



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

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.

Examen - Réévaluation SMR et ASMR - BENLYSTA 120 et 400 mg (lupus systémique (LS)) (bélimumab) (CT-20959)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à BENLYSTA, qui va nous être présenté par notre chef de projet, avec la contribution de l'Association française du lupus et autres maladies auto-immunes et l'expertise de Jean-Christophe Lega.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous allez voir aujourd'hui la demande de réévaluation de BENLYSTA dans le traitement du lupus systémique chez l'adulte. La demande de réévaluation est à l'initiative du laboratoire. Elle est motivée d'une part par l'actualisation des recommandations européennes et nationales, avec notamment un PNDs qui date de cette année, dans la prise en charge des patients atteints de lupus systémique et d'autre part par la demande d'actualisation de la population cible de BENLYSTA qui avait été obtenue initialement à partir de données d'ALD datant de 2010.

Pour rappel, l'AMM initiale date de 2011, avec le libellé suivant : l'indication en association au traitement habituel chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée, définie par exemple par la présence d'auto-anticorps anti-ADN natifs et un complément bas, malgré un traitement standard.

Concernant les revendications du laboratoire, celui-ci ne souhaite pas revenir sur le SMR et l'ASMR qui lui avaient été attribués précédemment, mais souhaite revenir sur l'estimation de la population cible.

Pour vous faire un rappel de l'évaluation de BENLYSTA dans le lupus systémique chez l'adulte, la CT avait déjà vu le produit pour la première fois en 2012. Elle lui avait octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge. Malgré une efficacité qui avait été considérée comme modeste et démontrée dans deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, et versus placebo sur un critère composite. Elle avait considéré que le traitement était un traitement de seconde intention en association au traitement habituel dans le lupus systémique avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi.

On a revu le produit en 2014. Cette fois-ci, c'était une réévaluation à la demande de la commission qui avait souhaité revoir BENLYSTA dans les deux ans et elle avait maintenu le SMR important et l'ASMR IV dans la prise en charge. Plus récemment, en 2018, vous avez vu un complément de gamme, il s'agit de la forme à 200 milligrammes qui est une solution injectable en stylo prérempli qui s'administre par voie sous-cutanée.

Concernant les données disponibles pour cette réévaluation, le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée clinique, il a déposé uniquement des résultats issus de plusieurs registres de tolérance qui ont été mis en place dans le cadre du suivi de l'AMM. Il y a trois études.

La première est l'étude SABLE. On dispose des résultats intermédiaires de cette étude qui est issue d'un registre observationnel et qui avait pour objectif d'évaluer l'incidence sur cinq ans

des évènements indésirables d'intérêts particuliers qui figurent dans le PGR. Le rapport final de cette étude est attendu pour début 2026.

Une deuxième étude concerne cette fois-ci un registre mondial des grossesses sous belimumab, qui a été mis en place pour recueillir des informations sur les femmes atteintes de lupus systémique qui ont reçu du belimumab dans les quatre mois précédant la grossesse et/ou pendant la grossesse. Ce registre était divisé en deux cohortes, une cohorte prospective et une cohorte rétrospective. Néanmoins, concernant la cohorte prospective, il y a eu seulement 61 inclusions alors qu'ils en prévoyaient 500. L'étude a été arrêtée de façon anticipée, ce qui n'a pas permis de conclure à un lien entre l'exposition au belimumab pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales.

La dernière étude, mais je laisserai Jean-Christophe la décrire, est une étude clinique de phase IV, comparative versus placebo, en association au traitement standard, randomisée en double aveugle pendant 52 semaines, avec un suivi jusqu'à cinq ans. Elle avait pour objectif d'étudier la tolérance à long terme du belimumab chez plus de 4 000 patients atteints de lupus systémique.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au professeur Jean-Christophe Lega comme rapporteur interne et nous avons également reçu une contribution écrite de l'association française du lupus.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Fatima, c'est toi qui présentes la contribution.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - Tout à fait. C'est la contribution de l'Association française du lupus et autres maladies auto-immunes, qui est une association agréée au niveau national qui recense 4 000 adhérents, concernant le fardeau de la maladie. L'association indique que le lupus est une maladie qui, à ce jour, ne peut être guérie. Les patients disposent de très peu d'alternatives thérapeutiques.

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 dans la prise en charge de cette maladie. La motricité et l'activité fonctionnelle sont également très affectées, et les patients sont très fréquemment amenés à modifier leur activité professionnelle et personnelle.

Les traitements sont photo-sensibilisants. Une aide extérieure devient nécessaire pour les patients, car l'état de glomérulonéphrite lupique peut s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Chez les femmes, la rémission d'au moins deux ans doit être obtenue avant de pouvoir envisager une grossesse. La glomérulonéphrite lupique conduit à la mise en place de traitements lourds, impliquant une hospitalisation, car le pronostic vital peut être engagé.

