



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 2024

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen — Réévaluation SMR — SPRAVATO 28 milligrammes (eskétamine (chlorhydrate d')) (CT-20784)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à SPRAVATO. On va faire rentrer Monsieur Wulfman.

(Docteur René WULFMAN rejoint la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Wulfman dans la situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Monsieur Wulfman, bienvenue. Nous allons évaluer SPRAVATO. La cheffe de projet va présenter le dossier, ensuite, nous vous donnerons la parole et nous avons également un rapporteur interne, Sylvie Diaux-Savelon, que nous entendrons après vous. Nous commençons par la présentation du dossier.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une réévaluation à la demande du laboratoire de la spécialité SPRAVATO 28 milligrammes en solution pour pulvérisation nasale. La DCI est l'eskétamine. Il s'agit d'une inscription aux collectivités uniquement puisque c'est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Je vous rappelle la séance de traitement qui consiste en une administration par voie nasale du traitement, puis une période d'observation post-administration. Il faut notamment que pour les patients ayant une infection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable, il y ait un équipement de réanimation approprié des professionnels de santé ayant reçu une formation de réanimation cardiorespiratoire. Il a le statut de médicament stupéfiant.

L'indication est la suivante : SPRAVATO en association à un ISRS ou en IRSN est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants, n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Il a obtenu son AMM en 2019 dans le cadre d'une procédure centralisée. Il a fait l'objet d'ATU en 2020 dans un périmètre plus restreint.

La commission avait rendu un premier avis de primo-inscription en juin 2020. Je vous rappelle les conclusions de cet avis en 2020. Vous aviez octroyé un SMR faible dans le périmètre qui correspondait au périmètre cadré par l'ATU et qui comportait quatre caractéristiques des patients, à savoir les patients adultes de moins de 65 ans, chez les patients n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes, au cours de l'épisode dépressif actuel sévère, et enfin en cas de contre-indication ou résistance à l'électro-convulsivo-thérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Vous aviez octroyé un SMR insuffisant dans les autres situations de l'AMM. A l'époque, vous aviez octroyé une ASMR V dans la stratégie étant donné les principaux arguments suivants : La démonstration de supériorité de l'eskétamine versus placebo en association à un nouvel antidépresseur oral chez les patients de moins de 65 ans avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à moins de deux antidépresseurs oraux : en traitement d'adduction à

quatre semaines en termes de variation du score MADRS total avec une quantité d'effets faibles, (je vous ai rappelé les résultats), ou en traitement d'entretien à 48 semaines ou plus en termes de délai de rechute (je vous ai rappelé les résultats également) ; étant donné également des résultats exploratoires sur la qualité de vie ; du profil de tolérance qui avait été à l'époque marqué à court terme par des cas de suicide, idées suicidaires qui avaient été rapportées dans les études cliniques, mais également dans les données d'ATU, et par des risques importants identifiés, notamment en termes d'effets dissociatifs ou de perception des troubles cardiovasculaires ; enfin étant donné les incertitudes sur la tolérance à long terme.

Vous aviez positionné ce traitement comme alternative dans le périmètre de remboursement.

Aujourd'hui, le laboratoire souhaite un SMR à un niveau important et il souhaite notamment modifier le périmètre de remboursement en supprimant la quatrième caractéristique relative à l'électro-convulsivo-thérapie, une ASMR V dans la stratégie, pas d'AP, et le positionner comme alternative à privilégier dans le périmètre.

Je laisserai nos experts rappeler la stratégie thérapeutique dans la dépression résistante, mais ce qu'on peut noter, c'est que dans la stratégie, il y a une mention relative à la potentialisation du traitement antidépresseur avec notamment l'ajout d'antipsychotiques dans le cadre d'usage hors AMM, qui est mentionné dans différentes recommandations, dont certaines que je vous ai citées.

Ce que l'on note, c'est que la quétiapine a l'AMM depuis 2011 en France, en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients ayant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. Vous lui aviez octroyé un SMR insuffisant à l'époque et qui a été maintenu en 2016.

Rapidement, le rappel des données vues en 2020, vous disposiez à l'époque de quatre études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle versus placebo, tous deux en association à un antidépresseur oral chez les patients ayant des épisodes dépressifs caractérisés et résistants. Il y avait trois études en phase d'induction de quatre semaines.

