



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 septembre 2021

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. Examen extension d'indication : SPRAVATO 28 mg (épisode dépressif caractérisé modéré à sévère) (eskétamine (chlorhydrate d')) (CT-19265) JANSSEN-CILAG

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant SPRAVATO, l'expert est dans la salle d'attente. Il n'y a pas de déport pour les membres. Concernant Monsieur Wulfman, il n'a pas été identifié de lien pouvant le mettre en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Wulfman. Merci de nous consacrer un petit peu de temps. Nous allons discuter de SPRAVATO, en commençant par notre chef de projet qui va le présenter. Ensuite, on vous laissera la parole et on discutera.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication de SPRAVATO spécialité à base d'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale. Sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication suivante, SPRAVATO co-administré avec un antidépresseur oral est indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère comme traitement aigu à court terme pour la réduction rapide des symptômes dépressifs constituant, selon l'évaluation clinique, une urgence psychiatrique.

Pour rappel, la Commission avait évalué SPRAVATO en 2020, dans le cadre de sa primo-inscription en traitement d'induction et d'entretien de la dépression résistante.

Quelques spécificités de SPRAVATO. Il s'agit d'un médicament ayant le statut de stupéfiant prenant en compte un potentiel d'abus et de dépendance identifié. Il s'agit d'un médicament réservé à un usage hospitalier sous la surveillance d'un professionnel de santé, afin de prendre en charge d'éventuels effets indésirables post-administration, que je détaillerai après.

Dans le cadre de cette nouvelle extension d'indications en traitement aigu à court terme, SPRAVATO s'administre en association à un antidépresseur pendant quatre semaines, puis, à l'issue des quatre semaines de traitement par eskétamine, le traitement antidépresseur oral doit être poursuivi sur la base de l'évaluation clinique.

Concernant les données, cette demande d'extension à l'indication repose principalement sur deux études de phase 3 de design similaires. Il s'agit des études Aspire I et II, deux études multicentriques randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité du SPRAVATO par rapport au placebo, tous deux en association avec prise en charge standard chez les patients âgés de moins de 65 ans, atteints d'un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, et se trouvant hospitalisés pour une situation d'urgence psychiatrique, soit en raison d'une tentative de suicide, soit d'un risque de suicide imminent.

Parmi les critères d'inclusion : les patients étaient âgés de 18 à 64 ans inclus, avaient un diagnostic de troubles dépressifs caractérisés répondant aux critères établis par le DSM-5 sans caractéristiques psychotiques et les patients devaient avoir des idées suicidaires avec intention de passage à l'acte, confirmées par une réponse à deux questions du questionnaire MINI et nécessitant, de ce fait, une hospitalisation psychiatrique.

Les patients ont été randomisés au cours des deux études en deux groupes de traitement, selon un ratio à un pour recevoir soit l'eskétagline, soit le placebo, tous deux en association à un *standard of care*. Le *standard of care* correspondait soit à l'hospitalisation plus antidépresseurs en immunothérapie, ou l'hospitalisation plus antidépresseurs et agent de potentialisation pendant (inaudible 00 :19 :55). Ensuite, les patients étaient suivis pendant 65 jours, au cours desquels ils continuaient de recevoir le traitement *standard of care* et relevaient d'une prise en charge psychiatrique en ambulatoire.

Le critère de jugement principal évalué au cours des deux études était la variation du score de sévérité de la dépression MADRS totale entre l'inclusion, soit J1 avant l'administration de la première dose, et 24 heures après l'administration de la première dose évaluée dans la population FAS. Un critère de jugement secondaire hiérarchisé a été défini au protocole. Il s'agissait de la variation du score d'impression globale de la sévérité du risque de suicide, évalué à 24 heures dans la population FAS également.

En termes de résultats, un total de 226 patients et 230 patients ont été respectivement randomisés dans chaque étude. La durée moyenne de l'épisode dépressif à inclusion était de 41 mois. Le score total MADRS médian à l'inclusion était de 4 dans les deux études. La majorité des patients, 90 %, a été évaluée comme étant modérément à extrêmement suicidaire selon le score CGI SSRS.

