



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 novembre 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. SPRAVATO 28 mg (eskétamine (chlorhydrate d')) (CT-19265) JANSSEN-CILAG

M. le P^r COCHAT, Président.- JANSSEN-CILAG est là pour SPRAVATO ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui. Pour ce dossier, il n'y a pas de déport et je fais rentrer le laboratoire. Il y a cinq participants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs Dames. Merci de nous consacrer un petit peu de temps pour cette audition. On va discuter avec vous de SPRAVATO. Je ne sais pas si vous avez prévu de tous intervenir, j'espère qu'on va respecter le timing. Il faudra qu'on respecte le timing. On va d'abord faire une présentation par notre chef de projet puis on vous donnera la parole. Vous aurez quinze minutes pour présenter, puis on vous questionnera.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez les laboratoires JANSSEN dans le cadre de l'audition de la spécialité SPRAVATO à base d'eskétamine dans l'extension de l'indication suivante : SPRAVATO co-administré avec un antidépresseur oral est indiqué chez les 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.

Vous aviez rendu un avis le 22 septembre 2021. Vous aviez considéré que le SMR de SPRAVATO était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication, en considérant qu'il n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique. Compte tenu des éléments suivants :

- de la quantité d'effet modeste sur la variation du score MADRS à 24 heures versus placebo (critère de jugement principal), critère de jugement principal des deux études fournies ;
- de l'absence de différence entre SPRAVATO et le placebo sur la réduction du risque suicidaire 24 heures après l'administration de la première dose, critère de jugement secondaire hiérarchisé pertinent dans ce contexte d'urgence psychiatrique ;
- de l'absence de donnée robuste sur l'efficacité en termes de réduction de la sévérité de la dépression à 4 semaines en l'absence de hiérarchisation de ce critère et alors que cette durée de traitement correspond à la posologie actuellement validée par le RCP de SPRAVATO ;
- de l'absence d'étude comparative versus des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui ne permet pas de positionner l'eskétamine par rapport à ces derniers, notamment l'électro-convulsivothérapie ;
- des données de tolérance de l'eskétamine rapportant une fréquence élevée d'événements indésirables graves de type affections psychiatriques dans les deux groupes de traitement, 11,9 % et 11,6 % respectivement, et un suicide dans le groupe eskétamine.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. On vous laisse intervenir.

M^{me} SCHMITT.- Bonjour à tous. Nous allons intervenir à trois. Les autres personnes présentes pourront répondre éventuellement à vos questions et nous tiendrons le timing. Bonjour à tous. Mesdames et Messieurs, Monsieur le Président, Monsieur et Madame les vice-présidents, ainsi qu'à tous les membres de la commission de Transparence. Je suis Véronique Schmitt. Je suis directrice accès au marché nouveaux produits et affaires gouvernementales et, au nom des laboratoires JANSSEN, je vous remercie de nous accueillir aujourd'hui pour l'audition qui fait suite à l'évaluation de notre spécialité SPRAVATO dans une deuxième indication, en l'occurrence chez les patients atteints de dépression sévère avec urgence pédiatrique.

Avec moi, pour représenter les laboratoires JANSSEN, Jonathan Pentel, directeur médical chez JANSSEN France et Émeline Gaudré-Wattinne, responsable affaires médicales psychiatrie.

Afin de vous donner plus de contexte autour du besoin médical chez ces patients particulièrement vulnérables et par ailleurs rarement inclus dans les essais cliniques, et de vous apporter également des éléments de réponse sur la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons fait appel à deux experts psychiatres : le professeur Pierre-Michel Llorca, ainsi que le Professeur Philippe Courtet, qui sont avec nous aujourd'hui et que je vais laisser se présenter.

M. COURTET.- Bonjour à tous. Je suis Philippe Courtet, professeur de psychiatrie à Montpellier. J'ai le plaisir de présider actuellement la section de prévention du suicide de l'association européenne de psychiatrie et je dirige un service au CHU de Montpellier d'urgence et post-urgence psychiatrique dans lequel nous prenons en charge les patients dont il est fait état dans ces études, des urgences, à partir des urgences et à partir d'une unité d'hospitalisation de très court séjour dédiée à la prise en charge de ces patients déprimés à haut risque suicidaire.

