



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 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 – Audition – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Les gens d'OKEDI ne sont pas encore là. C'est ROVI.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a simplement leur expert qui est dans la salle d'attente, mais effectivement le laboratoire n'est pas là.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons attendre un peu. Savons-nous combien de personnes du laboratoire doivent participer ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Normalement, il y a cinq participants. Il y a deux experts. Ce sont des personnes du laboratoire qui viennent de se connecter. Peut-être que nous pouvons les faire entrer. Peut-être que l'expert est en présentiel.

Pierre Cochat, Président.- Oui, absolument.

(Cécile Prud'homme, Pierre-Michel Llorca et Laurent Baraille rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de ROVI. Vous êtes trois. Je ne sais pas si vous êtes tous là. Nous avons Monsieur Baraille, Monsieur Llorca et Madame Prud'homme.

Cécile Prud'homme.- Il y a encore le Professeur Nicolas Simon qui doit se connecter.

Pierre Cochat, Président.- Il n'est pas encore là, nous allons l'attendre. Est-ce que ce sera tout ?

Cécile Prud'homme.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Nous allons attendre. Pouvez-vous le contacter éventuellement ?

Cécile Prud'homme.- Nous allons lui envoyer un petit message.

(Nicolas Simon rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Simon. Vous nous avez rejoints. Merci à vous quatre de nous avoir rejoints pour revoir le dossier d'OKEDI, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Vous aurez ensuite quinze minutes pour nous exposer ce que vous souhaitez, puis nous aurons un temps d'échange de dix minutes. Ce sont des temps assez précis. Je mets un petit réveil en route.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire ROVI pour une audition concernant le projet d'avis du 5 octobre. C'était un projet d'avis d'inscription des spécialités OKEDI en poudre et solvant pour suspension injectable, des spécialités à base de rispéridone indiquées dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquelles la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. Pour rappel, il s'agissait d'un hybride de la spécialité RISPERDAL en comprimé au dosage de 4 milligrammes. Vous avez octroyé à ces spécialités un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

Vous avez notamment estimé qu'on ne pouvait établir la place d'OKEDI dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- des données d'efficacité, qui reposaient uniquement sur une étude réalisée versus placebo en traitement de la rechute aiguë de la schizophrénie et qui avait par ailleurs plusieurs limites soulevées, telles qu'une population d'analyse sélectionnée, une posologie de la titration de rispéridone chez les patients naïfs différente de celle validée par le RCP et des taux d'attrition importants ;
- de l'absence de données versus comparateur actif permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique dans un contexte où d'autres alternatives thérapeutiques en forme LP pouvant être administrées chez ces patients ont 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 permettant un schéma d'administration différent pour ces patients.

Je laisse la parole au laboratoire.

Cécile Prud'homme.- Bonjour. Je suis Cécile Prud'homme, la Directrice générale déléguée et pharmacien responsable des laboratoires ROVI. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission et chefs de projet, je vous remercie pour ce temps d'audition consacré à notre spécialité OKEDI.

Je suis accompagnée aujourd'hui du Professeur Nicolas Simon, qui présentera les données de pharmacocinétique, du Professeur Pierre-Michel Llorca, qui reviendra sur les données de l'essai clinique et la place dans la stratégie thérapeutique, et de Monsieur Laurent Baraille, responsable du département médical de ROVI.

Actuellement, le projet d'avis de la commission de transparence ne permet pas de donner accès aux patients à OKEDI, qui est le seul médicament qui contient de la rispéridone qui est administrée tous les 28 jours. En effet, le SMR insuffisant ne permet pas la prise en charge du traitement par la solidarité nationale et entraîne donc une perte d'opportunité pour les patients, qui expriment souvent une préférence pour ce type de traitement ou qui rencontrent des difficultés d'observance.

Or, comme la commission l'a elle-même souligné dans le projet d'avis, nous sommes convaincus

de la nécessité à disposer d'alternatives médicamenteuses à longue durée d'action, efficaces, bien tolérées, qui permettent d'améliorer la qualité de vie, l'observance et l'acceptabilité du traitement ;

- de l'intérêt à disposer de formulations galéniques qui permettent un schéma d'administration différent ;
- du profil de tolérance qui est connu de la rispéridone.

De plus, les données de pharmacocinétique confirment le bénéfice d'OKEDI, en termes de maintien d'une couverture d'exposition à la rispéridone en relais d'un traitement par la rispéridone orale. C'est pour cela qu'en tenant compte aussi des remarques de la commission qui ont été formulées dans le projet d'avis, le laboratoire sollicite un service médical rendu important pour OKEDI dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients qui sont adultes, stabilisés par la rispéridone orale, pour lesquels la rispéridone s'avère être l'antipsychotique de choix, et qui peuvent donc bénéficier d'une formulation injectable de rispéridone à longue durée d'action.