Parmi les traitements reçus avant l'inclusion, 24 % des patients avaient reçu des benzodiazépines, 42 à 37 % des antipsychotiques atypiques, 21 à 34 % des hypnotiques et anxiolytiques non-benzodiazépines, 15 % des stabilisateurs de l'humeur et antiépileptiques et 3 à 16 %, selon l'étude, des antipsychotiques typiques.

En termes de résultats, la supériorité du SPRAVATO *versus* placebo, tous deux en association au *standard of care*, a été démontrée au cours des deux études sur le critère de jugement principal de variation du score total MADRS à 24 heures, avec une réduction intergroupe en valeur absolue de moins 3,8 et moins 3,9 points respectivement pour chaque étude.

En revanche, aucune différence n'a été démontrée au cours des deux études, outre les deux bras, sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation du score d'impression globale de sévérité du risque de suicide à 24 heures.

Concernant la tolérance, le profil de tolérance rapporté du SPRAVATO au cours des deux études a été similaire à celui que vous avez déjà identifié lors de la primo-inscription dans la dépression résistante, à savoir que les risques importants identifiés dans le PGR sont le risque d'usage abusif, les troubles transitoires dissociatifs ou de la perception, les troubles de la conscience et l'augmentation de la tension artérielle. Les risques potentiels importants sont les troubles cognitifs et les troubles de la mémoire lors d'une utilisation à long terme et la cystite interstitielle lors d'une utilisation à long terme également.

On peut noter, en termes de tolérance, au cours de la phase de suivi à 90 jours des deux études, un pourcentage similaire de patients à présenter des événements indésirables graves dans les deux groupes, de l'ordre de 11 % dans chacun des deux groupes, avec principalement des événements indésirables de type affection psychiatrique, tels que des tentatives de suicide, dépressions suicidaires ou idées suicidaires. On note également qu'il y

a eu un cas de suicide dans le groupe SPRAVATO, contre aucun décès dans le groupe placebo.

En termes de revendications, le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM puisqu'il sollicite un remboursement uniquement chez les patients de moins de 65 ans, ce qui correspond au critère d'inclusion de l'étude, avec un épisode dépressif sévère. Dans ce cadre, il sollicite un SMR important et une ASMR IV.

Pour cette évaluation, nous n'avons pas reçu de contribution d'associations de patients ou d'utilisateurs. Je laisse le Docteur Wulfman nous présenter son rapport.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est à vous, Monsieur Wulfman.

M. le D^r WULFMAN.- Je vais essayer de ne pas répéter. Nous savons tous que la dépression est une maladie courante et que la forme la plus grave est très invalidante avec, à l'extrême, la tentative de suicide. Si les patients présentent des idées suicidaires, il s'agit d'une urgence psychiatrique. L'urgence psychiatrique et le suicide, la HAS, depuis 10 ans, y a consacré de nombreuses recommandations, de même que sur les épisodes dépressifs. Ayant participé à plusieurs de ces recommandations, je vais m'appuyer sur les travaux préliminaires.

Mes réflexions sur l'étude. Le double aveugle est bien fait. Le critère principal d'efficacité choisit est la MADRS, un critère standard de très bonne qualité. L'évaluation différentielle entre J0 et J + 24, la modification du score est parfaitement significative. Le score sur l'objectif SIBAT, l'objectif est ce qu'on appelle le mini, le SGI. C'est aussi un très bon indicateur. Nous remarquons d'emblée qu'il n'y a pas de modification à la fin de l'étude.

L'étude détaillée me pose beaucoup de problèmes, parce qu'il est indiqué que ce doit être une étude sur les épisodes dépressifs caractérisés, ce qui correspond, dans la CIM-10 ou 11, les classifications internationales reconnues, si vous voyez les (inaudible 00 :25 :40) sur la DSM-5, c'est la (inaudible 00 :25 :41) des labos, donc nous sommes sur la CIM-10 et le décès qui correspond au F322, excusez-moi du jargon, c'est vraiment ce qu'on nous demande. La HAS a toujours insisté pour éliminer les épisodes psychotiques qui correspondraient au F333. Or, cela ne correspond pas à l'étude qui nous a été présentée.

Il y a, dans la première, 11 % et, dans la seconde, 15 % de produits régulateurs de l'humeur. Les produits régulateurs de l'humeur, dont le plus connu est le lithium, ne sont jamais prescrits dans les épisodes dépressifs caractérisés. En outre, vous voyez une énorme quantité d'antipsychotiques qui va jusqu'à 45 %. Parmi ces antipsychotiques, il y a des antipsychotiques dits de première génération : l'halopéridol et le largactil. Ces médicaments ne sont jamais prescrits en dehors d'épisodes délirants.