M. LLORCA.- Bonjour, Pierre-Michel Llorca, professeur de psychiatrie à l'Université de Clermont-Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand. Je coordonne les réseaux de centres experts, notamment dépression résistante et dans ce contexte-là, aussi schizophrénie, trouble bipolaire et troubles du spectre autistique sans déficit intellectuel. Dans ce contexte-là, j'ai été amené à travailler sur différentes approches pharmacologiques depuis de nombreuses années, notamment la dépression résistante, mais aussi dans des stratégies d'optimisation des traitements d'antidépresseurs. J'ai coordonné la rédaction d'un certain nombre de représentations professionnelle sous l'égide de l'Association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie depuis maintenant une dizaine d'années.

M. COURTET.- J'ai le plaisir de dire quelques mots des patients dont il s'agit et de la problématique que nous rencontrons pour dire que la dépression suicidaire est une situation extrêmement fréquente en urgence psychiatrique et que la problématique est le fait qu'elle engage le pronostic vital à court et à long terme avec le suicide. En effet, la dépression

majeure et les idées de suicide sont les principaux facteurs prédictifs de la survenue d'un suicide.

Nous sommes dans une situation difficile avec ces patients déprimés suicidaires, déprimés présentant un épisode dépressif caractérisé avec des idées de suicide qui pourraient représenter entre un quart et un tiers des patients déprimés, car ces patients présentent des épisodes plus sévères, d'abord sur le plan de la symptomatologie dépressive, mais également sur d'autres dimensions cliniques associées à la dépression qui sont l'anxiété, le désespoir, l'insomnie, tout ceci s'accompagnant d'une douleur psychologique qui est la voie vers le suicide. En deux mots, à travers le suicide, les patients ne cherchent pas la mort, mais cherchent à échapper à une souffrance, à une douleur psychologique devenue intolérable. Dans une étude récente à partir de grandes cohortes de patients déprimés traités en ambulatoire, nous avons apporté que la dépression suicidaire s'accompagne d'un risque de tentative de suicide à court terme, six semaines, multiplié par trois.

L'autre problématique pour ces patients déprimés qui ont des idées de suicide ou qui ont fait une tentative de suicide, ils répondent moins bien aux antidépresseurs conventionnels, au moins à court terme. Ceci est assez compréhensible du fait des anomalies biologiques associées à la physiopathologie des conduites suicidaires qui est maintenant bien établie depuis plus de quarante ans. Il n'est pas finalement très étonnant que les antidépresseurs marchent moins bien chez les patients chez lesquels ils n'ont pas été testés, comme cela a été dit en introduction. Ces patients à risque suicidaire étaient régulièrement exclus des essais thérapeutiques jusque très récemment, notamment jusqu'à ces études du programme de développement d'eskétagline.

Le dernier point sur la prise en charge de ces patients, qui n'est pas forcément évident, ces patients qui ont des idées de suicide ou des tentatives de suicide sont très difficiles à prendre en charge. Ils sont réticents, voire récalcitrants, pour accepter les soins. Même s'ils arrivent à les accepter, si on arrive à les convaincre, ils ont beaucoup de difficultés à s'y conformer, y compris à court terme, donc il est capital d'agir ici et maintenant avec ces patients dès qu'on les rencontre, puisqu'il est très clairement établi que remettre au lendemain, pour la prise en charge de ces patients, signifie que dans la grande majorité des cas, ils seront perdus. Or ils demeurent à haut risque de suicide compte tenu de ces éléments cliniques.

Finalement, la prise en charge pour ces patients doit associer des mesures immédiates dès les services d'urgence qui doivent se transformer de service de tri à service de soins pour initier une alliance thérapeutique avec ces patients pour commencer à les soigner avec une évaluation clinique de qualité, premier temps de soins, gestion de la crise suicidaire et le début d'un traitement pharmacologique pour agir rapidement sur cette souffrance dépressive et sur la douleur psychologique qui y est associée.