Parmi ces trois études, une étude était significative sur le critère de jugement principal de variation du score MADRS à quatre semaines, avec une différence de -3,5 points sur cette échelle de 60 points entre les deux groupes. Cette étude était non significative sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de réponse clinique à J2 maintenu jusqu'à J28. Les deux études autres étaient négatives sur le critère de jugement principal de variation du score MADRS, dont une étude chez les patients d'au moins 65 ans.

On avait une quatrième étude, qui était une étude en traitement d'entretien, d'au moins 48 semaines, qui avait rapporté une supériorité de l'eskéatine versus placebo sur le délai médian jusqu'à la rechute.

En termes de tolérance à l'époque, les événements indésirables dans les études étaient plus fréquents dans les groupes eskéatine versus placebo, de 70 à 90 % versus 45 à 60 %. Je vous ai rappelé ces événements indésirables. Il y avait également des événements indésirables graves plus fréquents, notamment dissociation, vertiges et dysgueusie. Il y avait eu à l'époque

sept décès signalés, dont deux dus à des suicides. Tous ces décès étaient rapportés dans les bras eskétamine, aucun dans les bras placebo.

Je vous rappelle également que l'ATU de cohorte avait notifié trois événements indésirables graves, dont deux cas d'idées suicidaires attendus et une tentative de suicide non attendue.

Aujourd'hui, en 2024, le laboratoire a déposé une nouvelle étude clinique qui est une étude de phase III, comparative, randomisée en ouvert, multicentrique, ayant pour objectif d'évaluer la supériorité de l'eskétamine en pulvérisation nasale par rapport à la kétamine LP, tous deux en association à un ISRS ou un IRSN, chez des patients âgés de 18 à 74 ans, avec un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, en cours, résistant. On dispose également des données finales d'une étude SUSTAIN 3 qui avait été déjà vue à l'époque de l'AMM de tolérance à long terme.

On n'a pas détaillé dans le projet d'avis une troisième étude qui a été fournie, qui était l'étude ESCAPE, qui était une étude descriptive, rétrospective, non interventionnelle, réalisée en France. Elle avait pour objectif de décrire les patients traités par SPRAVATO en termes de caractéristiques patients, pratiques cliniques et conditions d'utilisation. Pourquoi ne l'a-t-on pas détaillée ? Parce que c'était une étude en termes de méthodologie qui était une étude rétrospective sur dossiers médicaux. C'est une étude qui avait également sélectionné les patients, à savoir les patients résistants et uniquement avec un épisode dépressif modéré à sévère. De ce fait, on ne pouvait pas capter l'exhaustivité de tous les patients traités par SPRAVATO, et notamment le potentiel usage hors AMM qui avait été demandé par la CT. Enfin, on avait un taux important de données manquantes en termes d'efficacité, avec un taux au moins 2, de 42 % et plus de 50 % au moins 3 à 12. C'est pour cela que cette étude n'a pas été détaillée.

Mais il y a une autre étude post-inscription qui est en cours et qui répond aux demandes de la CT de 2020, et dont les résultats sont prévus en 2025.

Au total, pour l'étude versus quétiapine, je vous ai rappelé le design. C'était une étude randomisée en ouvert en 1 pour 1 versus quétiapine LP. Ce qu'on peut noter dans l'étude, c'est qu'en termes de taux d'arrêt de traitement, il y avait 23 % d'arrêt de traitement dans le groupe eskétamine versus 40 % dans le groupe quétiapine. Je vous ai noté les principales raisons. Tous les patients étaient en échec et au moins deux traitements antidépresseurs. Le score MADRS médian à l'inclusion était de 31.

En termes de résultat, la supériorité a été démontrée sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8, ce qui a été considéré comme un score MADRS au moins inférieur à 10 sur une échelle de 60 points. La supériorité était démontrée versus quétiapine en taux de rémission, 27 % versus 17,6 %. Il y avait un critère de jugement secondaire exploratoire de taux de rémission à la semaine 8 sans aucune rechute jusqu'à la fin de la période de traitement de 32 semaines. Mais c'était d'un critère de jugement secondaire sans méthode de gestion du risque alpha, dont les résultats sont considérés comme exploratoires. La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire également.

