



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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) Autre passage Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- Il nous reste OKEDI.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour OKEDI, les personnes de l'ANSM sont présentes simplement.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Oui, bonjour. Monsieur Belaïba va se connecter. Monsieur Belaïba est spécialiste en pharmacocinétique, il peut donc apporter un éclairage sur les éléments qui ont permis à l'EMA d'accepter la demande sur le plan pharmacocinétique.

Un chef de projet pour la HAS.- Je rappelle le contexte du dossier en attendant que la personne se connecte rapidement. Effectivement, là, on va simplement avoir un point de clarification sur le dossier OKEDI. Je vous rappelle, il s'agissait d'un médicament à base de rispéridone LP, qui avait une AMM dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes, pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. Il s'agissait d'un médicament hybride des spécialités actuellement disponibles RISPERDAL, 4 milligrammes en comprimés.

Vous aviez vu ce médicament le 5 octobre et vous aviez rendu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles, et notamment au regard de la place dans la stratégie thérapeutique qui ne pouvait être établie compte tenu des aspects suivants : à la fois des données d'efficacité qui reposaient uniquement sur une étude versus placebo, en traitement de la rechute aiguë de la schizophrénie, qui avait par ailleurs plusieurs limites ayant été soulevées ; compte tenu de l'absence de données versus comparateurs actifs permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, dans un contexte où les autres médicaments en forme à libération prolongée, pouvant être administrés chez ces patients, tels que la rispéridone LP en injection bimensuelle ou le **paliperidone** LP, avaient démontré leur non-infériorité versus comparateur actif, et ce malgré le profil de tolérance connu de la rispéridone et l'intérêt à disposer de formulations galéniques avec un schéma d'administration différent.

Effectivement, le laboratoire était venu en audition le 23 novembre. Il y a eu notamment des discussions sur le statut de médicaments hybrides. C'est dans ce contexte que vous avez souhaité suspendre le vote, dans l'attente d'une clarification de l'ANSM sur deux points : à savoir quels types de données sont attendues par l'EMA dans ce contexte de médicaments hybrides, à savoir notamment des discussions sur les données de pharmacocinétique. Le second point, c'est si les données présentées ont été considérées comme suffisantes, ou des potentielles limites ont été discutées.

Nos collègues de l'ANSM sont là pour répondre à nos questions, et nous les remercions.

M. COCHAT, Président.- Merci. Peut-être que l'on peut vous laisser intervenir, Messieurs-dames de l'ANSM.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Je ne sais pas si Monsieur Belaïba est connecté. En attendant, ce que je peux vous apporter suite à l'échange que j'ai eu avec la personne qui est en charge du bénéfice-risque de la rispéridone à l'ANSM. C'est un dossier centralisé où l'ANSM n'était pas rapporteur. C'était la Suède qui était le pays rapporteur. Il y a eu effectivement énormément de questions à la discussion au CHMP. Il y avait plus de 147 questions avec des objections majeures.

Pour remettre un peu les choses dans le contexte, les éléments qui ont été apportés par le laboratoire, c'est qu'au départ, ils revendiquaient trois indications différentes. Ils ont été retoqués sur quasiment l'ensemble des indications, uniquement sur cette demande de proposer une nouvelle forme galénique au médecin. C'est cette forme à libération prolongée après stabilisation des patients par la voie orale.

Ce qu'il faut savoir, c'est que dans cette forme hybride, le laboratoire se compare par rapport au dossier complet, à la forme orale. C'est pour mettre à la disposition des médecins, une nouvelle forme galénique en dehors de cette forme orale. Je ne sais pas si Monsieur Belaïba est connecté.

M. COCHAT, Président.- On l'avait bien compris comme ça. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Ce que je ne comprends pas, et c'est là où on attend des clarifications, de mon point de vue, c'est si l'industriel a coché les cases qui doivent être cochées dans le cadre d'un médicament hybride ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Oui. Ils ont coché ces cases dans le sens où effectivement, les exigences, ce n'est pas de prouver l'efficacité, mais c'est de prouver qu'il est équivalent à ce que nous avons aujourd'hui sur le marché par voie orale. C'est ce que nous attendions de lui. C'est justement cette bioéquivalence du produit sur le plan de la pharmacocinétique.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Il l'a apporté, alors ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Oui, tout à fait.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Mais **paliperidone** et rispéridone LP dans leur forme bimensuelle n'ont pas un statut d'hybride ? La rispéridone LP et la **paliperidone** n'ont pas le même statut. Ce qui nous a gênés, je pense, c'est vraiment qui décide le statut du médicament, s'il y a une discussion autour de ce fameux statut hybride. Parce qu'on a bien compris que les exigences pour obtenir une AMM ne sont pas les mêmes en fonction du statut qui est octroyé ou revendiqué. Je ne sais pas si c'est le laboratoire ou si c'est l'agence qui le donne. Cela nous a gênés de voir plusieurs produits pour lesquels on avait l'impression que les exigences qui avaient été demandées pour avoir l'autorisation de mise sur le marché avaient été différentes. On s'est demandé si on n'était pas de façon inappropriée, plus exigeante pour d'autres produits qui avaient surtout fait une démonstration de non-infériorité par rapport aux produits, à la forme orale.

