



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 septembre 2025

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.

Examen - Inscription - RXULTI (CT-21256)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à RXULTI qui va nous être présenté par notre cheffe de projet, avec Monsieur Pignon qu'on peut faire entrer.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Pignon en situation de conflits d'intérêts.

(Le Pr Baptiste Pignon rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Pignon. Merci de nous rejoindre, on est désolé de ce petit retard, pour l'évaluation de RXULTI. Je ne sais pas si je le prononce correctement, vous aurez peut-être une piste phonétique à nous donner. Il va nous être présenté d'abord par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous passera la parole.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de la spécialité RXULTI à base de brexpiprazole sur les listes Sécurité sociale et Collectivités. RXULTI est un analogue pharmacologique de l'aripiprazole, la spécialité ABILIFY, qui est commercialisée par le même laboratoire demandeur d'inscription de RXULTI, Otsuka Pharmaceutical. Ils sont analogues par leur antagonisme partiel sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.

Notre spécialité RXULTI a obtenu une AMM centralisée dans le traitement de la schizophrénie de l'adulte en 2018, ainsi qu'une extension d'indication dans le traitement de l'adolescent âgé de 13 ans et plus en 2025. Aujourd'hui, le laboratoire sollicite une inscription dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement dans le traitement de la schizophrénie de l'adulte. Il n'a pas souhaité déposer de dossier de demande de remboursement chez l'adolescent. Je rappelle que la commission devra rendre un avis dans l'entière responsabilité du laboratoire.

Pour ce dossier chez l'adulte, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant les données cliniques fournies chez l'adulte, il y avait trois études cliniques en phase II, randomisées en double aveugle, chez des patients âgés de 18 à 65 ans, évaluant l'amélioration des symptômes après six semaines ; deux études de phase III, comparatives versus placebo et brexpiprazole à dose fixe ; et une étude de phase III également, comparative brexpiprazole à dose flexible versus placebo et quétiapine LP.

Il y avait également une étude d'entretien, randomisée en double aveugle, toujours chez les patients âgés de 18 à 65 ans, évaluant la rechute ou l'exacerbation des symptômes psychotiques après 52 semaines de traitement. Il s'agissait de l'étude EQUATOR comparative brexpiprazole à dose stabilisée versus placebo.

Enfin, le laboratoire avait fourni deux études d'extension en ouvert évaluant la tolérance à long terme, de 26 à 52 semaines.

Pour ce dossier, nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients. Nous avons sollicité l'expertise du professeur Pignon, à qui je cède la parole pour présenter son rapport et les résultats des études.

M. PIGNON.- Merci beaucoup de m'auditionner. C'est un sujet qui m'intéresse beaucoup, à la fois au niveau recherche et à la fois au niveau clinique, puisque je travaille au Centre Expert Schizophrénie. Le Centre Expert Schizophrénie, c'est un endroit où l'on donne des avis, où il y a souvent, c'est une résistance thérapeutique qui fait l'indication de l'évaluation au Centre Expert Schizophrénie. Je travaille aussi en intra-hospitalier, où je vois des patients qui ont des décompensations aiguës notamment. Je n'ai pas de conflit d'intérêts.

La cheffe de projet a déjà présenté un peu les études, j'y reviens rapidement. Je ne reviens pas sur les caractéristiques pharmacologiques, etc. de la brexpiprazole, on en discutera peut-être de vive voix après. On a donc quatre études sur la décompensation aiguë. Trois qui étaient fournies dans votre dossier, et j'en ai trouvé aussi une dans un bon journal de psychiatrie, *reviewée* par les pairs, etc. Les quatre études sont de *design* analogue, c'est-à-dire contrôlées, en double aveugle, avec un groupe placebo, une randomisation pour savoir dans quel groupe les patients allaient aller, et multicentriques, certaines étaient transnationales, d'autres simplement multicentriques dans un seul pays.