En avant-propos, je souhaitais revenir sur les éléments constitutifs de la demande d'autorisation de mise sur le marché d'OKEDI. L'AMM a été accordée par la commission européenne avec le statut de médicament hybride. Cette AMM s'appuie en partie sur les résultats des tests précliniques et des essais cliniques du produit de référence et en partie sur de nouvelles données.

Les éléments à fournir dans le dossier d'AMM vont dépendre des engagements qui sont introduits par rapport au médicament de référence. En ce qui concerne OKEDI, pour une formulation galénique de type dépôt intramusculaire et un produit de référence qui a une voie d'administration et une vitesse de libération qui sont différentes, des données cliniques et des études pharmacocinétiques montrant une exposition totale de la substance active similaire à celle de la formulation à libération immédiate sont requises sans pour autant qu'il y ait une exigence de bioéquivalence.

Du point de vue réglementaire, il est établi un bridge in vivo par rapport au médicament de référence tel que demandé par l'EMA. Le bridge repose principalement sur deux essais cliniques, l'étude PRISMA -3 et l'étude BORIS-2. C'est pour cette raison que nous avons une étude de phase 3 d'OKEDI, qui est considérée comme une étude supportive. Pour cet enregistrement hybride, il n'était pas demandé une comparaison directe avec la rispéridone orale.

Je vais maintenant laisser la parole au Professeur Nicolas Simon, qui va revenir beaucoup plus en détail sur ces données de pharmacocinétique.

Nicolas Simon. Bonjour à tous. Je suis le Professeur Nicolas Simon et je vais vous parler essentiellement de données pharmacocinétiques et de l'étude BORIS-2.

L'étude BORIS-2 est une étude pharmacocinétique qui a comparé le produit de référence, donc la rispéridone orale à une dose de 4 milligrammes tous les jours, à la rispéridone ISM 100 milligrammes. Cette étude pharmacocinétique a pu montrer que l'exposition définie par l'aire sous la courbe et les concentrations est dans des gammes équivalentes entre les deux types d'administration, orale ou ISM. Il a pu être conclu que le bridge avait été considéré comme établi et que les deux formulations étaient considérées comme bioéquivalentes.

Dans cette diapositive, vous voyez donc les principaux résultats de cette étude BORIS-2 avec les principaux paramètres pharmacocinétiques comparant la forme ISM à la forme orale quotidienne. On voit, que ce soit l'exposition à l'état d'équilibre exprimée par la surface sous la courbe ou les concentrations maximales et minimales à l'état d'équilibre, ou la concentration moyenne, que les rapports de ces paramètres pharmacocinétiques sont

légèrement supérieurs à 1, ce qui montre une exposition légèrement supérieure d'avec l'ISM, et restent dans un même ordre d'exposition.

Ce qui a été conclu de cette étude BORIS-2 et ce qui a aussi été confirmé par une modélisation pharmacocinétique de population, c'est que le passage d'une forme orale ou d'une forme RISPERDALCONSTA vers OKEDI permettait d'obtenir d'emblée des gammes de concentration complètement équivalentes ou similaires sans avoir besoin d'une supplémentation ou d'une dose de charge, donc une même gamme de concentration dès la première administration d'OKEDI.

Sur cette diapositive, vous voyez les résultats d'une simulation réalisée grâce à un modèle pharmacocinétique de population. Vous voyez les concentrations actives, c'est-à-dire la rispéridone associée à son métabolite actif, la 9-hydroxy-rispéridone. Ce que cela permet de voir, c'est qu'au début d'un traitement par voie orale, comme le traitement est quotidien, vous avez des fluctuations entre des Cmax et des Cmin qui sont quotidiennes. Si on fait un zoom sur le moment du passage à la forme ISM, on retrouve bien les fluctuations de concentrations maximales et minimales quotidiennes avec la voie orale, et d'emblée, quand on passe à la première administration ISM, on est dans les mêmes gammes d'exposition sans avoir besoin de dose de charge ou de supplémentation.

C'est ce qu'il est essentiel d'avoir en tête, à savoir que d'emblée, dès la première administration, on est dans les mêmes gammes de concentration et l'état d'équilibre est obtenu à partir de la deuxième injection. Je vous remercie de votre attention.

Pierre-Michel Llorca.- Bonjour. Je suis psychiatre et je vais vous présenter les éléments de l'étude PRISMA-3. C'est l'étude supportive qui a été évoquée. C'est une étude de phase 3 de supériorité comparative versus placebo multicentrique, avec des centres en Amérique du Nord et en Europe, randomisée en double aveugle.