En quelques mots, quelles stratégies sont utilisées à l'heure actuelle ? Je le disais, je m'occupe d'un service depuis plusieurs décennies maintenant qui prend en charge ce type de patients, à peu près 800 patients par an, avec des durées d'hospitalisation assez courtes pour le permettre. Nous sommes assez démunis pour prendre en charge ces patients et nous comptons sur des palliatifs ou des (inaudible 00 :28 :46).

L'hospitalisation, quel est son rôle ? Son rôle est de pouvoir protéger les patients, mais peu acceptent une hospitalisation et la contrainte n'est pas la solution pour ce type de patients. Peu de places d'hospitalisation sont disponibles et rien ne prouve que l'hospitalisation soit efficace dans la mesure où le risque suicidaire en sortie d'hospitalisation est considérablement élevé. On peut le comprendre puisque dans la grande majorité des cas, la sortie de l'hôpital se fait avant d'obtenir l'efficacité réelle des traitements antidépresseurs.

Deuxièmement, les antidépresseurs, chez ce type de patients, ont tendance à plutôt moins bien fonctionner, au moins à court terme. On connaît le délai d'action des antidépresseurs conventionnels, ce qui laisse, pendant des périodes assez longues, les patients exposés aux idées de suicides, à la douleur psychologique, donc non protégés vis-à-vis de cela.

Donc, troisième point, pour protéger les patients d'un risque imminent, on a tendance à utiliser des traitements sédatifs pour soulager leur souffrance, pour calmer l'anxiété, pour leur permettre de mieux dormir, selon l'adage qu'un patient qui dort ne se suicide pas, mais ceci n'a d'intérêt et n'est possible qu'avec une surveillance étroite en hospitalier. On a une grosse expérience d'utilisation de ces traitements sédatifs pour des périodes de 48 heures pour ces patients à haut risque suicidaire, en utilisant des cocktails de traitements neuroleptiques sédatifs benzodiazépines, mais ceci se fait au prix d'un certain nombre d'effets secondaires, de risques, ce qui nécessite une surveillance extrêmement adéquate. Les benzodiazépines en ambulatoire n'ont jamais démontré leur efficacité sur la prévention du suicide. Au contraire, ils ont une possibilité de dénigrer, d'augmenter la propension au passage à l'acte.

Quatrième point, ce sont les électrochocs qui sont un traitement efficace dans les dépressions sévères, notamment suicidaires, sauf que c'est une légende urbaine de penser que les électrochocs agissent rapidement. Ils agissent à peu près aussi rapidement, peut-être un peu plus, mais ils n'agissent pas assez rapidement pour traiter le risque imminent de suicide. Les psychothérapies qui ont démontré leur efficacité nécessitent plusieurs semaines, plusieurs mois avant d'obtenir la rémission de la dépression et des idées de suicides.

Finalement, la grande majorité des patients déprimés à risque suicidaire n'est pas prise en charge correctement, a besoin que l'on continue à leur tenir la main après les avoir rencontrés dans un contexte d'urgence et ceci doit passer par le traitement de cet immédiat, de cette souffrance psychologique, de la douleur psychologique inhérente à la dépression. Pour l'instant, nous n'avons pas d'autres stratégies qui ont démontré leur efficacité, d'où l'intérêt que nous voyons dans l'utilisation de l'eskétamine.

Jean-Michel.

M. LLORCA. - Je vais vous présenter le plan de développement par rapport à cet objectif qui vient d'être clairement exposé de l'efficacité sur l'idéation dépressive à 24 heures. Deux études internationales randomisées double aveugle conduite en parallèle. Au total, 456 sujets. C'est pour évaluer l'efficacité et la tolérance de SPRAVATO en association avec les traitements standards. Dans les traitements standards, comme l'a résumé le Professeur Courtet à l'instant, c'est l'hospitalisation avec ces éléments de surveillance, mais aussi dans le cadre d'entourage du patient, le traitement antidépresseur oral, quelle que soit la limite de son efficacité à très court terme parce qu'on est dans une stratégie qui engage le moyen

et le long terme, et le recours à des stratégies types benzodiazépines et/ou à la psychothérapie. Tous ces éléments-là étaient possibles, le SPRAVATO venant en plus et correspondant à cette pratique courante actuelle assez empirique.

