



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} juin 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. ABILIFY/ABILIFY MAINTENA - Examen – Réévaluation ASMR

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à ABILIFY. Nous faisons entrer Madame Dollfus.

(Sonia Dollfus rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Merci de vous joindre à nous. Désolé du petit retard que nous vous imposons. Nous allons voir le dossier ABILIFY, qui va nous être présenté d'abord par la cheffe de projet. Ensuite, nous vous donnerons la parole, puis nous donnerons la parole au Professeur Sylvie Chevret.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je précise qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier par rapport à l'expertise extérieure, conformément à l'exception prévue par la charte de l'expertise sanitaire et à titre exceptionnel, tenant compte du peu d'experts qualifiés disponibles ayant accepté d'apporter leur expertise, Madame Sonia Dollfus, experte extérieure, a été sollicitée pour expertiser ce dossier malgré des liens identifiés avec OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE concernant cette spécialité.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vous partage un PowerPoint. Il s'agit de la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu des spécialités ABILIFY MAINTENA 300 et 400 milligrammes, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie, à la demande du laboratoire dans l'indication du traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral.

Dans son avis d'inscription du 23 avril 2014, la commission avait octroyé à ABILIFY MAINTENA un service médical rendu important et une absence d'ASMR par rapport aux autres antipsychotiques injectables à action prolongée dans le traitement d'entretien de la schizophrénie. La commission a maintenu le niveau de SMR d'ABILIFY MAINTENA lors de son renouvellement d'inscription en date du 20 mai 2015.

Le laboratoire demande un maintien du SMR important et une ASMR IV par rapport à XEPLION en termes de qualité de vie et fonctionnement. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, il demande une place préférentielle dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés sous aripiprazole oral, pas d'ISP, et une population cible d'au moins 450 000 patients.

Je fais tout d'abord un rappel des données d'inscription de 2014. Le laboratoire avait soumis deux études de phase 3 en double aveugle :

- une étude dans laquelle ils avaient démontré la non-infériorité de l'aripiprazole à libération prolongée versus l'aripiprazole oral sur la proportion de patients avec une exacerbation des symptômes psychotiques après 26 semaines ;
- une deuxième étude de supériorité de l'aripiprazole à libération prolongée versus placebo sur le délai de survenue d'une exacerbation des symptômes psychotiques.

La réévaluation d'ABILIFY MAINTENA repose essentiellement sur les résultats de l'étude QUALIFY, une étude de phase 3 de non-infériorité, avec étude de supériorité prévue au protocole si la non-infériorité était confirmée, en ouvert, de l'aripiprazole à libération prolongée par rapport au XEPLION chez des patients adultes atteints de schizophrénie, dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie chez 295 patients randomisés.

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score QLS total entre l'inclusion et la semaine 28 mesuré par les médecins en aveugle. La non-infériorité a été démontrée avec une différence de 4,7 points en faveur de l'aripiprazole, ainsi que la supériorité, étant donné que la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure à 0.

Nous disposons également de données de comparaison indirecte, avec d'une part une méta-analyse en réseau publiée en 2021, qui évaluait des données récentes concernant la proportion de rechutes et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée chez les patients adultes atteints de psychose non affective. Les résultats ont suggéré la supériorité de l'aripiprazole à libération prolongée en termes de réduction de la proportion de rechutes par rapport au placebo et à l'halopéridol, et l'augmentation de l'acceptabilité, qui était définie comme la proportion de patients ayant arrêté l'étude avant sa fin, toutes causes confondues, versus placebo, la palipéridone 1 mois, la pipotiazine et la rispéridone.

Une deuxième étude de comparaison indirecte était un modèle de comparaison mixte publié en 2017 qui évaluait les données récentes concernant l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques injectables à action prolongée comme traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de schizophrénie. Les résultats ont suggéré une absence de différence entre l'ABILIFY MAINTENA et les quatre autres antipsychotiques à libération prolongée, en termes de pourcentage de rechutes et de tolérance.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées, les rhinopharyngites, l'anxiété, la prise de poids, les surdosages accidentels et l'insomnie. Les événements indésirables d'intérêt particulier retrouvés dans les études ont concerné les événements indésirables liés au syndrome extrapyramidal, l'augmentation de la prolactine et ceux liés aux réactions au site d'injection.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Madame Chevret pour la méthodologie et au Professeur Dollfus, à qui je vais laisser la parole. Nous les remercions pour leur expertise.

Sonia Dollfus. - Merci. Je vais vous faire un résumé rapide du rapport écrit que j'avais envoyé en septembre, en me basant sur les données relatives à l'efficacité, à la qualité de vie et à la tolérance d'ABILIFY MAINTENA pour le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes.

Concernant les données d'efficacité, elles reposent en fait sur des analyses post hoc, sur une étude d'extension en ouvert, sur une évaluation de la CGI, qui est une mesure assez globale d'efficacité dans l'étude QUALIFY, sur laquelle je reviendrai, et enfin sur les méta-analyses. Je soulignerai que parmi les trois méta-analyses, deux sont des études académiques dont l'indépendance avec le laboratoire mérite d'être soulignée.

