un remboursement, et donc instaurait un nouveau standard de care avec l'utilisation quasi systématique de la voclosporine chez le patient lupique, il faudra discuter aussi de la tolérance à long terme, parce qu'on sait que ces patientes sont à plus haut risque de faire des dysplasies du col et que l'association des immunosuppresseurs standards avec les inhibiteurs de la calcineurine, et théoriquement la voclosporine, augmentera peut-être ce risque de dysplasie du col. Voilà ce que je voulais vous présenter.

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

Sylvie Chevreton, membre de la CT. - J'ai fait mon rapport sur les comparaisons indirectes qui ont été faites par une CRO hollandaise et qui sont, je dois l'avouer, de très bonne qualité à la fois sur ce qui a été fait et sur ce qui est rapporté, même si cela a des limites.

La dernière est justement faite pour comparer le médicament au bélimumab via une comparaison indirecte à partir de données agrégées, puisque pour le bélimumab ils n'ont que les données qui ont été publiées. Ils effectuent donc deux approches qui sont une MAIC et une STC. Vous vous souvenez que ce sont des comparaisons à partir de modèles de simulation.

L'intérêt aussi de ces méthodes ici, et ce pourquoi elles sont de meilleure qualité qu'habituellement, c'est que ce sont des comparaisons ancrées puisqu'elles ont un comparateur commun qui est le bras contrôle avec du MMF. D'ailleurs l'une des premières limites de ces approches est que le comparateur n'est pas exactement le même, puisque dans l'essai BLISS les malades recevaient du MMF ou de la cyclophosphamide, ce qui fait qu'on voit

la première limite à cette comparaison indirecte, à savoir que le comparateur n'est pas le même.

La deuxième chose, c'est que comme nous avons une comparaison ancrée, on doit utiliser dans le modèle de score des variables qui modifient l'effet. On vient de voir par exemple que l'utilisation antérieure de MMF était un prédicteur de l'effet du traitement, mais il n'est pas pris en compte dans le modèle. Ils prennent en compte la protéinurie et la clairance de la créatinine, la biopsie de classe V, l'ethnie, le sexe, l'âge, les antipaludéens antérieurs, et c'est tout.

Les experts qui ont été interrogés ont critiqué l'absence d'utilisation de l'histoire de la maladie notamment sur le nombre de poussées antérieures, peut-être. Même s'ils disent qu'ils n'avaient pas les données, il y avait quand même le délai diagnostique qui ne semble important pour rapporter l'ancienneté de la maladie et il n'a pas du tout été intégré dans le modèle. Ils aboutissent donc à un résultat qui est en faveur de leur médicament mais on voit bien que cela a tout de même des limites dans la comparabilité de ces groupes.

La deuxième comparaison qui est donnée est plus large. Elle ne se base pas que sur le bélimumab mais cherche tous les autres médicaments qui ont été utilisés dans la néphropathie lupique, ce qui inclut la cyclophosphamide, le MMF, le rituximab, le tacrolimus et l'obinutuzumab, dont vous n'avez pas parlé. C'est une méta-analyse en réseau. Cela ignore complètement les modificateurs d'effet dont nous venons de parler et les facteurs pronostiques et cela suppose que toutes les études étaient de bonne qualité.

La limite principale que je vois dans ces méta-analyses en réseau, c'est que nous n'avons aucune évaluation de la qualité des études qui ont été mises dedans, nous n'avons pas non plus d'évaluation de l'hétérogénéité de l'effet traitement en fonction des études. Le critère de jugement qui est la réponse n'a pas utilisé la même définition de la rémission rénale complète, elle n'a pas non plus été mesurée à la même date, soit à 6 mois soit à plus de 1 an. Je me demande si cela ne peut pas aussi intervenir. Il y avait aussi des hétérogénéités sur les doses de MMF qui variaient de moins de 2 grammes à plus de 3 grammes par jour.

Enfin, ils concluent au rang I de leur molécule en se basant uniquement sur des statistiques de rang, le SUCRA, alors que comme l'a dit l'expert tout à l'heure, l'effet en termes relatifs, si on fait abstraction de ces définitions différentes, est quand même du même ordre que celui observé avec l'obinutuzumab.

C'était ma question à l'expert. Vous n'avez pas parlé de cette molécule et je voulais vous demander pourquoi.