Les critères de sélection : les patients déprimés unipolaires, critère diagnostic du DSM-5 avec des idées suicidaires mesurées par deux questions : la volonté de se faire mal et la planification du passage à l'acte dans les 24 heures et l'exclusion des autres pathologies psychiatriques. On est centrés sur la dépression.

Le choix du placebo vient d'être expliqué. Effectivement, on a des stratégies, mais là, on ne voit pas l'efficacité dans les 24 heures. On n'a pas de données scientifiquement robustes qui permettent de dire qu'on a des stratégies qui permettent, à part des effets sédatifs, d'obtenir un effet antidépresseur. C'est pour cela que la comparaison a été faite avec le placebo et pour cela, on le juge en utilisant un outil bien connu, la MADRS, un outil unidimensionnel très important dans la dépression pour ne pas mesurer d'autres choses qui varient facilement, largement validé dans de nombreuses populations et qui présente un intérêt pour mesure.

La suivante diapositive, ce sont les résultats. Vous avez eu les éléments du dossier, mais simplement souligner différents points :

- des patients qui ont des dépressions sévères, qui ont des scores à la MADRS, qui ont des idées suicidaires ;
- des facteurs de risque, comme nous l'avons dans ces antécédents, qui sont des tentatives de suicide vie entière, 50 % et 30 %, avec des tentatives suicides récentes dans le mois précédant l'inclusion ;
- des stratégies thérapeutiques qui étaient soit des antidépresseurs, mais aussi des antidépresseurs avec des potentialisateurs.

Ce qu'on voit sur les résultats des deux études poolées, on voit une amélioration à 24 heures de la symptomatologie dépressive qui était l'objectif principal, significativement supérieure à l'amélioration induite par le placebo associé au traitement usuel. Et avec un différentiel de moins 3,8, on considère que la différence minimale n'est pas pertinente et de deux pour la MADRS dans différents travaux, donc on est largement au-dessus, avec un effet qui se maintient dans le temps à quatre semaines. La question de l'effet à quatre semaines n'était pas hiérarchisée. L'objectif, une fois de plus, c'est l'efficacité à 24 heures, avec l'importance de cette réduction de cette douleur initiale. Le traitement a été maintenu pour pouvoir avoir le relais avec la poursuite de la prise usuelle qui est un élément important.

Par contre, le critère secondaire qui est la réduction des idées suicidaires, il y a une supériorité de l'eskétagline associée à travers le visuel, mais qui n'est pas statistiquement significative avec la variabilité. Une fois de plus, on est sur la logique de l'amélioration dépressive, qui est la « mère » du risque suicidaire.

Diapositive suivante, un point d'importance, c'est la tolérance. Le SPRAVATO est un médicament qui présente des effets indésirables. Il a une indication dans la dépression

résistante. On l'utilise depuis plus d'un an en France dans cette indication-là. On a des effets indésirables par rapport au placebo, liés à son mécanisme d'action, comme la dissociation. Le vertige et la somnolence sont plus importants que le placebo, l'augmentation de l'attention artérielle et des effets liés au mode d'administration.

Dans cette population-là, au cours de cet essai, on a constaté les mêmes types d'effets indésirables. Ce qui avait été évoqué dans la période de suivi après les quatre semaines, on a eu une période jusqu'à 90 jours de suivi. On constate la réapparition de manifestations psychiatriques, mais au même niveau dans les deux bras, dans les populations issues des deux bras placebo et SPRAVATO avec un peu plus de 11 %, ce qui témoigne de la fragilité de cette population parce qu'on a une réactivation des manifestations dépressives qui nécessitent la poursuite de la prise en charge. On (inaudible 00 :06 : 16) ici et maintenant, mais on sait que ce sont des populations qui nécessitent un traitement qu'on initie et qui va se poursuivre pendant de longues semaines, voire de longs mois.