À mon sens, concernant les données d'efficacité, il n'y a pas de données supplémentaires probantes émanant d'études contrôlées, randomisées, en double aveugle. Concernant les données sur la qualité de vie, toujours pour le traitement d'entretien de la schizophrénie, ces données reposent essentiellement sur l'étude QUALIFY. Il y a aussi des données issues d'analyses post hoc des études pivots de l'inscription, et des données issues d'une analyse post hoc de la phase d'extension.

Je vais évidemment insister sur l'étude QUALIFY, qui est une étude de phase 3 b internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert. Ma conclusion, concernant ces trois études, est que l'étude QUALIFY est la plus pertinente car elle compare l'ABILIFY retard avec un autre antipsychotique retard, qui est la palipéridone. Le caractère ouvert de l'étude doit rendre prudente, à mon avis, la conclusion de l'étude, même si l'évaluation des critères principal et secondaires a été faite en simple aveugle du traitement.

Je me suis cependant questionnée sur les mesures prises pour s'assurer de cette évaluation en simple aveugle, que je n'ai pas vues dans le dossier. On peut aussi regretter que les patients présentant un trouble schizoaffectif n'aient pas été inclus dans l'étude.

Concernant le choix du XEPLION, ou palipéridone retard, il me semble tout à fait pertinent, puisque c'est un antipsychotique de seconde génération, d'action prolongée, nécessitant une injection mensuelle comme le MAINTENA.

Concernant le critère de jugement principal, qui a été l'échelle de qualité de vie QLS, il s'agit d'une échelle validée qui est donc pertinente pour l'évaluation de la qualité de vie. Elle rend compte du fonctionnement de la personne au travers de quatre domaines : le fonctionnement et les fondements intrapsychiques, les relations interpersonnelles, les activités régulières notamment. Concernant les critères de jugement secondaires, l'index IAQ est aussi pertinent car il prend en compte à la fois l'efficacité et la tolérance du traitement.

On peut regretter l'absence de résultats significatifs avec les outils d'autoévaluation parce qu'à mon sens, les outils d'autoévaluation sont un très bon reflet du vécu et du ressenti du patient concernant son fonctionnement, sa qualité de vie et ses propres symptômes. Cependant, le bémol que je mettrais à l'absence de ces résultats significatifs, c'est l'absence d'évaluation du niveau d'insight, qui ne permet pas de bien prendre en compte ces données sur l'autoévaluation.

Un résultat important est la supériorité de l'aripiprazole retard sur la palipéridone retard sur le score MSEX, qui est un objectif secondaire. Ce score atteste d'une meilleure tolérance du produit MAINTENA sur la fonction sexuelle.

Un autre point qu'il m'a semblé intéressant et important de souligner est la stratification sur l'âge, 35 ans. Elle est intéressante parce qu'elle permet de tester l'impact de l'antipsychotique chez les jeunes. Pourquoi est-ce intéressant ? C'est parce que le pronostic de la maladie se joue essentiellement à cette période, et les résultats étayaient l'idée d'un plus grand intérêt du MAINTENA chez les jeunes de moins de 35 ans que chez les plus âgés. Ce résultat incite à la mise en place rapide d'un traitement MAINTENA au décours d'un premier épisode schizophrénique afin d'améliorer le pronostic de la maladie.

Concernant le nombre de patients inclus, il semble être en adéquation avec le calcul du nombre de sujets nécessaire. La durée de la phase de maintenance me semble relativement courte, à 20 semaines, pour évaluer à long terme un traitement par antipsychotique retard, mais les résultats sont significatifs au terme de l'étude, à la semaine 28, et même dès la semaine 8.

De plus, l'étude a été suivie d'une étude d'extension de 24 semaines qui montre le maintien de l'efficacité et de la tolérance à long terme du traitement par le MAINTENA chez les patients atteints de schizophrénie.

Voilà pour les données centrées sur la qualité de vie. Concernant les données de tolérance, elles émanent de nombreuses études sur lesquelles je ne vais peut-être pas trop insister. Je dirai simplement que la comparaison de la tolérance de l'ABILIFY avec la palipéridone est en faveur de l'ABILIFY MAINTENA parce que la proportion de patients présentant des effets indésirables liés au traitement de grade supérieur ou égal à 3 et ayant conduit à un arrêt de traitement est inférieure dans le groupe aripiprazole par rapport au groupe palipéridone. Ensuite, les effets indésirables liés aux réactions au site d'injection et aux symptômes extrapyramidaux sont plus fréquemment rapportés dans le groupe palipéridone versus aripiprazole retard. Les effets indésirables liés à la prolactine sont survenus dans le groupe palipéridone uniquement.

Il est à noter aussi une plus faible proportion de patients ayant une prise de poids dans le groupe MAINTENA que dans celui de la palipéridone, de 9 % versus 14 %. Enfin, l'effet indésirable lié aux symptômes extrapyramidaux le plus fréquemment rapporté était l'akathisie, supérieure dans le groupe aripiprazole, à 6 % versus 4 % dans le groupe palipéridone, mais sans que la différence soit significative.