Pierre Cochat, Président. - Il me semble qu'il en a parlé.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Alors je n'ai pas bien compris pourquoi vous aviez plutôt insisté sur le bélimumab plutôt que sur le l'obinutuzumab.

Dominique Chauveau. - L'obinutuzumab n'a pour le moment été testé que dans des études de phase 2. L'étude de phase 3 est en cours, mais je pense qu'à ce point il est difficile de le mettre dans des discussions comme comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Avant que nous ne reprenions la discussion, il y a une contribution de l'association AFL+. Fatiha, si tu pouvais être rapide, ce serait bien.

Fatiha Barka, membre de la CT.- L'association AFL+ est l'Association française du lupus et autres maladies auto-immunes, qui est une association agréée qui recense une trentaine de bénévoles. Ils indiquent que la maladie conduit à la mise en place de traitements lourds impliquant une hospitalisation car le pronostic vital peut-être engagé. L'impact sur la qualité de vie est très important, que ce soit à court ou long terme. Les douleurs, la fatigue et l'anxiété sont des conséquences importantes de la prise en charge de cette maladie. La motricité et l'activité fonctionnelle sont également très affectées.

Les patients sont très couramment amenés à modifier leur activité professionnelle et dans le cas de jeunes patients, la poursuite de leur activité scolaire peut-être compromise. Les conséquences sur la vie intime sont aussi très importantes. L'impact social est évidemment une conséquence des plus importantes. La fatigue est un point saillant de cette pathologie et les médicaments étant très photosensibilisants, les patients doivent en permanence faire des adaptations en ce qui concerne leur mode de vie.

Une aide extérieure est souvent nécessaire pour les patients car l'état de la maladie peut durer plusieurs mois voire plusieurs années. La rémission d'au moins 2 ans doit être obtenue avant de pouvoir envisager une grossesse, ce qui implique d'importantes remises en question familiales.

Ils indiquent que pour les femmes ayant été atteintes d'une glomérulonéphrite lupique, tout désir de grossesse doit être planifié avec le médecin qui prend en charge le suivi au niveau gynécologique.

En ce qui concerne les avantages des traitements actuellement disponibles, ils indiquent que l'hydroxychloroquine est le traitement de fond du lupus, ils citent le BENLYSTA qui est aussi indiqué dans le cadre de cette pathologie. Les traitements actuels permettent à un nombre significatif de patients d'obtenir une stabilisation de la maladie mais ne permettent pas de la guérir. Tous les patients ne sont pas répondeurs. Les traitements proposés dépendent de la sévérité de l'atteinte rénale, en particulier l'interprétation de la biopsie, et de l'état de la fonction rénale.

Les inconvénients sont les effets secondaires liés à la photosensibilisation ainsi que les troubles gastriques. La prise d'hydroxychloroquine et des corticoïdes, associés à l'ENDOXAN en sous-cutané, ou ceux qui se prennent en comprimé matin et soir, doit être effectuée pendant plusieurs années. Actuellement, les épisodes sévères sont suivis d'une période de traitement de deux années pour éviter les rechutes.

Concernant le traitement actuellement évalué, ils attendent une efficacité dans la vraie vie avec des résultats actuellement observés pour un certain groupe de patients qui leur paraît positif. Ils indiquent une baisse des traitements associés principalement. Ils veulent que les corticoïdes, en raison des effets secondaires, puissent être diminués sur du long terme.

J'ai essayé de faire vite mais je crois que j'ai tout dit.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si on suit Jean-Christophe Lega, on serait tenté d'attribuer un service médical rendu insuffisant. Je voulais savoir si Monsieur Chauveau considérerait que la non-disponibilité de ce médicament se traduirait pour les patients par une perte de chance en l'état actuel de ce dossier.

Dominique Chauveau.- Honnêtement, j'ai une grande difficulté à me faire une idée claire de sa place précise, donc la réponse à votre question serait probablement négative.

Pierre Cochat, Président.- Si nous mettons un SMR insuffisant, cela veut dire aussi que nous n'admettons aucune quantité d'effet.