La très grande partie d'antipsychotiques correspond à des indications hors AMM qui ont été insufflées par les laboratoires depuis dix ans et qui ne correspondent à aucune notion scientifique, mais ils sont d'usage. Donc, je n'accepte, dans l'étude, selon moi, que 80 % de la population qui, là, sont conformes à F322. Les comparateurs antidépresseurs sont bons. Les autres benzodiazépines, antipsychotiques et thymorégulatrices n'ont rien à voir dans cette affaire. Je prends quand même en compte l'originalité du produit.

L'effet sur le principal critère à la MDCAS est important sur 24 heures. Cependant, je rappelle que l'appréciation de l'état dépressif, je renvoie à toutes les recommandations de la HAS, n'est qu'un élément d'une prise en charge d'un cas suicidaire. Un épisode suicidaire fait l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire, dont l'élément majeur est l'hospitalisation. C'est l'hospitalisation qui va compter. Une fois que le patient est hospitalisé, nous verrons sous quelles conditions, les autres parties du traitement peuvent être mises en place et l'antidépresseur n'est qu'une faible partie. Il y a tout un tas de protocoles.

En ce qui concerne la rapidité de l'action, suivant le type d'antidépresseur, nous savons que l'eskétamine va beaucoup plus vite que les autres, c'est indéniable, mais est-ce que cela sert à quelque chose ?

Je vais essayer de vous illustrer à quoi correspond une prise en charge. Quand quelqu'un émet des idées suicidaires extrêmement importantes ou qu'il va faire un passage à l'acte, il y a une intervention de la police et des pompiers, voire les deux. Il est hospitalisé dans le service d'urgence le plus proche, service d'urgence où il y a rarement des unités d'urgence psychiatrique. Dans 95 % de la France, il n'y a pas d'urgence psychiatrique, donc il sera vu, au plus tard dans les douze heures, par un psychiatre de liaison qui va décider soit du transfert vers les urgences psychiatriques, je donne l'exemple parisien de Sainte-Anne, soit il y a une hospitalisation sous contrainte.

Nous avons vu les effets secondaires et l'appréciation de la dangerosité de l'eskétamine. Il ne faut pas oublier que la plupart des établissements psychiatriques n'ont aucun plateau technique. L'hôpital Sainte-Anne n'a pas de service d'anesthésie-réanimation. C'est un service de neurochirurgie. Il n'a rien à voir avec la psychiatrie. Donc, un produit qui a des risques aussi importants ne sera jamais administré dans un service qui n'a pas de plateau technique somatique.

Ensuite, l'évaluation du risque suicidaire et l'indication d'un produit pareil doivent être faites, en théorie, dans un service dédié. À l'heure actuelle, il y a un service à Sainte-Anne, un service à Versailles, de plus en plus de services CHU en province et moins d'une demi-douzaine de services non-CHU. Cela fait une vingtaine d'endroits, en France, où il y aura des psychiatres suffisamment expérimentés avec un plateau technique qui pourrait se servir de ce produit sans danger.

Nous avons vu que le produit est efficace dans les 24 heures. Sauf que les 24 premières heures, cela ne sert à rien, parce que la première mesure qui a été prise, c'est l'hospitalisation. L'hospitalisation, dans l'immense majorité des cas, permettra de prévenir le risque suicidaire, donc, dans les premières 24 heures, comme le dit bien la HAS, c'est l'hospitalisation qui compte.

Quant à une amélioration immédiate, le problème d'une récurrence suicidaire, que l'on connaît très bien dans les hospitalisations pour tentative de suicide ou imminence, c'est quelques jours plus tard. Classiquement, on disait cinq à six jours. Maintenant, dans les services dédiés de suicidologie, même si ce n'est pas très joli, on considère que le risque, c'est dix jours plus tard. Quand la personne a à peu près récupéré, quand elle est désinhibée, elle se rend compte de la difficulté de cette situation. C'est là qu'elle va passer à l'acte. Or nous avons vu que le produit n'entraîne aucune amélioration au niveau des idées suicidaires. Je dirais aussi

que la population ciblée est tout à fait bien choisie. Ce sont les chiffres de l'ONDAM, 62 000 TS par an.

