



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 janvier 2022

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. COPIKTRA – Audition

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une audition. Nous recevons le laboratoire SECURA BIO.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est moi qui présenterai le dossier. Le chef de projet est absent.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Je les fais entrer dans la salle. Il n'y a pas de départ pour ce dossier.

(Catherine Chamoux, Erik Bokmans, Olivier Tournilhac et Jeroen Van Deursen rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Madame et Messieurs du laboratoire SECURA BIO. Nous vous recevons pour l'audition de votre médicament, COPIKTRA. Nous allons d'abord donner la parole à notre chef de projet et vous aurez ensuite une présentation d'un quart d'heure au maximum, suivie d'un débat et de questions qui vous seront posées. Je demande à Claire de présenter le dossier.

Claire Brotons, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez examiné et adopté le 1^{er} décembre, pour une inscription, l'avis sur COPIKTRA, le duvélsib, que vous avez vu en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire après au moins deux traitements antérieurs et de lymphome folliculaire réfractaire à au moins deux traitements systémiques antérieurs. Vous avez estimé que le SMR était insuffisant au regard des alternatives existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, et qu'il n'y avait pas d'ASP.

Dans la LLC en rechute ou réfractaire, les arguments étaient :

- la démonstration d'une supériorité du duvélsib en monothérapie par rapport à un comparateur que vous avez considéré comme non pertinent à la date du présent avis, l'ofatumumab, dans l'étude de phase 3 DUO, avec de plus :

- un gain modeste en termes de survie sans progression et de taux de réponse globale (le critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec une seule réponse complète),
- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale, critère considéré comme le plus cliniquement pertinent à ce stade,
- l'absence de conclusion possible sur les résultats de qualité de vie, qui était un critère exploratoire ;

- la transposabilité des résultats qui n'était pas assurée :

- puisque les patients préalablement traités par un inhibiteur de tyrosine kinase ou un inhibiteur Bcl-2 étaient exclus, alors qu'ils étaient considérés comme les standards de traitement à ce stade,

- et compte tenu de l'inclusion de patients en deuxième ligne de traitement alors que l'AMM n'a été validée qu'à partir de la troisième ligne ;
- des données de tolérance préoccupantes, marquées principalement par des diarrhées/colites, des neutropénies, des événements infectieux, avec des proportions importantes d'événements indésirables considérés comme graves, ayant entraîné l'arrêt du traitement et parfois le décès, par rapport au groupe ofatumumab.

Dans l'indication du lymphome folliculaire réfractaire, vous avez estimé qu'il n'avait également pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des résultats de l'étude de phase 2 non comparative DYNAMO, qui avait été menée chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien, dont 60 % étaient atteints de lymphome folliculaire, qui correspondait à l'AMM, avec un gain modeste en termes de taux de réponse globale, qui était un critère de jugement principal considéré comme non pertinent à ce stade ;
- de l'absence de comparaison aux traitements actuellement disponibles alors que cette comparaison était réalisable ;
- de données de tolérance préoccupantes, en ligne avec les données retrouvées dans l'indication LLC et avec les autres inhibiteurs de PI3K.

Je laisse la parole au laboratoire.

Catherine Chamoux.- Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames, Messieurs, merci beaucoup de nous avoir accordé cette audition. Nous vous remercions aussi d'avoir permis que la réunion se tienne en anglais. Je passe la parole à Monsieur Bokmans.

Erik Bokmans.- [Propos en anglais — 2 :29 :30/...

Olivier Tournilhac.- ...

Catherine Chamoux.- ...

Olivier Tournilhac.- ...

Jeroen Van Deursen.- ...

Olivier Tournilhac.- ...

Erik Bokmans.- ... 02 :46 :00].

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci pour votre présentation. Merci d'avoir maintenu votre temps. Nous allons pouvoir passer aux questions, s'il y en a. Étienne, ou Sylvie Castaigne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Préférez-vous en anglais ou en français ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je crois que nous avons dit en français la dernière fois pour la sténotypie.

Michel Clanet, Vice-Président.- En français, pour la sténotypie, c'est mieux.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup pour la présentation. Comme vous l'avez remarqué, la difficulté à laquelle nous avons été exposés lorsque nous avons évalué ce dossier, c'était qu'il y avait un certain nombre d'incertitudes liées au fait que le comparateur était devenu moins cliniquement pertinent du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique, et qu'il y avait une restriction d'AMM par l'EMA, qui ne correspondait du coup plus tellement à l'entière de la population incluse dans l'essai dans le cadre de la LLC.