Dominique Chauveau.- Je le dirais de manière un peu différente, Pierre. En effet, le delta est important, mais l'essai s'est attaché à comparer avec un comparateur qui n'est pas le traitement de référence.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela impacte plutôt l'ASMR. Je suis d'accord que nous n'avons rien pour mettre une ASMR significative. Ma vraie question porte sur le SMR insuffisant. Je n'ai rien contre et j'ai bien entendu les précisions de Jean-Christophe, mais ce n'est pas ce que j'avais retenu initialement. S'il n'y avait pas eu ces précisions d'information que vous avez obtenues du laboratoire, je n'aurais certainement pas mis un SMR insuffisant.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Nous discutons du remboursement par la solidarité nationale, Pierre. En fait, il y a des patients pour lesquels on a maintenu le MMF alors qu'il n'était pas ou partiellement efficace. À 2 mois, ils avaient 5 milligrammes de corticoïdes. Dans le bras placebo, sur le comparateur, on a maintenu un immunosuppresseur qui ne marchait pas, on n'a rien fait du tout parce qu'ils ont reçu du placebo en add-on, et on les a sous-traités par corticoïdes. Je n'ai jamais vu une induction d'une néphrite lupique avec 5 milligrammes de prednisone à 2 mois.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord qu'au vu de ces précisions que vous avez eues, c'est effectivement très discutable.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- En fait, tout l'effet est porté par cela, et c'est 50 % de la population incluse. Tu imagines ? En fait, l'effet est probablement minime, voire nul. On ne peut plus redresser cette estimation. Il faudrait comparer une stratégie corticoïde normale pour voir ce qu'on fait de la vraie épargne. Il faudrait mettre de l'hydroxychloroquine à au moins 80 % de la population. Pour moi, cette phase 3 n'est pas conclusive contrairement à ce qui est avancé.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord sur la dose de corticothérapie, je suis entièrement de ton avis. Je suis moins d'accord sur l'hydroxychloroquine parce que l'impact rénal de l'hydroxychloroquine n'a jamais été démontré. Personnellement, je ne tiens pas compte de l'hydroxychloroquine associée.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Toutes les sociétés savantes, y compris de néphrologie, proposent l'hydroxychloroquine comme standard of care.

Dominique Chauveau.- C'est une position à l'égard de la prévention des poussées ultérieures. Dans la néphrite lupique, il n'y a pas d'effet bénéfique prouvé. En revanche, Pierre, ma conviction est que cet essai n'était pas très éthique dans la proposition qui était faite aux patients qui étaient dans le groupe placebo. Je vais le dire de cette façon-là.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec ce qu'ont dit Dominique et Jean-Christophe. Quelle est la signification de cet effet qui porte uniquement sur la protéinurie, quand on sait comme l'a dit Dominique qu'il y a un effet, indépendamment de l'effet immunosuppresseur, sur la protéinurie avec une réduction de la protéinurie qui est à la fois hémodynamique ? Cela a déjà été montré depuis assez longtemps.

Dans la mesure où il n'y a aucune modification en termes de débit de filtration glomérulaire, à long terme, cela aura-t-il un effet sur la prévention de l'insuffisance rénale ultérieurement ? Je pense que l'essai qui nous est proposé ne nous le démontre absolument pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le bénéfice de ce médicament n'est donc pas prouvé.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Si je peux me permettre d'aller plus loin, il faudrait une étude en retrait, vous savez, les fameux with-drawal designs. On retire les patients, on randomise le retrait de la voclosporine, et on voit si la protéinurie augmente au retrait et si les facteurs immunologiques de type hypocomplémentémie montent, pour faire le tri entre un effet immunologique et un effet suspensif hémodynamique.

Pierre Cochat, Président.- Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai une question. Ce médicament a-t-il un effet ou non ? C'est ce qui conditionne le SMR, c'est-à-dire le service médical rendu. Là, on parle de comparaison, donc je rejoins Pierre, c'est l'ASMR. On voit bien qu'il n'y a pas d'ASMR puisque le comparateur n'est pas cliniquement pertinent et cela ne démontre pas une supériorité par rapport à un traitement courant utilisé. On peut cranter le SMR de quatre crans, important, modéré, faible, insuffisant. Considérons-nous qu'il y a zéro effet ? Y a-t-il un effet qui a été démontré ou n'y a-t-il pas d'effet du tout, auquel cas en effet ce sera insuffisant, mais sans parler de comparaison avec un autre médicament ?

