



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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. BYANNLI - Examen – Inscription (CT)

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous allons passer à la dernière évaluation de la journée.

*(Sonia Dollfus rejoint la séance.)*

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Bonjour, Madame Dollfus. Nous allons évaluer le dossier BYANNLI, qui est le traitement d'entretien de la schizophrénie. Le chef de projet va nous présenter le dossier. Ensuite nous vous donnerons la parole et nous écouterons Sylvie Chewet, qui est notre rapporteur interne.

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Dollfus en situation de conflit d'intérêt.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il s'agit de l'inscription de BYANNLI, 500 milligrammes et 1 000 milligrammes, solution injectable à libération prolongée. C'est un antipsychotique atypique à base de palipéridone. Son administration est semestrielle par voie intramusculaire dans le muscle fessier. L'inscription est sur les deux listes, ville et hôpital. Il faut savoir que deux spécialités injectables existent déjà, XEPLION, à injection mensuelle avec 5 doses, et TREVICTA, à injection trimestrielle avec 4 doses.

L'indication du produit est le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone. L'AMM a été octroyée le 18 juin 2020 par procédure centralisée. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR V par rapport aux injections mensuelles et aux injections trimestrielles, sans ISP.

BYANNLI constitue une alternative aux injections mensuelles et trimestrielles de palmitate de palipéridone. C'est la seule spécialité permettant une administration tous les six mois.

Concernant la stratégie thérapeutique, la prise en charge des patients est multimodale, médicamenteuse et non médicamenteuse, en première intention par des antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, aripiprazole, palipéridone, quétiapine), et par des interventions de réhabilitation psychosociale.

En deuxième intention, ce sont les antipsychotiques classiques dits de première génération et la clozapine, qui est un atypique, mais qui est réservée aux formes résistantes ou d'intolérance aux autres antipsychotiques.

Bien sûr, il y a la prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques souvent associées à la pathologie.

Les données disponibles sont celles de l'étude PSY-3015, réalisée entre mars 2018 et mai 2020. C'est une étude de phase 3, de non-infériorité, randomisée 2 : 1 en double aveugle, évaluant l'efficacité de BYANNLI, à injection semestrielle, versus TREVICTA, à injection trimestrielle, en termes de prévention des rechutes psychotiques chez des patients schizophrènes.

L'étude comportait trois phases :

- une phase de transition où les patients non traités ou non stabilisés par XEPLION et TREVICTA avant l'inclusion dans l'étude recevaient 1 à 5 injections de XEPLION ;
- une phase de maintien au cours de laquelle les patients recevaient 1 injection de XEPLION ou 1 injection de TREVICTA ;
- une phase randomisée de 12 mois où les patients recevaient BYANALI ou TREVICTA

702 patients ont été randomisés dans cette étude, d'un âge moyen de 40 ans, de score PANSS de base de 52 points. Le nombre d'hospitalisations dans les 24 mois précédant l'étude était nul pour 58 % des patients et de 1 hospitalisation pour 21 % des patients.

Le traitement antipsychotique antérieur était un antipsychotique par voie orale pour 58 % des patients. Il s'agissait de TREVICTA pour 11 % des patients et de rispéridone 50 milligrammes injectable pour 4,4 % des patients.

Le critère de jugement principal était le délai avant rechute sur la période randomisée de 12 mois. Les principaux critères de rechute étaient l'hospitalisation psychiatrique et l'augmentation du score total et/ou d'un des sous-scores de l'échelle PANSS.

Les critères secondaires étaient non hiérarchisés et les analyses réalisées sans gestion du risque alpha. Les critères exploratoires comportaient une échelle de qualité de vie.

En termes de résultats d'efficacité, les estimations Kaplan-Meier du pourcentage de patients sans rechute à 12 mois ont été de 91,9 % sous BYANALI versus 94,8 % sous TREVICTA, donc une différence en per protocole de 2,9 % avec un lissé de -1,7 % à 0,7 %, et un hazard ratio de 1,68 plutôt en faveur de TREVICTA, mais non significatif. Les pourcentages d'arrêt de traitement ont été de 13 % versus 9,8 %.

En termes de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés concernaient des effets métaboliques, avec un gain pondéral pour 9,2 % versus 8 %, de l'hyperglycémie pour 3,1 % versus 2,7 % des patients, des effets extrapyramidaux pour 9,6 % versus 8,5 %, des effets endocriniens avec une hyperprolactinémie pour 3,8 % versus 3,1 %, et des effets indésirables liés au site d'injection pour 13,2 % versus 4,9 % des patients, dont les douleurs pour 7,7 % versus 4 % des patients.