C'était surtout l'éclaircissement sur le statut qui était l'objet de nos interrogations et de nos discussions. C'est quoi ce statut hybride ? On ne le connaît pas bien.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Je peux répondre sur ce point. Simplement, les autres médicaments n'ont pas le statut hybride effectivement.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On ne comprend pas bien. Personnellement, je n'ai pas très bien compris pourquoi ils n'ont pas tous le même statut.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce n'est que depuis 2020, le statut hybride.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Le statut hybride comparé à un statut générique, c'est lorsque le laboratoire apporte une modification. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de comparaison au princeps dans le sens générique, aujourd'hui, tel qu'on connaît les génériques. L'hybride apporte une différence par rapport au princeps, soit dans la posologie, soit dans la forme galénique. C'est ce statut qui lui permet d'avoir un statut réglementaire d'hybride.

M. CLANET, Vice-Président.- Autrement dit, quand vous avez un statut hybride, qui existe depuis maintenant peu de temps, confirmé, vous ne demandez pas une étude de comparaison active. Vous demandez simplement l'étude pharmacocinétique. C'est ce que nous a dit le laboratoire et c'est ce qui fait qu'à ce moment-là, on se pose la question de savoir si nous, en évaluant le médicament, avec l'absence de comparaison, on ne va pas trop loin. C'est ce que nous a dit le laboratoire en audition, c'est clair.

M. COCHAT, Président.- Ce serait logique. Clara.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Je répondais sur le fait que le statut hybride, c'est seulement depuis 2020, et que RISPERDAL constaté 31.36 c'est largement antérieur à cela. C'est normal qu'ils n'aient pas demandé le statut hybride. Mais effectivement, pour moi, clairement, la définition d'hybride et ce qui fait qu'ils ont le statut hybride, c'est qu'ils font leurs études de pharmacocinétique, après, ils vont essayer d'obtenir le statut hybride. S'ils l'obtiennent, ils n'ont pas besoin d'avoir de niveau de preuve quant à l'efficacité du traitement. C'est ça ?

M. COCHAT, Président.- C'est cela, c'est logique.

M^{me} LOCHER, membre de la CT.- Si jamais ils seront retoqués sur le statut hybride, ils repartent à zéro et il faut qu'ils mettent en place des études comparatives pour montrer l'efficacité de leur traitement ? C'est un peu...

M. CLANET, Vice-Président.- Autrement dit l'argumentaire du laboratoire est justifié.

M. COCHAT, Président.- Cette détermination du statut hybride, c'est vous, ANSM, qui l'avez déterminée ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Non, ils déposent le dossier d'AMM avec ce statut hybride, parce que justement, ils apportent une nouveauté par rapport au princeps, et éventuellement, s'il y avait un générique. Il est différent.

M. COCHAT, Président.- Ce n'est que du ressort du laboratoire ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- Sur le plan réglementaire, ils doivent respecter les choses. Il y a une recevabilité qui est faite et le dossier doit contenir un certain nombre d'éléments de preuve, mais qui ne sont pas basés sur des preuves d'efficacité notamment, mais uniquement de bioéquivalence, de pharmacocinétique.

M. COCHAT, Président.- J'entends bien, mais c'est tout de même vous qui validez d'une certaine façon la recevabilité administrative.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Oui, absolument.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Votre collègue qui a les données pharmacocinétiques est-il là ou pas ? Ou avez-vous ces données ? C'est juste nous en parler, parce que c'est la seule chose qui manque finalement. Mais on ne va pas porter d'avis sur...

M. CLANET, Vice-Président.- On les a dans le dossier, Pierre.

M. COCHAT, Président.- Je sais bien, mais le monsieur qui devait venir devait nous parler de cela.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Je lui ai écrit pour qu'il se connecte, il était en attente.

M. COCHAT, Président.- Pour l'instant, on ne l'a pas. Je propose qu'on s'en tienne là, et qu'on maintienne ou pas. Je vous rappelle qu'on avait mis un SMRI sur cette notion de médicaments hybrides. Dans ce cas, cela remet en question ce choix de SMRI.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr.

M. COCHAT, Président.- Par contre, quelle est l'évaluation de l'autre médicament, du médicament de référence ?

Un chef de projet pour la HAS.- Le rispéridal avait un SMR important. C'est une ancienne molécule c'était le rispéridal comprimé, le médicament de référence.

M. COCHAT, Président.- C'était important, V ?

M. CLANET, Vice-Président.- Oui.

M. COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote pour un alignement ou pas, mais je crois qu'on ne pas tellement de choix que de voter l'alignement.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, parce que là, on se positionne comme la dernière fois, on continue à la suite de l'audition, c'est plutôt maintien ou pas de votre SMRI initial.

M. COCHAT, Président.- Si tu veux, mais après on va voter. Si on ne maintient pas, on va voter. On ne peut même pas voter maintien ou non, puisque cela ne peut pas être un SMRI sur les arguments qu'on a dits. Dans le jour où il y a un statut officiellement hybride, on ne peut pas lui mettre en SMRI sur les arguments qu'on a utilisés la dernière fois. Pour moi, le SMRI tombe.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sinon on peut voter : maintien ou alignement.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, dans ce cas, maintien ou alignement à inaudible 4.35.14 de référence.

M. COCHAT, Président.- On vote maintien ou alignement sur risperdal. D'accord très bien. OK. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alignement : 17

Contre : 0

Abstention : 4

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 17 voix pour alignement et 4 abstentions.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Je vous remercie.

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 des termes suivants :

constat.....5

Monsieur Belaïba 3

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