



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

eskétamine
SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement, en association à un ISRS ou un ISRN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Avis défavorable au remboursement dans le reste de l'indication de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la dépression résistante nécessite un avis spécialisé et les recommandations concernant la stratégie thérapeutique ne sont pas consensuelles à ce jour.

Des recommandations nationales formalisées par l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) et la fondation FondaMental ont notamment été publiées en 2017 détaillant la stratégie thérapeutique en cas d'échec à un traitement antidépresseur.

Le caractère résistant d'un EDC doit faire l'objet d'un diagnostic approfondi et élaboré par un spécialiste pour éliminer toute pseudo-résistance et confirmer l'orientation de la prise en charge.

En cas de réponse insuffisante à un traitement de première intention, l'optimisation posologique avec augmentation de la dose ou le changement d'antidépresseur est recommandée.

La potentialisation du traitement antidépresseur par l'ajout de sels de lithium, de triiodothyronine (T3) ou d'antipsychotiques (aripiprazole, quétiapine), dans le cadre d'un usage hors AMM constitue également une option thérapeutique en cas de réponse partielle au traitement initial.

L'association avec un second traitement antidépresseur (notamment alpha-2 agonistes mirtazapine ou miansérine) est également envisageable en cas de réponse partielle au traitement initial bien conduit à une période adéquate et en tenant compte des interactions et contre-indications éventuelles.

L'adjonction d'une psychothérapie au traitement antidépresseur est également efficace dans le cadre d'EDC modéré résistant.

Une hospitalisation est recommandée en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère.

Dans les cas de dépression résistante sévère, des méthodes de prise en charge non médicamenteuses de recours existent, telles que l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne.

Place du médicament :

SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, constitue une alternative chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Recommandations particulières

Considérant les risques de survenue d'effets indésirables au cours de la période post-administration de SPRAVATO 28 mg (eskétamine), notamment la sédation, les étourdissements et l'hypertension artérielle, la Commission rappelle, conformément au RCP, que les patients doivent être surveillés de manière adéquate dans la période suivant immédiatement l'administration, qui a lieu uniquement à l'hôpital. La pression artérielle doit notamment être réévaluée environ 40 minutes après administration et le professionnel de santé doit évaluer après chaque séance de traitement, l'état clinique du patient avant que celui-ci ne quitte le milieu de soins.

La Commission rappelle de plus la nécessité de procéder à l'administration de SPRAVATO (eskétamine) dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles, pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable (cf. RCP).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« SPRAVATO (eskétamine, solution pour pulvérisation nasale), en association à un ISRS ou un 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. »
SMR	Le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est : - <u>Faible</u> chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère <u>et</u> en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ; - <u>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale</u> dans les autres situations de l'AMM.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de l'eskétamine par rapport au placebo, en association à un nouvel antidépresseur oral chez des patients de moins de 65 ans, avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux, • en traitement d'induction après 4 semaines en termes de variation du score MADRS total avec une quantité d'effet faible (différence de -3,5 points, IC_{95%} = [-6,7 ; -0,3]) en dessous du seuil de pertinence clinique) ; • en traitement d'entretien à 48 semaines ou plus en termes de délai de rechute (délai médian non atteint dans le groupe eskétamine <i>versus</i> 273 jours dans le groupe placebo, HR = 0,49 ; IC_{95%} = [0,29 ; 0,84]) ; - des résultats exploratoires sur la qualité de vie ; - du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés dans les études cliniques et les données d'ATU et par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception, des troubles cardiovasculaires ; - et des incertitudes sur la tolérance à long terme ; la Commission considère que SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes de moins de 65 ans ayant des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère <u>et</u> en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.
ISP	SPRAVATO (eskétamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de l'efficacité démontrée <i>versus</i> placebo en traitement d'induction à 4 semaines et en traitement d'entretien à 48 semaines, uniquement chez des patients de moins de 65 ans avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux, avec une quantité d'effet faible ; - de l'absence d'étude comparative <i>versus</i> des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui ne permet pas de positionner l'eskétamine par rapport à ces derniers ; - du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés dans les études cliniques et les données d'ATU et par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception, des troubles cardiovasculaires ; - de la contrainte liée à ce profil de tolérance nécessitant notamment une prise en charge dans des structures adaptées à la réanimation cardio-pulmonaire pour les patients à risque ; - et au regard de l'intérêt potentiel de cette molécule chez des patients qui pourraient être éligibles à l'ECT, mais n'y ayant pas accès, ou le refusant,

	ou en cas d'échec/contre-indication à celle-ci, et bien qu'il n' y ait pas de donnée de comparaison avec cette intervention, mais considérant le besoin médical dans cette situation ; SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, constitue une alternative chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère <u>et</u> en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé. Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients de 65 ans et plus pour lesquels l'efficacité de SPRAVATO (eskétamine) <i>versus</i> placebo n'a pas été démontrée, SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.
Recommandations	► Demande de données La Commission souhaite la mise en place d'un suivi des patients traités par SPRAVATO (eskétamine) en France permettant de : - décrire leurs caractéristiques ; - décrire la pratique clinique et les conditions d'utilisation du traitement ; - observer l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment en termes de diminution de la sévérité de la dépression, délai de rechute et rémission), qualité de vie et tolérance. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans en vue d'une réévaluation. Dans ce même temps, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études de tolérance à long terme (notamment SUSTAIN-3) demandées dans le cadre de l'octroi de l'AMM. ► Autres demandes Considérant les risques de survenue d'effets indésirables au cours de la période post-administration de SPRAVATO 28 mg (eskétamine), notamment la sédation, les étourdissements et l'hypertension artérielle, la Commission rappelle, conformément au RCP, que les patients doivent être surveillés de manière adéquate dans la période suivant immédiatement l'administration, qui a lieu uniquement à l'hôpital. La pression artérielle doit notamment être réévaluée environ 40 minutes après administration et le professionnel de santé doit évaluer après chaque séance de traitement, l'état clinique du patient avant que celui-ci ne quitte le milieu de soins. La Commission rappelle de plus la nécessité de procéder à l'administration de SPRAVATO (eskétamine) dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles, pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable (cf. RCP).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité SPRAVATO 28 mg (eskétamine), solution pour pulvérisation nasale sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un 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 ».

Le laboratoire revendique l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM à savoir uniquement chez les patients âgés de moins de 65 ans. Conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, s'agissant d'une demande de première inscription, la Commission doit néanmoins se prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique et agit en tant qu'antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate.

SPRAVATO (eskétamine) a obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 18 décembre 2019. Cette spécialité a fait l'objet d'une ATU de cohorte accordée le 2 août 2019 puis débutée le 23 septembre 2019 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM actuelle à savoir dans le « traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère, chez des adultes présentant une contre-indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT. Le traitement par eskétamine doit être co-administré avec un nouvel antidépresseur par voie orale »¹.

Le dispositif pour pulvérisation nasale de SPRAVATO (eskétamine) est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg de principe actif, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. L'administration par voie nasale entraîne une absorption rapide de l'eskétamine avec une mesure de la concentration plasmatique dans les 7 minutes suivant une dose de 28 mg. Le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (Tmax) est généralement de 20 à 40 minutes après la dernière pulvérisation nasale d'une session de traitement.

SPRAVATO (eskétamine) a le statut de médicament stupéfiant prenant en compte un potentiel d'abus et de dépendance identifié et est réservé à un usage hospitalier sous la surveillance d'un professionnel de santé afin de prendre en charge d'éventuels effets indésirables post-administration (cf. rubrique « 03. Posologie » de cet avis).

Parmi les données disponibles, le laboratoire a déposé un rapport intermédiaire de l'étude SUSTAIN-3 (date de fin estimée : août 2022). Il s'agit d'une étude de suivi de tolérance à long terme (≥ 18 à 24 mois), multicentrique, en ouvert, évaluant l'eskétamine intranasale chez des patients ayant un épisode dépressif caractérisé résistant au traitement.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un 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 ».

¹ <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/ESKETAMINE-JANSEN-28-mg-solution-pour-pulverisation-nasale> [Consulté le 12/03/2020].

03 POSOLOGIE

« La décision de prescrire SPRAVATO (eskétamine) doit être prise par un psychiatre.

SPRAVATO (eskétamine) est destiné à être auto-administré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé.

Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de SPRAVATO (eskétamine) et une période d'observation post-administration. L'administration et l'observation post-administration de SPRAVATO (eskétamine) doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié.

Évaluation avant traitement

Avant l'administration de SPRAVATO (eskétamine) la pression artérielle doit être mesurée.

Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par SPRAVATO (eskétamine) doivent être pris en compte (voir rubrique 4.4 du RCP). SPRAVATO (eskétamine) ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave (voir rubrique 4.3 du RCP).

Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, SPRAVATO (eskétamine) doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles (voir section 4.4 du RCP).

Observation post-administration

La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de SPRAVATO (eskétamine) et par la suite si cliniquement nécessaire (voir section 4.4 du RCP).

En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

Les recommandations posologiques pour SPRAVATO (eskétamine) sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de SPRAVATO (eskétamine) doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse.

Tableau 1 : Posologie recommandée pour SPRAVATO (eskétamine) chez les adultes < 65 ans	
Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine	Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Tableau 2 : Posologie recommandée pour SPRAVATO (eskétamine) chez les adultes ≥ 65 ans	
Phase d'induction	Phase d'entretien
Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent	Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg À partir de la semaine 9 :

être effectuées par paliers de 28 mg	28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg
Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement.	La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée.

Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois.

Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement

Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de SPRAVATO (eskétamine), il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration (voir rubrique 4.8 du RCP).

Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale

Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de SPRAVATO (eskétamine).

Séance(s) de traitement manquée(s)

Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de SPRAVATO (eskétamine) peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique.

Populations particulières

- *Patients âgés (65 ans et plus)*

Chez les patients âgés la dose initiale de SPRAVATO est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 ci-dessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

- *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. SPRAVATO (eskétamine) n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

- *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée.

- *Origine ethnique*

Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de SPRAVATO est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3 de la rubrique 4.2 du RCP). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance.

- *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de SPRAVATO (eskétamine) chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de SPRAVATO (eskétamine) dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée.

Mode d'administration

SPRAVATO (eskétamine) est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en

deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif.

Éternuement après l'administration

Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé.

Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives

En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé.

L'arrêt du traitement par SPRAVATO (eskétamine) ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible ».

04 BESOIN MEDICAL

Le trouble dépressif concerne environ 15 à 20 % de la population générale sur une vie entière et peut se manifester à différents âges de la vie². Le poids de santé publique de ce trouble est important puisqu'il constitue la première cause d'incapacité dans le monde selon l'Organisation mondiale de la Santé³.

► Diagnostic et symptomatologie de l'épisode dépressif caractérisé (EDC)

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (EDC) est clinique et établi selon les classifications CIM-10 et du DSM-V (cf. annexe 1)⁴. Les difficultés de diagnostic résident dans la diversité de ses formes cliniques ainsi que dans les nombreux diagnostics différentiels psychiatriques existants (*i.e.* troubles bipolaires, troubles anxieux, troubles de la personnalité...).

Les symptômes d'un EDC doivent :

- être présents durant une période minimum de 2 semaines, et chacun d'entre eux à un degré de sévérité certain, presque tous les jours ;
- avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) ;
- induire une détresse significative.

L'EDC est qualifié selon trois niveaux de sévérité (léger, modéré ou sévère) selon les critères diagnostiques du CIM-10 et du DSM-V prenant en compte le nombre et l'intensité des symptômes et le degré de dysfonctionnement du patient dans les activités sociales, professionnelles résultant de l'épisode dépressif.

Tableau 1. Stades de sévérité de l'épisode dépressif caractérisé selon les critères CIM-10 et DSM-V

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-V	
Léger	Deux symptômes principaux et deux autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes). Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être

² <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> [Consulté le 12/03/2020].

³ Site de l'OMS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Consulté le 25/02/2020].

⁴ HAS. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. Octobre 2017.

		répondre au diagnostic.	réalisées avec un effort supplémentaire.
Modéré	Deux symptômes dépressifs principaux et trois à quatre autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave ».	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère.
Sévère	Trois symptômes dépressifs principaux et au moins quatre autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic.	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple, difficultés considérables, voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales.

► Complications évolutives de l'EDC

Les complications évolutives de l'EDC sont les suivantes⁵ :

- la récurrence ou récurrence dépressive correspondant selon la définition DSM-V à la survenue d'un nouvel épisode dépressif caractérisé distinct séparé par une période d'au moins 2 mois consécutifs en rémission complète (sans symptomatologie de l'EDC). Parmi les facteurs de risques de récurrence, ont notamment été identifiés : le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs la sévérité et la durée prolongée des épisodes, l'existence de symptômes résiduels... ;
- la rémission partielle lorsque des symptômes résiduels potentiellement invalidants persistent et contrastent avec la manière de vivre du patient avant l'EDC (exemples de symptômes résiduels : troubles du sommeil, troubles de l'alimentation, troubles sexuels, sensation de fatigue, anxiété psychique ou physique, pessimisme...) ;
- la forme chronique dès que la symptomatologie de l'EDC concerné persiste au-delà de 2 ans.

La prise en charge de ces épisodes dépressifs caractérisés doit être réalisée précocement dès l'identification du diagnostic afin de limiter les risques de récurrences fréquemment observés (environ 80 % des patients atteints⁶) et les complications engendrées notamment en termes d'altération de la vie professionnelle, sociale et familiale pouvant aller jusqu'au risque de suicide associé.

Par ses symptômes divers, la dépression affecte à la fois la qualité de vie des patients mais également l'entourage.

► Prise en charge initiale de l'EDC

La prise en charge d'un EDC comporte deux phases :

- la phase aiguë (induction), dont l'objectif est la rémission complète des symptômes ;
- la phase de consolidation (entretien), dont l'objectif est de prévenir la rechute de l'épisode.

Elle 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 (cf. rubrique « 05. Comparateurs cliniquement pertinents » du présent avis) 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),

⁵ HAS. Guide ALD. Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. Février 2009.

⁶ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> [Consulté le 26/02/2020].

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'agomélatine⁴.

► **Prise en charge de l'EDC résistant**

La dépression résistante est définie par l'échec à deux traitements pharmacologiques bien conduits, c'est-à-dire à posologies efficaces et pendant une durée suffisante de 4 à 6 semaines^{7,8}. La résistance aux antidépresseurs est fréquente avec une rémission obtenue dans 35 à 40 % des cas après un premier traitement antidépresseur bien conduit⁸.

La prise en charge de la dépression résistante nécessite un avis spécialisé et les recommandations concernant la stratégie thérapeutique ne sont pas consensuelles à ce jour.

Des recommandations nationales formalisées par l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) et la fondation FondaMental ont notamment été publiées en 2017 détaillant la stratégie thérapeutique en cas d'échec à un traitement antidépresseur.

Le caractère résistant d'un EDC doit faire l'objet d'un diagnostic approfondi et élaboré par un spécialiste pour éliminer toute pseudo-résistance et confirmer l'orientation de la prise en charge.

En cas de réponse insuffisante à un traitement de première intention, l'optimisation posologique avec augmentation de la dose ou le changement d'AD est recommandée⁴.

La potentialisation du traitement antidépresseur par l'ajout de sels de lithium, de triiodothyronine (T3) ou d'antipsychotiques (aripiprazole, quétiapine), dans le cadre d'un usage hors AMM constitue également une option thérapeutique en cas de réponse partielle au traitement initial^{7,8,9}.

L'association avec un second traitement antidépresseur (notamment alpha-2 agonistes mirtazapine ou miansérine) est également envisageable en cas de réponse partielle au traitement initial bien conduit à une période adéquate et en tenant compte des interactions et contre-indications éventuelles^{7,9,8}.

L'adjonction d'une psychothérapie au traitement antidépresseur est également efficace dans le cadre d'EDC modéré résistant⁷.

L'hospitalisation est recommandée en cas d'EDC d'intensité sévère⁸.

Dans les cas de dépression résistante sévère, des méthodes de prise en charge non médicamenteuses de recours existent telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou la stimulation magnétique transcrânienne.

Compte tenu de ces éléments, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez les patients présentant des épisodes dépressifs caractérisés résistants au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère, et en particulier chez les patients avec une dépression sévère qui pourraient être éligibles à l'ECT, mais n'y ayant pas accès, ou le refusant, ou chez les patients en échec ou ayant une contre-indication à celle-ci, pour lesquels il existe un besoin particulier. Le besoin médical est donc partiellement couvert dans cette indication.