Concernant les traitements disponibles pour traiter le lupus, ils sont peu nombreux. Le médicament anifrolumab présente un intérêt pour certains patients, en particulier ceux qui ont des atteintes cutanées, avec un gain en termes de qualité de vie, de prise en charge des risques rénaux et de l'ensemble des atteintes possibles du lupus à des degrés variés d'efficacité.

L'association ajoute qu'il convient d'être prudent lors de l'administration avec d'autres molécules et d'être aussi vigilant par rapport à d'éventuelles interactions non identifiées encore à ce jour.

Concernant le médicament évalué, BENLYSTA reste un médicament clé dans la prise en charge du lupus aux différents stades de son évolution et de sa prise en charge, en complément d'un accompagnement apporté par de l'éducation thérapeutique et un soutien psychologique associé.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous connaissez probablement tout sur le lupus. C'est une maladie qui est au seuil des maladies fréquentes, selon la définition OMS, qui touche principalement les femmes après l'adolescence. C'est une maladie qui est extrêmement hétérogène dans les différents systèmes et organes qu'elle peut toucher.

On distingue classiquement les formes dites graves, principalement rénales, environ 30 % des patients pendant leur histoire, avec aussi les formes neurologiques qui sont très préoccupantes, qui sont fort heureusement beaucoup plus rares, quelques pourcents dans l'histoire des patients. Puis ce qu'on voit plus communément, ce sont les formes dites non graves, principalement touchant la peau et les articulations. Même au sein de ces différentes atteintes, l'hétérogénéité est aussi extrêmement importante, notamment dans les formes cutanées, où les traitements sont extrêmement variés et doivent être adaptés à la présentation de chacun des patients.

Le traitement de référence est un vieux traitement qui est l'hydroxychloroquine, dont les propriétés ont été suggérées et montrées sur des observations cliniques dans les années 50-60 chez les patients qui étaient traités au long cours en prévention du paludisme, qui souffraient par ailleurs de lupus ou polyarthrite. Ce traitement a vraiment changé l'histoire de la maladie.

Quand les patients ne prennent pas l'hydroxychloroquine, qui est un traitement des crises articulaires et cutanées, mais aussi un traitement de prévention de toutes les formes, sévères et non sévères, graves et non graves, on utilise les corticoïdes qui sont extrêmement efficaces, mais évidemment délétères à très forte posologie et sur un temps prolongé, et des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs.

Il y a beaucoup d'options thérapeutiques. Je me permets de moduler un peu l'avis de l'association de patients qu'on a entendu. On a eu beaucoup d'échecs, principalement des industriels, dans le développement des biothérapies. Actuellement, il y a deux biothérapies qui sont disponibles : l'anifrolumab, on va peu en parler, ce n'est pas le sujet. Vous avez entendu les restrictions par l'association de patients ; et le belimumab, dont on va discuter aujourd'hui, dans l'indication pour les formes non graves.

Le plan de développement a été très bien conduit par l'industriel, avec notamment deux essais de phase III de forte puissance qui ont montré un bénéfice principalement chez les patients qui présentent des anticorps anti-ADN dits natifs. Cela correspond à environ 30 à 60-80 % des patients en fonction de la gravité et des présentations, et une activation du système du complément qui est une protéine de défense innée et qui est abaissée dans le contexte du lupus. Ces deux biomarqueurs sont un stigmate d'activation du système immunitaire.

On m'a posé une première question qui est de savoir si cette réestimation du nombre de patients était correcte. Je reprends le schéma qui est produit par l'industriel. Ils partent d'une population la plus large possible et ils estiment la population totale de patients lupiques adultes en France sur les données de l'assurance maladie qui produit des ALD chaque année.

Vous voyez, entre 2018 et 2022, cette augmentation qui est assez préoccupante, je pèse mes mots. On passe de 37 000 patients à maintenant 44 000 patients. Je me suis posé la question de savoir si c'était lié au fait qu'il y avait des médicaments coûteux et ambulatoires, le belimumab est disponible en sous-cutané, justifiait la part des médecins qui faisait une demande d'ALD alors qu'on ne le faisait pas systématiquement pour les formes dites non graves. Il y a tout de même un seuil autour de 2020, puis vraiment une accélération. Nous suivons à peu près 2 000 patients chaque année. C'est plutôt linéaire.

Je vais reprendre l'argument que j'ai développé. Tout ça pour vous dire qu'il y a des publications qui montrent qu'il existe dans d'autres pays, dans d'autres registres, une augmentation du nombre de patients lupiques sur d'autres descripteurs. Des données observationnelles suggèrent un rôle de la Covid-19. À partir de 2020, on pourrait imaginer que l'irruption de la Covid ait accompagné cette augmentation de l'incidence qui est estimée encore une fois par les demandes d'ALD de manière indirecte.