Ce sont des patients souffrant de schizophrénie présentant un épisode aigu et avec une symptomatologie relativement importante sur un score PANSS, qui est un outil que l'on utilise pour mesurer la symptomatologie psychotique dans la schizophrénie et qui va de 30 à 210. De 80 à 120, cela représente des patients assez sévères. Il y a le score de l'impression clinique globale. A 4, c'est modérément sévère. Ensuite, c'est marqué, sévère et très sévère. En fait, nous avons des patients qui ne sont pas résistants puisqu'ils ont déjà eu une efficacité d'un antipsychotique.

Il y a des critères de stratification pour la randomisation en fonction du centre d'étude, mais aussi de l'intensité symptomatique, parce que c'était intéressant par rapport à l'intensité des symptômes. Vous voyez qu'ils sont répartis entre placebo, 100 milligrammes de rispéridone ISM, donc OKEDI, et 75 milligrammes de rispéridone ISM.

Le critère de jugement principal est la variation de la moyenne du score total à la PANSS entre l'inclusion et la semaine 12. C'est assez classique. Il y a la variation moyenne de l'impression clinique globale entre l'inclusion et la semaine 12 comme critère de jugement secondaire. C'est donc une étude assez classique dans son format.

Comme cela a été dit, dans le cadre de ce médicament hybride, c'est une étude supportive pour l'efficacité et la sécurité. En termes de résultat clinique, le niveau moyen dans les trois bras était de l'ordre de 96 en moyenne de score de la PANSS et d'environ 5 de score CGI. La différence des moyennes montre une amélioration significative par rapport au placebo dans les deux groupes, 75 et 100 milligrammes, en sachant que par rapport à leur score initial on a une amélioration d'à peu près 25 % du score total à la PANSS qui correspond à un effet cliniquement significatif, qui correspond à l'amélioration d'à peu près 1 point à la CGI supérieur au placebo. En fait, c'est assez classique et cette amélioration est observable dès la première semaine après l'injection.

Il y a trois points. Le premier est la pharmacocinétique. Il y a des prélèvements qui ont été faits après première, deuxième et troisième dose et on obtient, à 75 milligrammes et à 100 milligrammes, les Cmax et les Cmin qui sont présentées. Classiquement, l'intervalle de taux plasmatique reconnu dans les recommandations européennes sur les taux plasmatiques d'antipsychotiques qui ont été publiées en 2017 pour la rispéridone est entre 20 et 60 nanogrammes par millilitre. C'est le premier élément.

Il y a le taux d'attrition qui a été souligné. Effectivement, dans les études de patients souffrant de schizophrénie, compte tenu notamment de la nature de la pathologie, on a assez fréquemment des taux d'attrition élevés dans les formes orales comme dans les formes à action prolongée. Nous voyons que dans cette étude, nous avons 69 % des patients qui restent sous OKEDI et 59 % sous placebo, donc un taux d'attrition d'environ 30 % et 40 %. Dans une autre étude, même s'il ne s'agit pas de comparer mais de donner un ordre d'idée, avec un produit à action prolongée, un antipsychotique qui est le palmitate de palipéridone, à 4 semaines vous voyez des taux d'attrition à peu près du même registre, à 46 % et 57 %. On retrouve à peu près ces éléments. Compte tenu de ces éléments d'attrition, le mixed model for repeated measures avait été utilisé pour diminuer le biais potentiel.

Un point important qui a pu être souligné est l'utilisation des benzodiazépines. On a parlé de la phase initiale pendant laquelle les patients n'ont pas besoin de supplémentation. Y a-t-il une surutilisation de benzodiazépines ? On se rend compte que premièrement, les benzodiazépines étaient utilisées à une posologie de l'ordre de 6 milligrammes par jour maximale. C'est la LORAZEPAM. En fait, pour information, en population générale, la posologie moyenne recommandée de LORAZEPAM est de 1 à 4 milligrammes par jour, ou plus élevée, à 7,5 milligrammes par jour par exemple dans les populations avec des troubles psychiatriques plus marqués.

Dans ce cas, on voit bien qu'on a une utilisation dans à peu près le même pourcentage dans les trois bras, qui est entre 35 % et 40 % des patients qui ont reçu des benzodiazépines de cette façon-là, donc sur des doses qui ne sont pas très importantes. Il n'y a donc pas forcément un signal d'une surcharge en benzodiazépines qui aurait été nécessaire. Il y a une seule sortie d'essai pour exacerbation du trouble schizophrénique sur l'ensemble de la population. C'est un élément important.

Au total c'est de la rispéridone, un produit que l'on connaît bien depuis de nombreuses années, qui est l'un des produits de référence dans le traitement de la schizophrénie, avec des injections possibles et une efficacité toutes les quatre semaines sans avoir besoin de la supplémentaire nécessaire pour la rispéridone microsphères, RISPERDALCONSTA, qui

nécessite au début une supplémentation de trois semaines. C'est un élément important puisqu'on utilise ce produit et c'est vraiment un outil important dans la prise en charge des patients souffrant de schizophrénie.