Si on avait mis un placebo en comparaison, il y aurait eu une ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique et aux médicaments existants, d'accord, mais le SMR, c'est le service médical rendu. Y a-t-il une action de ce médicament sur les patients ou n'y en a-t-il pas du tout ? Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- D'abord, on ne connaît pas bien le déterminant hémodynamique/podocytaire versus immunologique, et on ne connaît pas bien le maintien au retrait du médicament. On ne va pas imaginer que les patients et les patientes restent sous voclosporine pendant des années et des années. C'est le premier point.

Après, c'est vraiment une question doctrinaire, pour ne pas dire philosophique. Si l'on évalue un effet médicament de manière extrêmement pure en faisant abstraction de toute la prise en charge globale, il y a un effet de la voclosporine indépendamment de la corticothérapie et de sa co-association avec le MMF, mais ce n'est pas le libellé de l'AMM. Si on considère que tout de même cela s'inscrit dans une stratégie globale, à mon sens, l'effet dans ce qu'on nous produit actuellement est marginal, voire nul, et en tout cas non prouvé. Ils n'ont pas prouvé un effet et au contraire, les données qu'ils nous fournissent supportent un effet minimal voire nul.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Dominique, un grand merci pour ton expertise et tes réponses à nos questions.

(Dominique Chauveau quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, je passe un mot à Sylvie et nous allons devoir voter parce qu'il y a un problème avec l'expert suivant.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y avait un autre essai qui s'appelait AURA-LV de phase 2 randomisé. Je me demandais si le schéma était le même que son AURORA 1 en termes de bras contrôle ou si c'était mieux, puisqu'ils affichaient plus clairement le fait que c'était associé avec des corticoïdes oraux. Je ne sais pas si tu as regardé, Jean-Christophe.

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

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet est en train de regarder.

Un chef de projet, pour la HAS.- Exactement.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On ne l'a pas dit, mais si vous avez un patient qui est multiréfractaire, et c'est un sous-groupe extrêmement particulier, vous pouvez faire une co-association avec la ciclosporine ou le tacrolimus, qui est de la même famille. On n'est pas dans une impasse thérapeutique en l'absence d'utilisation de la voclosporine, quoi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si je comprends bien, tu nous dis qu'il n'y a pas eu de démonstration de bénéfice par rapport au standard of care parce que les patients n'ont pas eu le standard of care dans l'essai. Ai-je bien compris ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Oui, Hugues. Je suis assez choqué par la dose de corticoïdes et complètement choqué d'avoir maintenu le MMF alors que le MMF n'était pas efficace. C'est quand même un médicament qui n'a pas une tolérance parfaite. C'est un vrai immunosuppresseur.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il n'y a donc pas de démonstration d'efficacité par rapport au standard of care. Vraiment, précisez-le-moi.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Hugues, dans ce que nous a fourni le laboratoire et après analyse approfondie, je te le confirme.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est clair pour moi. Merci, Jean-Christophe.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et puis il n'y a pas de perte de chance parce qu'il y a toujours la possibilité d'avoir le tacrolimus.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Ce qu'on utilise dans les formes réfractaires, c'est un peu tacrolimus versus rituximab, qui est un petit CD20. Il y a des traitements de rattrapage et le bélimumab. Je sais bien que c'était un développement concomitant, mais il y a le bélimumab actuellement qui est potentiellement utilisé en add-on.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour revenir à l'étude de phase 2 AURA-LV, on avait trois groupes de patients. Il y avait deux groupes de voclosporine, faible et haute dose, versus placebo. Votre question était relative aux corticoïdes dans le groupe placebo. Est-ce exact ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, c'était pour savoir s'il y avait le même problème du groupe contrôle qui ne soit pas pertinent dans cette étude.

Un chef de projet, pour la HAS.- Là, c'était des corticoïdes à faible dose. Je n'ai pas plus d'éléments.

Pierre Cochat, Président.- Ce sont à peu près les mêmes doses de corticoïdes, donc ce doit être la même chose.

Un chef de projet, pour la HAS.- A mon avis, c'est pareil, oui.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous passions au vote, Stéphanie.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons le SMR et l'ASMR ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le niveau de SMR, vous êtes 19 à avoir voté pour un SMR insuffisant et il y a 3 abstentions. Pour le niveau d'ASMR, il y avait 2 voix pour une ASMR V et 20 voix pour une abstention.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.