Il y a aussi des éléments environnementaux qui sont indiqués. Peut-être que l'ensemble du coût environnemental, l'exposant, est en train de changer l'épidémiologie en France. Cela ne change pas beaucoup de choses pour nos discussions, notamment avec des collègues de la DGOS qui sont présents. Cette augmentation de 20 %, qui fait 4 % par an, sur une période aussi courte doit tout de même questionner chaque population.

Ici, pour vous montrer comment ils ont fait, c'est assez hétérogène dans la source de données pour affiner en pharmaco-épidémiologie la population cible susceptible de recevoir le médicament. Ils ont pris les plus actifs. 29 %, c'était à partir d'une étude que je considère bien faite dans trois centres. Après pour les populations qui étaient considérées comme ayant une activité élevée à consommation du complément ou anticorps anti-DNA natifs, ils sont partis des données des deux phases III, ce qui est un peu étrange. On entend toujours que les patients inclus dans les essais, ce ne sont pas les patients de « vraie vie », vus en pratique quotidienne. Là, c'était en 2014, début des années 2010, ils auraient pu réactualiser leurs chiffres, d'autant plus qu'il y a eu des efforts considérables de recherche qui ont été faits par les laboratoires et les académiques. On aurait pu avoir une estimation un peu plus affinée de ce que l'on voit en pratique clinique quotidienne chez ces patients susceptibles de recevoir belimumab.

Ils ont essayé d'identifier les patients qui n'étaient pas dans le cadre de l'évaluation, les formes dites sévères. Là, je ne comprends pas du tout. Ils ont gardé leur estimation sur une étude de 2014. C'est un peu (*inaudible 1.57.42 audio 5*). On comprend que c'est non consécutif. Ils auraient pu avoir une meilleure estimation. C'est la première question qui m'était posée. Ça me paraît globalement correct, mais je pense aussi vraiment qu'une estimation plus précise aurait dû être fournie. Ils auraient pu avoir une méthodologie beaucoup plus robuste.

Le SEM m'a aussi posé la question de savoir dans quelle mesure la modification du plan national de soins de PNDS 2024, justement réactualisée par des confrères experts dans la maladie, pouvait changer l'information thérapeutique. Quand on relit le PNDS, vous pouvez avoir le document très facilement, le dossier du laboratoire se trouve en première ligne sur Internet par Google, on voit que le belimumab n'est pas positionné particulièrement par rapport aux autres, une fois les échecs des triples thérapeutiques que j'évoquais avec vous.

Les recommandations de départ, les cortisoniques sont mis en avant par le laboratoire en disant qu'il faut donner peu de corticoïdes aux patients, passer des règles générales qu'on apprend à la faculté, qui sont rappelées naturellement, je dirais, par tous les experts. Je n'insisterai pas forcément plus. Je ne sais pas pourquoi le laboratoire veut forcément insister sur ce point. D'ailleurs, à titre personnel, via les recommandations, puisqu'il y a moins de corticoïdes dans le temps, il y a des atteintes (*inaudible 1.59.05 audio 5*) beaucoup moins fortes. On voit moins des syndromes de Kuching, des bosses de bison et les faciès ronds que j'avais pu voir quand j'étais interne.

Après, ils évoquent les recommandations 2023 de la société européenne de rhumatologie, qui en Europe, effectivement, sont très vus. Vous voyez les mots de la proposition de l'industriel. Elles soulignent aussi l'importance de réduire la corticothérapie chez ces patients afin d'éviter la survenue des effets indésirables à court, moyen et long terme. L'EULAR a une vision assez restrictive des corticoïdes.

Je voulais vous présenter très rapidement l'étude monocentrique randomisée en ouvert, réalisée par nos collègues du centre de référence de Paris, l'équipe de Zahir Amoura, avec Alexis Mathian en premier auteur, publiée en 2020 dans une bonne revue. Une tranche de patients stabilisés recevait de l'hydroxychloroquine, avait un score d'activité qui était nul. Quand on randomisait l'arrêt, on avait une augmentation du risque de rechute. Ce sont des patients qui recevaient 5 milligrammes de corticoïdes, comme c'est souvent l'usage en France. C'est ce que m'ont appris mes maîtres. Ce sont des médicaments qui avaient des propriétés, même à faible posologie, avec une tolérance dont on peut discuter, mais globalement correcte. Vous voyez ce surrisque avec le sevrage, avec l'arrêt qui est numériquement environ de la taille du belimumab. Je ne vous l'ai pas dit, mais dans les populations les plus susceptibles d'en bénéficier, on est à peu près à plus 20 % de réponse en plus par belimumab. Là vous voyez, vous avez plus 20 % de rechute lorsqu'on l'arrête les corticoïdes.