⁷ Afssaps. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Octobre 2006.

⁸ Charpeaud T., Gentys J.-B, Destouches S. et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression]. Encephale. 2017 ; 43 : S1-S24.

⁹ NICE. Depression in adults : recognition and management. Octobre 2009.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPRAVATO (eskétamine) sont les molécules indiquées chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs (AD) différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère.

05.1 Médicaments

En cas de réponse insuffisante à un traitement de première intention, l'optimisation posologique avec augmentation de la dose ou le changement d'AD est recommandée.

A ce jour, 24 spécialités disposent d'une AMM dans le « traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte ». L'ensemble de ces spécialités sont prises en charge avec une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Date de l’avis	SMR	ASMR (Libellé)
ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)			
SEROPRAM et génériques (citalopram) <i>Lundbeck</i>	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
SEROPLEX et génériques (escitalopram) <i>Lundbeck</i>	03/06/2015 (RI)		
PROZAC et génériques (fluoxétine) <i>Lilly France</i>	09/11/2017 (RI)		
FLOXYFRAL (fluvoxamine) <i>Mylan</i>	05/10/2016 (RI)		
DEROXAT et génériques (paroxétine) <i>GlaxoSmithKline</i>	22/02/2017 (RI)		
ZOLOFT (sertraline) <i>Pfizer</i>	20/03/2013 (RI)		
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)			
IXEL et génériques (milnacipran) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	03/06/2015 (RI)	Important	Sans objet
EFFEXOR LP (venlafaxine) <i>Pfizer</i>	21/06/2017 (RI)		
CYMBALTA et génériques (duloxétine) <i>Lilly France</i>	02/03/2016 (RI)		
Autres antidépresseurs			
Génériques de miansérine	30/05/2018 (Inscription générique Biogaran)	Important	ASMR V par rapport au princeps ATHYMIL
NORSET et génériques (mirtazapine) <i>MSD France</i>	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
STABLON (tianéptine) <i>Servier</i>	05/12/2012 (Réévaluation et RI)	Important	Sans objet

VALDOXAN et génériques (agomélatine) <i>Servier</i>	21/10/2015 (Réévaluation et RI)	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé)
BRINTELLIX (vortioxétine) <i>Lundbeck</i>	04/02/2015 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte
Imipraminiques			
ANAFRANIL et génériques (clomipramine) <i>Alfasigma France</i>	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
DEFANYL (amoxapine) <i>Eisai</i>	22/07/2015 (RI)		
LAROXYL (amitriptyline) <i>Teofarma</i>	20/07/2016 (RI)		
LUDIOMIL (maprotiline) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	07/12/2016 (RI)		
PROTHIADEN (dosulépine) <i>Teofarma S.R.L</i>	20/07/2016 (RI)		
QUITAXON (doxépine) <i>Provepharm</i>	20/07/2016 (RI)		
SURMONTIL (trimipramine) <i>Sanofi-Aventis France</i>	20/07/2016 (RI)		
TOFRANIL (imipramine) <i>Centre Spécialités Pharmaceutiques</i>	07/12/2016 (RI)		
IMAO non sélectifs			
MARSILID (iproniazide) ^{\$} <i>Efsciens limited</i>	17/09/2014 (RI)	Important	Sans objet
IMAO sélectifs A			
MOCLAMINE (moclobémide) <i>Biocodex</i>	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

\$en rupture de stock en ville depuis le 9 janvier 2015 et en distribution contingentée à l'hôpital depuis le 24 novembre 2014¹⁰

A noter que trois spécialités de la classe des IMAO non sélectifs (NARDIL et NARDELZINE à base de phénelzine mises à disposition dans le cadre de la rupture de stock de MARSILID (iproniazide) et TRANYLCPROMINE à base de tranylcypromine) font l'objet d'ATU nominatives dans l'indication de dépression sévère après échec des autres AD. Ces spécialités sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents. Néanmoins, la Commission souligne qu'elle ne les a pas encore évalués.

Les recommandations nationales^{7,8} et les recommandations du NICE⁹ mentionnent également :

- la potentialisation du traitement antidépresseur en cas de réponse partielle au traitement initial pouvant être réalisée dans le cas d'un usage hors AMM par l'ajout de sels de lithium, de triiodothyronine (T3) ou d'antipsychotiques (aripiprazole, quétiapine) ;

¹⁰ Informations de sécurité de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/MARSILID-50-mg-comprime-secable-Rupture-de-stock> . [Consulté le 26/02/2020].

- l'association avec un second traitement antidépresseur (notamment alpha-2 agonistes mirtazapine ou miansérine) également envisageable en cas de réponse partielle au traitement initial bien conduit à une période adéquate et en tenant compte des interactions et contre-indications éventuelles^{7,8,9}.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les cas d'épisodes sévères, d'autres méthodes de prise en charge non médicamenteuses de recours en cas d'échec des traitements médicamenteux existent telles que l'électroconvulsivothérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPRAVATO (eskétamine) sont :

- les médicaments cités dans le tableau ;
- les IMAO non sélectifs faisant l'objet d'ATU nominatives dans l'indication de dépression sévère après échec des autres AD (NARDIL et NARDELZINE à base de phénelzine et TRANYLCPROMINE à base de tranylcypromine) ;
- les options thérapeutiques potentialisatrices du traitement AD utilisées dans le cadre d'un usage hors AMM (sels de lithium, triiodothyronine ou anti-psychotiques) ;
- l'association avec un second antidépresseur (notamment alpha-2 agonistes mirtazapine ou miansérine) ;
- les méthodes de prise en charge non médicamenteuses de recours telles que la stimulation magnétique transcrânienne ou l'électroconvulsivothérapie au stade de la dépression sévère.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

SPRAVATO (eskétamine) a obtenu une AMM européenne le 18 décembre 2019 dans l'indication concernée par cette évaluation ainsi qu'une AMM aux Etats-Unis le 3 mai 2019 dans l'indication suivante : « *SPRAVATO (eskétamine), un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA), est indiqué, en association à un antidépresseur par voie orale, pour le traitement l'épisode dépressif caractérisé résistant chez les adultes. Limites d'utilisation: SPRAYATO (eskétamine) n'est pas autorisé comme agent d'anesthésie. La tolérance et l'efficacité de SPRAYATO (eskétamine) en tant qu'agent d'anesthésie n'a pas été établi.* »

Les informations de prise en charge de SPRAVATO (eskétamine) sont présentées ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Soumission en 2020	-
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	Dossier en préparation	-
Italie	En cours	-

A noter que le NICE a publié le 28 janvier 2020 une première recommandation non définitive et négative concernant l'usage de SPRAYATO (eskétamine) dans l'indication de l'AMM¹¹.

¹¹ NICE (National Institute for Health and Care Excellence) : <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/129> [Consulté le 26/02/2019].

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité SPRAVATO (eskétamine) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- 4 études cliniques de phase III, randomisées en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité de l'eskétamine par rapport au placebo, tous deux en association à un AD, chez des patients atteints d'épisode dépressif caractérisé modéré à sévère résistant. Parmi celles-ci, 3 études ont évalué l'eskétamine en traitement d'induction (4 semaines) et 1 étude a évalué l'eskétamine en traitement d'entretien (jusqu'à plus de 48 semaines), toutes avec des schémas posologiques et des populations de patients d'âge variables :
 - **Evaluation de l'eskétamine en traitement d'induction à 4 semaines (n= 3 études)**
 - 1 étude TRANSFORM-1¹² ayant évalué l'eskétamine à dose fixe (56 ou 84 mg non modulable) chez des patients âgés de 18 à 64 ans,
 - 1 étude TRANSFORM-2¹³ ayant évalué l'eskétamine à dose flexible (56 ou 84 mg, modulable) chez des patients âgés de 18 à 64 ans,
 - 1 étude TRANSFORM-3¹⁴ ayant évalué l'eskétamine à dose flexible (28, 56 ou 84 mg, modulable) chez des patients âgés de ≥ 65 ans ; **pour rappel, cette tranche d'âge de population n'est pas sollicitée pour le remboursement par le laboratoire ;**
 - **Evaluation de l'eskétamine en traitement d'entretien ≥ 48 semaines (n= 1 étude)**
 - 1 étude SUSTAIN-1¹⁵ ayant évalué l'eskétamine chez des patients âgés de 18 à 64 ans ;
- 2 études de suivi de la tolérance jusqu'à 1 an (SUSTAIN-2) et de ≥ 18 à 24 mois (SUSTAIN-3) ;
- 1 étude de phase II de recherche de dose (TRD2003/SYNAPSE)¹⁶ qui ne sera pas détaillée compte tenu de son objectif.