Pour les points de discussion, je vais laisser la parole au Professeur Sonia Dollfus, chef de pôle santé mentale au CHU de Caen, et au Professeur Sylvie Chevret, qui a regardé de près l'étude PSY-3015.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Madame Dollfus, vous avez la parole.

**Sonia Dollfus.-** Je ne vais pas reprendre et détailler l'étude, ce qui vient d'être fait. J'ai émis six remarques ou interrogations.

La première est l'estimation du nombre de patients, qui à mon avis a été peut-être un peu surestimé parce que tous les patients qui sont sous antipsychotique retard, XEPLION ou TREVICTA, ne vont pas forcément avoir un relais par BYANALI. C'est la première remarque.

La deuxième remarque qui me paraît importante concerne les doses qui ont été testées, puisque ce sont plutôt les doses modérées à élevées de BYANALI qui ont été testées, de 700 et 1 000 milligrammes, et ces deux dosages qui ont été testés ne peuvent être en relais que de fortes doses ou de doses modérées soit de TREVICTA, soit de XEPLION.

En fait, les patients qui vont être traités par 25 milligrammes, 50 milligrammes ou 75 milligrammes par mois de XEPLION, ou par TREVICTA aux doses de 175 et 263 milligrammes par mois, ne pourront pas bénéficier de ce traitement en raison des doses de 700 et 1 000 milligrammes de BYANALI. C'est un premier point qui me semble intéressant puisqu'en pratique on essaie quand même de maintenir les patients aux doses les plus faibles possible.

La deuxième remarque porte sur la durée de l'étude en double aveugle, qui est de 12 mois. Cela me paraît quand même assez court pour évaluer l'efficacité d'un antipsychotique retard avec des cycles d'injection de 6 mois. C'est vrai que quand on regarde de près le nombre de patients qui ont reçu les 3 injections, en fait c'est quasiment nul, puisque seuls 2 patients ont reçu 3 injections, c'est-à-dire à l'état de base, 6 mois après et 1 an après. L'étude dure 12 mois.

La troisième remarque concerne les critères d'inclusion, qui sont tout à fait corrects, mais il faut bien insister sur le fait que ce sont des patients qui ont été inclus parfaitement stabilisés, donc avec des critères de stabilité assez importants, puisqu'on remarque quand même que le score de la PANSS totale à l'inclusion est inférieur à 70, mais que la plupart des patients au départ avaient un score de 50, ce qui est vraiment relativement faible pour des patients psychotiques.

Cela m'amène à ma quatrième remarque, qui est le taux de rechute. Le taux de rechute à 12 mois est vraiment faible. Par comparaison, dans la littérature scientifique sur ces études de maintenance d'antipsychotiques, on est plutôt sur des taux de 15 % à 20 %. Là, le taux de rechute est vraiment faible dans les deux groupes, BYANALI et TREVICTA, puisqu'il est de 7,5 % pour BYANALI et 4,9 % pour TREVICTA. C'est ma première remarque. Cela m'a amenée à regarder un peu le pourcentage de rechutes des patients inclus sur les 12 mois qui précèdent l'inclusion, et en fait nous n'avons pas l'information sur le pourcentage de rechutes chez les patients dans l'année qui précède l'inclusion.

Ce que nous donne dans le protocole, c'est le pourcentage d'hospitalisation dans les 2 ans qui précèdent l'inclusion, qui est de l'ordre de 42 %.

Je résume un peu tout ce que j'ai marqué dans le compte rendu. Un élément qui m'a un peu interpellée, c'est que quand on regarde les patients qui rechutent, on note quand même que dans les 3 premiers mois de l'étude double aveugle, 31 % des patients sous BYANALI rechutent contre 9 % sous TREVICTA. Quand on regarde ce pourcentage sur les 5 premiers mois, on a 51 % des patients sous BYANALI qui rechutent versus 27 % des patients sous TREVICTA.

Ce sont des effectifs qui sont faibles mais qui m'ont un peu interpellée, et qui à mon avis incitent un peu à attirer l'attention des cliniciens sur ces premiers mois de relais avec le BYANNLI. Les études observationnelles futures nous permettront d'apprécier cet élément-là.