J'ai noté cependant une proportion plus élevée de surdosages accidentels dans le groupe MAINTENA que dans celui de la palipéridone, et ce en particulier dans la phase d'initiation du traitement injectable. Je pense que c'est probablement lié à la reconstitution du dosage au moment de l'injection.

Pour conclure, je dirais que l'ABILIFY MAINTENA apporte un service médical rendu important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral, mais aussi aripiprazole retard. ABILIFY MAINTENA apporte une amélioration du service médical rendu que j'ai estimée mineure par rapport à XEPLION, en termes de qualité de vie et de fonctionnement, compte tenu :

- de l'efficacité d'ABILIFY MAINTENA sur les symptômes de la schizophrénie, démontrée au travers d'études contrôlées et de plusieurs études en vie réelle ;

- de la bonne tolérance du produit ;
- de la supériorité démontrée d'ABILIFY MAINTENA par rapport à XEPLION en termes de qualité de vie et d'autres critères de fonctionnement ;
- du maintien de ces bénéfices à long terme. C

Je conclus mon rapport en disant que l'ABILIFY MAINTENA apporte une amélioration du service médical modérée chez les patients âgés de 18 à 35 ans compte tenu des résultats en termes de tolérance et d'efficacité rapportés dans ce sous-groupe de patients. Je dirais que cette période d'âge est vraiment d'une importance capitale dans la prise en charge de cette maladie, où le risque de rechute est majeur dans les cinq premières années de début de la maladie, en termes de rechutes et d'interruptions de traitement, qui sont souvent liées à des effets secondaires.

Améliorer le niveau de tolérance d'un produit permet d'augmenter l'observance du produit et donc de diminuer les rechutes. Chaque rechute chez un jeune qui fait un épisode psychotique est source d'une altération fonctionnelle supplémentaire, d'une nouvelle hospitalisation et de coûts supplémentaires.

J'ai terminé et je vous remercie de votre attention.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On m'a demandé de regarder les deux méta-analyses, et je vais rapporter essentiellement la plus récente, qui est une méta-analyse en réseau. Je dois avouer que j'étais agréablement surprise parce que c'est une méta-analyse qui est très bien faite et très bien rapportée. D'abord, ils ont la chance de bénéficier d'un réseau important, puisqu'ils ont sélectionné au départ 78 études qui regroupaient plus de 11 000 patients, et uniquement des essais cliniques randomisés qui ont évalué des antipsychotiques injectables à action prolongée. Je me suis dit que quand même, on n'était pas dans une discipline où il n'y avait pas de médicaments à proposer à ces patients. Je ne sais pas si vous voudrez revenir là-dessus, Madame.

La méta-analyse est très bien faite. Toutes les hypothèses qui sont derrière, notamment les hypothèses classiques d'une méta-analyse non en réseau, sont évaluées, que ce soit le biais de publication, l'absence d'hétérogénéité entre essais. Ils trouvent une hétérogénéité, mais justement ils utilisent un modèle à effet aléatoire par la suite. Ils ont aussi vérifié les hypothèses propres aux méta-analyses en réseau, qui sont la transitivity et la cohérence. C'est-à-dire que n'importe quel malade de n'importe quel essai aurait pu être inclus dans n'importe quel autre essai de l'étude. Il y a des analyses de sensibilité qui sont faites pour conforter les résultats.

Je trouve qu'il y a un niveau de preuve assez important sur les résultats. Comme on vient de vous le dire, il n'y a pas de différence sur les rechutes, sauf avec l'HALDOL. Sinon, le bénéfice principal est sur l'acceptabilité, c'est-à-dire le pourcentage d'arrêts avant la fin du traitement confirmée. Il n'y a pas de différence sur les autres critères secondaires. Voilà, je n'ai rien de plus à ajouter.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Sylvie. Y a-t-il une association de patients ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Michel Clanet ?

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai deux questions. Nous avons bien lu et interprété votre rapport. La question que je vais vous poser est celle de novices qui voient ce type de dossier. On a envie de vous suivre sur l'ASMR IV, si vous nous dites effectivement que la supériorité par l'échelle de qualité de vie, la différence qu'il y a entre les deux, vous paraît, sur cette échelle, être un critère cliniquement pertinent. C'est la première question.

La deuxième question est la suivante. À partir du moment où l'on va dire qu'ABILIFY à libération prolongée est effectivement un médicament un peu supérieur aux autres pour l'acceptabilité et la qualité de vie, cela veut dire par défaut que tous les patients vont commencer à être traités par ABILIFY par voie orale plutôt que les autres, puisqu'il faut les équilibrer avec la même molécule avant de passer à la libération prolongée. Cela veut dire qu'on va utiliser ABILIFY.

Sonia Dollfus.- Je pense que cela s'adresse à moi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Sonia Dollfus.- Concernant la pertinence clinique du résultat, le problème est que les échelles de qualité de vie sont relativement stables dans le temps et que mettre en évidence des améliorations des scores de qualité de vie, jusqu'à maintenant, est assez difficile. Avec les antipsychotiques, on a peu d'impact sur la qualité de vie des patients. C'est un peu toute la problématique.