Ce sont des patients qui souffraient de schizophrénie en décompensation psychotique, c'est-à-dire hospitalisés pour décompensation psychotique, avec des scores de PANSS, ce qui correspond à une décompensation psychotique au-dessus de 90 la plupart du temps, pour la moyenne des patients. La PANSS reste l'échelle de référence dans la schizophrénie. Les critères de non-inclusion étaient le premier épisode psychotique, les addictions et les comorbidités.

Trois des quatre études montraient une efficacité significativement supérieure au placebo, mais relativement modérée, entre six et dix points de PANSS supérieure au placebo. L'étude LIGHTHOUSE avait à la fois placebo, brexpiprazole et quétiapine, ne montrait pas d'effet significatif du brexpiprazole sur le placebo, alors que la quétiapine était plus efficace que le placebo.

Ce sont des études sur six semaines. C'est la plupart du temps ce qu'on dit être le temps qu'il faut avant de dire qu'un traitement antipsychotique ne marche pas. Généralement, c'est le temps qu'il faut se donner. Très souvent, dans la réalité, un patient qui ne répond pas au bout de trois ou quatre semaines et qui continue d'avoir une symptomatologie sévère, on ne va pas attendre les six semaines, mais théoriquement, dans les recommandations, c'est six semaines qu'il faut attendre.

L'étude EQUATOR est une étude de prévention de la rechute qui a été réalisée sur des patients préalablement stabilisés sous brexpiprazole. On pourrait dire que c'est un biais d'inclusion, un biais de sélection, mais c'est habituel que des patients gardent le traitement qui a été efficace en aiguë. C'est la règle. C'est très rare qu'on change un traitement de prévention de la rechute après une efficacité en aiguë, sauf en cas de problèmes de tolérance ou de délivrance. La plupart du temps, on garde le traitement d'aiguë.

L'étude EQUATOR est une étude contrôlée versus placebo, en double aveugle. Elle a été interrompue précocement, à la moitié du temps prévu, parce qu'il y avait une efficacité beaucoup plus importante dans le groupe brexpiprazole, avec un peu moins de 14 % de rechute et un peu plus du double dans le groupe placebo.

Deux études en ouvert, non contrôlées, sur un an, dont le principal objectif était d'évaluer la tolérance, montraient une tolérance de bonne qualité, mais avec entre 40 et 50 % d'arrêt prématuré du traitement dans ces deux études, dont 10 à 12 % pour rechute psychotique et une forte proportion de « simplement » perdus de vue. On sait que les perdus de vue dans des études comme ça sont rarement *at random*. Cela veut dire que c'est rarement par hasard que l'on arrête le traitement, et que souvent dans le groupe des gens qui arrêtent, il y a des décompensations psychotiques ou des problèmes de tolérance. Cela dit, l'observance est une problématique majeure dans la schizophrénie. C'est quelque chose que l'on ne retrouve pas avec l'ensemble des antipsychotiques.

Le profil de tolérance de la brexpiprazole dans ces différentes études montrait un taux relativement faible d'acathisie. La brexpiprazole est souvent comparée à l'aripiprazole, car elle est censée être mieux tolérée, sachant que l'aripiprazole est le traitement antipsychotique le mieux toléré au niveau métabolique, au niveau de la sédation, mais aussi au niveau neurologique. Il est assez bien toléré à plusieurs niveaux, sachant que les antipsychotiques ont des effets indésirables variés. La prise de poids qui est le principal effet indésirable des antipsychotiques de seconde génération, est modérée : plus 1,2 kilo sur six semaines, et entre 2 et 3 kilos sur un an. Pour ce qui est des autres effets indésirables évalués, qui ne représentent pas l'ensemble des effets indésirables des antipsychotiques, la tolérance est bonne.

Si je dois résumer les inconnus qu'on a à partir de cette documentation concernant la brexpiprazole, c'est une comparaison aux autres antipsychotiques. Il n'y a pas de comparaison directe avec la quétiapine dans l'étude parce que cette comparaison n'était pas prévue. Eu égard au profil de tolérance, on aurait pu penser que des études de non-infériorité vis-à-vis d'autres antipsychotiques pourraient être justifiées.