Pour synthétiser tout cela, ce qui a été dit tout à l'heure par le Professeur Courtet :

- C'est le besoin par rapport à cette population-là très peu étudiée dans les études cliniques. C'est un critère d'exclusion pour de multiples raisons compréhensibles, mais avec un besoin médical, donc des stratégies empiriques jusqu'à présent, en ce qui concerne ce besoin immédiat.
- Une efficacité avec un comparateur qui est le placebo, mais qui montre une efficacité statistiquement significative, mais aussi cliniquement pertinente.
- Par rapport à la prise en charge clinique actuelle, ce sont des patients qui passent dans des services comme celui que dirige le Professeur Courtet, mais des services d'urgence, il y en a dans tous les hôpitaux en France puisque cela fait partie, pour les services d'urgence, d'avoir une possibilité de prise en charge psychiatrique avec une possibilité d'évaluation, une possibilité de surveillance et une possibilité véritablement de mettre en place le traitement dans la phase initiale.

Le SPRAVATO en association avec le traitement antidépresseur, on est dans une logique immédiate, puis le soir à moyen terme, c'est une stratégie qui a montré son efficacité, qui permet de réduire ces signes et symptômes de la dépression dans ce contexte bien précis. Je vous remercie.

M^{me} SCHMITT.- C'est la dernière diapositive. Nous allons conclure très rapidement pour pouvoir passer aux questions.

À la lumière de la présentation de nos experts, il y a trois éléments importants :

- le besoin d'actions rapides ;
- le fait qu'il n'existe pas d'alternatives approuvées aujourd'hui, qu'elles soient médicamenteuses ou non et qui permettent de répondre à cet objectif ;
- le fait que SPRAVATO est d'ores et déjà utilisé dans les établissements et que le circuit est très bien contrôlé.

Les laboratoires JANSSEN scène demandent la possibilité, aux patients, d'avoir accès à ce traitement dans cette indication en octroyant un SMR suffisant. Nous vous rappelons que notre demande demeure identique en termes de population restreinte chez les patients adultes de moins de 65 ans avec épisode dépressif sévère comme traitement aigu à court terme pour réduire rapidement les symptômes dépressifs qui constituent, selon l'évaluation clinique, une urgence psychiatrique.

Nous acceptons également l'ASMR de niveau V que la commission de Transparence a octroyée et nous vous proposons également d'inclure ces patients dans le programme d'études post-inscription déjà en cours dans la première indication.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous vous remercions de votre présentation. On a bien compris qu'il y a place pendant cette période et chez ces patients qui ont des états dépressifs graves avec le risque que vous avez souligné, qui, dans cette période-là, est le risque suicidaire, donc on a bien compris qu'il est important de pouvoir avoir des médicaments efficaces de façon confirmée et robuste. Or ce qui nous a frappés dans le dossier, c'est le côté un petit peu faible de la démonstration. Il y a deux sujets sur lesquels j'aimerais vous interroger.

Le premier, c'est celui de l'absence de la réduction du risque suicidaire qui bloque l'évaluation hiérarchisée. C'est l'élément important. Et un deuxième point avait été soulevé par un certain nombre dans nos discussions, qui était celui du risque de l'iniquité sur le territoire français, parce que tous les services d'urgence psychiatrique n'ont pas des services cardiologie ou des services adaptés à côté d'eux pour prendre en charge des patients qui seront traités par ce médicament.

Enfin, troisième point, vous avez souligné que sur l'échelle moins 3,8, 3,8 sur l'échelle MADRS, c'est important. Est-ce que c'est vraiment cliniquement significatif sur cette échelle de 0 à 60 ? On entend bien tout ce que vous avez dit. En même temps, dans nos discussions, on était un petit peu plus réservé sur cette intensité et cette efficacité que vous nous confirmez aujourd'hui.