Je regardais un peu dans les études qui ont utilisé cette échelle. Il y avait l'étude CutLASS, je crois, qui avait fait état d'une diminution de 60 points entre le baseline et 6 mois. Ils montraient effectivement une diminution assez restreinte de ce score. Du coup, montrer qu'il y a une différence entre les deux antipsychotiques, même si la différence est de 4, a une certaine pertinence.

Après, c'est vrai qu'on se dit qu'une diminution de 7 points, d'après ce que j'ai compris, entre le baseline et 28 semaines, rapportée à un score qui peut monter jusqu'à 128, cela fait 11 % et ce n'est pas terrible. Il faut quand même le reconnaître, puisqu'on admet pour les échelles cliniques une réduction au-delà de 20 % du score de base pour avoir une efficacité minimale.

Encore une fois, la qualité de vie est une chose sur laquelle les antipsychotiques ont peu d'impact. Déjà faire ce gain, c'est déjà un plus. Je pense, pour commenter un peu les résultats de l'étude, que ce qui a été montré dans l'étude QUALIFY, c'est essentiellement une réduction de la dimension « fondement intrapsychique ». Quand on regarde les items de cette dimension, on voit que cela ressemble un peu aux symptômes négatifs de la schizophrénie. En tout cas, c'est en lien avec les symptômes négatifs, donc on sent bien que l'ABILIFY a un impact sur les symptômes négatifs. Est-ce parce que c'est mieux toléré, parce qu'il y a moins d'effets secondaires ? C'est une hypothèse. Il n'empêche que cette dimension est aussi très peu accessible, jusqu'à maintenant, aux antipsychotiques.

Voilà pour la première question. J'ai oublié la deuxième question.

Michel Clanet, Vice-Président.- À partir du moment où on dit qu'il a une ASMR IV par rapport aux autres, cela veut dire qu'effectivement, la voie orale qui va être utilisée, puisque l'objectif

est quand même de les traiter au long cours pour les stabiliser, sera préférentiellement l'ABILIFY également.

Sonia Dollfus.- Écoutez, je vous fais une réponse de clinicienne et pas du tout de chercheur. Aux premiers épisodes psychotiques, on met les jeunes sous ABILIFY en priorité parce que le profil de tolérance est meilleur, et en particulier chez la jeune fille. Déjà, vous n'avez pas cette hyperprolactinémie que vous observez chez les autres antipsychotiques, et la tolérance est bonne.

Il y a vingt ans, on se demandait s'il fallait avoir la même objection sur les antipsychotiques de seconde génération. Vingt ans plus tard, on ne se pose plus la question, on met systématiquement les antipsychotiques de seconde génération au premier épisode psychotique. Cela ne veut pas dire qu'ils vont rester sous antipsychotiques de seconde génération. Il y a des résistances et des évolutions qui ne sont pas forcément toujours favorables. En tant que clinicienne, en pratique, c'est le traitement que le patient trouve le mieux supporté, le mieux toléré, et s'il y a des effets secondaires, s'il est mal toléré, on switche rapidement sur un autre antipsychotique.

En termes d'efficacité, il n'y a pas de gain supplémentaire. Je crois que toute la littérature démontre que tous les antipsychotiques se valent dans la seconde génération, mais le profil de tolérance est vraiment différent. Là, je répète. Dans les cinq premières années, tout se joue pour un jeune qui démarre un processus psychotique qu'il va avoir toute sa vie. Bien le traiter et l'impliquer dans la prise en charge, augmenter l'observance, je dirais que cela n'a pas de prix. C'est une façon de parler de clinicien. Voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est très clair, merci.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bonjour, Madame. Dans mon esprit, mais qui est peut-être un esprit un peu trop simpliste, j'avais associé les psychoses, et notamment la schizophrénie, avec des anomalies du neurodéveloppement en particulier qui expliquaient le fait qu'il y avait des signes relativement précoces. Quel pourrait être l'impact de ce médicament sur des anomalies qui seraient essentiellement neurodéveloppementales, ou des anomalies des circuits neurologiques ? Qu'est-ce que cela peut changer ?

Sonia Dollfus.- Vous faites référence à des pathologies autistiques ou du spectre autistique ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui. Est-ce que la schizophrénie fait partie des anomalies de neurodéveloppement ou est-ce plus une anomalie fonctionnelle d'un cerveau qui a été bien développé et qui s'est bien développé initialement ?

Sonia Dollfus.- C'est un débat. Il y a quand même beaucoup d'arguments actuellement pour évoquer une pathologie neurodéveloppementale. Il y a quand même beaucoup d'études scientifiques qui montrent que même en phase prémorbide chez des jeunes, on retrouve des signes précurseurs, mais ce n'est pas chez tous les patients et il y a probablement plusieurs formes neurodéveloppementales ou tardives, évolutives. Si j'ai du mal à répondre à votre question, c'est qu'on ne sait encore pas tout sur cette pathologie, en termes d'étiopathogénie

et de physiopathologie, mais l'hypothèse neurodéveloppementale est assez débattue, en effet, et assez consensuelle actuellement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La question qui venait était de savoir si, et de quelle façon, ce médicament pourrait modifier le pronostic ultime de cette maladie, ou alors si au contraire c'est comme une espèce de « sédatif » qui permet d'avoir un jeune plus calme et plus serein.