La cinquième remarque est intéressante cliniquement, cela concerne l'analyse en sous-groupes. On relève notamment que les patients plus âgés, dans la tranche des 51 à 65 ans, bénéficient plus du BYANNLI que du TREVICTA, et qu'à l'inverse les plus jeunes, de 18 à 25 ans, bénéficient plus du TREVICTA que du BYANNLI. C'est une observation qui est intéressante et qui est à corroborer avec l'observation clinique, parce qu'on sait que les jeunes qui débute un processus schizophrénique ont un taux de rechute beaucoup plus élevé au début de la maladie, dans les cinq premières années de la maladie, que beaucoup plus tard.

Quand on regarde l'étude observationnelle PALMIR, on note aussi que dans cette étude, 83 % des patients âgés de 25 à 59 ans ont reçu le TREVICTA alors que seulement 9 % des patients jeunes, de 18 à 24 ans, avaient reçu du TREVICTA, ce qui évoque le fait que ce traitement de BYANNLI sera peut-être à privilégier chez des patients bien stabilisés et qui ont déjà une durée de la maladie avancée.

Ma dernière remarque porte sur l'observance thérapeutique, qui ne diffère pas entre les deux groupes. La satisfaction du traitement rapportée par les patients ne diffère pas non plus entre les deux groupes.

À l'avenir, c'est vrai qu'il serait intéressant d'avoir davantage d'études sur la qualité de vie et des évaluations de la perception du patient vis-à-vis de ce traitement retard avec des injections à six mois par rapport à des injections mensuelles ou à trois mois. C'est plutôt une interrogation et une perspective de travail à l'avenir.

Voilà les principales remarques que j'avais relevées par rapport à ce rapport.

**Michel Clanet, Vice-Président.** Merci, Madame Dollfus. Sylvie Chevret ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.** - Je vais revenir un peu sur les mêmes choses. C'est un essai de non-infériorité en double aveugle qui a encore déséquilibré la randomisation, cette fois-ci en faveur du bras trimestriel plutôt que trimestriel, puisque c'était un ratio 1 sur 2.

La première chose que je voulais dire est que la population incluse était hétérogène. Cela m'a un peu gênée. J'avais besoin d'informations des experts psychiatres, parce que je me demandais si cela avait un sens, même si la randomisation est stratifiée sur le niveau de dose de maintien nécessaire, modéré ou élevé, il me semblait quand même que c'était potentiellement une source d'hétérogénéité importante quant au risque de rechute traduit par la nécessité de doses aussi différentes pour obtenir l'équilibre. Je voulais donc avoir votre avis de psychiatre sur l'hétérogénéité de la population incluse.

Deuxièmement, je voulais aussi avoir votre avis d'expert sur la définition de la rechute. C'est un score composite, une définition composite. Il y a bien sûr le fait que c'est évalué à 1 an, et je me suis dit également que les patients ont eu au mieux 2 injections et c'est tout, et je trouvais que c'était très faible.

La deuxième chose, c'est qu'il s'agit d'un score composite et cela mélange quand même des choses qui me semblent assez différentes. Si je vous les liste rapidement, c'est défini par un échec qui survient parmi :

- une hospitalisation en psychiatrie, avec aggravation des symptômes psychotiques ;
- un score qui augmente de 25 % s'il est supérieur à 40 à la randomisation, ou une augmentation de 10 points sinon, avec une variation de changement qui n'est absolument pas une variation relative puisque le dénominateur soustrait la valeur 30, ce que je trouve aberrant ;
- le fait qu'un des sous-scores soit augmenté et qu'il passe au-delà de 5 s'il est au plus à 3 à la randomisation ou à 6 s'il est égal à 4 ;
- plus les automutilations, les comportements violents, les idées suicidaires, le comportement agressif.

Je me suis demandé s'il était habituel pour vous dans la schizophrénie d'utiliser un tel critère de jugement, indépendamment de son délai, pour quantifier ce qu'on appelle une rechute. Cela m'a posé problème, d'autant plus que comme vous l'avez dit, il y a quand même environ 10 % ou 13 % des patients qui ont arrêté l'étude prématurément, ce qui ne me semble pas négligeable, et que l'analyse des données est manifestement basée sur la dernière valeur disponible en cours d'étude. Ce qu'ils ont fait est peu décrit, la quantité de données manquantes qu'il y a, et on sait bien que ce sont des méthodes de gestion des données manquantes qui sont biaisées.