En fait, il y a donc une fréquence d'injection de quatre semaines au lieu de deux semaines, une absence de supplémentation, et on utilise donc la rispéridone et pas un métabolite actif. Un élément qui est très pragmatique est que la rispéridone microsphères doit être stockée de façon réfrigérée et transportée de façon réfrigérée, ce qui n'est pas le cas pour rispéridone ISM, donc OKEDI, ce qui est un élément différenciant également.

Cécile Prud'homme.- Je vous remercie. Pour conclure, si on tient compte :

- de l'efficacité et de la tolérance bien établies pour la rispéridone ;
- de la sécurité et de l'efficacité qui sont attendues pour OKEDI, notamment grâce à l'étude de bridging ;
- des données pharmacologiques d'OKEDI qui montrent qu'on fournit la même plage de taux plasmatiques et d'exposition à l'état d'équilibre que celle de la rispéridone orale sans nécessiter de supplémentation orale en rispéridone ;
- d'une formulation adaptée, avec une administration tous les 28 jours qui répond à un besoin médical ;

nous sollicitons un service médical rendu important pour OKEDI, comme je l'ai rappelé tout à l'heure, dans le traitement d'entretien de la schizophrénie pour des patients adultes stabilisés par la rispéridone orale pour lesquels la rispéridone orale s'avère être l'antipsychotique de choix et qui peuvent bénéficier d'une formulation injectable à longue durée d'action.

Je vous remercie pour votre attention. Nous sommes maintenant à votre disposition pour toute question que vous pourriez avoir.

(Pierre Cochat quitte la séance. La séance est présidée par Michel Clanet.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous remercie pour votre présentation. Je tiens à excuser Pierre Cochat qui a été obligé de partir puisqu'il a une réunion de Collège. Je prends donc sa suite. Je propose à la commission de poser ses questions. Je vois qu'il y a une première question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je m'interroge sur les designs contre placebo dans les épisodes de schizophrénie aiguë. Soit cela veut dire que ce n'est pas dangereux de laisser les schizophrènes en exacerbation aiguë sans aucun traitement, soit le problème est « géré » par ce que vous appelez l'attrition, c'est-à-dire qu'il y a 35 % à 50 % des patients qui sont sortis de l'essai parce qu'ils avaient besoin d'un traitement autre que le placebo. J'aimerais avoir des précisions là-dessus.

Pierre-Michel Llorca.- Vous venez d'évoquer la situation. Les demandes des études contre placebo ont été formulées par les autorités. Après, il y a des débats autour de leur utilisation et sur les modalités par rapport à cela en ce qui concerne l'exposition. Comme nous l'avons

vu, ce sont des patients qui ont une symptomatologie marquée. On sait qu'il y a une réponse au placebo qui s'est même augmentée au fil des années y compris dans les troubles schizophréniques. Il y a différents travaux qui l'ont mis en évidence. Pour autant, cela représente des conséquences éventuelles et effectivement, il y a les critères de sortie d'essai pour limiter le risque de moindre exposition au traitement. C'est un élément important.

Il y a une particularité en ce qui concerne les produits à longue action, puisque la vitesse d'élimination du produit est différente de celle des formes orales. Pour autant, effectivement les critères de sortie d'essai du fait de l'exacerbation, en particulier dans le groupe placebo même si elle peut exister dans le groupe de produit actif également, visent à éviter cela et sont donc associés à ce taux d'attrition. J'évoquais cela. Depuis le début des essais de l'ère la plus récente au cours des trente dernières années sur les antipsychotiques, on retrouve toujours des taux d'attrition de cet ordre dans les différents essais des différents produits, y compris la rispéridone initialement il y a 25 ans.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Qu'est-ce qui empêche d'avoir un comparateur actif ?

Pierre-Michel Llorca.- En pratique, rien ne l'empêche à part les demandes des autorités. Méthodologiquement, il n'y a rien qui l'empêche. Ce n'est vraiment pas un problème de méthode. C'est un problème de discussion avec les autorités, des demandes des autorités autant américaines qu'européennes.

Après, très sincèrement, peut-être que le laboratoire peut en dire plus que moi mais j'en serais bien incapable et c'est un débat dans la littérature qui est assez abondant. Comme je l'évoquais, le fait de l'augmentation de la réponse au placebo pose un certain nombre de questions de différentes natures, méthodologique notamment, qui nourrissent le débat et qui pour l'instant n'ont pas été résolues de façon consensuelle au niveau des autorités.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Professeur Llorca, quand vous faites référence aux demandes des autorités, est-ce dans le cadre du bridging sur ces médicaments hybrides ? En tout cas, concernant la France, la doctrine est claire. C'est-à-dire que si vous n'avez pas de comparateur pertinent, vous allez systématiquement vers un SMR insuffisant, qui est bien congruent avec ce à quoi l'on peut s'attendre comme clinicien. En mettant un traitement actif versus rien du tout, à l'ère moderne, on frôle l'éthique.