En termes de tolérance, on rapporte plus d'événements indésirables dans le groupe eskétamine que quétiapine, 91 % versus 78 %. Les événements indésirables graves étaient de même ordre dans les deux bras, 5 %. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient plus fréquents dans le groupe quétiapine. Il y a eu deux décès rapportés, un dans le groupe eskétamine et un dans le groupe quétiapine, respectivement tous les deux considérés comme non liés au traitement.

Concernant les données de tolérance actualisées, au total, je vous l'ai dit, on a l'étude de SUSTAIN 3 de suivi de tolérance à long terme qui a inclus 1 148 patients. La durée médiane d'exposition était de 45,8 mois. Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable était de 95 %. 18,8 % ayant rapporté au moins un événement indésirable grave. C'était des événements indésirables de même ordre que ceux observés lors des études pivotales à court terme. Il y a eu au total 9 décès rapportés, dont 1 considéré comme douteusement lié au traitement, un infarctus du myocarde.

Le RCP mentionne, lui considérant les profils de sécurité à long terme, qu'il est cohérent avec celui observé au cours des études cliniques pivotales. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Il y a une précision ajoutée dans le RCP concernant des événements indésirables de dépression respiratoire rapportés lors de l'utilisation post-commercialisation en fréquence rare. Je vous ai rappelé les risques importants identifiés qui sont identiques à 2020.

Au total, les points de discussion sont focalisés sur cette nouvelle étude versus quétiapine LP, ESCAPE, qui est : premièrement, le fait que ce soit une étude en **ouverte**, avec le score MADRS qui a été évalué en aveugle par un évaluateur indépendant, mais qui peut tout de même de fait induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement.

Le comparateur de l'étude va être discuté, puisque c'est la quétiapine LP qui a l'AMM en traitement adjuvant, qui est citée par les recommandations, mais pour lequel un SMRI a été rendu par la CT.

Le score médian MADRS à l'inclusion qui était de 31 points, là où dans la littérature c'est un score supérieur à 34 points qui est considéré pour la dépression sévère, ce qui interroge sur la sévérité des patients et notamment le périmètre de sévérité revendiqué par le laboratoire.

La rémission en termes de score MADRS total est un critère de jugement qui est accepté par l'EMA, mais qui fait l'objet de peu de publications concernant la validité de son utilisation en soins primaires de routine. On n'a pas d'analyse sur le score HDRS qui explore les facettes de la dépression.

Je vous ai notifié que les résultats en termes de taux de rémission étaient inférieurs à ceux qui avaient été estimés dans les hypothèses statistiques de l'étude. L'évaluation d'efficacité versus quétiapine est faite à huit semaines à court terme et on n'a pas de données robustes de qualité de vie.

Je vais laisser la parole à notre expert, le docteur Wulfman, ensuite ce sera notre expert référent, le docteur Viaux.

M. WULFMAN.- Je ne vais pas reprendre tout ce qui vient d'être dit. Je vais insister sur le comparateur qui me semble difficilement pertinent, car la quétiapine est éventuellement un adjuvant, mais c'est très discutable. C'est vrai que le laboratoire a utilisé un exemple extrêmement pertinent en France et qui est enseigné par toutes les universités.

Lorsqu'un épisode dépressif se révèle résistant, c'est-à-dire après plusieurs semaines d'un traitement antidépresseur bien conduit, soit on change l'antidépresseur, soit on a recours à la sismothérapie puisque la résonance magnétique n'a aucun intérêt actuellement, soit et c'est ce que recommandent les universitaires et tous les patients qui sortent d'une hospitalisation ont une ordonnance soit de l'olanzapine retard, soit de quétiapine, alors que la HAS s'est déjà prononcée. Ce biais sur la comparaison me semble extrêmement important. À mon sens, une comparaison véritable aurait été une association de deux antidépresseurs versus antidépresseur et SPRAVATO. Ce point me gêne beaucoup.

Les critères cliniquement pertinents ont été, je serais beaucoup moins sévère sur la robustesse de la MADRS et des autres indicateurs, parce que nous les avons traités en 2018 lors des recommandations du Groupe d'études pour la HAS. Nous avons des indicateurs qui sont tellement anciens, qui remontent aux années 60, qu'ils n'ont pas été calculés suivant des méthodes actuelles. Mais ils ont montré au fil des ans que c'était de bons indicateurs. 31 à 34 %, c'est vrai qu'il y a une marge. Le critère de jugement principal, pour moi, me semble convenable et les résultats me semblent cliniquement significatifs.