On aimerait aussi connaître le profil d'efficacité. Parce que là, on a le score de la PANSS globale, mais on aimerait bien avoir en plus, particulièrement, et ça se juge vraiment sur le long cours, le profil d'efficacité sur des symptômes très invalidants dans la schizophrénie, que sont les symptômes négatifs, dépressifs. À partir des caractéristiques pharmacologiques, on pourrait penser que c'est là-dessus que la brexpiprazole est intéressante, mais on aimerait bien le vérifier en clinique concrète.

D'autres effets indésirables ne sont pas rapportés. Pareil, vu le profil pharmacologique, on n'est pas trop inquiet, mais tout de même, on aimerait bien vérifier l'effet sur la constipation, l'épilepsie notamment, qui sont des effets indésirables peu ou pas étudiés dans les études. On aimerait bien avoir un taux de rechute en vie réelle, puisqu'on sait que les essais cliniques, souvent, ne représentent pas la vie réelle. Déjà parce que les patients sont sursélectionnés, notamment en raison de la non-inclusion des patients présentant des addictions ou des comorbidités. En plus, le suivi est renforcé dans les situations d'essai clinique, alors que parfois, il laisse à désirer. On aimerait bien connaître le taux de rechute en vie réelle.

Je vous remercie pour votre attention et je suis disponible pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. C'est parfaitement clair. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup, Professeur Pignon. Je suis interniste et j'avais une première question à vous et une deuxième que je vous poserai ainsi qu'au SEM. La première question, c'est sur l'utilisation d'un placebo dans trois essais, alors que l'on connaît la gravité de la schizophrénie. Ce sont des patients notamment qui étaient en phase aiguë. Ce sont des tableaux qui sont extrêmement impressionnants pour les proches comme pour les patients. Qu'en pensez-vous, alors qu'il y a tant de molécules disponibles ?

M. PIGNON.- C'est ce que j'ai dit dans mon rapport. Cela ne me semble pas éthique de faire cela, de comparer à un placebo quand on a des traitements qui sont déjà efficaces. Je sais que c'est fait aussi aux États-Unis. Ce sont des études qui sont beaucoup faites au Japon. L'étude de Correll, la première étude est une étude de phase II/III qui est faite aux États-Unis contre placebo. Je l'avais déjà vue pour d'autres traitements, mais je partage tout à fait cette remarque. J'espère qu'on ne ferait pas cela en France, une étude versus placebo.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci pour votre réponse, qui est très claire. J'avais une deuxième question qui est plus dans l'intentionnalité des hypothèses du laboratoire. Si l'on reprend la phase III LIGHTHOUSE, il y avait trois bras. Quand on regarde les hypothèses qui ont été générées, il n'y en a pas. Le critère principal, c'était la *safety*. Ils n'ont pas calculé de différence d'effectif. Après, tout le reste est bien exploratoire. L'EPAR se réfère aux recommandations de l'EMA sur le plan de développement dans les neuroleptiques. Ils indiquent effectivement qu'il est recommandé de faire un essai à trois bras : traitement expérimental, un comparateur pertinent et un placebo, mais que cela doit être une étude de non-infériorité, ce qui n'est pas fait ici. Je ne comprends pas ce que veut mesurer l'industriel ni ce qu'on peut en tirer. Je suis perdu.

M. PIGNON.- Je partage tout à fait. Dans l'étude LIGHTHOUSE, c'est vrai qu'il y a cette absence de comparaison directe prévue, ils ne donnent pas de petit p. Ils disent que la quétiapine marche mieux que la brexpiprazole, mais ils ne donnent pas de chiffre détaillé. Il n'y a pas de *p-value*, vu que c'était une analyse qui n'était pas prévue. Je suis d'accord. Il faudrait des études de non-infériorité, absolument.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour le SEM, vous savez pourquoi l'EMA n'endosse pas ses propres recommandations sur l'étude de non-infériorité ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, il n'y a pas d'information. Il n'y avait pas d'étude de non-infériorité fournie, ni pour l'AMM ni pour cette demande de remboursement.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Mathieu Roustit.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Bonjour. J'ai en très grande partie les mêmes remarques que Jean-Christophe, notamment sur le placebo.