M. LLORCA.- Je peux répondre à la dernière question. La MADRS est un outil bien connu. De nombreux travaux cherchent à faire le lien entre la diminution du score. Bien sûr, on peut avoir une diminution du score absolue ou du pourcentage. Là, on a une amélioration de 40 % jusqu'à 40 et on a une diminution de 16 points dans le groupe SPRAVATO. Différents travaux mettent en évidence que ce type de pourcentage, avec une pondération qui s'effectue par rapport au niveau initial, soulignent que 40 % d'amélioration ou plus de deux points – il y a vraiment deux manières de faire – correspond à une amélioration clinique. On utilise une échelle comme l'impression clinique globale qui correspond à une amélioration notable cliniquement. Il y a pas mal de littératures là-dessus.

En pratique, quand on constate ce type d'amélioration, on constate une réelle amélioration clinique. Je ne peux que vous répondre à la fois d'un côté sur des données avec des

éléments de la littérature sur des modalités de comparaison sur lesquelles on peut débattre méthodologiquement, mais il y a quand même des publications convergentes dans ce sens-là. Et Deuxièmement, on le constate dans la pratique des essais cliniques.

Oui, je pense que c'est une modification cliniquement pertinente, au-delà de l'aspect statistiquement significatif. C'est un élément sur lequel je peux répondre de cette façon-là.

Je vais donner la parole au Professeur Courtet par rapport à l'aspect de la prise en charge que vous évoquiez et de l'iniquité que vous évoquiez par rapport à cela. Lui qui dirige un service d'urgence et de post-urgence, il connaît directement le sujet.

M. COURTET.- Un commentaire sur la question de l'absence d'efficacité sur le risque suicidaire, que vous souligniez. Très clairement, il y a une amélioration dans les deux bras, des idées de suicide quasi-immédiates qui se maintiennent. Après la publication de la première étude eskétamine, on avait publié un commentaire pour justement susciter la discussion sur la question et penser qu'on n'était pas à la fin de l'histoire, mais au début. Il y a un énorme effet placebo que l'on voit apparaître dès le début.

Pour avoir coordonné une étude en France, il nous frappait que cet effet placebo majeur et surtout très rapide, on pouvait l'attribuer au grand nombre élevé de visites dont bénéficiaient les patients pendant l'étude. En plus, au fait que pendant chaque visite, les patients rencontraient trois professionnels de santé différents de façon à maintenir les évaluations en aveugle, efficacité et effets secondaires, si bien qu'ils passaient 90 minutes au moins, une heure et demie lors de chaque visite avec trois professionnels de santé différents. Ce que l'on cherche à faire à l'heure actuelle quand on cherche à faire de la prévention du suicide, c'est tenir la main des patients et essayer de les soulager tant bien que mal. On sait très bien que les soins, l'attention et le soutien social sont un facteur important de lutte contre le suicide. Il y a du bruit dans cette étude sur l'aspect suicidaire qui est traité de façon non spécifique, ce qui, à mon sens, explique la différence d'effet sur la suicidalité entre les deux bras. C'est une hypothèse puisque, après tout, il faudrait l'attester, mais c'est assez cohérent avec ce que l'on fait en pratique.

Pour ce qui concerne la question de l'utilisation du produit, le contenu du profil de tolérance du produit est un produit qui peut être utilisé en dehors d'un service de réanimation, c'est-à-dire l'issue d'une prise en charge aux urgences psychiatriques et dans un milieu de post-urgence, soit en hôpital de jour ou dans une unité d'hospitalisation de court séjour, dans la mesure où on a besoin d'un chariot d'urgence. Ils sont présents dans l'ensemble des services dignes de ce nom. Sinon, ils ne peuvent pas exister, ces services. En dehors de problèmes particuliers d'histoire cardiovasculaire, neurologique ou respiratoire, nous n'avons pas besoin d'être à proximité d'un service de réanimation.

Dans un CHU, la problématique (inaudible 00 :16 :02) pour l'ensemble des services de psychiatrie affiliés à des services d'urgence, il n'y a pas besoin d'avoir un plateau technique aussi élaboré pour l'utilisation du produit compte tenu de ce que l'on en sait et on en sait maintenant beaucoup sur le profil de tolérance, donc un chariot d'urgence est requis dans tous les services classiques.