Sonia Dollfus.- Il y a un impact fonctionnel. Ce n'est pas un antipsychotique forcément sédatif. C'est un antipsychotique qui va agir essentiellement sur les symptômes positifs, les hallucinations et délires en particulier, et améliorer le fonctionnement de la personne parce qu'on réduit les symptômes et parce que le patient délire moins, est moins halluciné. Il n'y a pas cet impact négatif par les effets secondaires, donc on peut l'amener avec des thérapeutiques adjuvantes, à se réinsérer plus facilement.

Je ne sais pas exactement quel était le sens de votre question.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Est-ce que cela modifie l'évolution naturelle de la maladie, ou disons le parcours ?

Sonia Dollfus.- Bien sûr. Un jeune que vous ne traitez pas va s'enfoncer progressivement et va aggraver ses symptômes et se désinsérer socialement. Il y a une espèce de réaction en chaîne négative. Le traitement va casser cette évolution et va lui permettre d'avoir une trajectoire et une évolution beaucoup plus favorable, si c'est le sens de cette question. Tout à fait. C'est pour cela qu'on insiste beaucoup sur la mise en place d'un traitement rapide, efficace, chez les jeunes pour casser cette évolution péjorative. Actuellement, il y a quand même un consensus international qui montre que plus la durée de psychose non traitée est longue, plus le pronostic est mauvais.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comment expliquez-vous qu'il n'y ait pas de bénéfice sur les rechutes ?

Sonia Dollfus.- Je pense qu'évaluer les rechutes, c'est un peu évaluer l'efficacité. En termes d'efficacité, l'ABILIFY, la rispéridone ou l'olanzapine, tous les antipsychotiques de seconde génération, se valent. D'ailleurs, pour l'instant, à ma connaissance, aucune étude scientifique ne démontre la supériorité d'un antipsychotique de seconde génération sur l'autre, en dehors de la clozapine. Pour moi, les chutes sont plutôt un critère d'efficacité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous disiez que le fait qu'ils continuent à prendre leur traitement et qu'ils l'arrêtent moins souvent était quand même aussi pour espérer que ce soit plus efficace. Non ?

Sonia Dollfus.- Il y a des études qui démontrent que même avec un traitement bien conduit, bien observé, il y a environ 20 % de rechutes qui sont liées plus à la pathologie qu'à une non-observance. L'antipsychotique va diminuer la probabilité de rechute, mais malheureusement il ne va pas complètement la faire disparaître, statistiquement parlant. Il y a quand même beaucoup d'arguments, je ne sais plus dans quelle étude de maintenance, dans l'étude

QUALIFY, je crois, qui montrent quand même que le pourcentage d'arrêts ou de sorties d'étude est lié à des effets secondaires plus importants dans le groupe palipéridone que dans le groupe ABILIFY.

Pierre Cochat, Président.- J'ai une question brève sur le délai de 28 semaines. Dans une maladie comme celle-là, cela paraît court. En même temps, j'ai bien compris que vous aviez parlé de l'importance de la précocité du traitement et de l'efficacité du traitement. Dans ce cas-là, on pourrait souhaiter finalement un délai plus bref que 28 semaines. Dans mon esprit moi qui ne suis pas psychiatre, 28 semaines, c'est trop tôt ou trop tard. Avez-vous une idée à dessus ?

Sonia Dollfus.- Pour évaluer la qualité de vie ou le fonctionnement de la personne, 28 semaines c'est court, dans cette pathologie-là, parce qu'on sait que c'est une chose qui va être long et que les évolutions vont se faire de manière progressive, il faut du temps. Après, je dirais que c'est mieux que rien. Il y a quand même la phase d'extension de 24 semaines supplémentaires après. C'est compliqué, déjà, en pratique, de maintenir des patients sous protocole thérapeutique pendant de longues durées, donc c'est un bon compromis entre la lourdeur de l'étude et l'évaluation. Dans l'idéal, mais ce n'est pas très faisable, ce serait des études longitudinales prolongées de 48 à 52 semaines, mais c'est compliqué en pratique et le taux d'attrition devient important.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une dernière question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour, Madame. J'ai des questions qui tournent autour du surdosage initial. Je voulais savoir si c'était délétère. Ma deuxième question est la suivante. Est-ce spécifique à un problème de présentation ambiguë et de reconstitution spécifique à un médicament, ou est-ce que cela se rencontre dans d'autres formules ? Enfin, quelle proposition faire pour limiter ces accidents initiaux de surdosage ?

Sonia Dollfus.- Je me suis posé la question et j'ai regardé un peu les préparations. En fait, l'ABILIFY MAINTENA doit être reconstitué au moment de l'injection. Parfois, même s'il est préconisé 300 milligrammes, 200 milligrammes, c'est vrai que les psychiatres ne suivent pas forcément la dose. Je suppose que l'infirmière doit reconstituer le produit un peu difficilement. Il n'y a pas de reconstitution avec le XEPLION et je me suis dit que probablement que cette différence était liée à cette reconstitution au moment de l'injection, puisqu'il y a la poudre d'un côté et le solvant de l'autre, et l'infirmière doit faire son mix pour l'ABILIFY, ce qui n'est pas le cas pour le XEPLION.