Laurent Baraille.- Peut-être que je peux me permettre de répondre. Quand on développe une molécule en psychiatrie, en particulier en schizophrénie, ce sont les recommandations de l'EMA qui sont clairement définies noir sur blanc qui exigent que les études de phase 3 soient réalisées versus placebo.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais ajouter un petit point. L'EMA, ou l'ANSM auparavant, fait une évaluation d'un bénéfice/risque d'un médicament à titre individuel, mais il y a derrière d'autres autorités, qui sont pour la France la commission de transparence, dont la doctrine est d'évaluer les produits dans une stratégie face à des comparateurs. Il est écrit dans notre doctrine, et c'est le sujet, que quand il n'y a pas de comparateur actif il est difficile de fixer la place d'un médicament dans la stratégie même s'il y a des éléments de

pharmacocinétique et même si tout ce que vous nous avez montré est à prendre en considération.

Cécile Prud'homme.- Si je peux me permettre aussi, il faut prendre en compte le statut hybride de ce médicament. Il a un statut hybride parce que du fait de cette galénique différente, on n'est pas dans un statut de générique où seule une étude de bioéquivalence est demandée. Du coup, il est important de prendre en compte le fait qu'on n'est pas dans un médicament princeps, où on aurait effectivement un développement clinique avec un comparateur actif.

On est dans un statut hybride dont le dossier d'AMM repose aussi essentiellement sur les données du médicament de référence. Nous ne sommes pas un générique du fait de cette administration et de cette galénique, mais nous ne sommes pas non plus un princeps qui fait des études versus comparateur actif. Je pense que ce point est important à prendre en considération par rapport à ce statut spécifique de l'hybride.

Michel Clanet, Vice-Président.- Effectivement, c'est un élément et un argument intéressant qu'il y a à prendre en considération et nous l'écoutons. Y a-t-il d'autres interventions ou d'autres questions ? Nous allons vous remercier et vous demander de vous déconnecter. Nous allons réfléchir et délibérer sur la suite de votre présentation.

(Cécile Prud'homme, Pierre-Michel Llorca, Nicolas Simon et Laurent Bataille quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vois des questions d'Albert Trinh Duc et de Jean-Christophe.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je reviens sur la dernière remarque faite par le laboratoire concernant la nature du dossier. C'est pour cela que je ne comprends pas pourquoi ce dossier est passé en PIC et pas en PIS. Avec notre groupe qui est là, avec Ariane et Dominique, nous voyons très régulièrement des dossiers hybrides qui passent en PIS et très clairement, je n'aurais pas retoqué un dossier comme celui-là parce que les critères sont ceux qu'elle a présentés. C'est pour cela que je pose la question à Sophie ou à Thierno, puisque c'est Thierno qui est responsable de ce dossier. Pourquoi est-il passé en PIC et pas en PIS alors que comme l'a dit le laboratoire c'était simplement un dossier de médicament hybride ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Je parle sous le contrôle du chef de projet. Je pense que là, c'est la modalité d'administration. C'est une administration mensuelle versus la rispéridone orale, qui était en administration quotidienne. Je pense que c'est pour cette raison qu'on a proposé en PIC le dosage en PIC pour que vous l'examiniez au regard des données cliniques qui sont présentées.

Il y a hybride et hybride. On distingue entre un hybride qui arrive avec parfois juste une AMM délivrée sur des indications qui ne sont pas superposables au médicament princeps ou alors avec un schéma d'administration avec juste un double dosage, par exemple 600 milligrammes versus 300 milligrammes pour le princeps, et ici le cas que nous avons avec un schéma d'administration complètement différent, d'où l'intérêt de prendre en compte les données cliniques.

Ce que nous regrettons avec le chef de projet, c'est l'absence d'un troisième bras dans cette étude. Pourquoi n'avoir pas fait un bras rispéridone orale ou alors palmitate de palipéridone, qui est utilisable aussi en administration mensuelle ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour rassurer les relecteurs des hybrides, j'avais fait un petit bilan pour extraire un peu les hybrides que nous évaluons. C'est vrai que dans la très grande majorité, je pense dans 95 % des cas, vous avez des hybrides « simples », c'est-à-dire où cela va différer par un dosage, une forme pharmaceutique, une voie d'administration, et où on a quand même la bioéquivalence qui a été démontrée, ou alors, vous allez avoir des hybrides où vous avez des indications supplémentaires par rapport à la spécialité de référence, mais en général le laboratoire demande un remboursement aligné avec la spécialité de référence et un SMR insuffisant par rapport aux autres indications. Ce sont des dossiers qui en général ne posent pas de problème et vous les passez en PIS.