Selon moi, je répondrai à la question, le produit n'a guère d'intérêt et je ne vois pas comment, dans les structures de soins actuelles... Je ne vais pas insister sur la déshérence de la psychiatrie, mais n'oublions pas que 25 % des postes ne sont pas pourvus et je vous rappelle le problème technique du plateau technique. Quant aux effets secondaires, ils ont été exposés dans la première partie. On s'attendait à ce qu'il y ait des troubles dissociatifs. Par contre, quand je l'ai lu, j'ai été surpris de l'ampleur des troubles cognitifs. Ils n'avaient pas été indiqués lors de la première expérience qui avait eu lieu à Sainte-Anne, alors que j'étais en poste à Sainte-Anne. On n'en avait pas parlé entre nous.

J'ai essayé de vous rendre la pratique clinique un peu plus vivante.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. J'ai une question. Cela veut dire que vous ne donnez pas de place à l'éventuelle amélioration de ce qu'on appelle l'humeur, parce que c'est ce qui ressort des résultats. Il n'y a pas d'amélioration du risque suicidaire, nous sommes bien d'accord, mais les petites améliorations que nous observons concernent l'état global du patient.

M. le D^r WULFMAN.- Je ne vais pas dire que ce n'existe pas, que ce n'est pas intéressant, mais c'est vraiment à la marge dans l'ensemble d'une prise en charge. S'il y a une amélioration avec une levée de l'inhibition, comme avec tous les antidépresseurs, le risque suicidaire est très important dans la deuxième partie de la prise en charge.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai un petit problème technique, parce que je ne vois pas qui veut poser des questions.

Un intervenant.- Michel et Françoise.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Votre présentation est tout à fait claire sur l'intérêt de ce produit, mais j'ai deux questions à vous poser. La première question concerne les états dépressifs mélancoliques chez le bipolaire. Est-ce qu'il y a une différence de prise en charge entre ces patients-là et les patients qui font des états dépressifs sévères, dont ceux qui sont essentiellement représentés dans l'étude ? C'est ma première question.

La deuxième question, je reviens à ce que disait Pierre Cochat. L'intérêt d'un virage précoce, j'ai bien compris qu'il n'y a aucune relation entre ce virage précoce et le risque suicidaire, mais est-ce que dans l'état thymique et anxieux du patient, est-ce que le fait qu'il y ait un virage précoce, dans la mesure où il est dans un environnement protégé, ne peut pas avoir un bénéfice réel ? Est-ce que dans la qualité de vie de cette personne-là, on sait très bien ce que représente la situation d'état de dépression, c'est ce qu'on recherchait aussi dans les électroconvulsothérapies. Est-ce que cela n'a pas quand même un petit intérêt pour le patient ? Bien que tout ce que vous avez dit par ailleurs soit tout à fait important.

Et la troisième chose, il est clair que si vous confirmez que cela ne pourra pas être utilisé ou très peu, on voit mal, à ce moment-là, quelle serait l'équité de prise en charge des patients atteints de ces états dépressifs sévères ? Merci.

M. le D^r WULFMAN.- Je vais répondre successivement. Pour les troubles mélancoliques, appelons-les par leur nom, ils n'étaient pas censés être étudiés. Or, il y a une erreur à la page 13 du document. Cette erreur, il y a marqué « dépression unipolaire », donc l'étude couvre également, au moins à 20 %, les dépressions unipolaires. Ce sont les plus graves, mais devant des dépressions unipolaires extrêmement graves, se pose la question, comme vous l'avez dit, de la sismothérapie. Actuellement, il y a eu beaucoup de progrès sur la prise en charge des sismothérapies. Chaque établissement psychiatrique du public ou privé a des accords avec un anesthésiste et un plateau technique pour faire une sismothérapie. La sismothérapie, c'est l'indication phare de la dépression mélancolique. Cela va très vite, en huit, dix jours maximum, le patient est sorti d'affaires sans aucun risque. Et cela, on sait le faire. En pratique, il n'y a pas d'établissement en France qui ne puisse pas le faire. Donc là, il y a une réponse pour la sismothérapie et pour la dépression unipolaire. Le laboratoire ne la voulait pas, mais l'a donnée.