Une discussion est faite au sein de l'EULAR. Ils mettent un peu sous le tapis les résultats de cette étude, et je ne suis pas d'accord, en opposant des études observationnelles dont vous connaissez les biais et les limites.

L'autre argument qui paraît assez faible. Je suis très pondéré sur la recommandation de ne pas utiliser des corticoïdes à faible dose, parce que vous voyez aussi qu'il y a un bénéfice. Après, si l'on voulait vraiment affirmer la toxicité ou plutôt l'absence d'efficacité des faibles doses de corticoïdes versus belimumab ou d'autres médicaments, il faudrait faire un essai, commencer à le faire en comparaison direct.

Après, ce sont des questions qu'on ne m'a pas posées, mais j'ai tout de même regardé l'ensemble du dossier. Ça, c'est l'étude qui a été évoquée par le chef de projet sur la toxicité fœto-maternelle. Ce sont 12 patients inclus, comparativement aux 500 prévus. Ce sont 61 patients suivis de façon prospective. Il y avait 95 % d'enfants vivants. Vous voyez, chez ces femmes enceintes, avec un suivi prospectif, il y avait 17 malformations dites majeures. Elles ne sont pas toutes graves, mais c'est la terminologie. Chez 12 enfants, ça fait 18 %. Vous avez la liste en dessous. Il y a des choses qui sont imputables, probablement au lupus, notamment un bloc de conduction congénitale qui était connu comme une complication de la maladie de manière intrinsèque. Il y avait une maman qui recevait du méthotrexate, qui est un médicament tératogène.

Mais vous voyez aussi qu'il y a des malformations de certains organes, notamment cardiaques, qui reviennent de manière importante. Il y avait aussi un événement infectieux avec une endocardite chez un enfant de manière précoce, qui à ma connaissance, qui n'est pas un événement fréquent chez les nouveau-nés ou les jeunes enfants. On a avec nous des pédiatres et gynécologues.

Les conclusions du laboratoire par rapport à cela sont plutôt à dire que le risque est assez comparable à ce que l'on connaît dans le lupus, qui est malheureusement aussi une maladie associée à une augmentation du risque malformatif. C'est ce qui est noté dans la notice d'information que l'on voit dans le document complet du laboratoire. Ils rapportent ce qui n'est pas présent dans la notice d'information, d'autres études sur des comparaisons brutes, non ajustées. Vous voyez que le risque malformatif dans les autres études observationnelles citées par le laboratoire est de 3 à 13 %, comparativement à 18 %.

Je trouve que leur conclusion est extrêmement peu prudente ou conservatrice. J'insisterais peut-être volontiers sur le caractère non contrôlé de l'étude, ce qui n'est pas indiqué dans la notice d'information. Ils affirment le fait que ce n'est pas augmenté par rapport à ce que l'on connaît en l'absence de traitement dans le contexte du lupus, alors qu'ils mettent des références ou qu'ils citent leurs propres références. Il faudrait qu'ils changent leur conclusion, suggérant peut-être une augmentation du risque malformatif.

Une grosse étude va débuter, OTIS, en Amérique du Nord. Il y a une petite notice sur le site de l'agence européenne du médicament. On comprend que ce sera une étude comparative, mais qui ne sera pas ajustée. Le laboratoire sait très bien aussi qu'il nous explique comment il va estimer le risque sans ajustement, parce qu'il y a évidemment des facteurs de confusion liés aux co-expositions et à certaines caractéristiques liées à la mère.

On vous a parlé de l'étude BASE, qui est un effort de recherche considérable, qui est une phase IV randomisée, qui a été demandée par les agences de régulation pour évaluer des risques, des signaux qui avaient été identifiés dans les études de phase III et de suite de

phase III, et une augmentation numérique de la mortalité, du risque de dépression, d'infection. Là, je ne suis pas très heureux de ce que propose l'industriel.

Certes la conclusion est factuelle de dire que sur cinq ans, on n'a pas montré de surrisque supplémentaire, puisque le premier *reporting* de l'étude BASE a été fait à un an. Mais dire qu'il y a un profil de tolérance satisfaisant pour le clinicien, cela pourrait être amélioré, puisque les cliniciens connaissent assez mal le risque de dépression induit par le médicament, alors qu'il est très bien connu de la pharmacovigilance.

Vous voyez ici des chiffres issus de l'analyse à un an, dépression sévère, 7 événements versus 1, idées suicidaires, 28 à 23, cas graves de suicides ou d'automutilations, c'est le terme aussi traduit et consacré, 15 à 5. Vous voyez que les événements sont rares et la différence en absolu est peu importante, mais pour autant, quand on discute avec les patients et qu'on les prévient de ce risque, en pratique clinique quotidienne, je constate que, très justement, ça frappe les patients et les patientes, et peut-être qu'on pourra améliorer la notice en rappelant tout de même ce risque et d'autres risques, qui n'est pas très évident vu la manière dont c'est écrit.