Enfin, l'effet mesuré pour la non-infériorité a été basé sur le pourcentage de rechutes ou de survies sans rechute à 12 mois, et cela m'a amenée à deux réflexions. La première est que la marge de non-infériorité est sur ce pourcentage et que quand ils ont planifié l'étude, la marge de non-infériorité était de 70 % mais par rapport à des valeurs attendues qui étaient de l'ordre de 85 %. Là, tout d'un coup, on se retrouve avec des survies sans rechute qui sont beaucoup plus hautes, vous l'avez dit. C'est 92 % et 95 %. Je me suis demandé si cela avait toujours un sens de considérer que 10 % était non inférieur. Pour moi, la marge de non-infériorité est potentiellement différente, puisque ce n'est pas la même chose de passer de 85 % à 75 % ou de 85 % à 95 %, et de passer de 95 % à 85 %. Je ne sais pas si je me suis bien fait comprendre.

Enfin, la deuxième chose est qu'en termes de surrisque, puisqu'on a des courbes de Kaplan-Meier et des modèles de Cox qui nous donnent des surrisques estimés d'un bras par rapport à l'autre, on arrive quand même à un surrisque de 1,6. Certes, c'est non inférieur, mais c'est compatible quand même avec le fait qu'il y a 3,8 fois plus de rechutes dans un bras que dans l'autre, puisque c'est la borne supérieure de l'intervalle de confiance.

Enfin, pour parler des sous-groupes, j'ai trouvé que comme d'habitude, ce qui est dommage c'est qu'il n'y a pas de test d'interaction. Compte tenu des effectifs, il est difficile de savoir si ce qu'on observe est vraiment médié par une non-homogénéité d'effet en fonction de l'âge, par exemple, ou si cela peut s'expliquer uniquement par des fluctuations d'échantillonnage.

Je crois que j'ai dit globalement ce que je voulais vous dire. Merci.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Madame Dollfus ?

**Sonia Dollfus.-** Je ne vais pas pouvoir répondre à toutes les questions parce qu'il y a des questions méthodologiques qui m'échappent un peu. Il y avait la définition de la rechute, la problématique des doses et l'hétérogénéité.

Pour l'hétérogénéité de la population, j'ai trouvé au contraire que c'était assez homogène. Il y a le score de la PANSS, qui est relativement faible, d'une part. D'autre part, ne sont pas inclus tous les patients qui reçoivent de faibles doses ou des doses modérées à faibles. Du coup, je pense que ce sont vraiment des patients qui étaient symptomatiques dans le passé, qui nécessitent de fortes doses, mais qui sont quand même homogènes. Je pense que la population aurait été beaucoup plus hétérogène si les patients avec de faibles doses étaient inclus.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** J'avais l'impression que certains avaient eu une exposition à des doses trimestrielles très courte, puisqu'au départ il y avait des gens qui le recevaient de façon mensuelle, si j'ai bien compris.

**Sonia Dollfus.-** Effectivement, il y a des patients qui ont reçu RISPERDALCONSTA, il y a des patients qui ont été uniquement sous antipsychotique oral, c'était la majorité. Il y a des patients qui étaient déjà sous TREVICTA, donc effectivement, au niveau de l'inclusion dans la phase de maintenance, les patients étaient très hétérogènes.

Après, il y a cette phase de maintenance de 3 à 5 mois, si je me souviens bien, en fonction de ce que le patient reçoit.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'était de 1 à 3 mois, et ils recevaient une injection de TREVICTA seulement. C'est pour cela que la majorité des patients n'ont reçu qu'une injection de TREVICTA au cours de cette phase, en fait.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Est-ce que le fait que quelqu'un soit sous un antipsychotique oral ou injectable, pour vous, ne signifie pas quelque chose sur sa maladie qui serait de sévérité différente ?

**Sonia Dollfus.-** En fait, je me suis dit que si j'avais conçu ce protocole, je n'aurais pas pensé à inclure les patients sous antipsychotique oral et je trouve que cela aurait été plutôt en défaveur du laboratoire. Le fait qu'ils incluent quand même des patients sous antipsychotique oral aurait pu défavoriser les résultats. Je ne sais pas si je suis claire. On peut penser que les patients ont potentiellement une moins bonne observance ou sont moins stabilisés par rapport à des patients sous antipsychotique retard. Cela ne m'a pas choquée. Le fait qu'ils aient cette phase de maintenance de 1 à 3 mois permet quand même de stabiliser les patients sous un traitement retard avant l'inclusion.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Cela veut dire qu'ils n'ont eu qu'une seule injection trimestrielle pour qu'on se rende compte qu'ils étaient stabilisés ? C'est ce qui me gênait.