Le critère du jugement secondaire, la qualité de vie a été aussi, me semble-t-il, bien étudiée. Les résultats montrent tout de même une supériorité de l'association eskétamine antidépresseur. Deux antidépresseurs ont été utilisés de manière équivalente. C'est-à-dire la venlafaxine ou EFFEXOR et l'escitalopram ou SEROPLEX, qui sont les deux antidépresseurs les plus couramment utilisés dans le monde entier. Là-dessus, je pense que leur résultat est favorable et que c'est convaincant.

Pour les effets indésirables, ils sont ceux attendus. J'ai déjà présenté un rapport avec mon avis, sur le SPRAVATO. Nous avons les mêmes rapports. Les effets secondaires psychiatriques à titre de dissociation sont importants. Les effets cardiovasculaires sont importants. L'usage de l'eskétamine entraîne ce type d'événements. Il n'y a pas de surprise de ce côté-ci.

Les troubles psychiatriques, cela renvoie toujours aux conditions particulières qui ont été mises sur l'usage du SPRAVATO qui ne peut être utilisé qu'en milieux spécialisés ayant à la fois une possibilité d'intervention psychiatrique et un plateau de réanimation, ce qui est le cas dans les services hospitaliers où il est employé. Les gens, après les deux premiers mois, viennent deux à trois fois par semaine en hôpital de jour recevoir sous le contrôle d'un membre de l'équipe soignante le spray nasal. Là-dessus, il n'y a rien de nouveau.

Ma conclusion la plus importante, bien sûr, il y a le bémol sur l'usage de la quétiapine qui ne me semble pas très pertinent. Sinon, je crois que nous n'avons pas d'éléments nouveaux. Le SPRAVATO a une place comme traitement de deuxième ou de troisième ligne dans un périmètre restreint étant donné la réalité du modèle psychiatrique français actuel, catastrophique. Le médicament ne peut être utilisé que dans les indications qui ont été prévues d'emblée dans les autorisations précédentes et restreintes.

Ce que je souhaiterais, ce serait une étude versus, en troisième ligne, la sismothérapie, parce que la sismothérapie ou l'électro-convulsivo-thérapie est largement disponible en France. Voir si c'est supérieur ou non, parce que les effets secondaires de la sismothérapie, surtout répétée, ne sont pas négligeables. Ensuite, une étude : deux antidépresseurs, ce qui est tout de même la pratique la plus courante, contre un antidépresseur plus le SPRAVATO. Cela me semblerait nécessaire pour pouvoir élargir les indications.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup. Sylvie Viaux.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT. - Je vais aller vite parce que beaucoup de choses ont été dites déjà. Sur l'épisode dépressif caractérisé résistant, il y a toujours eu deux traitements qui sont utilisés à bonne dose, dans la stratégie thérapeutique, c'est la première chose à vérifier que cela a bien été fait dans ce sens. On reste sur un trouble qui est très fréquent. La dépression, c'est 15-20 % de la population vie entière. La forme sévère, c'est 7 % des adultes. Parmi ces patients atteints de dépression majeure, on a tout de même 30 % qui ne répondent pas au premier traitement antidépresseur et 15 à 20 % qui vont avoir un épisode dépressif résistant caractérisé. Vous l'avez mis dans le rapport, c'est à peu près 29 000 nouveaux patients en France. Pour avoir un peu le périmètre, cela reste la première cause d'incapacité dans le monde selon l'OMS.

La stratégie a déjà été rappelée, mais c'est vrai qu'il y a aussi d'abord la révélation du diagnostic initial, vérifier l'observance. Cela a été dit pour d'autres traitements, mais on sait qu'en psychiatrie, c'est la première chose qui est. On l'a bien vu dans l'étude, il y a aussi des défauts. Ils acceptent tout de même certains manques de traitement parce que cela fait partie des difficultés et de prendre en charge les comorbidités qui sont aussi nombreuses dans ce genre de situation.