Je crois que je suis arrivé à la fin de mon propos. Je serai heureux de discuter avec vous pour savoir si vous retenez ces points de discussion pertinents.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup, Jean-Christophe. Je fais juste un commentaire avant de passer la parole à Michel. Concernant ce que tu as dit à propos de la toxicité fœtale, c'est mentionné dans les recommandations. Les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BENLYSTA et cela jusqu'à au moins quatre mois après l'arrêt du traitement. C'est un cas de figure similaire à celui qu'on rencontre, en bien pire d'ailleurs, avec le MMF dans le lupus, ou avec le CELCEPPT, pour lequel il y a aussi une tératogénicité monumentale.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Personne n'a du belimumab dans le contexte du lupus, à moins d'avoir un *cinquante 0.06.23 audio 6*) renforcé en énième ligne ou des lupus rénaux extrêmement préoccupants. La note d'information thérapeutique, c'est la manière dont c'est rédigé que cela me questionne, c'est-à-dire que l'industriel, GSK... Je ne sais pas si on peut voir la note d'information thérapeutique.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ce qui compte, c'est le RCP.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - À qui va être communiquée la note d'information thérapeutique ? C'est un document qui va être public, j'imagine.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, bien sûr.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Non, c'est le dossier qu'ils déposent aux membres.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ce n'est pas public ?

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je l'apprends, je croyais que c'était accessible malgré tout. D'accord, OK. En tout cas, sur le RCP qui, lui, est public, c'est bien marqué, Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans le document, la NIT que j'ai eue, j'ai relevé des termes ou des formulations, voire même « l'absence d'augmentation du risque malformatif », (*inaudible 0.07.35 audio 6*) aux études dans le lupus chez les patientes non exposées au belimumab », les patientes enceintes. Quand on examine le document fourni par l'industriel, je vous ai fait un copié-collé d'études observationnelles qu'ils ont produites. Je ne comprends pas pourquoi ils écrivent ça, puisque numériquement ils ont une augmentation plus importante que ce qui est proposé dans la littérature.

Si c'est à usage « interne », on peut peut-être faire des modifications et en rester là. Si l'industriel ne communique pas auprès des prescripteurs à ce sujet, c'est pour les prescripteurs, ils pourraient vraiment améliorer leur communication pour avoir une gestion des risques optimale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Du coup, j'ai appris que la NIT n'était pas publique. Pour le prescripteur, c'est le RCP qui compte et l'avis de la CT, bien sûr, mais comme document autre, c'est le RCP, et le RCP est bien, pour moi.

Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voulais revenir sur ce sujet et te challenger un peu, Jean-Christophe, sur la question du risque de malformation. J'ai travaillé avec une de tes collègues lyonnaises dans d'autres domaines, notamment les maladies neurologiques inflammatoires, sur les grossesses et les risques. On se rend compte qu'il faut des registres avec un nombre très important de femmes enceintes suivies pour arriver à tirer des conclusions précises. Les échantillons qui sont proposés là sont d'une telle faiblesse qu'on ne peut pas en dire grand-chose, me semble-t-il.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, tu as parfaitement raison, c'est ce qu'indique d'ailleurs très justement l'industriel, en disant qu'il y a une impression extrêmement forte autour de cette mesure. Je voudrais juste rebondir un peu sur le commentaire que je vous ai fait : si c'est dur à mesurer, il faut le faire correctement. C'est bien qu'ils puissent communiquer sur le *design* de leur étude OTIS à venir, s'il n'y a pas d'ajustement qui est fait sur la mesure. Ils mettent que ce serait une mesure non ajustée. On va rester toujours dans l'incertitude qui est très forte parce qu'il y a beaucoup de facteurs malformatifs dans le contexte du lupus associé.

Encore une fois, je suis embêté par le fait qu'ils indiquent que ce risque n'est pas augmenté par rapport à ce que l'on connaît dans le lupus en l'absence d'exposition au belimumab, parce que cela contredit leurs propres documents qui sont fournis pour notre évaluation. Vous pouvez ouvrir les documents du laboratoire et vous verrez des chiffres, comme je vous l'ai dit, de 3 à 13 %. Je ne comprends pas pourquoi le laboratoire ne produit pas une NIT qui comporte les données qu'il connaît.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires concernant le sujet précis, c'est-à-dire la population cible ? Le chef de projet veut-il revenir dessus ?