**Sonia Dollfus.-** Je suis d'accord avec vous, mais en même temps je pense que cela aurait pu desservir les résultats.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Ils étaient essentiellement stabilisés sous des injections mensuelles de XEPLION pendant une phase de transition. Après, pendant la phase de maintien, il n'y avait qu'une injection de XEPLION ou de TREVICTA, ce qui veut dire qu'il y a beaucoup de patients qui n'ont reçu qu'une injection de TREVICTA.

**Sonia Dollfus.-** C'est cela, ce qui aurait pu desservir les résultats à mon avis, parce que ça veut dire que ce sont des patients potentiellement moins stabilisés.

Concernant la définition de la rechute, j'ai bien regardé, ce sont vraiment des critères qui sont de plus en plus utilisés dans des études, et en tout cas en général la littérature scientifique rapporte le fait que le critère d'hospitalisation n'est pas suffisamment pertinent et qu'il faut soit une hospitalisation soit une certaine augmentation des symptômes et en particulier des symptômes positifs ce qui, de tête, est fait dans le protocole.

Là, et c'est assez récent, il y a un débat scientifique avec une publication qui va sortir bientôt et qui montre que justement, la prise en compte de la variation absolue du score de PANSS est beaucoup plus pertinente que la prise en compte de la variation relative.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ce n'est pas seulement relatif. Ils la surévaluent en plus puisqu'ils soustraient quelque chose au dénominateur.

**Sonia Dollfus.-** Oui, ils soustraient 30, mais c'est de plus en plus préconisé parce que chaque item de la PANSS est coté de 1 à 7, donc le score minimal est de 30, ce qui correspond à l'absence de symptomatologie. En fait, c'est montré que lorsque vous faites une corrélation entre les variations de la PANSS et les variations de la CGI, cette corrélation est bien meilleure si vous soustrayez 30 au score total que si vous prenez la variation relative.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je n'ai pas compris pourquoi ils ne le font pas au numérateur aussi. Cela revient à changer l'échelle de mesure du score, puisqu'on soustrait 30. À ce moment-là, si on voulait faire une variation relative sur cette nouvelle échelle, on devrait enlever 30 aussi au numérateur. Ce n'est pas bien grave, mais je ne sais plus ce que cela veut dire, une variation de 25 %. Ce n'est pas une variation, en fait.

**Sonia Dollfus.-** J'ai regardé de près cet aspect, parce qu'en fonction du score de la PANSS initial, la variation exigée varie. J'ai donc fait des petits calculs et je pense que c'est pertinent sur le plan scientifique. Si vous partez d'un score faible à la PANSS, la variation, même sur le plan clinique, ne sera pas identique à lorsque le patient a un score très élevé à la PANSS. Ce qui est évoqué dans le protocole ne m'a pas choquée et est de plus en plus argumenté sur le plan scientifique.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Par contre, une augmentation de 30 % est parfois utilisée dans certains essais au lieu de 25 %.

**Sonia Dollfus.-** C'est cela. Je crois qu'ils utilisent 25 % pour un certain score.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Ils l'utilisent pour la PANSS.

**Sonia Dollfus.-** Oui, mais pour un score de base qui est faible. Je dis cela de tête, parce que je n'ai pas le protocole sous les yeux.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Un score supérieur à 40, en fait.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ce que je voulais voir aussi, c'était la marge de non-infériorité. Si j'ai 85 % d'absence de rechute, et là ils étaient prêts à n'en avoir que 75 % pour dire que ce n'était pas inférieur, et si je passe tout à coup à l'absence de rechute et si le niveau de base n'est plus de 85 % mais de 95 %, alors si je suis non inférieur en tombant de 10 %, je passe de 95 % sans rechute à 85 %. Est-ce que cela reste non inférieur pour vous ? C'est ma question, parce que je trouve que la définition d'une marge de non-infériorité est quand même relative au niveau de base des sujets.

**Sonia Dollfus.-** Je n'ai pas d'élément de réponse. Je ne saurais pas répondre sur la pertinence. Au niveau clinique, le taux global de rechute, que ce soit dans TREVICTA ou BYANLI, est très faible par rapport à ce qui est observé en clinique ou dans les autres études. Après, pour répondre à votre question, je ne saurais pas dire.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ils ne discutent absolument pas le fait qu'ils aient eu un taux de réponse si faible par rapport à ce qu'ils pensaient, puisqu'ils en attendaient, comme vous, plutôt 15 % ou 20 %. À votre avis, à quoi est-ce lié ? Est-ce le suivi qui est insuffisant ? C'était aussi le sens de ma première question. Est-ce le fait que ce sont des patients qui n'étaient pas si graves ?