07.1 Efficacité

7.1.1 Efficacité *versus* placebo en traitement d'induction (4 semaines) des épisodes dépressifs caractérisés résistants

Référence	Etude TRANSFORM 1 ¹²	Etude TRANSFORM 2 ¹³	Etude TRANSFORM 3 ¹⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02417064	N° d'enregistrement : NCT02418585	N° d'enregistrement : NCT02422186
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'eskétamine intranasale par rapport au placebo, tous deux en association à un nouvel antidépresseur (AD) oral chez des patients atteints de dépression résistante à un précédent traitement AD. L'étude TRANSFORM-1 a évalué l'eskétamine intranasale <u>à dose fixe</u> tandis que les études TRANSFORM 2 et TRANSFORM 3 ont évalué l'eskétamine intranasale <u>à dose flexible</u> (cf. « Traitements étudiés » ci-dessous).		
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité multicentrique, randomisée en double-aveugle en groupes parallèles, comparative <i>versus</i> placebo. Stratification sur le pays et la classe d'AD (IRSN ou ISRS).		

¹² Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630.

¹³ Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2019 ;176 :428-38.

¹⁴ Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(2):121-141.

¹⁵ Daly EJ, Trivedi MH, Janik A et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.

¹⁶ Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 ; 75 : 139-48.

Date et durée de l'étude	<u>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 03/09/2015</u> <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 20/02/2018</u> (dernier patient observé) Etude conduite dans 92 centres dans 9 pays (Etats-Unis, France, Belgique, Mexique, Brésil, Canada, Slovaquie, Hongrie et Estonie) dont 9 centres en France ayant inclus 31 patients randomisés et traités dans la phase en double-aveugle.	<u>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 07/08/2015</u> <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06/11/2017</u> (dernier patient observé) Etude conduite dans 47 centres dans 5 pays (République Tchèque, Allemagne, Pologne, Espagne et Etats-Unis)	<u>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 25/08/2015</u> <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 10/08/2017</u> (dernier patient observé) Etude conduite dans 57 centres dans 13 pays (Belgique, Brésil, Bulgarie, Finlande, France, Italie, Lituanie, Pologne, Afrique du Sud, Espagne, Suède, Royaume-Uni et Etats-Unis) dont 7 centres en France ayant inclus 14 patients randomisés dans la phase en double-aveugle.
Schéma de l'étude	L'étude a comporté 3 phases : - <u>1 phase de sélection/observation de 4 semaines</u> afin d'évaluer la réponse au traitement AD oral en cours. Les patients non répondeurs et éligibles à la phase de traitement d'induction en double-aveugle ont interrompu leur traitement AD oral. Une phase supplémentaire de 3 semaines de réduction progressive de dose était autorisée. - <u>1 phase de traitement d'induction de 4 semaines en double-aveugle</u>. Les patients répondeurs à la fin de cette phase de traitement ont été éligibles à poursuivre : - o dans l'étude de traitement d'entretien SUSTAIN-1 pour les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM 2 ; - o dans l'étude de suivi de la tolérance SUSTAIN-2 pour l'étude TRANSFORM-3 ; - <u>1 phase de suivi post-traitement de 24 semaines</u> : Incluant les patients non éligibles ou ne souhaitant pas participer aux études SUSTAIN-1 ou SUSTAIN-2 et ayant reçu au moins une dose d'eskétagline intranasale lors de la phase d'induction de 4 semaines en double aveugle.		
Principaux critères d'inclusion	<u>Au début de la phase de sélection :</u> - Age : • de 18 à 64 ans inclus (pour les études TRANSFORM-1 et 2), • ≥ 65 ans (pour l'étude TRANSFORM-3) ; - épisode dépressif caractérisé unique (si unique, l'épisode dépressif devait avoir duré au moins 2 ans) ou récurrent, répondant aux critères établis par le DSM-V, sans troubles psychotiques, cliniquement évalué et documenté par le mini-entretien neuropsychiatrique international (MINI) ; - patients non répondeurs (≤ 25 % d'amélioration) à ≥ 1 mais : • ≤ 5 AD¹⁷ oraux (pour les études TRANSFORM-1 et 2), • ≤ 8 AD oraux (pour l'étude TRANSFORM-3), au cours de l'épisode dépressif en cours, évalué par le questionnaire MGH-ATRQ¹⁸ et confirmé par documentation. De plus, le patient devait prendre un AD oral différent (sur la base du questionnaire MGH-ATRQ) pendant au moins les 2 semaines précédentes à la dose ou au-dessus de la dose minimale thérapeutique ; - score total IDS-C₃₀¹⁹ :		

¹⁷ Si l'épisode dépressif en cours était > 2 ans, alors la limite maximale de 5 AD ne s'est appliquée que sur les 2 dernières années.

¹⁸ Le questionnaire MGH-ATRQ (Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire) évalue rétrospectivement l'adéquation de la durée et du dosage des AD pris par le patient au cours de l'épisode dépressif concerné. Le questionnaire a été complété par le clinicien en collaboration avec le patient et confirmé par documentation.

¹⁹ Le score total IDS-C₃₀ (inventaire de la symptomatologie dépressive - évalué par les cliniciens à 30 items) évalue la gravité des symptômes dépressifs et tous les domaines de symptômes critères désignés par le DSM-V pour diagnostiquer un épisode dépressif majeur. Les évaluations sont principalement utilisées comme mesure de la gravité des symptômes, réalisées sur une période de 7 jours. Le score total IDS-C₃₀ est obtenu après addition des réponses à 28 des 30 items et varie de 0 (absence de dépression) à 84 (dépression la plus sévère) avec les seuils suivants : 14 (dépression légère), 26 (dépression modérée), 39 (dépression sévère) et 49 (dépression très sévère).

	• ≥ 34 (pour les études TRANSFORM-1 et 2), • ≥ 31 (pour l'étude TRANSFORM-3), correspondant à une dépression modérée à sévère. <u>Pendant la phase de sélection :</u> - l'épisode dépressif majeur concerné, la sévérité du symptôme dépressif (score MADRS total²⁰ à la semaine 1 ≥ 28 pour les études TRANSFORM 1 et 2, ≥ 24 pour l'étude TRANSFORM-3), et la réponse au traitement AD de l'épisode dépressif concerné devaient être nécessairement confirmés par un centre indépendant ; - le patient devait être adhérent au traitement AD oral. <u>A la fin de la phase de sélection :</u> les patients non répondeurs pendant la phase de sélection étaient éligibles à la randomisation si tous les critères de sélection étaient remplis. Le patient a été considéré comme non-répondeur à la fin de la phase d'observation si ≤ 25 % d'amélioration du score MADRS total²⁰ de la semaine 1 à la semaine 4 avec un score MADRS total ≥ 28 (pour les études TRANSFORM-1 et 2) ou ≥ 24 (pour l'étude TRANSFORM-3) à la semaine 2 et à la semaine 4.		
Principaux critères de non-inclusion	- Non réponse connue : - o à l'eskétagamine ou à la kétamine au cours de l'épisode dépressif majeur concerné, ou - o à l'un des 4 AD oraux proposés en association avec le traitement évalué pour la phase en double-aveugle en induction (i.e. duloxétine, escitalopram, sertraline et venlafaxine LP), ou - o en cours de protocole de traitement par électro-convulsivothérapie (ECT) pour l'épisode dépressif concerné (au moins 7 séances consécutives). - Patient ayant reçu une stimulation du nerf vagal ou une stimulation cérébrale profonde pour l'épisode dépressif concerné. - Trouble psychotique diagnostiqué selon les critères du DSM-V ou EDC avec troubles psychotiques, troubles bipolaires ou reliés, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du spectre autistique, déficience mentale, personnalité borderline, troubles de la personnalité sociale, histrionique ou narcissique. - Idées/intentions d'homicide ou idées de suicide avec intention de passage à l'acte dans les 6 mois précédents le début de l'étude, évaluées par le jugement clinique de l'investigateur et/ou selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale. - Dépendance modérée ou sévère à l'alcool ou à d'autres drogues selon les critères décrits par le DSM-V dans les 6 mois précédant l'étude. - Troubles cardiovasculaires (antécédents d'AVC, anévrisme vasculaire, coronaropathie, infarctus du myocarde). - Antécédents d'hypertension artérielle non contrôlée malgré des mesures hygiéno-diététiques ou une thérapie antihypertensive.		
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1 : 1) pour recevoir par voie intranasale, deux fois par semaine en milieu hospitalier : - groupe eskétagamine à dose fixe de 56 mg ;	Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir par voie intranasale, deux fois par semaine en milieu hospitalier : - groupe eskétagamine à dose flexible de 56 ou 84 mg²¹ ;	Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir par voie intranasale, deux fois par semaine en milieu hospitalier : - groupe eskétagamine à dose flexible de 28, 56 ou 84 mg¹⁵ ;