Je propose qu'on vote sur l'acceptation ou non de cette proposition qui est de passer de... Je n'ai pas le montant antérieur, j'ai celui qui est demandé entre 4 400 et 7 900. C'était ce qu'on avait avant ? C'était combien précisément ? Quelqu'un s'en souvient ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vais vous dire une bêtise, parce que c'est un chiffre qui est extrêmement précis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet va nous la trouver. Ce n'est pas indispensable pour le vote, mais on peut dire que leur proposition est à peu près deux fois plus importante, que ce que l'on avait ciblé initialement. Je vous propose que l'on vote sur le maintien ou non de la décision initiale.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était initialement estimé entre 2 700 et 4 400.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. On peut démarrer le vote.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est paradoxal, et c'est une question qui m'était posée. Je ne comprends pas, parce que l'augmentation du risque, la seule modification qui a été faite sur le calcul était liée à l'ALD. J'ai plus 20 %, quand on fait le ratio. Pourquoi ils arrivent à fois deux ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant l'augmentation des ALD, depuis l'instruction, il y a eu une extension d'indication pédiatrique et une extension d'indication aussi pour le lupus rénal. Cela peut expliquer la forte augmentation des ALD.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Tu as raison, les enfants sont peu nombreux, même cela y contribue. Tu as raison par rapport à ça. À mon avis, les formes rénales ne sont pas liées à l'AMM du belimumab, parce que les patients sont tellement graves et ont tellement recours au système de santé que tout le monde demande une ALD immédiatement à ce moment-là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La demande qu'ils font est dans un périmètre qui n'est pas celui que tu donnes. C'est l'adulte, c'est uniquement dans les plus systémiques actifs de l'adulte, donc ça n'explique pas totalement. On peut y aller, Stéphanie, si tu veux.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Quelles sont les conséquences d'augmenter ces normes ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pour négocier le tarif.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Cela leur permet de négocier un tarif en hausse ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, probablement. On n'est pas censé discuter de la raison pour laquelle cela nous a donné cela.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Pour voter, il faut savoir quelles sont les conséquences.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, justement, si c'est dans ce registre. Je réponds, mais cela ne doit pas intervenir dans notre vote. On vote sur l'aspect scientifique de cette population.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Excusez-moi, j'insiste avant le vote. J'avais épluché point par point les éléments sur les différents cercles. Ce sont des données qui étaient anciennes. La seule chose qui changeait, c'était la proportion d'ALD. J'ai mal compris ou pas ? Je vois 20 % de différence qui pose problème épidémiologiquement sur une échelle de temps si courte, mais pourquoi fois deux ?

Un chef de projet pour la HAS. - À partir des données d'ALD, ils ont estimé une prévalence en termes de cas pour 100 000 personnes. Dans les données initiales datant de l'ALD de 2010, cela donnait 41 cas pour 100 000 personnes. Avec les nouveaux chiffres, cela donne 64 cas pour 100 000 personnes.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Donc environ 20 %, entre 40 % à 60 % fait bien 50 %. C'est beaucoup.

Un chef de projet pour la HAS. - Cela correspond à leur nouvelle estimation.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Cela fait une augmentation de 50 %, et pas 100 % en absolu. Pourquoi on arrive à deux fois plus ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Il y a l'addition systématique, quelle que soit la réponse au traitement initial du BENLYSTA, dans toutes les néphropathies prolifératives, quelle qu'en soit la gravité. C'est cela qui a fait augmenter la prescription chez l'adulte. Pour l'enfant, je ne sais pas, je ne parle que de l'adulte. Je pense que c'est ce qui a fait augmenter considérablement les prescriptions. C'est depuis 12 à 18 mois, je crois.

M. Le Pr COCHAT, Président. - C'est possible, parce qu'au départ c'était sans la néphropathie. Si l'on rajoute les néphropathies, cela ne me surprend qu'à moitié. Tu as raison Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Oui, et c'est bien recommandé au début du traitement. BENLYSTA est ajouté au traitement habituel au début du traitement, pour tous les patients avec une néphrite lupique active, et cela dépend de la place du curseur. C'est bien en première intention, finalement, et pas ajouté. C'est ce qui a fait augmenter son utilisation. Il y a eu une énorme communication du laboratoire sur ce sujet, qui se fonde sur des recommandations internationales.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, je crois que tu as complètement raison, je suis de ton avis. D'ailleurs, initialement, j'étais surpris par le fait qu'ils n'incluent pas la néphropathie lupique, mais ce doit être l'explication. Je ne sais pas si numériquement cela s'explique, mais je ne suis pas étonné.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Dans l'estimation du nombre de patients, vous pensez qu'ils incluent une néphropathie, je n'ai pas vu ça. Cela peut justifier le nombre de patients susceptibles de recevoir la molécule. Souvenez-vous des cercles que l'on a proposés, à la fin, vous avez les formes non neurologiques, non rénales, non ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT. - Je sais que c'est assez systématique, dès qu'il y a une atteinte rénale, d'ajouter BENLYSTA maintenant. Ce d'autant plus qu'il a l'image d'être bien