Sur cette étude LIGHTHOUSE, j'avais tout de même une question par rapport à la quétiapine, on vient de l'évoquer. Il y a quatre points d'écart sur le score PANSS. Je ne connais pas bien ce score. Quatre points, est-ce quelque chose qui peut être jugé cliniquement pertinent ou non ? On présume un meilleur profil de sécurité de ce médicament par rapport aux autres antipsychotiques, même s'il n'y a pas de démonstration directe que c'est mieux toléré que les autres. En revanche, on a tout de même des indications sur une moins bonne efficacité que la quétiapine. Je voulais avoir votre avis là-dessus.

M. PIGNON.- La PANSS, c'est une échelle qui va évaluer la symptomatologie globale de la schizophrénie, avec beaucoup de symptômes différents : positifs, négatifs, dépressifs, anxiété, psychopathologie générale, qui a un score de 30 à 210. C'est donc assez large. Avec une maladie aussi complexe que la schizophrénie, où on a souvent, dans les décompensations psychotiques, beaucoup de symptômes positifs et de désorganisation et souvent, après, quand les gens sont stabilisés après un premier épisode ou après d'autres épisodes, il y a beaucoup de symptômes dépressifs et négatifs, c'est parfois jugé comme étant un peu grossier, comme critère de jugement. Quatre points, ce n'est pas énorme, quand on voit que c'est entre 30 et 210, de mémoire, même s'il n'y a jamais personne qui a tout. Étant donné la variabilité des tableaux de schizophrénie et encore une fois le fait que dans la PANSS, il y a beaucoup de symptômes différents qui sont évalués, personne n'a jamais tout. Il y a même des symptômes un peu contradictoires, donc c'est impossible d'aller au-delà d'un certain nombre, mais quatre points de différence, ce n'est pas énorme.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patricia Etienne

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT. Oui, merci de votre présentation. Au-delà du regret de la comparaison contre le placebo que je partage, j'ai regretté aussi que ces études, si je ne me trompe pas, excluaient systématiquement les comorbidités cardiovasculaires, dans une pathologie où, finalement, une des premières causes de mortalité aujourd'hui est cardiovasculaire. On ne comprend pas la place que pourrait prendre ce médicament si un des intérêts potentiels, qui serait son profil de meilleure tolérance pour ces patients, si ceux-ci sont exclus. On ne peut pas transposer les résultats.

M. PIGNON. Je vais un peu défendre les études et la position du laboratoire sur ce point. C'est comme le financement par le laboratoire, c'est un point faible. L'exclusion des comorbidités cardiovasculaires est aussi un point faible, mais c'est un point faible régulier dans toutes les études, dans tous les essais cliniques. Il y a souvent un financement labo et souvent une exclusion des patients instables comme ça.

La problématique cardiovasculaire dans la schizophrénie, elle se juge rarement au moment de la décompensation et elle est liée à une forte prise de poids, pour les gens qui prennent un traitement, pour les autres c'est une autre question. C'est-à-dire qu'on a des patients qui prennent 10, 20, 30 kilos voire plus en un ou deux ans et qui, après, ne les perdent plus, qui sont sédentaires et qui, entre autres, à cause des effets des traitements, vont avoir tendance à manger très sucré parce que les traitements leur coupent le circuit de la récompense. Ils veulent essayer de réactiver ce circuit de la récompense pour ressentir à nouveau du plaisir, donc très souvent ils fument beaucoup et ils mangent aussi très sucré, par exemple. La

problématique est là. En l'occurrence, ce traitement est assez prometteur de ce point de vue. L'une des facettes prometteuses de ce traitement, c'est vraiment la faible prise de poids.

Ils excluent, certes, c'est par facilité, parce que dans une étude, on ne veut pas avoir à gérer d'autres problèmes liés à des maladies cardiovasculaires, mais on peut penser que ce traitement serait associé à un meilleur avenir cardiovasculaire et une meilleure expérience de vie que d'autres.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Je ne me souviens plus, s'ils mentionnaient le cholestérol, au-delà de la perte de poids ?