Comme l'a dit mon collègue, la première chose qui est recommandée, c'est d'abord l'optimisation d'antidépresseur et l'ajout d'un deuxième antidépresseur. C'est vrai qu'en première ligne, c'est celui-là. Je rejoins tout à fait les remarques de mon collègue par rapport à cela. Il y a ensuite les ajouts de traitements adjuvants, sachant qu'effectivement, on a tout de même une différence importante entre la pratique et les recommandations. Tout à l'heure, l'olanzapine a été citée. On l'utilise tout de même un peu, l'olanzapine, l'aripiprazole, mais qu'ils n'ont pas à l'AMM. Seule la quétiapine a l'AMM et c'est pour cela aussi qu'ils l'ont choisie dans cette étude, malgré les nuances qui ont été évoquées tout à l'heure.

Il y a bien sûr, l'électro-convulsivo-thérapie et maintenant la stimulation magnétique transcrânienne, mais qui n'a finalement pas forcément eu sur les évaluations des éléments concluants. C'est quelque chose qui devient de plus en plus fréquent.

Effectivement, je rejoins mon collègue sur une comparaison qui aurait pu être pertinente avec l'association d'un deuxième antidépresseur. La quétiapine, on peut tout de même considérer que c'est correct, et les ECT.

On reste sur un besoin médical qui est partiellement couvert dans cette indication. Puisqu'on va le voir dans les résultats, même s'ils sont meilleurs que sur les études précédentes, puisqu'on est à 27 % de supériorité par rapport à 17,6 % dans le groupe quétiapine, cela reste

des chiffres qui ne sont pas si élevés que ça. Par contre, les critères étaient tout de même plus fiables que dans les études précédentes qui avaient été vues en 2020.

Je rejoins la remarque de la cheffe de projet sur la question de la représentativité de la population étudiée. Ils nous demandent un périmètre sur l'EDCR sévère, et là, dans la population qui est incluse, c'est modéré à sévère, et ils ont des sous-groupes en dessous de 64 ans et au-dessus de 64 ans. Je n'ai pas bien vu la différence parce que les résultats qu'ils donnent globalement sont sur l'ensemble du groupe. Ça mériterait d'être regardé plus en détail.

Je serais moins sévère que la cheffe de projet sur la question de la MADRS inférieure à 10. Cela reste tout de même un critère pertinent, beaucoup plus pertinent que ce qu'il y avait eu en 2020 puisque, en 2020, ils n'avaient pas respecté... Il y a deux critères qui sont reconnus pour la rémission c'est MADRS en dessous de 10 ou une réduction ou la moitié du score de la MADRS de base, ce qu'ils ont fait d'ailleurs dans l'étude. Leur critère secondaire principal, c'est l'absence de rechute à 40 semaines qui montrait aussi une différence.

Par contre, ce que je relevais aussi, c'est que sur le critère principal, c'est-à-dire le nombre de patients en rémission à 40 semaines, 32 plus 8, il y avait une différence de groupe, mais elle ne semblait pas significative, en tout cas, ils ne le relevent pas. Je me demande si elle est significative ou pas.

Sur les aspects de tolérance, bien sûr, ce sont les mêmes que ceux qui avaient déjà été cités. Après, ils restent tout de même très fréquents, 91 %, c'est tout de même vraiment important, même si la plupart sont des effets secondaires qui disparaissent très rapidement. Cela peut bloquer un certain nombre de patients, mais ça reste tout à fait dans les mêmes chiffres que ce qui avait été donné.

Sur cette nécessité de surveillance hospitalière, je dirais que c'est contraignant aussi pour les CHS, parce que ça se fait à l'hôpital. Mais c'est dans les CHU qu'on a souvent les plateaux techniques somatiques, dans les centres hospitaliers spécialisés. Il y a beaucoup d'endroits où vous n'avez pas accès à un plateau technique somatique, alors que c'est tout de même un des lieux où il y a le plus de patients sévères et résistants. Je trouve que c'est une problématique globale, que dans les services de psychiatrie, il n'y ait pas toujours cet accès. J'ai un souvenir à Orléans où le centre hospitalier somatique est à l'autre bout de la ville. C'est le SAMU, si vous avez un souci cardiaque sur un patient, donc ça peut être compliqué. Et il n'y a pas de possibilité de faire des prises en charge en CMP, par exemple.