Pour le lymphome folliculaire nous avons été embêtés aussi, avec des données qui étaient assez précoces malgré tout ce que vous avez mentionné. Après, nous reconnaissons que peut-être que dans une sous-population il y a un besoin médical. Néanmoins, on ne pouvait pas le percevoir avec les données que nous avons. Est-ce que le laboratoire a prévu, dans les populations pour lesquelles il y a encore un besoin médical, de faire de nouvelles études ? Y a-t-il un plan de développement futur pour ce médicament ou en repartait-on avec les données que nous avons ?

Catherine Chamoux.- [Propos en anglais — 02 :48 :00/...

Jeroen Van Deursen.- ... 02 :53 :00].

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Nous prenons une dernière question. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vais le faire en bilingue.

Michel Clanet, Vice-Président.- Plutôt en français, pour la sténotypie.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je fais juste après.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'accord.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir quel était le pourcentage de cross-overs dans l'étude. Par ailleurs, j'ai un commentaire. Je ne comprends pas pourquoi un industriel introduit un cross-over dans le design de ses études cliniques, parce qu'à la fin il compare gris avec gris.

Jeroen Van Deursen.- [Propos en anglais — 02 :54 :00/02 :55 :20].

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie de cette présentation et de ces éclaircissements. Nous allons maintenant vous demander de vous déconnecter. Nous allons rediscuter cette présentation et nous allons voter à nouveau. Merci beaucoup.

Catherine Chamoux.- Merci beaucoup. Au revoir.

(Catherine Chamoux, Erik Bokmans, Olivier Tournilhac et Jeroen Van Deursen quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- As-tu été convaincu de la présentation, Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il a dit que dans leur plan de développement, il y avait encore des études de recherche de dose. C'est un produit avec une marge thérapeutique vraisemblablement assez mince, avec une toxicité importante. Nous avons eu beaucoup de difficultés à en évaluer le bénéfice et l'efficacité du fait de limites des deux études cliniques. Pour moi, leur présentation n'est pas de nature à modifier notre évaluation, je pense.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vois que Jean-Christophe veut intervenir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai noté ce qu'a dit notre ami hollandais. C'est qu'en fait, ce médicament a été développé par une autre compagnie et que cela a été racheté par une compagnie qui n'aurait probablement pas développé les choses, donc on peut penser qu'il y a une césure dans le développement de ce médicament. C'est tout à fait dommage qu'ils soient partis sur de mauvaises bases, en particulier avec le cross-over. Cela ne change pas. Je crois qu'il faut rester à ce que nous avons fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie a un commentaire.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui. Moi non plus, je ne suis pas convaincue du tout. Nous avons bien souligné le problème de la toxicité. Il y a une toxicité digestive qui est importante, et des neutropénies très importantes. Or, le risque majeur des LLC, ce sont les infections, ce qui fait que ces patients n'allaient déjà pas bien avec l'idélalisib et ils ne vont pas bien avec le duvélisib, qui est le cousin germain.

Maintenant, ils vont l'utiliser tout à fait différemment, 15 jours « on », 15 jours « off », alors qu'avant c'était de J0 à J28. On voit bien qu'ils vont diminuer de moitié les doses quand même pour essayer d'avoir moins de toxicité.

Le problème, c'est qu'ils avaient eu un développement très lent, donc ils ont comparé avec un comparateur que l'on n'utilise plus, l'ofatumumab, et dont d'ailleurs Bruno Quesnel, qui avait revu le dossier, avait dit qu'il ne voyait pas l'intérêt du médicament.

Potentiellement il y a un intérêt, parce que c'est une autre classe thérapeutique, mais ce médicament est quasiment impossible à utiliser puisque d'ailleurs plus personne n'utilise le précédent, c'est-à-dire l'idélalisib. Ils sont un peu dans une impasse, donc ce n'est pas rassurant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Au sein du Bureau, nous avons rediscuté et considéré que nous n'avions aucune raison de changer notre vote. Je crois que vous confirmez ce que nous avons pensé. Nous allons voter sur le SMR, suffisant ou insuffisant.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons entre maintien et non-maintien ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Madame Barka ne peut pas voter compte tenu de son statut. Nous avons 21 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, merci.

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