²⁰ L'échelle MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) est une échelle spécifique d'hétéro-évaluation de la sévérité de la dépression. Le questionnaire comporte 10 items avec comme symptômes évalués : tristesse, tension intérieure, diminution du sommeil réduit, manque d'appétit, difficultés de concentration, lassitude, incapacité à ressentir, pensées pessimistes et pensées suicidaires. Le score MADRS total varie de 0 (absence de dépression) à 60 (dépression la plus sévère) avec un seuil de 15 considéré comme une dépression et un seuil de 30 considéré comme une dépression qualifiée de sévère.

²¹ Les patients ont débuté à J1 à la dose minimale (56 mg pour l'étude TRANSFORM-2 et 28 mg pour l'étude TRANSFORM 3) puis une titration pouvait être réalisée avec selon les administrations deux fois par semaine :

- de J4 à J11 : la dose minimale pouvait être maintenue ou augmentée par palier de 28 mg selon l'efficacité et la tolérance évaluée par l'investigateur ;
- à partir de J15 : aucune augmentation de dose n'était permise ;
 - o Pour l'étude TRANSFORM-2 : la dose devait rester inchangée à partir de J18,

	- groupe eskétamine à dose fixe de 84 mg ; - groupe placebo.	- groupe placebo.	- groupe placebo.
	En plus, les patients ont débuté à J1 de la phase d'induction un nouveau traitement AD oral en ouvert choisi par l'investigateur et maintenu durant toute la phase d'induction. Il s'agissait d'un des 4 AD suivants administré une fois par jour : un ISRS (escitalopram ou sertraline) ou un IRSN (duloxétine ou venlafaxine LP) selon la disponibilité dans le pays participant.		
Critère de jugement principal	Variation du score MADRS²⁰ total entre l'inclusion (J1, avant la randomisation, phase d'induction) et jusqu'à la fin de la phase d'induction en double-aveugle de 4 semaines. L'analyse a été réalisée sur la population FAS²².		
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés :</u> 1. taux de répondeurs cliniques à J2 (24 heures) de l'inclusion maintenus jusqu'à J28²³ ; 2. variation du score SDS²⁴ total entre l'inclusion (J1 avant la randomisation) et à 4 semaines (fin de la phase d'induction en double-aveugle) ; 3. variation du score PHQ-9²⁵ total entre l'inclusion (J1 avant la randomisation) et à 4 semaines (fin de la phase d'induction en double-aveugle). <u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (considérés comme exploratoires) :</u> - taux de répondeurs au traitement (i.e. avec une diminution du score MADRS total ≥ 50 %) à J28 ; - taux de patients en rémission au traitement (i.e. avec un score MADRS total ≤ 12) à J28 ; - taux de répondeurs cliniques à J8 de l'inclusion maintenus jusqu'à J28 ; - impression clinique globale (score CGI-S²⁶) ;	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (considérés comme exploratoires) :</u> - taux de répondeurs au traitement (i.e. avec une diminution du score MADRS total ≥ 50 %) à J28 ; - taux de patients en rémission au traitement (i.e. avec un score MADRS total ≤ 12) à J28 ; - variation du score SDS ; - variation du score PHQ-9 ; - impression clinique globale (score CGI-S) ; - anxiété (score GAD-7) ; - qualité de vie (score EQ-5-DL).	

- Pour l'étude TRANSFORM-3 : des réductions de dose par pallier étaient autorisées jusqu'à la fin de la phase d'induction en cas de mauvaise tolérance évaluée par l'investigateur.

²² Prenant en compte les effets transitoires dissociatifs de l'eskétamine pouvant induire un biais dans l'évaluation par les cliniciens du site administrant le traitement, l'évaluation des scores MADRS a été réalisée par des évaluateurs indépendants par téléphone afin de maintenir le double-aveugle de l'étude.

²³ Un patient a été considéré comme répondeur si une diminution ≥ 50 % du score MADRS total a été observée à J2 de la phase d'induction (24 heures) et maintenue jusqu'à la fin de la phase d'induction (J28). Le score MADRS a été mesuré à J1, J2, J8, J15 et J22. Une valeur inférieure à une amélioration de 50 % du score MADRS total était autorisée lors d'une de ces mesures (J8, J15 ou J22), cependant, ce score devait rester ≥ 25 %. Les patients n'ayant pas rempli ces critères ou ayant interrompu l'étude avant J28 ont été considérés comme non-répondeurs.

²⁴ Le score SDS (Sheehan Disability Scale) est une échelle généraliste d'autoévaluation de l'invalidité du patient causée par les symptômes d'une maladie. Elle comporte 3 items évaluant 3 composantes (impact sur le travail/les études, impact sur la vie sociale/les loisirs et impact sur la vie familiale) de 0 à 10, 1 item sur les jours perdus d'école/travail et 1 item sur les jours de sous-production. Le score global est compris entre 0 (absence d'impact) et 30 (impact le plus sévère). Des scores ≤ 4 pour chaque item et ≤ 12 pour le score total ont été considérés comme une réponse. Des scores ≤ 2 pour chaque item et ≤ 6 pour le score total ont été considérés comme une rémission. Si l'un des 3 premiers items était manquant, le score total était considéré comme manquant.

²⁵ Le score PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) est l'un des trois modules du score PHQ (comprenant trois modules : anxiété, troubles somatiques et dépression). Il s'agit d'un score d'autoévaluation de la sévérité de la dépression évaluant 9 items correspondant à des critères DSM-V. Il est coté de 0 (absence de dépression) à 27 (dépression la plus sévère) avec les catégories suivantes : aucune-minimale (0-4), modérée (10-14), modérément sévère (15-19) et sévère (20-27).

²⁶ Le score CGI-S (Clinical Global Impression Scale) est une échelle permettant d'évaluer la gravité de l'état clinique du patient sur une échelle de 1 (normal, pas du tout malade) à 7 points (extrêmement malade).

	- anxiété (score GAD-7²⁷) ; - qualité de vie (score EQ-5D-5L²⁸).		
Taille de l'échantillon	Mis en évidence une différence d'au moins 6,5 points sur le score MADRS total entre le groupe eskétamine et le groupe placebo à l'issue de la phase en double-aveugle, avec un écart-type de 12, une puissance de 80 % et un taux de sortie d'étude de 25 %. Un risque alpha unilatéral et un nombre de patient nécessaire à randomiser pour chacune des études ont été définis ci-après.		
	Risque alpha unilatéral : 0,0125 Nombre de patients : 116 dans chaque groupe de traitement.	Risque alpha unilatéral de 0,025 Nombre de patients : 98 dans chaque groupe de traitement.	Risque alpha unilatéral : 0,025 Nombre de patients : 74 dans chaque groupe de traitement.
Méthode d'analyse des résultats	<u>L'analyse a été hiérarchisée par une procédure de type « gate-keeping » afin de gérer la multiplicité des tests sur les quatre critères de jugement suivants :</u> - Critère de jugement principal - Critères de jugement secondaires : - o réponse clinique à J2 maintenue jusqu'à J28 ; - o variation du score SDS total ; - o variation du score PHQ-9 total. <u>Concernant l'étude TRANSFORM-1</u> évaluant à la fois eskétamine 84 mg et eskétamine 56 mg dans deux groupes différents : pour chacun des 4 critères précités (principe de « gatekeeping »), les analyses ont été conduites successivement à la dose de eskétamine 84 mg <i>versus</i> placebo (au risque alpha unilatéral de 0,025) puis à la dose de eskétamine 56 mg <i>versus</i> placebo (au risque alpha unilatéral de 0,02125 uniquement si la significativité était d'abord observée à 84 mg). En cas de significativité d'un critère de jugement uniquement pour la dose de eskétamine 84 mg, les tests sur les autres critères de jugement ont été réalisés uniquement pour cette dose au risque alpha unilatéral de 0,00375. <u>Concernant l'étude TRANSFORM-2 :</u> pour chacun des 4 critères précités, les analyses ont été conduites successivement au risque alpha unilatéral de 0,025. L'analyse principale a été réalisée par une méthode avec modèle de type ANCOVA sur les données LOCF pour les centres européens et par un modèle à effets mixtes avec mesures répétées pour les		

Aucune hiérarchisation des critères de jugement secondaires n'a été prévue au protocole, rendant ces résultats exploratoires.