toléré et qu'il est facilement administrable grâce à la forme en stylo. Je crois vraiment que c'est l'indication très tôt dans l'atteinte rénale qui modifie le nombre de sujets à traiter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'autant que l'indication concernée par ce que l'on discute aujourd'hui inclut les formes rénales. C'est les lupus systémiques actifs adultes, avec ou sans atteinte rénale. Cela peut tout à fait être expliqué par ce que tu dis.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est une extension d'indication, mais ce n'est pas une augmentation en soi du nombre de patients qui présentent un lupus ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, on a eu les deux. On l'a fait en deux temps. On avait d'abord eu l'indication BENLYSTA hors néphropathie, puis ensuite avec la néphropathie. C'est ce qui explique que quand on les regroupe, on regroupe les deux populations. Le fait que ce soit à peu près du simple au double me va bien.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, mais ce n'est pas l'argumentaire du laboratoire.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Non, c'est malgré un traitement standard, et n'ayant pas d'atteinte rénale ou neurologique sévère.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'indication actuelle, c'est la globalité.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je parle du calcul de la population cible. C'est comme cela qu'est libellée la NIT : n'ayant pas d'atteinte rénale ou neurologique.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Dans ce cas, cela ne tient pas, parce qu'il n'y a pas plus de lupus.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est uniquement le lupus systémique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais le lupus systémique n'exclut pas la néphropathie. C'est bien pour cela que le libellé de l'AMM que nous avons ici inclut tous les lupus, pour moi, avec ou sans néphropathie. Cela peut expliquer que nous ayons une population différente de la première, qui était sans la néphropathie. Honnêtement, le raisonnement d'Élisabeth me convient.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En théorie, la première indication n'inclut pas les formes sévères rénales, uniquement les formes légères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est le fait d'inclure les formes sévères rénales qui peut doubler le nombre de cas. Cela ne me choque pas, la plupart des patients atteints de lupus ont souvent une forme sévère rénale.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est sévère ou pas forcément très sévère ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est atteinte rénal.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Et c'est d'emblée. La recommandation, c'est on n'attend pas une deuxième intention. C'est d'emblée. Dès qu'il y a une atteinte rénale proliférative, quelle que soit sa gravité, BENLYSTA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Que disent les recommandations là-dessus ?

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Elles disent ça. Il faudrait que je les retrouve. Ça a changé il y a un an, donc forcément, le laboratoire s'y est engouffré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si les recommandations disent ça, ça me va.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas l'argumentaire du laboratoire pour demander une révision. C'est ce qui me gêne. Ils n'ont pas donné cet argument.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un peu vrai, mais on l'explique comme ça.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Sur le fait que c'est écrit que leur évaluation est faite dans les formes non rénales, épidémiologiquement, nous considérons peut-être effectivement qu'il va y avoir un doublement de la population parce qu'on aborde aussi la question des néphrites et des glomérulonéphrites. Il faudra vraiment que ça soit vérifié derrière. Je ne sais pas si c'est le CEPS qui s'y colle, mais qu'ils parlent bien tous de la même chose. Il y a des incertitudes. Je vous ai montré la manière dont ils font les calculs. Parfois, c'est avec des données qui sont issues de 90 patients. Il y a une marge d'incertitude, l'intervalle de conscience est bas. Il n'y a pas de revue systématique. Si les agences de régulation se basent uniquement sur le dossier du laboratoire, on peut faire beaucoup mieux, Monsieur Maura est là.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, as-tu fait tes estimations en tenant compte de tout ce que nous avons dit ? Considères-tu que ce chiffre est trop élevé ? As-tu une proposition alternative à faire ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Par exemple, prenons l'exemple, dans les lupus non rénaux, ce sont les patients qui doivent avoir une activation du complément ou une augmentation d'un auto-anticorps, appelé anticorps anti-ADN. Les chiffres qui ressortent concernent des patients inclus dans les essais, j'imagine que ce sont des patients plutôt plus graves. On constate qu'ils ont plutôt plus d'auto-anticorps que ce que j'ai vu dans d'autres études observationnelles. Je vous ai fourni deux références. Dans ces études, 60 % des patients ont des anticorps anti-ADN. Dans les lupus hématologiques, on tombe à 50 %. Dans les lupus avec atteinte musculo-squelettique, j'ai trouvé une grande série de 600 patients où la proportion est de 30 %. S'ils partent d'une prévalence de 60 %, cela augmente la population de 20 % en relatif ou même de 100 % par rapport à ce que je vous propose.