La précaution serait peut-être d'attirer davantage l'attention des professionnels de santé sur cette problématique. Je pense que c'est lié à la reconstitution.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Quels sont les risques de ce surdosage ?

Sonia Dollfus.- Ce n'est pas très détaillé dans le dossier, mais il ne doit pas y avoir de surdosage important parce que c'est limité. Je pense qu'on ne doit pas dépasser des doses importantes. Le risque est effectivement d'avoir un effet sédatif après l'injection ou une mauvaise tolérance. Je n'ai pas trouvé d'information très précise dans le dossier donc je ne peux pas aller trop loin dans les hypothèses, mais la précaution est peut-être d'attirer l'attention des

professionnels de santé sur ce point. Au moment de la reconstitution, il y a peut-être un petit souci.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée, au revoir.

Sonia Dollfus.- Merci beaucoup, au revoir.

(Sonia Dollfus quitte la séance.)

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

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai un commentaire, Pierre. Je pense que quand nous en avons discuté en Bureau, nous avons eu certaines interrogations sur le caractère de supériorité vis-à-vis de la qualité de vie, qui a été résolu. Je crois quand même que l'experte est assez claire sur le fait qu'effectivement, ce médicament, non pas sur l'efficacité, mais sur la tolérance et sur la qualité de vie, apporte un plus tout simplement parce qu'il a moins d'effets neuroleptiques que les autres.

Si vous regardez ce qui concerne la tolérance, la prolectinémie, l'akathisie, etc., ce sont les effets neuroleptiques des médicaments antipsychotiques. Il est clair qu'il conserve la même efficacité, en ayant une tolérance un peu meilleure parce que les effets de blocage de la voie dopaminergique sont moins importants. Il me semble qu'il a un petit plus. En tout cas, je serais favorable à une ASMR IV par rapport à l'ancien, puisque c'est le contexte dans lequel il a été évalué, ce d'autant plus que sur le plan de l'efficacité, c'est l'une des rares fois où j'entends Sylvie dire que la méta-analyse est d'une assez bonne qualité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'étais surprise, je me suis dit que c'était possible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela veut dire que c'est possible d'avoir l'aval de Sylvie sur une méta-analyse.

Pierre Cochat, Président.- Claire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- J'ai quelques petits commentaires. Le premier commentaire porte sur le choix du comparateur, la palipéridone. Après réflexion, et contrairement à ce qui vous a été présenté dans le DP, pour nous, le comparateur cliniquement pertinent est celui qui peut être utilisé après stabilisation par aripiprazole oral. C'est le maintien de l'aripiprazole oral et ce ne sont pas les autres antipsychotiques, ce qui fait que vous ne pourriez pas donner une ASMR par rapport à la palipéridone.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela n'a pas de sens ce que vous dites, Claire.

Claire Brotons, pour la HAS.- C'est parce qu'il n'a pas l'AMM.

Michel Clanet, Vice-Président.- On est dans une situation où l'on va utiliser un médicament au long cours pour stabiliser les gens par une voie à libération prolongée. Par conséquent, on

ne va pas le comparer à la voie orale. On le compare à un autre médicament que l'on va utiliser à libération prolongée. Ce sont les médicaments que l'on va utiliser plusieurs années. Cela n'a pas de sens.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je suis d'accord. Ce que je veux dire, c'est que là ils ont comparé deux stratégies, mais nous sommes sur le médicament, sur l'ABILIFY MAINTENA.

Michel Clanet, Vice-Président.- On est en clinique, là. On est en train de dire « je soigne un schizophrène, j'ai un certain nombre de médicaments à ma disposition. Parmi les médicaments, je vais les traiter au long cours avec des traitements à libération prolongée. Quel est mon choix ? J'ai trois, quatre ou deux médicaments que j'utilise habituellement. Y en a-t-il un qui, à un moment donné, va permettre de mieux soigner le patient que l'autre ? » Ce n'est pas la voie orale.

Pierre Cochat, Président.- Ces patients sont tous en traitement injectable à libération prolongée.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils sont en traitement à libération prolongée. On traite les malades dans la stratégie. Cela n'a pas de sens de dire qu'on va le comparer par rapport à la voie orale.

Pierre Cochat, Président.- Notamment parce qu'il y a tous les méfaits de la voie orale, qui exposent à un risque de suicide.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce n'est pas fondable sur le plan de la clinique. Ce n'est pas le sujet.

Pierre Cochat, Président.- L'intérêt, là, est justement que les patients soient couverts en permanence par leur traitement et évitent certains risques d'évolution de leur maladie sous un traitement par voie orale qui ne serait pas bien suivi. La voie injectable à libération prolongée est une stratégie fondamentale dans la prise en charge de ces patients.