**Sonia Dollfus.-** Je pense que ce sont des patients extrêmement stabilisés, peu symptomatiques. Ils ont l'information dans leur dossier, mais ce qui nous manque, c'est le pourcentage de rechutes dans l'année qui précède, ce qui nous donnerait une indication sur le pourcentage de rechutes attendu. Si parmi tous les patients inclus aucun n'a rechuté, on s'attend effectivement à ce que l'année suivante ils ne rechutent pas.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Il n'y avait que 9 % des patients entre 18 et 25 ans, je crois, donc peu de sujets jeunes finalement.

**Sonia Dollfus.-** Il y a peu de sujets jeunes et on sait que le pourcentage de rechutes est particulièrement élevé dans cette tranche d'âge, et en tout cas plus élevé que chez les personnes âgées.

**Michel Clenet, Vice-Président.-** Nous avons une question de Dominique Tregoures.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.-** J'avais deux questions. Concernant la grossesse, avez-vous des recommandations, notamment d'une contraception ou d'un test de grossesse au début de chaque injection, en sachant que ces produits sont néfastes pour le bébé à naître ?

D'autre part, le fait qu'il y ait une injection tous les six mois est-il bien pertinent pour le suivi de la personne ? Cela veut dire qu'on ne la voit qu'une fois tous les six mois au lieu d'une fois par mois, par exemple pour le RISPERDAL en injection. Est-ce pertinent surtout pour les jeunes, puisque vous disiez qu'il y avait des rechutes plus fréquentes ?

**Sonia Dollfus.-** Cela dépend vraiment de la personne. Je pense qu'en pratique clinique, on ne va pas forcément adapter les consultations à la fréquence des injections. Un patient peut être très bien vu tous les mois et avoir son injection tous les six mois. Si le psychiatre pense que l'injection mensuelle peut le maintenir davantage dans le processus de soins, il ne passera pas au TREVICTA ni au BYANLI.

Je pense que c'est plus un confort pour le patient d'avoir une injection tous les six mois mais que cela ne va pas forcément améliorer l'observance du médicament ou le suivi du patient. Je pense que ce sont vraiment deux choses différentes. C'est du confort, et pour les patients pour lesquels il y a une dangerosité ou une symptomatologie très importante, on est quand même content d'avoir des injections à durée prolongée, ce qui évite à chaque fois de négocier la maintenance du traitement, etc.

Cela peut être aussi intéressant dans ce cadre-là. Avoir un médicament à durée de vie prolongée qui permet des injections tous les six mois, c'est un plus incontestable dans notre arsenal thérapeutique parce que c'est un confort potentiel pour le patient. C'est mieux pour le patient d'avoir une injection tous les six mois plutôt que tous les mois. Je ne sais pas si j'ai répondu à la question.

Pour la grossesse, c'est à déconseiller formellement.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.-** Oui, mais y a-t-il des recommandations ? Bien sûr que c'est déconseillé, mais pratiquez-vous un test de grossesse ou demandez-vous à la personne de suivre une contraception ? Bien sûr, nous savons que ce n'est pas recommandé, mais y a-t-il des recommandations particulières pour le patient ?

**Sonia Dollfus.-** Oui, bien sûr, cela va de soi. Je pense qu'il faut recommander une contraception et si possible un test de grossesse s'il n'y a pas de contraception. Je dirais que c'est un peu pour l'ensemble des traitements psychotropes d'une manière générale.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Sylvie Viaux ?

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Pour répondre à la dernière question, de toute façon cela fait partie souvent des négociations avec les patients. Quand on va leur donner un traitement à long terme, on sait qu'on discute de cela avec les femmes en âge de procréer en général, donc cela se fait un peu dans ce cadre.

J'ai peut-être une question par rapport aux expertises. Dans les effets secondaires, j'ai vu qu'il y avait quand même des effets secondaires un peu supérieurs pour ce médicament par rapport aux autres, en particulier sur les injections. C'est à 13 %. C'est peut-être un motif d'arrêt, quand même. Est-ce une sorte d'infection ? Cela peut-il entraîner des douleurs qui persistent et qui peuvent être un facteur ? J'avais l'impression quand même que les effets secondaires étaient un peu plus importants.