Dans les hybrides, et ce sont des médicaments que vous devez évaluer, vous avez des cas particuliers où vous avez des indications supplémentaires. Là, l'indication est différente de celle du RISPERDAL, et pour le coup vous devez vous prononcer sur le médicament quand le laboratoire a une revendication. Là, c'est lié au fait que nous sommes dans un contexte où vous avez vu plusieurs autres spécialités, notamment le palmitate de palipéridone que vous avez vu tout récemment, qui font l'effort de développer des schémas d'administration prolongée avec à chaque fois une étude de non-infériorité versus comparateur actif. C'est dans ce contexte-là que le SMR insuffisant a été octroyé pour ce médicament. Je ne sais pas si cela répond à votre question.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'entends, mais est-ce que c'est clair pour le laboratoire, à partir du moment où il dépose un dossier qui a été étiqueté « dossier de médicament hybride », qu'il y a différentes catégories de dossiers hybrides ? En termes de lisibilité pour le laboratoire, si cette notion de différence n'est pas très clairement notifiée, je peux comprendre qu'il soit étonné de se faire retoquer.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Cela est vrai même pour les génériques que vous voyez. C'est-à-dire que ce n'est pas systématique. C'est pour cette raison que vous les voyez à la commission de la transparence. Les génériques qui arrivent en étant conformes aux principes, nous ne les voyons plus, ils sont inscrits directement. Tous les médicaments que vous voyez actuellement, c'est que vous pouvez rendre un avis et qu'il peut y avoir un problème pour certains dossiers et d'autres non, donc il faut les examiner au cas par cas selon la teneur du dossier.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que la rispéridone LP à injection bimensuelle a fait l'objet d'une étude comparative de non-infériorité ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Là, c'est effectivement également le même produit.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous vous avons présenté lors de la CT les différents types de dossiers qui avaient été déposés pour tous les antipsychotiques LP injectables. Nous avons souligné le fait que le RISPERDALCONSTA vu en 2004 avait une étude de supériorité versus placebo et une étude de non-infériorité versus rispéridone orale.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega et Serge Kouzan ? Ensuite, nous votons.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Pouvez-vous confirmer que l'Europe demande des études versus placebo dans les psychoses ? C'est grave.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai peut-être la réponse partielle parce que je suis allé voir entre-temps les guidelines. J'appuie sur le bouton, parce que j'ai fait un copier-collé du paragraphe. Si je comprends bien, en gros, ils demandent un bras placebo pour la consistance interne, mais au sein d'une étude où il y a aussi un comparateur actif. Ce n'est pas du tout placebo ou rien.

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est ce à quoi j'ai voulu faire allusion la dernière fois lorsque nous parlions des études versus placebo en précisant l'importance d'un bras contrôle actif aussi, c'est-à-dire de trois bras. Comme l'a dit le laboratoire, il est vrai que dans certaines pathologies, notamment la schizophrénie, c'est un débat ancien et il y a un effet placebo parfois très important, d'où l'importance d'avoir du placebo, mais aussi d'avoir un groupe contrôle actif pour la consistance interne, comme l'a souligné Serge.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est un problème éthique plus que de consistance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je pense que c'est plus un problème éthique qu'un problème scientifique. Le placebo est peut-être justifié dans ce contexte, mais d'ailleurs, ils ne nous ont pas dit que c'était éthiquement justifié. Ils n'ont rien dit là-dessus.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci, Serge, de nous avoir envoyé ce texte. Dans le dernier paragraphe, il faut s'accrocher au fauteuil. Il y a des lignes et des lignes sur les considérations éthiques et les précautions à prendre dans ce contexte-là.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui, mais je pense que dans ces indications, et je parle sous le contrôle de Michel, il y a beaucoup d'études versus placebo en neurologie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, c'était une population particulière puisqu'on savait qu'ils répondaient au traitement oral.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Oui, là, le contrôle actif est important. Nous sommes totalement avec vous, il est indispensable de l'avoir dans cette étude, au moins pour le situer par rapport à la forme injectable mensuelle aussi, la palipéridone qui est utilisable en une injection par mois.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si vous le voulez bien, nous allons voter. En Bureau, il nous semblait qu'il n'y avait pas de raison majeure de changer notre évaluation. Je vous propose de voter sur le maintien ou non de notre évaluation.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 11 voix pour le maintien de l'avis, 9 voix contre et 1 abstention.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc le maintien de l'avis. Êtes-vous sûrs qu'Elisabeth Aslangul et Céline Eiden ne sont pas là ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Je suis là, j'ai voté.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qui n'a pas voté ?