M. PIGNON.- Certaines études le mentionnent et c'est pareil, c'est-à-dire que c'est bien toléré au niveau lipidique, biologique, quand on regarde le risque de dyslipidémie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je confirme tout à fait ce que vous dites sur l'obésité très importante chez ces patients. Dans un autre contexte, notamment au sujet des médicaments dont on parle beaucoup en ce moment et qui font perdre du poids, on avait été contactés par l'association des patients schizophrènes pour nous sensibiliser, et nous le sommes d'ailleurs, à cette prise de poids considérable.

Sylvie Viaux.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT. Bonjour, je suis pédopsychiatre. Je partage les constats des autres, mais vous l'avez bien dit. Juste une petite question, parce que vous soulevez justement cette question sur les symptômes négatifs. Je n'ai pas relu en détail, mais la PANSS a une partie sur les symptômes négatifs et il n'y a pas du tout d'éléments par rapport à ça. Ils n'ont pas du tout regardé les sous-scores pour que l'on puisse répondre à cette question sur les aspects négatifs.

M. PIGNON.- Non. C'est quelque chose qui aurait pu être évalué, à la limite, sur les essais au long cours, parce qu'en digne, c'est rarement les problématiques de symptômes négatifs qui vont poser problème. C'est souvent les symptômes positifs et les désorganisations qui sont élevés dans les décompensations psychotiques et pas les symptômes négatifs. Là, je n'ai pas d'éléments de réponse. Après, au niveau pharmacologique, ils sont prometteurs. Au niveau des symptômes négatifs et au niveau des symptômes dépressifs, ils sont prometteurs.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Au niveau pharmacologique, vous vouliez préciser un peu l'intérêt par rapport aux autres pour ça ?

M. PIGNON.- Déjà, en gros, les symptômes négatifs, schématiquement, ce sont les principaux déterminants du fonctionnement, de la qualité de vie, de la capacité des patients à se réinsérer, à avoir une vie de famille, à pouvoir travailler en milieu ordinaire ou en milieu protégé. Ce sont vraiment des déterminants très importants. Ils sont catégorisés en deux parties. C'est un peu schématique, mais c'est comme ça qu'on réfléchit : les symptômes négatifs dits primaires, qui existent avant même la prise de traitement et qui ne sont pas liés à d'autres causes, et les symptômes négatifs secondaires.

On estime que les symptômes négatifs secondaires sont liés aux effets indésirables des antipsychotiques ou à d'autres comorbidités, par exemple les addictions ou au fait qu'il reste des symptômes positifs importants. Quand les gens ont encore des idées délirantes de persécution, ils ne sortent pas beaucoup de chez eux. Le fait de ne pas sortir de chez eux, ce n'est pas lié à une baisse de motivation, mais c'est lié au fait qu'ils ont encore des idées délirantes. Il y a aussi des symptômes négatifs qui sont liés à la dépression : quand on est déprimé, quand on ne ressent pas de plaisir, quand on est ralenti, on a moins d'énergie, on fait moins les choses. Ils sont classés comme ça.

Il y a aussi des symptômes négatifs secondaires aux effets indésirables neurologiques. Il y a des antipsychotiques qui donnent des effets indésirables neurologiques, des syndromes extrapyramidaux. Cela fait notamment de la raideur, des tremblements. Évidemment, quand on est raide, on bouge moins, etc.

On peut penser que la brexpiprazole serait positive sur un certain nombre de ces symptômes négatifs secondaires, ou mieux que les autres antipsychotiques, parce qu'elle donne moins d'effets indésirables extrapyramidaux, et peut-être moins aussi de symptômes négatifs secondaires, c'est-à-dire de troubles cognitifs secondaires à la prise d'antipsychotiques, eu égard au profil pharmacologique.

