



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHESE D'AVIS

22 SEPTEMBRE 2021

eskétamine
SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement, 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, en coadministration avec un antidépresseur oral.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé est variable selon la sévérité de l'épisode :- troubles d'intensité légère : en première intention, une psychothérapie de soutien avec évaluation de la prise en charge après 4 à 8 semaines ;- troubles d'intensité modérée : en première intention, une psychothérapie de soutien associée si besoin à un antidépresseur (AD) avec évaluation de la prise en charge après 4 à 8 semaines ;- troubles d'intensité sévère : instauration d'emblée d'un traitement AD avec orientation rapide vers un psychiatre pour une prise en charge associant une psychothérapie et un AD. L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines.

Plusieurs classes d'AD avec des mécanismes d'actions pharmacologiques spécifiques sont actuellement disponibles en France sans différence d'efficacité clinique démontrée entre elles. Le choix d'un AD en première intention repose principalement sur le profil de tolérance avec comme traitements recommandés en première intention un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou un médicament de la classe des « autres AD », à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine.

L'hospitalisation dans la pratique clinique est la réponse la plus fréquente à l'urgence psychiatrique. Dans le cadre du guide de prise en charge générale de premier recours de la dépression, les dernières recommandations de la HAS (octobre 2017) précisent d'envisager une hospitalisation soit d'emblée, soit au cours de l'évolution d'un épisode dépressif généralisé, devant les situations suivantes :

- patient avec un scénario suicidaire construit imminent
- patient avec un risque immédiat d'automutilation ;
- patient avec un potentiel de violence ;
- certaines formes sévères de dépression, en cas de symptômes psychotiques ou somatiques sévères associés ;
- présence d'une forte agitation anxieuse avec manque de contrôle émotionnel ou impulsivité ;
- sevrage de substance psychoactive ;
- à chaque fois qu'une situation particulière l'exige.

Selon le consensus national de l'AFPN et de la fondation FondaMental de 2017, aucun consensus d'expert n'a été établi concernant l'utilisation d'un traitement adjuvant au traitement antidépresseur en cas de risque de passage à l'acte auto-agressif. Les options médicamenteuses citées à titre d'exemple par les experts sont : l'hydroxyzine, une benzodiazépine, un antipsychotique de seconde génération ou le lithium, dans le cadre d'un usage hors AMM. Les antidépresseurs cités en première intention en cas de risque suicidaire important sont les ISRS et les IRSNA.

L'électroconvulsivothérapie constitue une alternative aux traitements médicamenteux en cas de tableau sévère associé à un risque suicidaire.

Place de SPRAVATO (eskétamine) dans la stratégie thérapeutique :

SPRAVATO (eskétamine) en association à un AD seul ou avec un agent de potentialisation a été évalué dans deux études randomisées, en double aveugle, versus placebo, ayant inclus des patients adultes (<65 ans) atteints de dépression sévère, et hospitalisés pour une situation d'urgence psychiatrique (soit en raison d'une tentative de suicide, soit d'un risque de suicide imminent).

Compte-tenu :

- de la quantité d'effet modeste sur la variation du score MADRS à 24 heures versus placebo (critère de jugement principal) ;
- de l'absence de différence entre SPRAVATO (eskétamine) et le placebo, sur la réduction du risque suicidaire 24h après l'administration de la 1ère 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 (25 jours) 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 (eskétamine) ;
- 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'électroconvulsivothérapie)
- des données de tolérance de l'eskétamine rapportant une fréquence élevée d'EIG de type « affections psychiatriques » (tentative de suicide, dépression suicidaire, idées suicidaires, dépression) dans les deux groupes de traitement (11,9% et 11,6% respectivement) et un suicide dans le groupe eskétamine durant la phase de suivi là où aucun décès n'a été rapporté dans le groupe placebo ; ce décès ayant été considéré comme non lié au traitement par l'investigateur,

la Commission considère que, SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en administration avec un antidépresseur oral 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.

Par ailleurs, la Commission souligne les divers aspects relatifs à l'intégration de SPRAVATO (eskétamine) dans la prise en charge actuelle des patients en situation d'urgence psychiatrique avec :

- la nécessité de prescription de SPRAVATO (eskétamine) par un psychiatre ;
- la nécessité d'un environnement clinique où un équipement de réanimation approprié, et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles pour les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable.

*Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence
disponible sur www.has-sante.fr.*