



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 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. OKEDI 75 - 100 mg (rispéridone) (CT-19901) – Examen - Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons voir le dossier OKEDI.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport. Concernant les liens pour Madame Dollfus, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

(Madame Dollfus rejoint la séance)

Pierre Cochat, Président.- Madame Dollfus bonjour. Merci de vous joindre à nous. Nous allons voir le dossier OKEDI qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous laissera la parole, et on aura un temps de questions-réponses.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui l'inscription des spécialités OKEDI à base de rispéridone, à la fois sur les listes Sécurité sociale et collectivités.

Une rapide présentation du contexte. Il s'agit des présentations pharmaceutiques sous forme de deux dosages, le 75 milligrammes et 100 milligrammes en poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. L'indication AMM d'OKEDI est la suivante : il est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. Une petite spécificité, il s'agit en réalité d'un hybride de la spécialité RISPERDAL en comprimés pelliculés aux dosages de 4 milligrammes. Cet hybride diffère notamment de la spécialité de référence de par la voie d'administration, puisqu'il s'agit d'une injection intramusculaire, et de sa fréquence d'administration, qui est de l'ordre de tous les 28 jours.

Actuellement, en France, on a d'autres spécialités à base de rispéridone, actuellement disponibles. On a tout d'abord la rispéridone *per os*, avec les spécialités RISPERDAL en comprimés pelliculés, ou en solution buvable également. On a également les spécialités à base de rispéridone injectable LP avec la spécialité RISPERDALCONSTA qui est disponible sous trois dosages indiqués en traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés par des antipsychotiques oraux. Il a une administration en tant qu'injection intramusculaire tous les 14 jours, pour ce médicament. Il est à souligner que toutes ces spécialités sont actuellement génériques.

Concernant les données d'efficacité pour le OKEDI, vous disposez d'une étude de phase III, PRISMA-3. Elle n'est pas publiée, c'est une étude de supériorité randomisée en double aveugle, contrôlée comparative versus placebo ayant été réalisés chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aiguë. En termes de critères de jugement, il y avait un critère de jugement principal qui était la variation moyenne du score total PANSS, c'est l'échelle de sévérité des symptômes de la schizophrénie entre l'inclusion et la semaine 12, dans une population *modified* ITT. Il y avait également un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui est la variation moyenne du score CGI-S, la gravité de l'état clinique du patient entre l'inclusion et la semaine 12.

Au total, il y a eu 483 patients qui ont été randomisés en trois groupes selon un ratio 1 :1 :1, placebo rispéridone 75 milligrammes ou rispéridone 100 milligrammes. Je vous ai mentionné qu'il y avait une population sélectionnée, la population *modified* ITT, qui correspondait aux patients ayant reçu au moins une dose de traitement ayant eu au moins une évaluation du score PANSS, et également pour lesquels le double aveugle n'a pas été mis en danger. Il y a eu notamment une anomalie lors du procédé de randomisation et 43 patients ont été exclus de la population d'analyse.

En termes de résultats, la supériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal de variation moyenne du score total PANSS. Vous voyez les différences observées, de l'ordre de -13 points versus placebo en fonction des doses. On a également une supériorité démontrée versus placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation moyenne du score CGS à 12 semaines, avec une différence de l'ordre de -0,6 point.

Il y avait également une phase d'extension ouverte de cette étude jusqu'à un an de traitement. Lors de cette phase d'extension, on a inclus également des patients *de novo* qui n'avaient pas été traités durant cette phase de double aveugle. Cette phase a inclus 215 patients. Elle a suggéré un maintien de l'efficacité sur le score PANSS à l'issue de cette durée.

Concernant le profil de tolérance, nous observons qu'il a été similaire à celui qui est déjà connu avec la rispéridone. Je vous rappelle les effets indésirables qui sont les plus fréquemment rapportés. Il s'agit principalement de la prolactine sanguine augmentée de l'ordre de 12 %, dans 5 % des cas, on avait des symptômes de type akathisie céphalée, des somnolences, un poids augmenté, une douleur au site d'injection et des sensations vertigineuses.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au professeur Dollfus du CHU de Caen. Je vais lui laisser la parole pour son rapport.