Claire Brotons, pour la HAS.- Réglementairement, cela va nous poser un problème. J'entends et je comprends tout à fait la logique. Il y a notamment un avis que nous avons vu, justement, le palmitate de palipéridone en injection trimestrielle, TREVICTA. Nous avons indiqué que XEPLION était le seul comparateur. Nous n'avons pas proposé les autres antipsychotiques, parce que c'était son indication AMM.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas participé à ces discussions, mais je rejoins complètement Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je rappelle qu'on a déjà démontré qu'il n'y avait pas de non-infériorité sur l'efficacité entre l'oral et la libération prolongée. Par contre, à partir du moment où en libération prolongée on a un médicament qui apporte un plus par rapport à la tolérance, je ne vois pas pourquoi on ne le valoriserait pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pensais qu'en plus, ils étaient stabilisés sous traitement oral.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- TREVICTA, ce n'était pas une comparaison versus un autre antipsychotique. C'était versus XEPLION, qui est le même antipsychotique. On n'était pas dans le même cas du tout.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, la principale question est de savoir si l'on évalue la stratégie ABILIFY versus les autres antipsychotiques ou si l'on évalue le médicament MAINTENA dans une stratégie de gens qui sont déjà traités par ABILIFY.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est ce qu'ils demandent. C'est marqué « dans le traitement d'entretien de patients stabilisés sous traitement oral ».

Michel Clanet, Vice-Président.- On ne se pose plus la question, cliniquement.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Je voulais faire la remarque, justement. Pour XEPLION, il fallait une prescription initiale réservée aux psychiatres. Or, auparavant, pour ABILIFY il n'y a pas cette contrainte. Avez-vous des éléments là-dessus ? Pourquoi y a-t-il une différence entre les deux ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous savez, les schizophrènes sont traités par les psychiatres. Après, peut-être que l'on renouvelle les médicaments, mais ce sont vraiment les psychiatres qui traitent les schizophrènes. Prendre en charge les schizophrènes, c'est un sacré truc.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Bien sûr, c'était juste pour faire remarquer qu'il n'y a pas la même contrainte entre les deux.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que si c'est mentionné pour l'un et pas pour l'autre, c'est un peu bizarre.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est bizarre, oui, mais c'est l'ANSM. Non ?

Dominique Tregoures, membre de la CT.- J'ai été vérifier sur le site de Meddispar. Effectivement, XEPLION apparaît bien, et pas ABILIFY. Je suis d'accord que c'est un spécialiste qui va le prescrire.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans le cadre des avis que vous rendez dans le droit commun, vous pouvez tout à fait estimer que le remboursement n'est valable que si tel prescripteur le prescrit. C'est quelque chose que nous pouvons proposer, et ensuite le ministère verra s'il l'ajoute ou non aux arrêtés de prise en charge.

Pierre Cochat, Président.- Je pense que nous pouvons le faire par souci d'équité avec l'autre, mais Michel a raison, ce ne sera pas prescrit par d'autres.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est très logique.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- C'est logique, mais ce n'est pas inscrit.

Pierre Cochat, Président.- C'est logique, mais il faut le dire. Étienne a une question.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non, c'était le même commentaire que Claire. Quelle ASMR a ABILIFY per os ?

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est une ASMR V.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense que pour les gens qui sont stabilisés sous ABILIFY per os, les psychiatres ne se posent pas la question de savoir s'ils vont faire une autre molécule en traitement d'entretien, donc c'est vrai que le fait de dire que le comparateur est les autres antipsychotiques est un peu bizarre. En gros, on compare tous les antipsychotiques. Il a une ASMR V en per os et il va avoir une ASMR IV en forme de maintenance. Je trouve que c'est un peu curieux, quand même.

Pierre Cochat, Président.- Cela peut être discutable par rapport aux autres produits retard injectables.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans ce cas, il faut lui mettre une ASMR IV dans toute la stratégie, per os et maintenance. Cela fait pareil au stade initial, mais par contre cela fait mieux au stade de maintenance.

Michel Clanet, Vice-Président.- Excuse-moi, il y a un sujet que vous laissez tomber. Il y a une ASMR V sur l'efficacité, et sur l'efficacité il n'y a aucun doute, mais il n'y a jamais eu d'étude d'ABILIFY contre un autre vis-à-vis de la tolérance ou de la qualité de vie par voie orale, et c'est ce qu'elle a dit en pratique. Ce qu'elle nous a dit, c'est qu'ils avaient maintenant l'habitude de commencer par l'ABILIFY parce que les effets neuroleptiques moins marqués font que le médicament est mieux toléré. En pratique, ils font comme s'il avait une ASMR IV, mais il n'y a pas eu d'étude de tolérance et de supériorité en qualité de vie sur l'ABILIFY par voie orale. Quand on prend en charge des malades avec un traitement au long cours, quand on les traite en aigu au départ, on va prendre le médicament dont on sait qu'a priori il sera le mieux toléré au long cours. Cela ne me paraît pas du tout incohérent, mais peut-être que je me trompe.