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Il me manque Mesdames Locher et Aslangul.

Michel Clanet, Vice-Président.- Elles ne sont pas là donc nous restons sur le vote tel que nous venons de le faire. C'est un peu gênant qu'elles n'aient pas été là parce que nous sommes dans un vote balancé. Je ne sais pas comment il était la première fois.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Il me semble qu'il n'était pas trop débattu et que tout le monde avait voté en fonction de l'histoire du placebo, du fait que c'était non éthique, etc. Il est troublant qu'après on dise « oui, mais on nous recommande de faire des études comme cela et c'est une étude qui ne nécessite pas forcément une comparaison ». C'est compliqué. Au départ, on ne cernait pas bien le problème de cette étude.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'était 16 voix pour un SMR insuffisant et 6 voix pour un SMR suffisant.

Céline Eiden, membre de la CT.- On avait dit à un moment qu'on nous ferait un topo sur les hybrides et les spécificités. C'est vrai que ça serait bien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que ce serait bien que nous ayons ce point sur les hybrides et surtout sur les hybrides like, qui ne sont pas tout à fait des hybrides mais qui sont quand même des hybrides. Il y a quand même un élément qui me choque et je rejoins Jean-Christophe Lega. Ce sont les placebos dans ces situations. Sur le plan éthique, je les trouve un peu limites. Ce sont quand même des schizophrènes en phase évolutive, qui sont stabilisés et qu'on va remettre sous placebo. Je veux bien qu'à partir du moment où ils rechutent on leur redonne un traitement actif et donc qu'ils sortent de l'étude, mais à mon avis c'est un peu limite.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi, Michel, mais là le mode d'administration n'est pas le même. Moi, je regarde juste ce qu'ils ont trouvé sur le médicament.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le deuxième point, Catherine, c'est que la rispéridone LP, qui est la même chose, à forme de libération prolongée, a fait une étude contre comparateur actif, donc il me semble là aussi qu'il est équitable, vis-à-vis des autres médicaments, d'avoir un comportement équivalent. Je suis d'accord que l'histoire de l'hybride qui n'est pas tout à fait hybride mais qui est hybride mais qui doit quand même faire des démonstrations est compliquée.

François Lacoïn, membre de la CT.- Cela n'avait pas été du tout discuté lors de la première présentation. Le statut hybride n'avait pas du tout été évoqué dans la discussion donc je suis assez gêné. Il faudrait que nous y voyions plus clair. Dans ma tête, ce n'est pas très clair.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois effectivement que c'est un argument important.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Nous ferons intervenir l'ANSM sur ce point. Nous avons déjà eu une présentation au SEM, nous avons fait intervenir l'ANSM au SEM sur ce point pour clarifier sur le statut hybride, et ce qui a été dit par le laboratoire est ce qui a été présenté par l'ANSM, avec la nécessité d'avoir des études de bioéquivalence mais peut-être aussi une étude de bridge, de preuve de concept, tout simplement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais il faut que derrière nous ayons une cohérence par rapport à cela et que nous ne demandions pas à ce qu'il y ait des comparaisons dans certains cas et pas dans d'autres si effectivement on accepte le statut hybride tel qu'il nous est proposé.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'avais posé la question quand nous voyions les dossiers PIS, parce que parfois il est difficile de comprendre pourquoi un médicament est hybride et pas générique. Je crois que c'est Thierno qui m'avait répondu que globalement, c'est l'ANSM qui décide si elle le passe en statut hybride ou en statut générique sans que l'on sache vraiment ce sur quoi ils s'appuient pour dire si c'est un médicament hybride ou générique. Vous verrez, quand on vous fera la présentation, que la différence entre les deux est parfois assez ténue.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Non, il y a une vraie différence.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- En théorie oui, mais souviens-toi, Thierno, qu'il y avait des dossiers où je vous avais interpellés, et la seule réponse que vous aviez faite était « non, mais cela ne dépend pas de nous, c'est l'ANSM qui a décidé ».

Thierno Diatta, pour la HAS.- Totalement.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Les arguments étaient quand même assez limités. D'une façon générale, je suis d'accord avec toi, Thierno, mais il arrive parfois que ce soit compliqué de voir la différence entre les deux.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Tout à fait. C'est pour cela que nous vous disons que nous devons les voir au cas par cas parce qu'il y a des médicaments génériques que vous allez voir qui peuvent soulever des questions, notamment des eurogénériques, quand le princeps n'est pas remboursable en France. Là, vous allez les voir comme un nouveau médicament que vous examinez en France avec les mêmes exigences qu'un nouveau traitement, et vous allez demander des études du médicament princeps pour les examiner en France.