M^{me} Dollfus. - Merci beaucoup. Je ne vais pas reprendre tout ce que j'ai écrit dans mon rapport qui a été évoqué, et qui reprend l'étude et les résultats principaux. Juste pour conclure qu'effectivement, cette étude PRISMA-3 démontre la supériorité d'action d'OKEDI aux doses mensuelles de 75 et 100 milligrammes par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints de schizophrénie en rechute aiguë. C'est aussi une particularité sur laquelle il faut, je crois, insister.

Le deuxième résultat important, c'est que dans l'étude en phase d'extension, il est montré que les taux de rechute sont tout à fait proches de ce qui est observé dans les essais thérapeutiques et en pratique clinique. Cela conforte le maintien de l'efficacité d'OKEDI sur une période d'un an.

La troisième conclusion importante, c'est que la tolérance et les effets secondaires d'OKEDI, tant au cours de la phase en double aveugle qui a duré 3 mois, que de la phase d'extension, qui a duré 12 mois, aux doses de 75 ou 100 milligrammes sont absolument superposables à ce que l'on observe avec la rispéridone orale.

Mes remarques sont les suivantes. J'en ai quatre. La première, c'est que j'ai trouvé qu'il y avait une divergence entre le RCP et la gestion de la prescription de rispéridone orale dans l'étude PRISMA. Pourquoi ? Parce que dans le RCP, il est stipulé que les patients doivent avoir, avant

l'instauration du traitement par OKEDI, au moins une période de traitement de 14 jours avec la rispéridone. Je ne comprends pas cette divergence entre le RCP et la méthodologie dans PRISMA-3, puisque seuls trois jours de traitement par rispéridone orale ont été effectués dans l'étude PRISMA-3.

La deuxième remarque, c'est plutôt un questionnement, c'est que la concentration maximale est atteinte au bout de trois jours. Je me suis posé la question si la sévérité des symptômes psychotiques s'aggravait ou pas pendant cette période de trois jours. Y avait-il des ajustements thérapeutiques en benzodiazépine notamment, qui étaient les seuls traitements autorisés pendant cette période ?

Troisième remarque, c'est que le laboratoire insiste sur l'avantage d'OKEDI, qui est l'absence de supplémentation par rispéridone orale lors de l'initiation du traitement. Là encore, je me suis posé la question, mais dans le PRISMA-3, la rispéridone orale n'était pas autorisée comme traitement concomitant. Alors comment peut-on être sûr que les patients sous OKEDI n'ont pas besoin de rispéridone orale en traitement concomitant ?

Pour conclure, et c'est peut-être ma remarque la plus importante, c'est que, quelle que soit la phase double aveugle, ou la phase de suivi, d'extension de l'étude, je remarque qu'il n'y a pas de groupe contrôle avec un antipsychotique retard de référence, comme le RISPERDALCONSTA ou la paliperidone. À mon avis, l'étude PRISMA ne permet pas de conclure sur l'intérêt supplémentaire d'OKEDI sur ces deux produits de référence, puisqu'on n'a pas de groupe contrôle d'antipsychotiques retard.

Le profil d'efficacité et de tolérance est absolument superposable à ce que l'on observe avec la rispéridone orale, le rispéridone ou la paliperidone. C'est ma dernière remarque qui est peut-être la remarque la plus importante. Je suis à votre disposition pour d'autres questions.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci. Y a-t-il des questions ? Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Oui, j'avais deux questions. J'ai vu dans le rapport que 66 %, soit deux tiers des patients ont terminé l'étude en double aveugle. On a fait un suivi de traitement comme c'était prévu dans les trois mois. Qu'en pensez-vous ? Ont-ils été pris en compte dans la variation moyenne du score, à la semaine 12 ? C'est tout de même un tiers qui n'était plus.

M^{me} Dollfus. - Je ne sais pas si la question s'adresse à moi ou à d'autres personnes.