Déjà, c'est un agoniste partiel D2 qui va être moins anti-dopaminergique. Tout l'ennui, schématiquement, c'est de cibler les symptômes positifs avec une bonne anti-dopaminergie sans cibler. On dit que c'est au niveau mésolimbique que se jouent les symptômes positifs, mais il ne faut pas non plus tapisser l'ensemble des récepteurs dopaminergiques pour les antagoniser. Cette anti-dopaminergie, quand elle est trop forte, est problématique. C'est là-dessus que ce traitement est prometteur. Déjà, c'est un agoniste partiel. C'est un traitement qui n'est pas directement antagoniste, mais qui est agoniste, de par une activation plus faible qu'habituellement. Elle va donc diminuer les symptômes psychotiques, pas par une antagonisation, mais simplement en se fixant sur le récepteur, en diminuant son activation. Ce n'est pas une antagonisation, c'est une agonisation partielle.

Il y a aussi des effets sur les récepteurs sérotoninergiques, adrénergiques. L'action de la brexpiprazole sur les récepteurs sérotoninergiques va inhiber une anti-dopaminergie potentielle. C'est pour cela que c'est mieux toléré au niveau neurologique. Pareil, au niveau des récepteurs adrénergiques, c'est prometteur d'un point de vue de potentiels effets positifs, d'activation, etc.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Bonjour. Je me posais des questions de tolérance. Si mes souvenirs sont bons, dans les études, il y a plus de décès dans le groupe traité que dans le groupe placebo, et notamment des décès qui ont été considérés comme non liés au traitement, mais pour lesquels on peut se poser la question, notamment au moins un suicide ou des décès accidentels. Je voulais avoir votre opinion sur ce point.

M. PIGNON.- Je ne me souviens pas exactement de ce point. Je ne sais pas si vous avez des chiffres en tête. Je ne me souviens pas exactement de cette question des décès, à quel point c'était problématique, à quel point il y en avait plus dans le groupe traitement. Je suis désolé.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je les ai. C'est dans l'étude ZENITH, c'est une tolérance à long terme. Au cours de l'étude, il y a 0,6 % des patients qui sont décédés, pour insuffisance cardiaque, maladies coronariennes, perforations, ulcères gastriques, péritonites, chocs septiques, cancers, et suicides, mais aucun n'avait été considéré comme lié au traitement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Notamment le suicide, ce qui est un peu étonnant.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Et peut-être la péritonite. Ce sont des patients, je crois, pour lesquels les diagnostics somatiques sont très difficiles, y compris sur les manifestations digestives. Je sais que les somaticiens sont extrêmement alertes chez les patients sous neuroleptiques. Professeur Pignon, vous confirmez peut-être ?

M. PIGNON.- Il y a des problèmes de péritonite potentielle par le biais d'une constipation opiniâtre qui va faire des occlusions et qui peut se compliquer de péritonite, donc on pourrait penser à ça. Encore une fois, avec la brexpiprazole, on n'a pas de données sur la constipation dans ce qu'ils nous proposent. Mais de par leur faible effet sur les récepteurs muscariniques, on peut penser qu'il n'y a pas de constipation et que ce n'est pas lié, mais c'est de la spéculation. Le suicide peut être lié au traitement, peut être lié à un arrêt du traitement. S'il est jugé comme tel, c'est-à-dire pas lié au traitement, il faudrait avoir accès au dossier s'il y a un suicide. La cheffe de projet peut-elle nous dire combien il y a de suicides ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Au total, ça fait 6. C'était une étude en ouvert où tous les patients étaient traités par brexpiprazole.

M. PIGNON.- Il y en a 6 sur combien ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- 6 sur 1031.

M. PIGNON.- D'accord. Ils disent que ce n'est pas lié au traitement ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est ça. Au total, c'étaient des patients qui étaient soit précédemment traités par brexpiprazole, soit précédemment traités par placebo ou qui étaient naïfs de traitement. Il y a 2 décès dans chaque groupe au total.