L'analyse principale a été réalisée par une méthode avec modèle de type ANCOVA sur les données LOCF pour les centres européens et par un modèle à effets mixtes avec mesures répétées pour les autres centres. Pour l'analyse ANCOVA, le modèle a inclus le traitement, la région et la classe d'AD oral (ISRS ou IRSN) comme facteurs et le score MADRS total à l'inclusion comme covariable.

²⁷ Le score GAD-7 est une échelle permettant d'évaluer l'anxiété globale composée de 7 items et cotée de 0 (absence d'anxiété) à 21 (anxiété la plus sévère) avec les niveaux suivants : aucune (0-4), légère (5-9), modérée (10-14), sévère (15-21).

²⁸ L'échelle EQ-5D-5L générique de qualité de vie est constituée à la fois d'un questionnaire de 5 items correspondants à 5 dimensions (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur/inconfort et anxiété/dépression) et d'une échelle visuelle analogique (EVA) de perception du répondant par rapport à son état de santé global. Le score EQ-5D-5L issu du questionnaire est coté de 0 (pire qualité de vie) à 1 (meilleure qualité de vie possible) et l'EVA est graduée de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé).

	autres centres. Pour l'analyse ANCOVA, le modèle a inclus le traitement, la région et la classe d'AD oral (ISRS ou IRSN) comme facteurs et le score MADRS total à l'inclusion comme covariable. Le score MADRS total a été considéré comme manquant si, pour un patient, au moins 2 items n'avaient pas été renseignés. <u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u> - les taux de patients ayant une réponse clinique de J2 à J28 de la phase d'induction ont été comparés entre les groupes de traitement par un test du chi-deux de Cochran-Mantel Haenszel ajusté sur la région et la classe d'AD (ISRS ou IRNS) ; - la variation du score SDS total et du score PHQ-9 total a été analysée selon le même modèle que l'analyse principale.	
<u>Analyse intermédiaire :</u> une analyse intermédiaire avec nouveau calcul éventuel du nombre de sujets nécessaires ou arrêt de l'étude en cas de futilité était planifiée au protocole des trois études. Le double-aveugle a été maintenu tout au long de l'étude. Cette analyse devait être réalisée pour l'étude TRANSFORM-1 (à l'issue de 4 semaines après la randomisation de 120 patients) et l'étude TRANSFORM-3 (à l'issue de 4 semaines après la randomisation de 50 patients) avec un nouveau calcul de patients (346 patients au lieu des 116 initialement prévus dans l'étude TRANSFORM-1 et 138 patients au lieu des 74 initialement prévus dans l'étude TRANSFORM-3). <u>Populations d'analyse</u> - population ITT : ensemble des patients randomisés que le traitement ait été reçu ou non ; - population FAS : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) et 1 dose d'AD oral pendant la phase d'induction en double-aveugle ; - population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) ou 1 dose d'AD oral pendant la phase d'induction en double-aveugle ; - population de suivi : ensemble des patients entrant dans la phase de suivi. <u>Principaux amendements au protocole</u>		
Il y a eu 2 amendements significatifs au protocole initial (daté du 10 mars 2015) avec des changements applicables dans tous les pays. <u>Amendement 2 (31 mai 2016) adopté après l'inclusion de 103 patients et ses principaux changements :</u> Révision des critères d'inclusion : modification du nombre d'AD sans réponse à l'entrée dans l'étude (modifié de ≥ 2 à ≥ 1) et ajout de la nécessité que	Il y a eu 2 amendements significatifs au protocole initial (daté du 10 mars 2015) avec des changements applicables dans tous les pays. <u>Amendement 2 (3 juin 2016) adopté après l'inclusion de 88 patients et ses principaux changements :</u> Révision des critères d'inclusion : modification du nombre minimum d'AD sans réponse à l'entrée dans l'étude (modifié de ≥ 2 à ≥ 1) et ajout de la	Il y a eu 3 amendements significatifs au protocole initial (daté du 10 mars 2015) avec des changements applicables dans tous les pays. <u>Amendement 3 (18 juillet 2016) adopté après l'inclusion de 31 patients et ses principaux changements :</u> Révision des critères d'inclusion : réduction du score du MADRS total à ≥ 24 au lieu de ≥ 28 et du score total du IDS-C30 à ≥ 31 au lieu de ≥ 34, révision

	le patient ait été traité par un AD (sur le MGH-ATRQ) pendant au moins les 2 semaines précédentes ou au-dessus de la dose thérapeutique minimum (qui était poursuivie pendant les 4 semaines de la phase de sélection/observation prospective).	nécessité que le patient ait été traité par un AD (sur le MGH-ATRQ) pendant au moins les 2 semaines précédentes ou au-dessus de la dose thérapeutique minimum (qui était poursuivie pendant les 4 semaines de la phase de sélection/observation prospective).	du nombre minimum d'exigences en matière de traitement AD à l'entrée de l'étude à la non-réponse à ≥ 1 à ≤ 8 (de la non-réponse à ≥ 2 à ≤ 5) et révision de la durée minimale pendant laquelle le traitement AD oral actuel doit avoir été pris à au moins 2 semaines (d'au moins 6 semaines), révision de la définition de la non-réponse à la fin de la phase de dépistages/observations prospectives afin de démontrer ≤ 25 % d'amélioration du score MADRS total de la semaine 1 à la semaine 4 et un score MADRS total de ≥ 24 pour la semaine 2 et la semaine 4.
--	---	---	---

Résultats :

Effectifs

Au total, le nombre de patients randomisés a été de (cf. tableau 2) :

- 346 dans l'étude TRANSFORM-1 parmi lesquels 117 dans le groupe eskétamine 56 mg, 116 dans le groupe eskétamine 84 mg et 113 dans le groupe placebo ;
- 227 dans l'étude TRANSFORM-2 parmi lesquels 116 dans le groupe eskétamine et 111 dans le groupe placebo ;
- 138 dans l'étude TRANSFORM-3 parmi lesquels 72 dans le groupe eskétamine et 66 dans le groupe placebo.

Tableau 2. Populations d'analyse des études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	Groupe eskétamine 56 mg (N=117)	Groupe eskétamine 84 mg (N=116)	Groupe placebo (N=113)	Groupe eskétamine (N=116)	Groupe placebo (N=111)	Groupe eskétamine (N=72)	Groupe placebo (N=66)
Populations d'analyse, n (%)							
Randomisés	117 (100)	116 (100)	113 (100)	116 (100)	111 (100)	72 (100)	66 (100)
FAS	115 (98,3)	114 (98,3)	113 (100)	114 (98,3)	109 (98,2)	72 (100)	65 (98,5)
Tolérance	115 (98,3)	116 (100)	113 (100)	115 (99,1)	109 (98,2)	72 (100)	65 (98,5)
Suivi	47 (40,2)	52 (44,8)	69 (61,1)	34 (29,3)	52 (46,8)	12 (16,7)	3 (4,5)

Parmi les patients randomisés, la majorité (83,6 % à 94,9 %) ont complété la phase d'induction en double-aveugle. Les principales raisons d'arrêts ont été les événements indésirables (0,9 à 7,8 % dans les groupes eskétamine *versus* 0,9 à 3,0 % dans les groupes placebo) et le retrait du patient (0,9 à 4,3 % dans les groupes eskétamine *versus* 0,9 à 6,3 % dans les groupes placebo).

Le pourcentage de patients répondeurs à l'issue de la fin de la phase d'induction en double-aveugle et ayant été inclus dans les études de traitement d'entretien ou de suivi de la tolérance a été de :

- Etude TRANSFORM 1 : 51 % dans le groupe eskétamine 56 mg, 45 % dans le groupe eskétamine 84 mg et 34 % dans le groupe placebo ; ces patients ont été inclus dans l'étude de traitement d'entretien SUSTAIN-1 ;
- Etude TRANSFORM-2 : 60 % dans le groupe eskétamine et 43 % dans le groupe placebo ; ces patients ont été inclus dans l'étude de traitement d'entretien SUSTAIN-1 ;

- Etude TRANSFORM-3 : 76 % dans le groupe eskétamine et 85 % dans le groupe placebo ; ces patients ont été inclus dans l'étude de suivi de la tolérance SUSTAIN-2.