Pierre Cochat, Président. - Allez-y.

M^{me} Dollfus. - En général dans les essais thérapeutiques, dans la schizophrénie, le taux d'attrition est assez élevé. Cela ne m'a pas choquée. On trouve souvent 25 ou 30 % soit de perdus de vue, soit de retrait de consentement, soit pour d'autres raisons. Ce n'est pas quelque chose qui m'a choquée.

Maintenant, à la lecture du dossier un peu complet, ils ont fait des études complémentaires en *per protocole*, en prenant en compte les sorties d'études. D'après le dossier qu'ils ont présenté, que j'ai lu, si j'ai bien lu, les résultats sont un peu proches. A la lecture du dossier, je

n'ai pas eu l'impression que le fait qu'il y ait beaucoup de sorties d'études joue sur les résultats. C'est mon interprétation.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comment ont-ils estimé la variation du score, si le patient n'était plus dans l'étude ? C'est ma première question.

La deuxième, c'est qu'il n'y a pas l'air d'avoir d'effet dose. Qu'en pensez-vous ?

M^{me} Dollfus.- Si, il y a un effet dose sur les effets secondaires. On retrouve davantage d'effets neurologiques, notamment des effets de syndrome parkinsonien dans le groupe OKEDI 100 milligrammes, c'est l'effet dose qui est retrouvé aussi avec la rispéridone. Il n'y a pas d'effet doux sur l'efficacité, enfin ce n'est pas rapporté, mais sur les symptômes secondaires, oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je n'ai peut-être pas compris si c'était éthique d'avoir conduit une étude contre placebo avant cette situation, alors que j'avais cru comprendre qu'on savait que chez ces patients la rispéridone marchait.

M^{me} Dollfus.- La vision éthique, c'est une autre question. Mais le fait de ne pas avoir un groupe contrôle d'antipsychotique retard, je trouve que c'est tout de même une critique méthodologique importante. Cela ne permet pas de démontrer l'intérêt de OKEDI par rapport à ce qui existe actuellement.

Pierre Cochat, Président.- Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Bonjour, j'ai une question sur la quantité d'effets, parce que sur le critère principal, la variation de 6 points sur ce score principal ne nous dit pas grand-chose. Est-ce cliniquement pertinent ? Est-ce à peu près du même ordre que ce que l'on observe avec le même médicament, le permagalinique ?

M^{me} Dollfus.- Oui. C'est tout à fait pertinent avec la PAMS. En plus, ils ont testé, en termes de taux de répondeurs, qui est, je trouve, souvent plus pertinent que les variations de moyenne. Oui, il y a une pertinence clinique. Au niveau de l'efficacité, il n'y a pas de doute, c'est efficace, mais à la limite, c'est la même molécule, donc cela aurait été surprenant qu'ils ne trouvent pas la même efficacité. Mais la pertinence clinique est là, elle existe.

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, je voulais savoir, puisque c'était contre placebo, et qu'on suppose qu'il doit y avoir des besoins médicaux au cours de la phase psychotique aiguë, si on ne pouvait pas donner de rispéridone, on pouvait probablement donner autre chose. Je voulais savoir si, dans la comparaison des charges médicamenteuses nécessaires dans les deux bras, il y a quelque chose qui ressort. Les gens ont dû être inondés de benzodiazépines ou autres molécules.

M^{me} Dollfus.- C'était un peu la question que je me suis posée aussi et je n'ai pas trouvé de réponse dans le dossier, mais peut-être que j'ai mal épluché les 400 pages, ou même plus, les 700 pages du dossier. C'est une question que je me suis posée, en particulier dans les trois premiers jours, puisque d'après le dossier, le TMAX est de trois jours. On se dit que se passe-

t-il pendant ces trois jours ? Là, je n'ai pas trouvé d'élément de réponse. Effectivement, les benzodiazépines, qui étaient les seuls traitements autorisés concomitants, étaient-ils très importants ? Je ne sais pas. Je ne peux pas répondre, je ne l'ai pas vu dans le dossier, mais j'ai peut-être mal regardé un petit cloître.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet n'a pas de réponse ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas trouvé non plus cette information sur la prise de benzodiazépines. On avait regardé, on n'avait pas cette information.