M. PIGNON.- Chaque groupe, c'est-à-dire de leur origine précédente, mais tous sous traitement, 6 patients qui meurent. La mortalité par suicide dans la schizophrénie est estimée à 5 %. C'est surtout les sujets jeunes qui passent à l'acte. C'est généralement lié aux symptômes dépressifs beaucoup plus qu'à d'autres types de symptômes. Je ne sais pas si on peut imputer. Ce seul signal ne m'inquiète pas spécialement, parce que ce sont possiblement des suicides qui ne sont pas liés au traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dernière question, Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur le fait que j'avais compris que ce médicament était un analogue de l'aripiprazole. Je n'ai pas compris en quoi il différait et pourquoi il serait mieux ou moins bien. C'est quoi le petit truc que l'on a changé dans la molécule pour l'améliorer ?

M. PIGNON.- L'aripiprazole est un traitement antipsychotique qui est mieux toléré que les autres, notamment parce qu'il n'est pas ou peu sédatif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais la différence entre la brexpiprazole et l'aripiprazole.

M. PIGNON.- Oui, c'est juste introductif, vous allez voir. Il fait prendre peu de poids. Au niveau neurologique, dans mon expérience, les deux problèmes qui peuvent arriver sont l'acathisie, c'est le syndrome des jambes sans repos notamment. Ça peut être une acathisie aussi psychique. À partir d'un certain niveau de sévérité, même quand c'est modéré, on n'aura pas tous la même réponse, mais je juge que c'est un effet indésirable invalidant. Souvent, j'arrête des traitements à cause de ça. Les traitements correcteurs sont pourvoyeurs d'effets indésirables. Je considère qu'il faut que les patients aient le moins de traitements possibles, donc j'évite les traitements correcteurs. Tout ça pour vous dire que l'acathisie est une problématique majeure dans l'aripiprazole, et c'est sur ce point précis que la brexpiprazole est prometteuse, car il y a moins de phénomènes d'acathisie. C'est surtout sur ce point.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais s'il est un analogue, on sait ce qui a été modifié ?

M. PIGNON.- C'est au niveau dopaminergique. L'acathisie est liée à la régulation du mouvement, c'est lié notamment à l'action dopaminergique du traitement. Les deux sont des agonistes partiels. En cela, ils se différencient complètement des autres antipsychotiques et en cela ils sont très proches. Simplement, l'affinité de la brexpiprazole au récepteur D2 est plus importante que l'aripiprazole, mais l'activation liée à l'agonisation est moindre dans la brexpiprazole. En activant moins, ils sont moins pourvoyeurs d'acathisie, c'est l'hypothèse. Après, toutes ces réflexions réceptologiques que je vous propose sont assez critiquées, assez controversées parce qu'elles sont spéculatives, et le niveau de preuve de ces réflexions est parfois faible. C'est pour cela que, plutôt que de spéculer sur ce qui pourrait faire quoi au niveau de quel récepteur, etc., on préfère avoir des études qui permettent d'évaluer les résultats en vie réelle.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour l'instant, on n'en a pas qui comparent l'intérêt de la brexpiprazole versus l'aripiprazole ?