J'ai une autre question sur la pharmacocinétique, parce que je ne l'ai pas vue passer. Est-on sûr que c'est homogène jusqu'au bout ? Comme vous le dites, finalement le taux de rechute est faible donc a priori cela doit être relativement bon, mais je me suis posé la question de savoir comment cela évoluait pour maintenir les effets sur six mois, parce qu'on a quand

même toujours ces effets en fin de dose, où cela diminue et où on est toujours un peu embêté sur les risques de rechute.

Après, nous en rediscuterons. C'est vrai que j'étais étonnée aussi que l'évaluation ne soit faite que sur 1 an avec des injections tous les 6 mois. Je trouve qu'on manque vraiment de recul, parce qu'il y a toujours cette question de savoir comment ils adhèrent. Sur deux injections, c'est un peu léger pour savoir s'ils adhèrent.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ils disent juste qu'il y a environ 3 % des malades qui ont arrêté le traitement du fait d'événements indésirables.

**Sonia Dollfus.-** Oui. Le profil de tolérance est vraiment similaire à ce qu'on observe le TREVICTA et le RISPERDALCONSTA ou rispéridone oral. Après, il y a un pourcentage beaucoup plus élevé de réactions au site d'injection avec douleurs au site d'injection avec un effet significatif dans le groupe BYANNLI par rapport à TREVICTA. C'est incontestable. Le patient peut effectivement s'en plaindre et préférer les mensuels pour cette raison.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est probablement dû au volume injecté. Non ?

**Sonia Dollfus.-** Peut-être.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Oui, parfois c'est le liquide.

**Sonia Dollfus.-** Je reviens sur la durée parce que cela m'a un peu interpellée. Quand on regarde parmi les patients qui ont rechuté, 50 % rechutent dans les premiers mois. Dans les trois premiers mois, ce sont quand même 30 %, un tiers des patients dans le groupe BYANNLI, ce qui m'a amenée à regarder un peu le profil pharmacocinétique, et les concentrations plasmatiques maximales sont effectivement atteintes au jour 33, après le premier mois.

Je pense qu'il faudra sûrement que les cliniciens soient attentifs aux premiers mois après la mise en place du BYANNLI. C'est ce qu'on observe en clinique avec le XEPLION. Il y a des transitions parfois un peu compliquées entre RISPERDAL oral et XEPLION. C'est la pratique qui nous le dira mais je pense qu'il faut quand même être attentif à cela compte tenu des données.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Très bien. Je pense qu'il n'y a plus de question. Nous vous remercions de votre expertise. Nous allons vous souhaiter une bonne fin d'après-midi. Nous allons discuter et délibérer.

*(Sonia Dollfus quitte la séance.)*

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Sylvie Viaux, finalement, est-ce que ce médicament est utile ? Il m'a semblé entendre que oui pour certains patients. Deuxièmement, il m'a semblé entendre que c'est une étude de non-infériorité qui montre quelque chose mais qui pêche par quelques légèretés ici ou là. Troisièmement, il me semble qu'il y aura sans doute dans la stratégie quelques points, en particulier concernant les doses, à mettre en avant. Qu'en pensez-vous ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je pense que si on avait choisi 5 % comme marge, cela ne marchait pas, la démonstration n'était pas faite. C'est ce qui me choque le plus. Je ne sais pas si vous voulez revenir là-dessus, Sylvie. C'est le fait que considérer que 95 % de sujets sans

rechute, c'est la même chose que 85 %. Je trouve que 10 % de marge de non-infériorité dans une population où il y a si peu d'événements, c'est beaucoup. Il n'y en a que 5 % qui en font. Si on autorise qu'il y en ait 10 % en plus qui en fassent, cela me semble beaucoup, puisque dans l'absolu on est déjà à 5 % sur 1 an.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Effectivement, je pense qu'il y a cette question de population de départ. La plupart du temps, on a quand même pas mal de rechutes, beaucoup plus que ce qui est donné, même pour l'autre branche. Effectivement, nous sommes probablement sur des patients déjà très stabilisés. C'est pour cela que je trouvais intéressante sa remarque qui consistait à dire que l'on devrait savoir comment ils ont rechuté sur les années précédentes, si ce sont des gens très stables.