En conclusion, il y a une quantité d'effets qui est plus claire que sur les études précédentes présentées en 2020, plus nettes par rapport à la demande d'augmentation du SMR. Bien sûr que sur l'impact morbi-mortalité, ce n'est pas dit directement, puisqu'il y a une diminution du risque suicidaire avec le nombre de rémissions, on peut tout de même l'entendre. Il y a un impact sur l'organisation des soins, mais là qui est plutôt défavorable, puisque c'est plutôt plus lourd que de mettre un deuxième antidépresseur, par exemple. L'impact sur la qualité de vie est là, puisque la rémission permet la reprise d'une activité quotidienne, mais bien sûr, ce n'est pas clairement mesuré dans l'étude, même si des échelles sont utilisées, et on l'a déjà dit, sur la population.

Je m'arrêterai là. J'avais déjà tout dit, je pense, sur les aspects. Je vous laisse les questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est J'avais deux questions en ce qui concerne l'administration du traitement. Peut-on prévoir les effets secondaires nécessitant une surveillance en fonction de la tolérance des premières doses ? C'est-à-dire, par exemple, si les gens tolèrent bien les premières doses, cela veut dire qu'ils toléreront bien les suivantes. On pourrait s'affranchir de cette nécessité de surveillance très étroite. C'est la première question.

La deuxième question, j'ai cru comprendre qu'il fallait venir à l'hôpital deux ou trois fois par semaine. Je me posais la question de la compliance au long cours.

M. WULFMAN.- Je vais répondre d'abord à la deuxième question parce qu'au CHU très voisin de mon lieu d'exercice, il n'y a pas de problème de compliance. Les gens viennent deux à trois fois par semaine. Je confirme ce que dit ma collègue puisque je travaille dans un CHS. On ne peut pas le faire, on n'a pas de plateau technique. Je crois que ce n'est pas la peine d'insister. La compliance est bonne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est vrai aussi pour les sismothérapies.

M. WULFMAN.- Les sismothérapies sont prévues à l'avance. Il y a une vacation ou deux par semaine avec un anesthésiste. Tout est prêt. Je doute que l'on puisse avoir un anesthésiste à disposition trois fois par semaine dans un CHS. Je ne parle pas d'un CMP. Aucun directeur d'hôpital ne l'accepterait. C'est la réalité. La compliance me semble bonne.

Je n'ai vu nulle part et je n'ai pas de renseignements informels sur la première question. Les effets secondaires qui apparaissent la première fois sont-ils poursuivis ou non ? Je ne l'ai pas vu dans les études.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Peut-être à tort, j'ai compris qu'il y avait des données manquantes pour le critère de jugement principal. C'était ma première question.

La deuxième, pourquoi pas de double aveugle ? On sait que l'absence de double aveugle est associée à une surestimation du bénéfice.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je peux répondre sur le double aveugle puisque le laboratoire justifie les choix à chaque fois dans la NIT. Ce qui est mentionné par le laboratoire, c'est que « l'étude a été menée en ouvert, car un schéma double aveugle était complexe pour ces présentations. Dans le cadre d'une étude en double aveugle, la forme galénique ainsi que le rythme de surveillance de SPRAVATO réaccentuaient le fardeau pour les patients randomisés dans le bras quétiapine. Étant donné le profil pharmacologique et des modalités d'administration différentes des deux traitements, un schéma en ouvert était plus adapté pour refléter les conditions réelles d'utilisation et permettre une évaluation plus proche de la pratique clinique. Par ailleurs, l'évaluation du score MADRS n'a pas été impactée, car réalisée par un évaluateur indépendant qualifié qui ne connaissait pas le traitement administré aux

patients et n'a pas participé à l'évaluation clinique. » C'est la justification qui a été donnée dans la NIT.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourrait-on imaginer que la reconvoque des patients puisse permettre de mieux suivre les patients, adapter les traitements et qu'au contraire, cela augmente le risque de biais de suivi différentiel ? Je crois que je l'ai convaincu, je n'insiste pas.