Reste l'amélioration de l'humeur, bien sûr qu'elle est indéniable. Pour le patient qui en bénéficiera, ce sera important, mais la part est tellement réduite que je ne mets pas ça en avant.

Est-ce que je vous ai répondu ?

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Oui, clairement, vous avez répondu.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Françoise.

M^{me} le Dr DEGOS, Vice-présidente.- Je voudrais continuer dans ce qu'a demandé Michel. Finalement, selon vous, les risques d'utilisation de ce médicament sont supérieurs aux bénéfices qu'on peut en attendre pour les patients. C'est bien cela ?

M. le D^r WULFMAN.- Si je m'imagine, dans un hôpital psy lambda.

M^{me} le Dr DEGOS, Vice-présidente.- Comme 95 % des hôpitaux en France.

M. le D^r WULFMAN.- C'est cela. L'interne qui fait le travail et qui aura envie, sous la pression de Janssen, de mettre ce produit en application, les risques seront très importants. Je ne le crois pas de médecins seniors dans la plupart des hôpitaux ou de garde.

M^{me} le Dr DEGOS, Vice-présidente.- C'est clair. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- J'avais une question assez générale sur les évaluations dans ce type de circonstances. Est-ce que les antidépresseurs eux-mêmes ont montré un bénéfice sur ce type de critères des échelles de dépression ? Du coup, est-ce que le placebo est vraiment légitime, sachant que les antidépresseurs ont tous montré, dans la dépression chronique, une amélioration du score de dépression, mais au moins chez les adolescents, une augmentation en méta-analyses du risque suicidaire. C'est vrai que les traitements médicamenteux, vous attirez notre attention sur la problématique de tolérance... Est-ce que l'échelle MADRS a une pertinence sur le ressenti du patient ? Certainement. Est-ce qu'elle a une pertinence par rapport à la problématique majeure qui est le risque suicidaire ? Du

coup, est-ce qu'il ne faut pas réfléchir à d'autres études que celles qu'on nous propose, qui ne répondent à aucune question satisfaisante, sinon au bien-être du patient les premières 24 heures ? Je trouve qu'il y a une question de fond majeure sur ce qui compte vraiment, c'est-à-dire le risque suicidaire à moyen et long terme.

M. le D^r WULFMAN.- Je ne peux être que d'accord. Lorsque nous avons fait l'étude sur les dépressions pour la HAS, nous savions bien que la dépression n'est qu'un élément parmi toute une prise en charge des éléments suicidaires. La HAS a émis des recommandations pour les adolescents et les enfants. Et Dieu sait que depuis la fin du deuxième confinement, je vois des enfants suicidaires, ce que je voyais une fois tous les vingt ans. J'en vois toutes les semaines. Ils sont envoyés par Robert Debré, parce qu'on ne va plus les prendre en charge. On est devant une catastrophe au niveau des enfants. Le risque suicidaire doit être évalué de bien des manières. L'élément dépressif et la MADRS ne sont qu'une faible partie. Par contre, je défends la pertinence de la MADRS chez l'adulte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Francis.

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- J'ai une question concernant les services d'anesthésie-réanimation. Je n'ai pas bien compris ce que vous attendez. Il y en a partout, des services d'anesthésie-réanimation, dans tous les hôpitaux MCO. Leur présence est effective. Je ne vois pas en quoi cela constitue un facteur limitant. Deuxièmement, pour quoi faire, notamment par rapport aux effets secondaires ?

L'autre question n'a rien à voir avec cela. Est-ce qu'on a une idée du risque d'addiction dans la population ciblée ? En général, on sait que c'est une substance addictogène, mais dans la population ciblée, est-ce qu'on a une idée du risque d'addiction ? Voilà mes deux questions.

M. le D^r WULFMAN.- J'ai parlé de plateau d'anesthésie et de plateau technique, parce qu'il me semble nécessaire d'avoir un plateau technique. Les services de psychiatrie dans les hôpitaux MCO en ont bien sûr, mais les cliniques psychiatriques, comme les hôpitaux psychiatriques, y compris Sainte-Anne, n'ont pas de plateau technique.

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- Il y en a un à Sainte-Anne.

M. le D^r WULFMAN.- Le plateau technique est pour la neurochirurgie, il n'est pas pour la psychiatrie et les urgences. Il ne faut pas exagérer, j'y ai passé quelques années, ce n'est pas possible. Cela ne fonctionne pas. Par contre, pour les effets addictifs, il n'y avait pas beaucoup de littérature dans ce que j'ai lu chez Janssen. Je n'ai rien trouvé.