Après, on peut quand même se dire que si le médicament n'agissait pas, ils finissent quand même par rechuter, surtout des schizophrènes délirants, puisqu'a priori on est quand même sur cette population.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Oui, mais là ils rechutent quand même. Ce qui m'a inquiétée, c'est que l'augmentation du risque de rechute est à 1,6. Les résultats sont compatibles avec le fait que le risque de rechute augmente. C'est ce que je veux dire. Je trouve que ce n'est pas tout à fait la même chose de dire que c'est non-inférieur et que cela augmente potentiellement de façon non négligeable. C'est ce qui me gênait.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** On peut se poser la question sur deux à trois ans après, sur des durées plus longues.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Il y a peut-être un sujet, celui de la pharmacocinétique, dont vous parliez. Si cela arrive dans la première période, et effectivement le nombre est assez élevé, peut-être qu'il y a un problème de montée en charge du traitement lui-même dans les premiers mois. C'est un élément possible.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Il y a cette question de la pharmacocinétique. Effectivement, c'est probablement l'expérience qui pourra montrer comment les utiliser. Ces histoires de traitement retard sont toujours un peu délicates, même si cela a apporté beaucoup de qualité de vie aux patients dans le suivi. On sait aussi que par exemple sur des patients où les adhésions sont différentes, cela ne va pas avoir la même pénétrance. Il y a quand même beaucoup de choses, au niveau pharmacocinétique, qui peuvent bouger là-dessus.

Après, sur l'intérêt que cela peut avoir pour certains patients d'avoir des traitements qu'on ne donne qu'à six mois, elle évoquait des patients très difficiles, et je pense même aux patients qui sont en prison et qui peuvent être très réfractaires aux traitements, et cela peut rendre service aussi de ne pas avoir besoin de renégocier trop fréquemment les choses, mais c'est vraiment du cas par cas aussi. C'est vrai que pour les populations de jeunes femmes, par exemple, et je reviens sur la question qui était posée tout à l'heure, vous pouvez changer d'avis en six mois sur votre intention ou non de devenir enceinte ou pas. Cela peut changer très vite, mais du coup c'est presque un peu une contre-indication de les essayer sur ce type de population.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** En sachant qu'il ne faut pas que ce soit préjudiciable au suivi thérapeutique non médicamenteux des patients notamment en prison, donc ce n'est pas forcément un plus.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Voilà. Il y a quelques faiblesses qu'on entend, mais je pense que cela apporte quand même à l'arsenal thérapeutique. C'est quand même une corde de plus à l'arc d'avoir ces traitements, c'est sûr.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je voulais juste ajouter une petite question. Ces spécialités de durée d'action de plus en plus longue arrivent en inscription avec des études de non-infériorité, donc éventuellement une perte d'efficacité en termes de rechute, avec à chaque fois une réduction des doses disponibles, et elles privilégient donc les doses fortes. Ici, cela me gêne. Je parle de TREVICTA vis-à-vis de XEPLION, où on avait déjà enlevé une dose, et là on enlève encore trois doses pour XEPLION et deux doses pour TREVICTA. J'ai interrogé le laboratoire, qui ne souhaite pas développer d'autres doses que celles-là.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.-** Oui, alors qu'on pourrait se dire que des patients qui ne sont pas si sévères que cela, pour qui on pourrait espacer les rendez-vous, pourraient plus en bénéficier.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Ce ne sont pas ceux-là et ce n'est probablement pas la population étudiée. C'est quand même gênant.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Le risque de rechute du début à dose plus faible est peut-être aussi la raison pour laquelle ils ne veulent pas changer. Je pense que nous avons fait le tour du sujet. Nous allons voter le SMR et l'ASMR. En discutant hier en Bureau, il nous semblait quand même que le SMR était important et que par contre l'ASMR V par rapport à XEPLION et TREVICTA était la proposition.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** En sachant que l'étude est une non-infériorité versus TREVICTA, donc si vraiment nous jugeons l'ASMR vis-à-vis d'une étude réalisée, l'étude n'était pas randomisée versus XEPLION.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Oui, c'est un bon point. Nous pouvons mettre une ASMR par rapport à TREVICTA, point, puisque c'est l'étude qui a été faite. Nous votons donc le SMR et l'ASMR par rapport à TREVICTA.

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

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.-** Vous étiez 20 votants. Il y a 16 voix pour un SMR important et 4 voix pour un SMR modéré. Il y a 20 voix pour une ASMR V.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Merci. Je pense qu'il est important que vous explicitiez dans la stratégie tout ce qui a été dit, et peut-être que Sylvie Viaux pourra le relire. Comme cela, nous aurons bordé un peu tous les points de discussion vis-à-vis des doses, des grossesses, etc.