



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. STRESAM – Réévaluation du SMR et de l'ASMR

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez écouter Marie Tournier, pour le dossier STRESAM. M. Lacoïn est rapporteur. Nous pouvons le décaler au 3 juin, mais il est important de ne pas remobiliser Marie Tournier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous faisons entrer Marie Tournier, nous l'écoutons et nous continuons ce dossier la semaine prochaine. Vous êtes d'accord ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- De toute façon, le quorum sera très juste d'ici quelques secondes. Qui est le chef de projet ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED].

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Tournier n'est plus dans la salle d'attente. Tous les membres peuvent participer.

(L'experte rejoint la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] peut présenter le décor.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous présentez extrêmement brièvement, pour écouter Marie tout de suite.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais commencer le temps que Marie arrive et que [REDACTED] puisse se connecter.

C'est la réévaluation de la spécialité STRESAM, 50 mg, l'étifoxine. C'est une autosaisine à votre demande. Lors du dernier renouvellement d'inscription, vous aviez considéré que le SMR était faible et vous avez souhaité disposer des données d'une étude, AMETIS, pour réévaluer le SMR.

L'étude AMETIS a été demandée par l'ANSM et avait pour objectif d'évaluer l'étifoxine versus placebo dans les troubles de l'adaptation avec anxiété.

C'est un vieux médicament, AMM de 1979, indiqué dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété suite à une modification de son AMM de 2014. Il est inscrit en ville et à l'hôpital. Vous considérez depuis le début que le SMR est faible, mais régulièrement, vous souhaitez le revoir.

Les données d'efficacité : on a une absence de démonstration d'efficacité versus placebo, des risques d'effets indésirables rares, mais potentiellement graves avec notamment des atteintes dermatologiques et hépatiques.

Dans ce contexte, la Commission de suivi du rapport bénéfice/risque de l'ANSM avait estimé en mars 2019 que le rapport bénéfice/risque était défavorable. Pour autant, l'AMM de STRESAM n'est toujours pas suspendue.

L'étude AMETIS n'a pas mis en évidence de différence en termes d'efficacité entre l'étifoxine et le placebo. Les données de tolérance actualisées confirment les effets indésirables identifiés lors de la révision avec des effets dermatologiques et hépatologiques rares, mais potentiellement graves. Voilà pour le décor.

C'est rapide. Il y avait plusieurs éléments de discussion, mais vous ne voulez peut-être pas la lancer. Le médicament était maintenu au remboursement pour éviter le report vers les benzodiazépines. Peut-être que cette anxiété est plus discutable au regard des données qui s'accumulent.

Voilà pour le plantage du décor.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Marie n'est pas entrée et [REDACTED] n'arrive pas.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est terminé.

M. le D^r LACOIN.- Mathilde a tout dit. L'étifoxine, c'est une structure un peu différente des benzodiazépines. Potentiellement, nous n'avons pas les mêmes effets secondaires et les mêmes risques qu'avec les benzodiazépines. Sur l'étude AMETIS, effectivement, nous avons trois groupes : un groupe avec le produit, un groupe placebo, et un groupe avec un comparateur.

Nous n'avons pas d'effet démontré. Très clairement, nous n'avons pas d'effet entre placebo et étifoxine.

Les questions que je me suis posées sur le produit, c'est que nous avons une très grande efficacité du placebo dans l'étude AMETIS. C'est manifeste.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est intéressant.

M. le D^r LACOIN.- C'est une étude faite en médecine générale. Il y a une grande efficacité et une prise en charge différente de la prise en charge classique des troubles de réadaptation avec anxiété.

En pratique, dans l'utilisation du produit, je trouve qu'il y a un premier problème : le diagnostic de taux d'adaptation avec anxiété en médecine générale. Ce n'est pas un diagnostic fait souvent avec les généralistes, puisqu'il faut être lecteur du DSM V, ce qui n'est pas notre bible.

Les autres stratégies thérapeutiques proposées sont essentiellement les psychothérapies, thérapies brèves, TCC, hypnose. Nous n'avons pas de meilleure évaluation avec ce type de thérapie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- M^{me} Tournier est là.

M. le Dr LACON. - Je finis.

Nous n'avons pas de meilleure évaluation ni une disponibilité de ce type de thérapie pour les patients.

Je la laisse parler.

M^{me} le Dr DEGOS. - Merci de nous avoir rejoints. Nous t'écoutons sur ce médicament qui pose problème à plusieurs niveaux.

M^{me} le Dr DAUBECH-TOURNIER. - La Commission avait évalué le dossier en 2017. Le constat fait alors, c'est que nous n'avions pas d'argument pour une efficacité du STRESAM. Au contraire, nous avions des événements indésirables très rares, mais qui pouvaient être graves.