Pierre Cochat, Président.- Etienne Lengliné.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- J'avais juste une question sur les comparateurs qui, selon vous, auraient été justifiés dans une étude contrôlée, notamment RISPERDALCONSTA ou paliperidone. Les études qui avaient été menées pour conforter leur utilisation étaient-elles similaires à celles que l'on voit aujourd'hui ? S'étaient-elles comparées entre elles ? Ou étaient-elles trop anciennes pour qu'il y ait une comparaison ?

M^{me} Dollfus.- De mémoire, pour le RISPERDALCONSTA, peut-être que c'est à vérifier, mais il y a des études qui comparent RISPERDAL orale et RISPERDALCONSTA. C'est une évidence. Là, le groupe contrôle idéal, cela aurait été tout de même la paliperidone qui est en injection aussi mensuelle ou le RISPERDALCONSTA, au moins un des deux.

Là, c'est vrai qu'en pratique, le relais de la paliperidone orale se fait soit par RISPERDALCONSTA, soit par la paliperidone. Mais l'injection mensuelle est un confort parce qu'il n'y a qu'une injection par mois au lieu de deux pour la RISPERDALCONSTA. Cela existe déjà. Il faudrait démontrer que l'apport est supérieur avec OKEDI que par rapport à la paliperidone. C'est mon impression.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le fait de ne pas être sûr que cela ne fait pas moins bien que paliperidone, c'est tout de même une limitation à la recommandation d'utiliser OKEDI. On n'est pas certain que cela ne fait pas moins bien que ce que vous utilisez habituellement.

M^{me} Dollfus.- Je ne sais pas si cela ne fait pas moins bien, mais ça a l'air de faire pareil, au vu du dossier.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Mais on n'est pas sûr.

M^{me} Dollfus.- Si, on est sûr que c'est efficace, cela marche parce que c'est une étude d'efficacité. La molécule est efficace. Maintenant, cela a-t-il un intérêt par rapport à une molécule qui existe déjà ? Je ne suis pas sûre. Il faudrait qu'il y ait un plus de OKEDI, par rapport à la paliperidone. C'est ce qu'il faudrait démontrer, à mon avis.

Pierre Cochat, Président.- Albert Trinh Duc.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Vous avez vu que le laboratoire, le promoteur, justifiait le fait de ne pas mettre un groupe contrôle actif et un placebo. Parce qu'il a bien fallu l'argumenter, tout de même. Comment l'ANSM a pu accepter cette étude, si elle a été faite en France, avec la perte de chance potentielle des placés sous placebo.

M^{me} Dollfus.- Je n'ai pas la réponse. Je ne sais pas.

Une intervenante.- Ce sont les CPP.

Un chef de projet pour la HAS.- Je regarde.

M^{me} Dollfus.- Je ne connais pas l'argument. Je ne sais pas. Je n'ai pas trouvé d'argumentation pour répondre à votre question. Je n'ai pas compris. J'ai cherché, mais peut-être mal analysé.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, je confirme qu'il n'y avait pas d'argumentation dans le dossier du laboratoire par le fait également que l'on est sur un statut de médicament hybride. C'est un dossier qui était assez succinct dans la présentation de NIT. Effectivement, l'AMM a été obtenue sur la base de cette étude, mais l'absence de comparateur actif a été soulignée dans les parts. Il y a également eu des données d'une étude de bioéquivalence avec la rispéridone orale qui a été faite également en complément pour appuyer l'AMM. Mais c'est vrai que cela a été souligné.

M^{me} Dollfus.- J'irai même plus loin, l'AMM est tout de même délivrée pour traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. C'est ce que j'ai noté : il y a tout de même un écart dans la méthodologie et l'AMM, que je n'ai pas compris. Je n'ai pas trouvé l'argumentation dans le dossier.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Surtout que ce sont des patients naïfs, normalement, non ?