M. LLORCA.- Cela fait partie des éléments de la certification. Les soins somatiques en psychiatrie sont un enjeu important, qui a été souligné par la HAS. Cela fait partie de la certification et cela a grandement évolué au cours des dix dernières années, Dieu merci, et l'organisation. Dans la pratique, quand on utilise l'eskétagamine dans le contexte de la dépression résistante, on a les modalités habituelles de surveillance, auxquelles maintenant l'immense majorité des hôpitaux psychiatriques, hôpitaux généraux, hôpitaux universitaires ont les compétences pour gérer la situation d'administration de ce produit, hormis contre-indications comme évoquées, mais qui justement, pour le coup, nécessite une évaluation bien précise et une balance bénéfice-risque très spécifique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, pour la HAS.- Bonjour. Outre le fait que dans ces essais cliniques, il n'y a pas de preuve de diminution du risque suicidaire, personnellement – je ne suis pas psychiatre – j'ai été frappé par l'incidence des phénomènes de dissociation, donc un tiers des patients. Je voulais savoir quand on a cette dissociation ou ces troubles de dépersonnalisation, est-ce que cela a une influence sur le scoring qui avait été utilisé comme critère principal à 24 heures ? Première question.

Deuxième question, en parallèle avec ce que vous disiez pour l'utilisation des benzodiazépines. Les gens qui ont des envies de suicide, on les fait dormir. En l'occurrence, on pourrait faire le parallèle en disant que les gens qui ont des idées de suicide, on les fait dépersonnaliser. Qu'advient-il quand le tiers des patients qui ont des problèmes de dissociation et dépersonnalisation arrêtent le médicament ? Est-ce qu'il y a une incidence sur leur humeur, leur dépressivité et le risque suicidaire ?

M. LLORCA.- Je vais répondre à une partie de la question. Tout d'abord sur le scoring. L'avantage de la MADRS, c'est ce qui est évoqué, c'est qu'elle est centrée sur la symptomatologie dépressive. Elle est une dimensionnelle. Et justement, à cause de cela, cela permet qu'il n'y ait pas d'influence sur le scoring, ce qui n'est pas le cas d'autres échelles qui prennent en compte beaucoup plus de paramètres somatiques et peuvent entraîner des difficultés avec une autre dimension, souvent. Il y a d'autres outils, comme la Hamilton qui est aussi un outil très largement employé, mais avec une moins bonne performance. Dans ce cas-là, non, il n'y a pas d'influence sur le scoring compte tenu de la spécificité de la symptomatologie dépressive, premier élément.

Le deuxième élément, vous évoquiez la dissociation. Qu'est-ce qui se passe pour les gens qui se dissocient ? Et est-ce que c'est cela qui a un effet ? C'est une question intéressante et une question de recherche actuelle, Philippe en parlera mieux que moi. La question est de savoir le rôle de ce processus de dissociation qui est transitoire, il faut le savoir, et qui peut être un élément important dans le processus d'amélioration ultra-rapide.

Ce qu'on constate, c'est que des gens qui ne manifestent pas de symptômes de dissociation, les deux tiers, présentent une amélioration significative sur l'humeur dépressive, premier élément. Et deuxième élément, on ne constate pas de perte d'efficacité dans le temps puisque ce ne sont systématiquement pas les mêmes qui vont présenter des manifestations dissociatives à chaque moment. Il y a vraiment une dissociation entre la dissociation observée et l'amélioration de l'humeur dépressive, même si on ne peut pas exclure que cela

témoigne de mécanismes à l'œuvre qui seraient des mécanismes physiopathologiques de l'amélioration.

Philippe peut compléter.

M. COURTET.- Je crois que tu as bien résumé la question. L'élément majeur, c'est que la dissociation est un phénomène ultra-bref et transitoire lors de l'administration. Elle ne dure pas, heureusement, d'où l'intérêt de la surveillance clinique de l'administration du produit, de façon que les patients ne soient plus dissociés ou ne soient plus sédatisés ou que sais-je, avant de pouvoir rentrer chez eux. Ce n'est pas un phénomène persistant et permanent.