Pierre Cochat, Président.- Moi non plus, parce que je pense qu'il faut les juger dans des registres qui ne sont finalement pas les mêmes. Cela peut paraître bizarre au premier abord, mais pas forcément en pratique. Albert et Claire interviennent, essayons d'aller vite quand même.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je rebondis sur ce que vient de dire Étienne et ma remarque s'adresse à Michel, qui défend l'ASMR IV. Comment peut-on argumenter qu'un changement de galénique puisse améliorer l'ASMR, si ce n'est l'observance, si ce n'est le risque d'intoxication médicamenteuse volontaire ? Tout cela, ce sont des suppositions. Globalement, on n'en sait rien. On ne sait pas si le fait d'avoir mis de l'injectable emporte une amélioration, en dehors du confort du patient et de l'observance. Je trouve que c'est bien pareil pour un médicament pour lequel nous avons donné une ASMR V en voie orale, et c'est simplement le switch pour la facilité de l'administration. Je trouve que c'est généreux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce qui nous manque simplement dans cette étude, Albert, c'est le même médicament par voie orale qui serait comparé à l'autre médicament, le XEPLION, par voie orale. Nous n'avons pas cela. Nous ne l'avons pas sur la qualité de vie, mais je trouve qu'il n'est pas anormal, dans un traitement au long cours, de privilégier un médicament qui est mieux toléré et qui a moins d'effets indésirables, en particulier les effets neuroleptiques, qui sont quand même des sujets importants dans le traitement de ces malades.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Alors on ne remet pas en cause ce que tu viens de dire par rapport à l'ABILIFY, mais la remarque se fait uniquement au niveau de la galénique. C'est-à-dire que l'on va améliorer l'ASMR uniquement parce qu'il est par voie injectable.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais la voie injectable a ses avantages en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, d'une part, et d'autre part les éléments de comparaison que nous avons avec les autres formes à libération longue sont des données que nous n'avons pas avec la voie orale qui est donnée en phase initiale, donc je suis d'accord avec Michel. Cela ne me choque pas du tout. Nous avons un dernier commentaire de Claire, puis nous passerons au vote. Nous zapperons ta question, Clémence.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ce n'était pas une question. C'était juste une remarque.

Claire Brotons, pour la HAS.- J'ai deux ou trois petites remarques rapidement sur les résultats d'efficacité, la méta-analyse qui est très bien faite montre quand même des résultats assez hétérogènes selon l'antipsychotique comparé. En termes d'efficacité, versus quel antipsychotique est-ce amélioré ? On ne sait pas trop comment l'interpréter. Sur l'amélioration sur la tolérance, l'experte nous en a parlé, mais dans la méta-analyse, justement, cela n'a pas été retrouvé. Ce n'est pas significatif, donc finalement on n'a pas de preuve, alors que parfois vous avez des études de tolérance robustes qui montrent que la tolérance est meilleure. Nous nous questionnions quand même sur cette étude de qualité de vie, premièrement sur la quantité d'effet, deuxièmement sur le nombre de perdus de vue, et troisièmement sur le simple aveugle, même si vous l'avez évoqué précédemment. Les patients n'étaient pas en aveugle, quand même. C'était mon commentaire.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Écoutez, nous avons déjà pas mal de retard. Je propose que nous passions au vote. La question va surtout porter sur l'ASMR.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- surtout sur le comparateur.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le comparateur est le XEPLION, point.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Nous votons entre le maintien et le non-maintien ?

Pierre Cochat, Président.- Non. C'est un SMR important, je propose que nous ne votions que sur l'ASMR.

Sophie Kelley, pour la HAS.- La demande ne porte que sur l'ASMR. Vous pouvez choisir une ASMR dans la stratégie ou versus XEPLION. Les deux peuvent s'entendre. Au niveau des votes, est-ce que vous indiquez à chaque fois ? Comment voulez-vous faire ?

Pierre Cochat, Président.- Non, parce que ce serait un vote qui ne serait pas homogène. Je propose que nous le votions versus XEPLION, si vous êtes d'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, Président.- De toute façon, dans un même vote, nous ne pouvons pas voter avec des comparateurs différents. Cela n'a pas de sens.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'était juste pour être sûre que vous soyez tous d'accord sur le fait de voter versus ce comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord pour que nous nous entendions là-dessus. Est-ce qu'il y en a qui ne sont pas d'accord pour que nous votions versus XEPLION ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Pierre Cochat, Président.- Nous faisons comme cela. Nous ne votons que l'ASMR versus XEPLION.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants sur ce vote d'ASMR versus XEPLION. Nous avons 2 voix pour une ASMR V, 17 voix pour une ASMR IV et 3 abstentions.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je suis désolée, j'ai juste un dernier commentaire. Je fais très vite. Le laboratoire avait aussi demandé, en population cible, 450 000 patients. Elle avait été précédemment évaluée à 300 000 dans les derniers avis.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas d'avis là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qu'a dit l'experte ? Lui avez-vous posé la question ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, elle n'a pas rebondi sur cela quand elle a vu le document et la demande du laboratoire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faut peut-être la réinterroger pour l'avis définitif.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien.

Pierre Cochat, Président.- Je ne pense pas que la CT puisse se prononcer là-dessus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Très bien, je lui redemanderai. Merci beaucoup.