La répartition des patients selon les phases des études est présentée dans le tableau 3.

Tableau 3. Répartition des patients selon les phases des études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	Groupe eskétamine 56 mg (N=117)	Groupe eskétamine 84 mg (N=116)	Groupe placebo (N)=113	Groupe eskétamine (N=116)	Groupe placebo (N=111)	Groupe eskétamine (N=72)	Groupe placebo (N=66)
Patients inclus dans la phase d'induction en double-aveugle, n (%)	117 (100)	116 (100)	113 (100)	116 (100)	111 (100)	72 (100)	66 (100)
Patients en fin d'étude, n (%)	111 (94,9)	97 (83,6)	107 (94,7)	98 (84,5)	99 (89,2)	62 (86,1)	60 (90,9)
<i>dont les patients répondeurs entrant dans l'étude :</i>							
SUSTAIN-1 (entretien)	60 (51,3)	52 (44,8)	38 (33,6)	70 (60,3)	48 (43,2)	0	0
SUSTAIN-2 (suivi de tolérance)	0	0	0	0	0	55 (76,4)	56 (84,8)
Arrêt, n (%)	6 (5,1)	19 (16,4)	6 (5,3)	18 (15,5)	12 (10,8)	10 (13,9)	6 (9,1)
- EI	1 (0,9)	7 (6,0)	2 (1,8)	9 (7,8)	1 (0,9)	4 (5,6)	2 (3,0)
- Manque d'efficacité	1 (0,9)	1 (0,9)	0	2 (1,7)	0	3 (4,2)	1 (1,5)
- Perdu de vue	0	1 (0,9)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (1,4)	0
- Violation du protocole	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,7)	2 (1,8)	0	1 (1,5)
- Retrait du patient	1 (0,9)	5 (4,3)	1 (0,9)	4 (3,4)	7 (6,3)	1 (1,4)	2 (3,0)
- Autre	1 (0,9)	4 (3,4)	2 (1,8)	0	1 (0,9)	1 (1,4)	0
Patients inclus dans la phase de suivi, n (%)	47 (40,2)	52 (44,8)	69 (61,1)	34 (29,3)	52 (46,8)	12 (16,7)	3 (4,5)
Patients en fin d'étude, n (%)	8 (6,8)	10 (8,6)	18 (15,9)	16 (13,8)	27 (24,3)	8 (11,1)	3 (4,5)
Arrêt, n (%)	39 (33,3)	42 (36,2)	51 (45,1)	18 (15,5)	25 (22,5)	4 (5,6)	0
- Perte de vue	0	2 (1,7)	1 (0,9)	3 (2,6)	3 (2,7)	0	0
- Décision d'interruption du suivi par l'investigateur et d'inclusion dans l'étude SUSTAIN-3 (tolérance à long terme)	34 (29,1)	29 (25)	44 (38,9)	6 (5,2)	17 (15,3)	0	0
- Violation du protocole	0	0	1 (0,9)	0	0	0	0
- Retrait du patient	3 (2,6)	9 (7,8)	2 (1,8)	6 (5,2)	3 (2,7)	1 (1,4)	0
- Autre	2 (1,7)	2 (1,7)	3 (2,7)	3 (2,6)	2 (1,8)	3 (4,2)	0

EI : événement indésirable

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients sont présentées pour chaque étude dans le tableau 4.

Etudes TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2

L'âge médian des patients était de 47 ans environ dans les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 avec la majorité des patients de sexe féminin (71 et 62 % respectivement selon l'étude). La majorité des patients (75 et 84 %) ne présentaient pas d'antécédents d'hypertension artérielle.

Plus de la moitié des patients avaient eu de 2 à 5 épisodes dépressifs majeurs, en incluant l'épisode en cours. La durée médiane de l'épisode en cours était d'environ 104 semaines (soit environ 2 ans) dans l'étude TRANSFORM-1 et 60 semaines (soit environ 1,2 ans) dans l'étude TRANSFORM-2.

Le score MADRS moyen total à l'inclusion était de 37 dans les deux études correspondant à un stade de dépression sévère.

Concernant les traitements antérieurs reçus, les patients étaient majoritairement en échec à au moins 2 antidépresseurs (AD) oraux au cours de l'épisode dépressif concerné.

La majorité des patients (57 à 69 %) ont débuté un nouveau traitement AD oral de type IRSN (au choix de l'investigateur) à la randomisation en même temps que le traitement intranasal étudié.

Etude TRANSFORM-3

L'âge médian des patients était de 69 ans avec la majorité des patients de sexe féminin (62 %). Environ la moitié des patients ne présentaient pas d'antécédents d'hypertension artérielle.

Près des deux-tiers des patients avaient majoritairement eu 2 à 5 épisodes dépressifs majeurs, en incluant l'épisode en cours. La durée médiane de l'épisode en cours était de 84 semaines (soit environ 1,6 ans) dans le groupe eskétamine contre 104 semaines (soit 2 ans) dans le groupe placebo.

Le score MADRS moyen total à l'inclusion était de 35 correspondant à un stade de dépression sévère.

Concernant les traitements antérieurs reçus, les patients étaient majoritairement en échec à au moins 2 AD oraux au cours de l'épisode dépressif concerné (79 % dans le groupe eskétamine *versus* 91 % dans le groupe placebo).

Un peu plus de la moitié des patients (55 %) avaient débuté un nouveau traitement AD oral de type ISRS (au choix de l'investigateur) à la randomisation en même temps que le traitement intranasal étudié.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	Groupe eskétamine 56 mg (n =115)	Groupe eskétamine 84 mg (n =114)	Groupe placebo (n =113)	Groupe eskétamine (n =114)	Groupe placebo (n =109)	Groupe eskétamine (n =72)	Groupe placebo (n =65)
Caractéristiques à l'inclusion							
Age, années							
Moyenne (ET)	46,4 (11,2)	45,7 (11,1)	46,8 (11,4)	44,9 (12,6)	46,4 (11,1)	70,6 (4,8)	69,4 (4,2)
Médiane	48,0	47,0	47,0	45,0	47,0	70,0	68,0
Min-max	(22 ;64)	(18 ;64)	(18 ;64)	(19 ;64)	(20 ;64)	(65 ; 86)	(65 ;82)
Sexe, n (%)							
Homme	34 (29,6)	35 (30,7)	32 (28,3)	39 (34,2)	46 (42,2)	27 (37,5)	25 (38,5)
Femme	81 (70,4)	79 (69,3)	81 (71,7)	75 (65,8)	63 (57,8)	45 (62,5)	40 (61,5)
Antécédent d'hypertension							
Oui	28 (24,3)	20 (17,5)	24 (21,2)	18 (15,8)	27 (24,8)	41 (56,9)	32 (49,2)
Non	87 (75,7)	94 (82,5)	89 (78,8)	96 (84,2)	82 (75,2)	31 (43,1)	33 (50,8)
AD oral nouvellement initié à la randomisation, n (%)							
IRSN	65 (56,5)	67 (58,8)	64 (56,6)	77 (67,5)	75 (68,8)	31 (43,1)	30 (46,2)
<i>Duloxétine</i>	49 (42,6)	43 (37,7)	44 (38,9)	60 (52,6)	61 (56,0)	25 (34,7)	23 (35,4)
<i>Venlafaxine LP</i>	16 (13,9)	24 (21,1)	20 (17,7)	17 (14,9)	15 (13,8)	7 (9,7)	7 (10,8)
ISRS	50 (43,5)	47 (41,2)	49 (43,4)	37 (32,5)	34 (31,2)	41 (56,9)	35 (53,8)
<i>Escitalopram</i>	26 (22,6)	23 (20,2)	24 (21,2)	21 (18,4)	17 (15,6)	25 (34,7)	25 (38,5)
<i>Sertraline</i>	24 (20,9)	24 (21,1)	25 (22,1)	16 (14,0)	16 (14,7)	15 (20,8)	10 (15,4)
Antécédents liés à la maladie							
Score MADRS total à l'inclusion							
Moyenne (ET)	37,4 (4,8)	37,8 (5,6)	37,5 (6,2)	37,0 (5,7)	37,3 (5,7)	35,5 (5,9)	34,8 (6,4)
Score IDS-C₃₀ total							
Moyenne (ET)	47,4 (6,9)	46,9 (7,8)	47,6 (7,5)	46,0 (6,3)	45,7 (5,6)	44,2 (6,5)	43,1 (6,7)
Durée de l'épisode en cours (semaines)							
Médiane	99	115,5	104	63,5	52,0	83,5	104,0
(Min-max)	(12-1525)	(12-2288)	(6-1720)	(9-649)	(8-1196)	(8-1700)	(8 ;2184)
AD oraux antérieurs avec non-réponse au cours de l'épisode en cours (i.e. échec d'AD)^a							
Nombre d'AD spécifiques, n (%)							
1	12 (10,6)	12 (10,5)	7 (6,2)	9 (7,9)	18 (16,5)	15 (20,8)	6 (9,2)
2	67 (59,3)	47 (41,2)	60 (53,1)	69 (60,5)	54 (49,5)	31 (43,1)	32 (49,2)
3	29 (25,7)	33 (28,9)	32 (28,3)	24 (21,1)	22 (20,2)	13 (18,1)	17 (26,2)
≥ 4	5 (4,3)	22 (19,3)	14 (12,4)	12 (10,5)	15 (13,7)	13 (18,1)	10 (15,4)
Nombre d'épisodes dépressifs majeurs incluant l'épisode en cours							
1	15 (13,2)	25 (21,9)	28 (24,8)	15 (13,2)	14 (12,8)	8 (11,1)	10 (15,4)
2-5	75 (65,8)	69 (60,5)	56 (49,6)	81 (71,1)	78 (71,6)	45 (62,5)	41 (63,1)
6-10	12 (10,5)	12 (10,5)	25 (22,1)	16 (14,0)	15 (13,8)	13 (18,1)	7 (10,8)
>10	12 (10,5)	8 (7,0)	4 (3,5)	2 (1,8)	2 (1,8)	6 (8,3)	7 (10,8)