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- Vous n'avez pas répondu sur la sécurité de la couverture anesthésique. Qu'est-ce que cela vous apporte par rapport à quel risque ?

M. le D^r WULFMAN.- Des effets secondaires cardiovasculaires ont été décrits. Je suis d'accord, ils ne sont pas très importants, mais quand on doit autoriser quelque chose et quand on va être loin de tout, parce que les services de psychiatrie et d'hôpitaux psychiatriques n'en ont pas, et faire transférer un patient qui ne va pas très bien de Sainte-Anne au SAU de Cochin, il y en a pour plusieurs heures... C'est mon expérience personnelle.

J'aurais bien aimé avoir la réponse sur les effets d'addiction. Je ne l'ai pas trouvée dans la littérature. Cela nous intéresserait probablement. C'est ce qui nous intéresserait le plus. Je n'ai pas trouvé. Je me suis renseigné un tout petit peu auprès de mes collègues, puisqu'il y a eu l'expérimentation à Sainte-Anne, je n'ai pas eu de réponse.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais apporter une précision par rapport aux risques cardiovasculaires. Lors de l'administration du SPRAVATO, il y a un risque d'augmentation à court terme de la pression artérielle et de fait, le RCP mentionne que chez les patients atteints d'une infection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative, le SPRAVATO doit être administré dans un environnement où il y a un équipement de réanimation variée et que des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire soient disponibles. C'est quelque chose (coupure 00:46:40) de l'AMM du produit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Claire Férard veut rebondir là-dessus.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Bonjour à tous. Hier, nous avons reçu le premier rapport d'addictovigilance, car on a une enquête d'addictovigilance en cours. Pour moi, il n'y avait pas de cas remontés. Il n'est pas encore passé au CSPSU, mais pour l'instant, on n'a pas de cas remonté au niveau en situation réelle d'utilisation. C'est suivi dans le cadre de l'enquête d'addictologie.

On a aussi une enquête de pharmacovigilance en cours, dont on vient aussi de recevoir le rapport cette semaine. Il n'a pas encore été discuté. Les infos que je peux vous donner, c'est que l'ensemble des effets du RCP sont superposables à ceux observés en PV. Par contre, trois cas de suicide ont interpellé le CRPP rapporteur vu le nombre limité de patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Hugues Blondon.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Bonjour. Le SPRAVATO est invoqué pour quatre semaines en *add-on* du traitement antidépresseur et les études proposées sont des études sur quatre semaines. Je suis surpris qu'on n'ait qu'un critère d'évaluation principale à 24 heures et qu'on n'ait pas d'éléments de jugement à la fin de la période thérapeutique. Est-ce que vous avez un commentaire là-dessus ?

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- Là aussi, la méthodologie de cette étude me pose beaucoup de questions. J'aurais aussi aimé une évaluation à 15 jours. J'aurais aimé des évaluations partielles parce que, comme je vous l'ai dit, le risque de désinhibition et le risque de passage à l'acte sont majeurs, 10, 15 jours après. C'est quelque chose qui manque.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'évaluation de la variation du score MADRS à l'issue des quatre semaines a été réalisée dans le cadre des critères de jugement secondaires exploratoires qui ne permettent pas de retenir de conclusions fortes sur ce critère. Si vous le souhaitez, je peux vous donner les différences en termes de valeur juridique :

- Concernant l'étude Aspire 1, à l'issue des 25 jours, on avait une différence de score de l'ordre de moins 4,9 points en faveur du bras SPRAVATO par rapport au bras placebo, intervalle de confiance à 95 % de moins 7,6 à moins 2,12.

- Concernant l'étude Aspire II, on avait une différence entre des deux bras à 25 jours, de moins 23,2 points dans le groupe SPRAVATO *versus* moins 25,6 points, soit une différence de l'ordre de moins 2,3 points, intervalle de confiance moins 5,5086. Cela a été évalué, mais en tant que critère secondaire exploratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Merci de me donner la parole. Une question pour l'expert. Il fait état d'une augmentation du risque de dissociation. Est-ce que vous pouvez nous expliquer à quoi correspond ce signe clinique, s'il vous plaît ?