Ce que je suggère, c'est que s'il y a vraiment un travail de modélisation à faire, parce qu'on considère que les enjeux sont très significatifs après pour la collectivité, il faut élever le niveau d'exigence envers les industriels pour réaliser ce travail. C'est un travail conséquent, car il faut produire les estimations les plus précises et les plus objectives, basées sur des revues systématiques et des méta-analyses, tout en produisant des données sur l'incertitude et en générant différents scénarios. Il faudrait rediscuter avec le payeur pour savoir dans quelle

mesure il considère que les estimations sont correctes. Je ne peux pas effectuer un tel travail moi-même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vais vous faire une proposition. Je viens d'en parler avec Charlotte. On va vous proposer de voter pour ou contre le principe de la modification. Quant aux chiffres, on vous les fournira pour l'adoption. Ça me paraît être un compromis correct. La question est de voter, ou pas, en faveur de la modification de la population cible, étant donné cet élargissement de périmètre lié à l'augmentation due aux néphropathies lupiques. Si oui, on vous donnera des chiffres lors de l'adoption.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'aurais juste posé une question. Il était mentionné que le laboratoire n'indiquait pas que c'était la réévaluation des recommandations qui était à l'origine de sa soumission, alors que dans le document préparatoire, c'est mentionné que c'est suite à cette demande de réévaluation. Je ne sais pas si c'est une position de la HAS par rapport aux données ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous, de toute façon, on tient compte de l'évolution des recommandations.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, c'est mentionné dans le document préparatoire que la réévaluation des recommandations serait à l'origine de ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait, on est d'accord. Le chef de projet voulait commenter là-dessus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste ajouter un commentaire sur le comparateur SAPHNELO, que vous avez vu qu'en 2022, pour une indication similaire. Le principe de calcul pour la population cible était le même que celui présenté par le laboratoire aujourd'hui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Cela correspond à une indication plus large. C'est peut-être pour cela qu'ils ont pris ces chiffres, d'ailleurs. Ce sont exactement les mêmes chiffres ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, l'estimation de la prévalence du lupus systémique était de 61 cas pour 100 000 personnes, alors qu'actuellement, c'est 64 pour 100 000 personnes. Mais cela fait sens avec l'actualisation des chiffres d'ALD.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on arrive à avoir une idée assez claire, étant donné l'évolution des recommandations et du périmètre tel qu'on vient de le définir, et qu'on arrive à trouver une population qui est supérieure, je ne sais pas de combien, à celle de 2022, cela me paraît tout à fait acceptable. On vous donnera ce chiffre lors de l'adoption, ce qui sera dans 15 jours.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- En résumé, il y a les recommandations et l'actualisation des chiffres, sur le fait qu'on est d'accord pour dire qu'il y avait une augmentation de la prévalence. Il y a deux votes ou un vote ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce n'est pas sur l'augmentation de la prévalence. On n'a pas d'éléments pour juger de ça en termes de prévalence.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Si, l'ALD.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on ne sait pas comment l'ALD a été utilisée.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est comme ça que le laboratoire mesure la prévalence, c'est par l'ALD.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on ne va pas répondre en utilisant cet outil. Je n'ai pas envie d'utiliser l'outil prévalence, je préfère utiliser l'outil modification du périmètre. Parler d'une prévalence uniquement sur les données de l'ALD, cela me gêne un peu.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant les données de l'ALD, il me semble que la prévalence est très mal estimée. N'y a-t-il pas de registre de données plus fiable ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Ce n'est pas un registre officiel. On ne peut pas se fier à ça. Le passage en ALD dépend du prescripteur, dépend de plein de choses. Ce n'est pas fiable. On va voter, si vous êtes d'accord.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Les formes sévères n'expliquent absolument pas un doublement de cette prévalence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, ce ne sont pas les formes sévères.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce ne sont pas les formes sévères, c'est toute atteinte rénale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est néphropathie.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Il y a une grande différence avec la situation antérieure. Auparavant, il n'était recommandé qu'en cas de forme sévère et résistante au traitement. Maintenant, quand on a un lupus avec atteinte rénale, il est indiqué en première intention dans le traitement initial, en plus du traitement habituel, ce qui n'est pas le cas des lupus sans atteinte rénale. Comme les recommandations de l'EULAR ont été modifiées, il me semble il y a 12 à 18 mois, je n'ai pas la date exacte en tête et je n'arrive pas à la retrouver, le laboratoire demande qu'on élargisse les candidats possibles au traitement. Ce n'est pas la gravité de la néphropathie qui est prise en compte, c'est la présence de la néphropathie. C'est pour le lupus avec néphropathie.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, ce que je veux dire, c'est que l'incidence de la néphropathie dans le lupus n'explique pas un doublement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pour cela, Patrick, qu'on va voir précisément la prochaine fois le nombre. Mais quand on reprend les indications, j'ai le RCP sous la main, c'est bien chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée, c'est la première indication. La deuxième indication : BENLYSTA est indiquée en association à des immunosuppresseurs pour le traitement des patients adultes atteints de glomérulopathie lupique active. On va voir quel est l'effectif apporté par cette population.

Je vous propose qu'on vote sur le fait, sans chiffres, d'augmenter ou pas cette population cible. On y va, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, et vous avez voté à l'unanimité pour la modification.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

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

Index

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

cercles.....13

OTIS.....8, 11

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