Dans les hybrides, il y a souvent des différences de formulation avec le princeps, donc ce n'est pas comme un générique, ce n'est pas une copie. On aura une différence de formulation. Là, nous avons une différence de schéma d'administration et c'est pour cette raison que vous le voyez. Vous allez aussi les voir en fonction de votre niveau d'exigence.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans cette situation, quelles sont les demandes de l'ANSM au laboratoire ?

Thierno Diatta, pour la HAS.- C'est ce que le laboratoire a présenté. Ils vont demander une étude de bioéquivalence pour les hybrides en situation de schéma d'administration différent ou de dosage différent. Ils vont demander des études de bioéquivalence, mais ils vont demander aussi une étude clinique. Ce ne sera pas comme le générique, où ils ne demandent pas d'étude clinique. Pour l'hybride, ils demandent quand même une étude clinique. Cela peut être une étude comparative versus comparateur actif comme cela peut être une étude versus placebo.

Je pense que là c'est au choix du laboratoire. Ils ne donnent pas le type d'étude qu'il faut présenter. Le débat que nous avons aujourd'hui avec les études versus placebo pour les princeps, c'est la même chose. C'est-à-dire que si le laboratoire veut apporter une preuve suffisante avec une étude comparative versus un comparateur, il a la possibilité de le faire, mais s'il veut faire une étude versus placebo, il a cette possibilité dans les guidelines européennes.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est pour cela que je répète que pour un dossier comme celui-là il aurait été intéressant que l'ANSM soit là pour voir un peu quelles sont leurs exigences en amont. Cela crée pour le laboratoire une incompréhension totale.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que cela aurait dû être discuté lors de l'étude du médicament il y a trois semaines ou un mois. Ce genre de sujet aurait dû être abordé à ce moment-là.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Si peux me permettre, Michel, il y a un autre médicament qui a fait une étude contre placebo dans le cadre de la RCH et qui a été discuté aussi au niveau éthique et non éthique. Il faut savoir quand même que la RCH évolue par poussées et qu'ils sortaient les personnes pour les remettre sous traitement. Je ne sais pas si c'est validé et par qui c'est validé. Il y a bien des CCP, au niveau éthique, qui voient les sujets. Il faut peut-être se rapprocher d'un CPP pour voir ce qu'il valide et de l'ANSM pour voir ce qu'elle accepte.

Thierno Diatta, pour la HAS.- Exactement. Vous ne pouvez pas d'un côté discuter les études versus placebo quand ce sont des princeps et ne pas en parler quand ce n'en sont pas. La question éthique reste la même.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous ne sommes pas un comité d'éthique, je suis tout à fait d'accord, et cela se discute de manière un peu différente et il y a des gens qui sont des experts du sujet. Ce qui m'a fait pencher, c'est surtout que les autres médicaments qui sont les autres comparateurs ont fait des études.

Là, il me semble y avoir la nécessité d'avoir une équité par rapport à cela. Je pense que pour la rispéridone LP, c'est pareil. Elle a fait une étude contre comparateur actif. C'est pour cela que j'ai posé la question. Je ne vois pas pourquoi on en traiterait l'un d'une façon et l'autre d'une autre façon, mais je reconnais que nous sommes dans une situation qui n'est pas claire, et la preuve en est qu'une voix ou deux peuvent faire pencher dans l'autre sens.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je n'ai pas votre antériorité, mais est-ce que ce n'était pas au niveau du SMR qu'il aurait pu y avoir une modification ? De là à dire que c'est insuffisant parce qu'il n'a pas fait l'étude contre un médicament actif, on aurait très bien pu donner un SMR suffisant et ne pas mettre un SMR important, par exemple, justement pour ce que tu viens de dire.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je suis complètement d'accord avec Albert. On peut nuancer en fonction du SMR.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y avait pas que cela comme critiques. C'était un petit essai. Il y a d'autres choses. Non ? Il me semblait qu'il y avait des divergences, qu'il n'y avait pas d'effet dose, qu'il y a eu un biais d'attrition énorme.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais ils ont expliqué le problème de l'attrition.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils l'ont expliqué mais cela biaise les résultats. Le modèle mixte n'est pas magique. Il suppose que les données sont manquantes complètement au hasard, ce qui ne me semble pas être le cas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense qu'il faut que nous avançons.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pouvons-nous quand même demander à voir le problème avec l'ANSM avant de publier cet avis ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que je vais en rediscuter avec Pierre. Nous allons garder l'avis sur le côté pour le moment. Nous allons en rediscuter parce qu'à tous les coups, nous aurons un contentieux dessus. Je pense qu'il faut en reparler avant de l'avaliser.

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