M. PIGNON.- On n'a pas d'études directes. Après, on a des chiffres d'acathisie qui sont plus faibles en moyenne, mais ce ne sont pas des études directes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Monsieur Pignon, pour votre excellente présentation et vos excellentes réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Le Pr Baptiste Pignon quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions résiduelles ? J'ai trouvé que l'expert avait été très bien.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est simplement des précisions, notamment sur une étude qui a été vue. C'est l'étude LIGHTHOUSE, l'étude à trois bras versus quétiapine LP. Dans l'EPAR, l'EMA informe que le *design* est informatif sur cette étude et que le comparateur actif le plus pertinent aurait été l'aripiprazole. Deuxième point, il existe une étude comparative versus aripiprazole, qui est une étude de doses de phase II qui n'a pas été fournie au dossier et qui s'avère négative sur le critère de jugement principal, qui était la variation du score PANSS à six semaines.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Mais qui confirmait le fait qu'il y avait moins d'effets indésirables ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je n'ai pas l'information.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Dans la dernière étude, c'est ce qu'il dit qu'il n'y a pas d'amélioration sur la PANSS, mais que le point d'intérêt, c'est tout de même le fait qu'il y ait moins d'effets secondaires.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Après, dans le RCP de l'aripiprazole, par exemple sur l'acathisie, il est rapporté tout de même dans les études 6 % d'acathisie par rapport au placebo, ce qui est à peu près ce qu'on a observé pour le brexpiprazole. Concernant la prise de poids dans le RCP de l'aripiprazole, il fait état d'une prise de poids de 7 %. Chez un adulte de 70 kilos, cela fait à peu près entre 4 et 5 kilos de plus. Or là, on est sur 1 à 3 kilos.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec le temps, cela va peut-être différemment aussi. Je ne pourrais pas donner la parole à tout le monde. Je suis désolé. Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- La discussion est très intéressante, mais je voulais juste rappeler que toutes ces considérations de réceptologie, ce sont des hypothèses. Aujourd'hui, les données ne permettent pas malheureusement de supporter toutes les promesses. Il a beaucoup utilisé ce mot, d'ailleurs. C'est prometteur, malheureusement, ce n'est pas supporté par les données. En termes de sécurité et en termes d'efficacité, je le redis, mais il n'y a rien qui nous prouve que ce traitement n'est pas inférieur aux antipsychotiques dont on dispose. Sur l'évaluation globale du bénéfice/risque, je suis doublement embêté : il n'y a pas de preuve qu'il soit mieux toléré et pas de preuve qu'il ne soit pas moins efficace non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord avec toi. Très rapidement, Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Un point très court, et ça fait suite à la remarque de Mathieu. Il a tout de même été dit par l'expert que les bras placebos étaient, il a même cité le terme de non-éthique. On a, pour le moins, dans cette affaire et avant toute considération de réceptologie ou de pharmacologie ou autre, des comparateurs qu'on peut dire non cliniquement pertinents. Cela influe forcément sur l'évaluation. C'est la première fois tout de même que je vois un expert, qui a effectivement été très bien, qui invalide. On nous propose

un certain nombre d'études contre placebo et il dit qu'on n'avait pas de raison d'utiliser le placebo, ce qui est tout de même un peu perturbant d'une certaine façon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je partage totalement tes remarques. Patricia avait la même remarque.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Après, il y a une étude contre quétiapine, tout de même, même si ce n'est pas contre aripiprazole.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sans comparaison.

Une cheffe de projet pour la HAS.- La comparaison directe n'était pas prévue versus quétiapine. Il y avait une comparaison quétiapine versus placebo où, sur le critère de jugement principal, on était à moins 8 points, le score PANSS, quétiapine versus placebo. Là où on était à 4,1 points pour brexpiprazole versus placebo, un non significatif qui ne sortait pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau s'est fait les mêmes commentaires avec notamment cette histoire de placebo et les aspects éthiques associés à l'utilisation du placebo, sans parler de la stricte méthodologie. On proposait un SMRi, mais vous avez peut-être des idées plus optimistes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour le SMR, j'ai 18 voix pour insuffisant et 4 voix pour faible, qui ont voté pour une ASMR de niveau V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est insuffisant. C'est vrai que je regrette beaucoup. Je vous redis ce que j'ai dit tout à l'heure, on a eu des échanges avec des associations de patients schizophrènes qui ont des obésités morbides et c'est un problème que, personnellement, je sous-estimais, parce que c'est réellement complètement fou, les obésités qu'ils arrivent à avoir. C'est vrai que si on avait pu avoir un impact positif de ce côté, personnellement, je lui aurais donné beaucoup de poids, mais il y a tellement peu d'arguments démonstratifs en face que ce n'était pas possible.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une méta-analyse qui dit que ça augmente le risque d'obésité par deux, ces deux produits, l'aripiprazole et le brexpiprazole, par rapport au placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Au même titre l'un que l'autre ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça met un bémol.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Par rapport au placebo. Parce que c'est vrai que dans la clinique clairement on est plus sur l'aripiprazole pour justement, ces questions de poids. C'est vraiment une ressource qui a sauvé par rapport à l'olanzapine où l'on avait des prises de poids qui étaient énormes. Je ne l'utilise quasiment plus à cause de ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est clair.

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