Et sur les données manquantes ? Parce que cela n'apparaît pas dans la publication.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En termes d'analyse, ils ont fait une analyse principale. C'était sur la base du test du χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel. Ils avaient pris une approche NRI, imputation des non-répondants, comme méthode d'analyse conservatrice. Les patients qui abandonnent sont supposés être des non-répondeurs, quel que soit le statut de réponse réel au moment de l'abandon. Il y avait une méthode d'imputation des données manquantes par méthode LOCF qui a été choisie. Dans les données manquantes, j'avais uniquement un total de deux datas qui étaient rapportées comme manquantes pour le score de MADRS.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Deux patients ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Ils avaient plutôt moins de perdus de vue dans le groupe eskétamine que dans le groupe kéramine.

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

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sylvie, tu nous as dit qu'il y avait une diminution du risque suicidaire, mais j'avais compris qu'il y avait au contraire une augmentation du nombre de suicides dans le groupe eskétamine.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Dans les effets secondaires graves, il y a des questions de suicide, mais qui ne sont pas forcément imputées au traitement. Après, l'épisode dépressif sévère est un facteur de risque de suicide, le fait d'être en rémission, forcément, ça diminue le risque suicidaire global. C'est ce que je voulais dire. C'est toujours difficile de prouver quelque chose qui n'a pas lieu.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- J'ai une dernière question. Le laboratoire souhaiterait qu'on supprime dans la restriction la relation avec l'électro-convulsivo-thérapie. Comment situez-vous l'eskétamine par rapport à l'électro-convulsivo-thérapie ? J'ai bien compris que vous aimeriez avoir une étude comparative, mais dans l'état actuel de la situation, si vous avez l'accès aux deux, lequel va-t-il être choisi ?

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Je ne suis pas sûre qu'on ait tout à fait le même point de vue avec Monsieur Wulfman, mais ça peut être intéressant. J'avais un peu envie d'enlever cette restriction, d'abord parce que cela dépend de là où vous êtes. Il y a des endroits où c'est facile de faire de la sismo, d'autres où c'est beaucoup plus compliqué. Il y a

toujours des représentations par rapport à la sismo, qui sont tout de même compliquées. J'aurais tendance à privilégier un traitement médicamenteux plutôt que la sismo en premier lieu, parce que souvent, c'est mieux toléré. Même si là, on peut entendre qu'il y a des effets secondaires assez importants qui valent largement les effets secondaires de la sismo, donc ça se discute. Mais j'aurais tendance à l'enlever.

Pour l'autre question, je l'avais dit un peu dans la conclusion, je trouve tout de même que les résultats sont beaucoup plus francs sur les études précédentes et que modifier l'ASMR paraît très justifié. Il était tout de même très faible la dernière fois, et c'est vrai que c'était justifié par rapport aux résultats. Mais là, les résultats sont tout de même plus nets.

M. WULFMAN.- Je vais vous surprendre, je suis plutôt d'accord avec vous. Même si à Paris, c'est très facile d'avoir une sismo, mais l'image est très mauvaise d'une part. D'autre part, nous savons qu'une sismothérapie n'a pas beaucoup d'effets secondaires, mais que les patients résistants vont en avoir plusieurs séries, et là, on va avoir des effets secondaires importants. D'où mon intérêt pour savoir vraiment si le SPRAVATO va avoir une bien meilleure efficacité et tolérance. C'est un vœu scientifique. Mais étant donné tous les échos que j'ai sur les hôpitaux parisiens, et de cette étude qui répond bien mieux que la précédente sur laquelle j'avais travaillé, je partage votre opinion. Je pense qu'on pourrait retirer cette restriction.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie Clara, on parlera tout à l'heure, sinon, on va prendre trop de retard. Je suis désolé. Merci Monsieur Wulfman. On va discuter.

(Docteur René WULFMAN quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Là si je comprends bien, on nous présente des nouvelles données où, effectivement, il y a une différence significative sur un critère de jugement à huit semaines. Mais on ne peut pas non plus oublier qu'il y avait deux autres études qui étaient négatives. C'est bien ça ?