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- C'est exactement la même chose lors des prises illégales de kétamine, c'est-à-dire les épisodes délirants. L'eskétamine est un dérivé. On sait, lorsqu'on le prend, lorsqu'on veut utiliser un produit pareil, qu'il y a un risque d'épisode psychotique, parfois de courte durée, parfois beaucoup plus important, mais le risque n'est pas supérieur ou inférieur à celui qu'il serait lors d'une prise illégale récréative.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour votre intervention et votre analyse. On va vous demander de vous déconnecter pour que l'on puisse discuter et voter. Merci bien.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Excuse-moi, Pierre, j'avais une petite question. Monsieur l'expert, c'est juste par rapport à la problématique du risque suicidaire. Est-ce que vous ne pensez pas raisonnable qu'il y ait des études mieux faites et qu'elles soient mieux faites au sens critère de jugement pertinent qui est la suicidalité ? Par rapport à des critères avec une certaine pertinence directe, il n'y a aucun problème, c'est confortable pour le patient, mais par rapport à l'urgence que représente l'hospitalisation pour risque suicidaire, ce n'est vraiment pas pertinent. On voit des petites améliorations sur ce critère intermédiaire et une certaine pertinence. Par contre, il n'y a jamais eu de démonstration. Du coup, est-ce que ce ne serait pas le moment d'appuyer avec le dossier qu'on a pour dire qu'il faut absolument avoir des études sur ce type d'intervention en termes de risque à moyen terme, sur le risque suicidaire ? Des études où on ne s'intéresse pas tellement au score, c'est bon, c'est OK, cela marche, mais on s'intéresse vraiment à ce qui est important pour ces gens-là, c'est de ne pas se suicider. Imaginons, c'est là où je voulais vous poser la question, qu'on gagne quelques points sur une échelle de dépression, mais qu'on augmente le risque suicidaire, est-ce que c'est un médicament qui vaut le coup ?

M. le P^r WULFMAN.- Je trouve le médicament extrêmement intéressant. Je trouve que ce serait dommage de l'enterrer. Je crois qu'une expérimentation valable serait faite dans les services. Pour moi, ce serait intéressant de faire une expérimentation dans les services dédiés. Dans la vingtaine de services de suicidologie qui fonctionnent vraiment en France et qui ont des suivis à long terme et moyen terme, on pourrait faire une étude sur le facteur suicide ou pas, passage à l'acte ou pas, parce que je pense que ce serait dommage d'enterrer le produit. Est-ce que je vous ai répondu ?

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Pas vraiment. Imaginons qu'avec cette étude, on démontre qu'il y ait une augmentation du risque suicidaire, comme on l'a fait pour les antidépresseurs chez l'adolescent, est-ce que vous utiliseriez le produit tranquillement, parce que cela

améliore les symptômes de dépression initiaux, même sachant que cela augmente le risque suicidaire ? C'est une question.

M. le D^r WULFMAN.- Je ne pourrai avoir la réponse que si j'ai un suivi sur plusieurs mois.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Est-ce qu'il ne faut pas exiger ce type de suivi sur des médicaments puissants ?

M. le D^r WULFMAN.- Trois à six mois dans les services dédiés, avec des gens qui se servent non de MADRS, mais des échelles de suicidologie. Dans ce cas, ce serait intéressant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Ce que tu as dit est parfaitement important, François. C'est vrai qu'on reste un peu sur sa faim avec ce produit, à la fois en termes de finalité et de résultats. Le Bureau était très réservé aussi. Le Bureau avait souligné la difficulté à intégrer ce traitement dans la pratique, au vu de la posologie et des pratiques actuelles. Le Bureau a été aussi alerté par le fait que le risque suicidaire n'est pas impacté, la robustesse de l'étude aussi où il y a un mélange des populations de patients traités avec des patients dépressifs et des troubles bipolaires. Ensuite, les risques qui nécessitent un environnement adéquat sur lequel Francis est revenu. J'ai compris ton point de vue, Francis, mais il n'avait pas l'air totalement d'accord. *In fine*, clairement, on a discuté d'un SMR insuffisant.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Le dernier commentaire de l'expert donne la solution du problème. C'est un médicament probablement intéressant qui n'a pas été testé dans les 20 services capables de le tester correctement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais c'est vraiment une autre étude.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Il faut qu'il la fasse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le risque mis en avant par François est parfaitement possible.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Donc pour le moment, on ne peut pas le mettre à disposition comme ça.