L'hésitation alors, c'était : est-ce que nous suspendons le remboursement le temps que l'étude demandée par l'ANSM soit rendue ou est-ce que nous conservons le médicament qui est sur le marché depuis 1979 ? Il avait été décidé d'attendre le résultat de l'étude AMETIS, demandée en 2012 par l'ANSM qui avait des doutes sur le rapport bénéfice/risque du STRESAM.

Le rapport a été rendu en octobre 2018. Le contexte assez particulier, c'est qu'en mars 2019, la Commission d'AMM de l'ANSM a jugé le rapport bénéfice/risque du STRESAM défavorable. L'étude AMETIS, rendue en octobre 2018, concerne l'efficacité du STRESAM à 28 jours sur les troubles de l'adaptation. L'indication initiale du STRESAM, c'était manifestations psychosomatiques de l'anxiété. Cela a été modifié en trouble de l'adaptation avec anxiété.

Dans mon rapport, j'ai mis à quoi cela correspond. C'est une réaction émotionnelle et comportementale « disproportionnée » à la suite d'un facteur de stress, non pas traumatique, mais de la vie que tout le monde peut avoir comme un divorce, un licenciement, l'annonce d'une maladie grave, suivie par une réaction anxieuse ou dépressive.

Le STRESAM a été évalué dans cette indication à 28 jours versus placebo. Il y a un bras actif benzodiazépine, le lorazépam. Mais théoriquement, il n'y avait pas de comparaison possible directe en étifoxine et lorazépam.

L'étude montre qu'il n'y a pas de supériorité de l'étifoxine sur le placebo. Dans toutes les analyses, le bras n'est pas supérieur au placebo et le bras lorazépam non plus. Cette étude est négative. Si nous regardons les données de sécurité, elles renouvellent le constat précédent. Il y a des risques d'infection dermatologique grave, des risques d'atteinte hépatique aiguë cytolytique. Je crois qu'il y a eu un décès. Il y a des risques de métrorragie fonctionnelle de mécanisme inconnu. Les risques in vitro sur les interactions sont négatifs. Il y a quelques colites lymphocytaires et des notifications concernant les interactions médicamenteuses.

Le rapport de sécurité remis à l'ANSM dit que ces risques ne sont pas à négliger et doivent être pris en considération dans la réévaluation du ratio bénéfice/risque.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci Marie. Les choses sont assez simples. Finalement, le rapport bénéfice/risque est aux dépens du risque. Il n'y a pas de supériorité par rapport au placebo.

M^{me} le D^r DAUBECH-TOURNIER.- Ce que j'ai conclu dans mon rapport, c'est que je n'ai pas d'argument en faveur d'un SMR dans le dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons discuter entre nous. Merci, Marie, à une autre fois.

M^{me} le D^r DAUBECH-TOURNIER.- Merci.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons écouté Marie et François Lacoïn. Nous discuterons la semaine prochaine. Mais je crois que le problème sera assez facilement résolu.

M. le P^r GUILLOT.- Nous ne pouvons pas finir ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je dois y aller. Si nous avons le quorum, Michel continue.

M. le P^r CLANET.- C'est le premier sujet.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous l'avons.

(M^{me} Degos quitte la séance et cède la présidence à M. Clanet.)

M. le P^r CLANET.- J'ai vu les commentaires du tout. Y a-t-il des questions particulières ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne comprends pas pourquoi c'est nous qui devons évaluer ce médicament et pas l'ANSM. La Commission du rapport bénéfice/risque a émis un avis défavorable, pourquoi l'AMM n'a pas été retirée ?

M. le P^r CLANET.- Je ne sais pas répondre à la question. Savez-vous le faire ?

[REDACTED], pour la HAS.- L'AMM n'est pas suspendue. Il a été question d'un work sharing proposé au laboratoire, mais il a refusé la procédure. Donc, il est question que l'ANSM demande un arbitrage européen pour ce produit. Quand le médicament est commercialisé dans différents pays européens, ils sont obligés de demander.

M. le P^r CLANET.- C'est une procédure centralisée européenne.

[REDACTED], pour la HAS.- Voilà !

M. le P^r CLANET.- Il est possible que la situation de l'AMM ne soit pas terminée, mais nous avons à nous prononcer dessus.

Y a-t-il d'autres questions ?

(Réponse négative)

Je pense que nous pouvons passer au vote. Par conséquent, nous allons voter SMR suffisant ou insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 16 voix.

M. le P^r CLANET.- Je pense que nous pouvons adopter.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Il y a un petit effort de rédaction à faire. Nous proposons d'adopter le 3 juin, si cela vous va. C'est un SMRi.

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