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Elles étaient contre placebo, les autres.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'était les premières études en 2020. Il y avait trois études à l'époque.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais cela veut dire que cette nouvelle étude significative ne doit pas faire oublier les précédents résultats qui étaient négatifs sur le critère de jugement principal. C'est juste ce que je veux dire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est une donnée supplémentaire, effectivement, mais on a un rappel : ça vient en plus des données qu'on avait à l'époque, effectivement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Qui était négatif versus placebo.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci. J'ai entendu un avis plutôt favorable sur la molécule, mais j'ai aussi entendu que le comparateur n'était pas cliniquement pertinent, modérément pertinent. Pouvez-vous rediscuter de ce point par rapport à deux antidépresseurs, par exemple ? Pour vous, c'est très déraisonnable ?

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEYON, membre de la CT.- Pour moi, ils n'avaient pas le choix. Effectivement, la quétiapine, c'était celui qui avait l'AMM et qui est tout de même aussi un antipsychotique, alors qu'un autre antidépresseur... C'est très intéressant de le faire avec deux antidépresseurs, mais on reste sur un autre type de molécules. La quétiapine, pour le coup, c'est tout de même le même type de molécules que l'eskétamine pour la comparaison.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, dans l'article du *New England*, ils justifient. Je rappelle que le problème de la quétiapine est un problème en France, effectivement, puisqu'il y a des recommandations internationales. Je rappelle également que dans l'étude, il n'y a pas eu d'équipe française qui a participé. Par contre, effectivement, la HAS, alors qu'il y a une AMM dans cette indication pour la quétiapine, n'a pas donné le remboursement et a donné un SMR insuffisant. Probablement également que les données pour cela sont faibles, mais c'est recommandé dans la littérature internationale. Il y a plusieurs références dans l'article du *New England*.

Dernière question, Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je me posais la question. C'était pour la prise de ce médicament, puisqu'il faut que la personne se déplace. On a dit au moins deux ou trois fois par semaine. En région parisienne, c'est vrai qu'il y a un certain nombre d'établissements, mais qu'en est-il en province dans certaines régions ? Je me posais la question.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEYON, membre de la CT.- Oui, je soulevais que cela ne pouvait pas se faire en CMP, donc ils sont obligés d'aller dans les CHU. Après, c'est toujours accessible, et les CHU ne sont pas sectorisés, ils peuvent tout à fait y aller.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Oui, mais deux ou trois fois par semaine dans certaines régions, cela doit être compliqué.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEYON, membre de la CT.- Oui, mais vu les profils, on est sur des dossiers MDPH et dans ce cas, il y a des bons de transport et ils viennent comme cela. Par contre, c'est vrai que ces patients aussi sévères que cela vont fréquemment dans des hôpitaux de jour, de toute façon où cela peut être déjà organisé. C'est comme cela que cela se fait. C'est un coût sociétal, on est d'accord. C'est à mettre en balance par rapport à un anesthésiste. Effectivement, dans la pratique, ce que vous montrait le tableau, clairement, l'aripiprazole et l'olanzapine, c'est la question que j'ai posée à la cheffe de projet quand on a travaillé sur le dossier. J'étais surprise qu'ils n'aient pas l'AMM parce que c'est très pratique et que ce sont des médicaments qu'on utilise bien.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- D'accord. Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Je crois qu'il faut qu'on vote, sinon on va prendre trop de retard. Dans le contexte, on a d'abord à discuter pour savoir si on maintient ou pas la contre-indication ou la résistance à l'électro-convulsivo-thérapie. On a entendu que nos experts nous proposeraient plutôt de le supprimer. Voyez-vous l'inconvénient à ce qu'on vote uniquement chez les patients adultes de moins de 65 ans, toute la première partie de la phrase, mais en enlevant la contre-indication ou la résistance à l'électro-convulsivo-thérapie.

Si vous n'y voyez pas d'obstacle, à ce moment-là, on vote le SMR. Ils ne demandent pas de modification de l'ASMR qui reste V. Le SMR avait un SMR faible. On se posait la question dans le bureau si on maintenait le faible ou si on entendait effectivement ce qu'a dit Mme et qui propose plutôt un SMR modéré, puisqu'elle considère que cette étude est un peu meilleure que les autres. Je vous laisse le choix du SMR. Pour le reste, ce n'est pas du ISP et ASMR V, puisqu'ils ne demandent pas de modification.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants, il y a 11 voix pour modéré et 7 voix pour faible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc un SMR modéré. Très bien. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On l'adopte sur table, pour qu'il soit libéré.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, bien sûr. Il n'y a pas de problème.