M^{me} Dollfus.- Non, ce n'étaient pas les patients naïfs.

Pierre Cochat, Président.- OK. A priori, il n'y a plus de questions ni de commentaires. Merci beaucoup pour votre analyse et pour vos réponses aux questions. Merci et Bonne journée.

M^{me} Dollfus.- Merci à vous. Au revoir, et bon courage.

(Madame Dollfus quitte la séance)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des questions résiduelles ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est bizarre de vouloir développer une forme à libération prolongée et de la comparer à un placebo, quand on sait que la voie orale...

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Comme cela, tu as une bonne étude de phase III significative. Je vais donner un ASMR.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Là, on n'est pas sûr que ça facilite. Il y a tout de même un comparateur qui est utilisé, et dont on n'est pas certains que le produit OKEDI ne soit pas inférieur. Elle a bien dit que dans sa prise en charge habituelle elle mettait plutôt paliperidone.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pour ces patients, on ne donne pas un placebo. Il y a un médicament.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Mais je suis d'accord avec toi, Sylvie. C'est choquant quand tu vois cela, mais l'étude n'a pas été menée en France.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Aux Etats-Unis et en Ukraine.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ils ont voulu avoir un résultat statistiquement significatif. C'est comme cela que je l'interprète.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais justement, doit-on s'engouffrer dans cette voie ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est la question.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le rationnel, c'est que sinon, c'est une étude de non-infériorité. Quand on regarde les effectifs, on lève les bras au ciel.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Mais pourquoi ils ont choisi deux doses ? Ils ont choisi d'avoir deux bras alors qu'ils n'auraient pu en avoir qu'un seul, en espérant qu'il y en ait un qui serait plus efficace et sûrement celui où il y avait le plus de produit actif.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Le statut de médicaments hybrides a-t-il un mode de validation qui est spécifique et qui est inférieur à un médicament autre ? Le statut hybride, comme on l'avait sur les bioéquivalents, mais avec les médicaments ? Ma question, c'est le fait que ce soit médicament hybride a-t-il un niveau de preuve qui est inférieur ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne sais pas, mais c'est le choix de procédure qu'ils ont fait quand ils ont déposé le dossier à l'EMA. Après, je ne sais pas comment est jugé le niveau de preuve, si on attend de fait un niveau de preuve inférieur. Mais, dans les parts, il y a des limites qui ont été soulevées. Notamment la limite principale d'absence de comparateurs actifs, a été largement soulignée. Au regard de cette étude, les parts soulignent que c'était même compliqué en termes d'elles-mêmes. Il y a donc eu des données complémentaires, je vous l'ai dit, dont une étude de bioéquivalence versus la forme orale. Mais, je ne sais pas après, le niveau de preuve qui est attendu dans le cadre du médicament hybride.

Souvent, on a des niveaux de preuve qui reposent parfois sur la bibliographie. Mais, dans notre évaluation, on évalue sur les données qui ont été déposées. On vous a fait un tableau récapitulatif des données fournies dans le cadre des autres antipsychotiques de seconde génération injectables. Pour chaque dossier, on a à chaque fois des études de supériorité versus placebo dans le cadre de la prise en charge aiguë, et des études de non-infériorité dans le cadre du traitement d'entretien versus comparateur actif. On voit notamment pour le palmitate de paliperidone, en bas de la diapositive, il y a différentes formulations qui sont arrivées au fur et à mesure des années en injections plus espacées, trimestrielles, et une semestrielle, que nous n'avons pas encore évaluée. Mais, pour ces nouvelles formulations galéniques, on avait toujours à minima une étude de non-infériorité versus la molécule spécifiée dans les dossiers.

Pierre Cochat, Président.- Je vous propose qu'on vote SMR suffisant insuffisant, dans un premier temps.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR suffisant : 6

SMR insuffisant : 16

Abstention : 0

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci.

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 :

NIT8
PAMS6

permagalénique.....14

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