Après, la question sur le mécanisme d'action est une question très actuelle. Est-ce qu'il faut dissocier pour aller mieux après ou pas, c'est une vraie question. Pour l'instant, il n'y a pas d'argument pour faire le lien entre la dissociation et l'amélioration clinique recherchée, tant sur la dépression que sur le suicide, mais il est intrigant que ce soit un produit qui à la fois induit de l'association et en même temps ait cet effet antidépresseur immédiat ou quasi-immédiat assez unique dans notre arsenal thérapeutique. En tout cas, pour l'instant, il n'y a pas d'arguments pour dire qu'il faut dissocier pour aller mieux rétroquement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le temps imparti est terminé. Merci de vos réponses à nos questions et votre présentation. On va vous demander de vous déconnecter pour qu'on puisse discuter et voter. Merci beaucoup. Bonne journée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je peux faire un commentaire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai été un petit peu surpris par l'argument qu'il a apporté sur l'absence de différence entre le risque suicidaire dans le groupe placebo et dans le groupe traité. Il vient de dire également qu'avec le SPRAVATO, il fallait beaucoup s'occuper des patients. Donc, si on s'occupe beaucoup des patients des deux côtés, cela veut dire que l'effet du SPRAVATO n'est pas très fort. J'entends bien qu'ils en ont vraiment envie pour des raisons de (inaudible 00:23:05), mais je ne suis pas convaincu de l'importance de l'essai apporté par ce médicament. Je crois que l'étude est faible.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr que tout ce qui a été associé à la prise en charge par SPRAVATO crée un facteur de confusion majeur, c'est vrai. Du coup, la prise en charge, avec les entretiens et tout ça, est très dominante.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si je me souviens bien quand même, il dit qu'il y a partout un accompagnement nécessaire. On a bien entendu d'autres psychiatres qui nous disaient que dans certains services d'urgence psychiatrique en France, il n'y avait pas obligatoirement de réanimation, de cardiologie ou des personnes capables de prendre en charge ces patients-là.

M^{me} le Dr DEGOS, Vice-présidente.- Même à Sainte-Anne, ils disaient qu'ils n'avaient pas ce qu'il fallait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas ce qu'il faut. Dans le plan de gestion de risque, qu'est-ce qui est demandé ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans le cadre de l'AMM, des mesures sont destinées pour l'administration de SPRAVATO. Il est uniquement réservé aux collectivités. Pour rappel, il a un statut de médicament stupéfiant au regard du risque d'abus et de dépendance. Normalement, il y a des signaux de vigilance en termes de tolérance. Ce sont les risques de dissociation, les risques sédatifs et les risques d'augmentation de la pression artérielle à court terme. Il est mentionné par le RCP que le produit doit être auto-administré sous la surveillance directe d'un professionnel de santé, avec une observation post-administration nécessaire à l'hôpital et pour les patients atteints d'une infection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable, il y a des précautions supplémentaires à apporter. Dans ce cadre-là, il est nécessaire d'administrer SPRAVATO dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. Ce sont des choses encadrées dans le cadre de l'AMM et du PGR associé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bernard.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- C'est vrai qu'il y a vraiment un besoin non couvert. Les experts de laboratoire, leurs arguments sont entendables compte tenu de ce besoin non couvert. Après, dans le dossier, malheureusement, on n'a vraiment rien qui nous permette de répondre aux critères qui sont les nôtres pour accéder au remboursement d'un médicament.

Et sur le problème des risques qui sont quand même moins négligeables avec une certaine ambiguïté, le chariot d'urgence, je veux bien, mais je ne suis pas certain que ce soit suffisant (inaudible 00 :26 :03) pas une personne compétente en réanimation. Il n'y a pas de personnes dans les chariots. Ensuite, sur la quantité d'effets, le moins que l'on puisse dire, c'est qu'elle (inaudible 00 :26 :13).

Nous aimerions donner satisfaction à nos collègues, mais je ne vois pas comment nous pouvons faire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord avec les réserves de Michel et Bernard. Je vois mal comment on peut modifier l'avis antérieur. En tout cas, ils ne m'ont pas convaincu.

D'autres commentaires ou avis ? Je propose que l'on passe au vote, maintien ou pas de l'avis antérieur.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour et 1 voix contre.