M. le P^r COCHAT, Président.- Avec les éléments que nous avons, j'avoue que je ne suis pas très engagé à mettre autre chose qu'un SMR insuffisant.

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- Ce qui m'interpelle le plus, c'est beaucoup plus que l'idée que les résultats ne sont pas extraordinaires, aux dires de l'expert, que les questions d'environnement qui peuvent être réglées.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il y avait des résultats, on ferait en sorte que ce ne soit pas un élément frénateur.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Ce qui était un petit peu contradictoire, c'est qu'il disait qu'on ne peut pas avoir accès à un plateau technique, mais par contre, ils ont le plateau technique pour l'électroconvulsothérapie.

M. le P^r BONNET, pour la HAS.- Exactement.

M. le P^r CLANET, Vice-président.- Il y a un petit problème. Dans l'utilisation courante et dans l'urgence de l'utilisation courante, ce n'est probablement pas la même chose. L'accès à ce médicament pourrait être largement diffusé à ce moment-là, alors que le bénéfice thérapeutique, si le risque suicidaire n'y est pas, je crois que dans l'arsenal thérapeutique, cela ne va pas changer fondamentalement. Peut-être que le fait de ne plus avoir l'angoisse dans les premières heures, c'est absolument dramatique. Il faut savoir ce que c'est, un dépressif de ce type. Cela peut apporter un peu de mieux sur la qualité de vie du patient, parce que cela vire rapidement. Je crois qu'on a tout dit et il me semble que le suivi insuffisant me paraît tout à fait en accord avec ce qu'on entend.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sans fermer la porte au produit, on est d'accord.

M^{me} le D^r BASSE, pour la HAS.- J'avais juste une remarque. Le risque suicidaire n'est pas modifié avec ce traitement, mais à quel délai ? Est-ce qu'on sait dans l'étude, à quel délai il a été noté ? En effet, on n'a pas forcément envie d'encourager ce traitement. Est-ce qu'on peut ou est-ce qu'on doit demander au laboratoire, ou pas, de revenir avec des informations concernant un suivi un peu plus long, comme il l'a dit, à trois mois ? Est-ce qu'il y a un effet à long terme de traitement ? Est-ce qu'à trois mois, il y a eu moins de suicides ou pas ? Je ne sais pas si c'est intéressant.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le critère de jugement secondaire est hiérarchisé. C'était l'évaluation du risque suicidaire à 24 heures, comme le premier critère de jugement principal. Effectivement, ils ont évalué le risque suicidaire avec d'autres scores dans un temps plus long, de quatre semaines, comme le prévoit la posologie. C'étaient des critères de jugement secondaires exploratoires de l'étude également pour lesquels des données numériques ont été rapportées, mais on ne peut malheureusement extraire aucune conclusion sur ces points.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Je voulais faire un petit commentaire complémentaire sur cette problématique. Les antidépresseurs sont donnés largement dans la dépression avec des efficacités modestes sur les scores de dépression et une augmentation démontrée en méta-analyses, remise en question par certains psychiatres, mais pas vraiment des gens sérieux, une augmentation du risque suicidaire démontré et avec une démonstration aussi de perversion d'analyse de grandes études cosignées par des psychiatres. L'étude 329 du BMJ réanalysée démontre aussi qu'il y a une problématique de méthodologie absolument majeure dans ce domaine. Je crois qu'il faut essayer d'amorcer un virage vers une exigence de démonstration de l'impact sur le risque suicidaire. Et là, les effectifs sont beaucoup trop faibles pour qu'on ait la moindre idée de l'impact, soit positif, soit négatif, sur ce risque-là. Je crois qu'il est vraiment majeur, alors qu'on a une population cible de 60 000 patients. 60 000 patients et on nous sert deux études avec une centaine de patients. Ce n'est pas sérieux. Il faut aussi insister là-dessus. Le confort du patient est certes important, mais si on a un impact négatif sur le risque suicidaire, si on augmente le risque suicidaire réellement, ce qui est le cas avec les antidépresseurs chez l'adolescent, on prend une responsabilité majeure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis totalement d'accord. Je propose que l'on vote sur suffisant et insuffisant, puis on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

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