^aNombre d'AD avec non-réponse (définie comme ≤ 25 % d'amélioration) pris pendant au moins 6 semaines pendant l'épisode en cours selon le questionnaire MGH-ATRQ.

► Critère de jugement principal : variation du score MADRS total entre l'inclusion et à 4 semaines (analyse sur la population FAS)

Etude TRANSFORM-1

Aucune différence n'a été observée entre le groupe eskétamine 84 mg et le groupe placebo sur la différence de variation du score MADRS total entre l'inclusion et à 4 semaines (**différence de -2,0, IC_{95%} = [-5,5 ; 1,4], p_{unilatéral} = 0,125 > au seuil de significativité pré-spécifié de 0,025 (NS)**).

En absence de différence significative retrouvée entre la dose de 84 mg d'eskétamine et le placebo, l'analyse hiérarchisée a été interrompue, et les analyses suivantes (analyse principale à la dose de 56 mg et analyses des critères de jugement secondaires hiérarchisés) sont considérées comme exploratoires. Ces résultats ne seront par conséquent pas présentés.

Etude TRANSFORM-2

La supériorité du groupe eskétamine à dose flexible (56 ou 84 mg) a été démontrée *versus* placebo sur la différence de variation du score MADRS total entre l'inclusion et à 4 semaines (**différence de -3,5, IC_{95%} = [-6,7 ; -0,3], p_{unilatéral} = 0,017 < au seuil de significativité pré-spécifié de 0,025**). La significativité du test ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires concernés ; les résultats sont présentés ci-après.

Etude TRANSFORM-3 (chez les patients âgés d'au moins 65 ans)

Aucune différence n'a été observée entre le groupe eskétamine à dose flexible (26, 58 ou 84 mg) et le groupe placebo sur la différence de variation du score MADRS total entre l'inclusion et à 4 semaines (**différence de -3,6, IC_{95%} = [-7,2 ; -0,03], p_{unilatéral} = 0,026 > au seuil de significativité pré-spécifié de 0,025 (NS)**). En absence de significativité sur le critère de jugement principal, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas présentés.

L'ensemble des résultats sont rappelés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats sur le critère de jugement principal des études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3 (analyse ANCOVA sur la population FAS)

Etude	Groupe de traitement	Nombre de patients	Score moyen à l'inclusion (ET)	Variation intragroupe de la MMC entre l'inclusion et la fin de la semaine 4 (ET)	Différence intergroupe <i>versus</i> placebo [IC _{95%}] ^a p _{unilatéral}
TRANSFORM-1	eskétamine 84 mg	114	37,8 (5,6)	-17,4 (14,3)	-2,0 [-5,52 ; 1,42] p= 0,125 (NS)
	eskétamine 56 mg	115	37,4 (4,8)	-18,3 (14,2)	-4,1 [-7,53 ; -0,60]
	placebo	113	37,5 (6,2)	-14,3 (15,0)	-
TRANSFORM-2	eskétamine (56 ou 84 mg)	114	37,0 (5,7)	-19,6 (13,6)	-3,5 [-6,67 ; -0,26] p=0,017
	placebo	109	37,3 (5,7)	-16,3 (14,2)	
TRANSFORM-3 (≥ 65 ans)	eskétamine (28, 56 ou 84 mg)	72	35,5 (5,9)	-9,3 (12,3)	-3,6 [-7,2 ; -0,03] p=0,026 (NS)
	placebo	65	34,8 (6,4)	-5,6 (9,1)	

ET : écart-type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; MMC : Moyenne des moindres carrés ; NS : non significatif

^aanalyse selon la méthode ANCOVA sur les données LOCF avec le traitement, la région et la classe d'AD oral comme facteurs et la valeur MADRS à l'inclusion comme covariable.

► Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude TRANSFORM-2

Réponse clinique dès J2 (24h) maintenue jusqu'à J28 : aucune différence n'a été observée entre le groupe eskétamine (56 ou 84 mg) et le groupe placebo sur la réponse clinique à J2 maintenue à J28 (**OR de 1,79, IC_{95%} = [0,57 ; 5,67], p_{unilatéral} = 0,161 > au seuil de significativité pré-spécifié**

de 0,025 (NS)) (tableau 6). En absence de significativité, l'analyse hiérarchisée a été interrompue, rendant les analyses des deux autres critères de jugement secondaires hiérarchisés exploratoires. Ces résultats ne seront par conséquent pas présentés.

Tableau 6. Résultats sur le critère de jugement secondaire de réponse clinique dès J2 (24 h) maintenue jusqu'à J28 – étude TRANSFORM 2 (analyse ANCOVA sur la population FAS)

Réponse au traitement selon le score MADRS total à J2 et maintenu à J28 de la phase d'induction en double-aveugle	Groupe eskétamine (56 ou 84 mg) n=114	Groupe placebo n=109
Réponse clinique, n (%)		
Oui	9 (7,9)	5 (4,6)
Non	105 (92,1)	104 (95,4)
Différence intergroupe ^a		
Odds ratio [IC _{95%}]	1,79 [0,57 ; 5,67]	
p unilatéral	0,161 (NS)	

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%, NS : non significatif

^aanalyse selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur le pays et la classe d'AD oral.

7.1.2 Efficacité *versus* placebo en traitement d'entretien (≥ 48 semaines) des épisodes dépressifs caractérisés résistants

Référence	Etude SUSTAIN-1 ¹⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02493868
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'eskétagamine intranasale par rapport à un placebo intranasal, tous deux en association à un AD oral pour retarder la rechute ²⁹ des symptômes dépressifs chez les patients souffrant de dépression résistante au traitement (TRD) qui sont en rémission stable après une phase d'induction et d'optimisation de l'eskétagamine intranasale + AD oral.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, comparative <i>versus</i> placebo. Stratification de la randomisation sur le pays.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 06/10/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/02/2018 (dernier patient observé) Etude conduite dans 164 centres dans 16 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 10 patients)
Schéma de l'étude	L'étude a comporté entre 3 et 5 phases selon la provenance des patients : <u>Les deux premières phases pour les patients à entrée directe, ne provenant pas des études TRANSFORM 1 ou 2 :</u> - <u>1 phase de sélection/observation de 4 semaines</u> afin d'évaluer la réponse au traitement AD oral en cours. Les patients non répondeurs et éligible à la phase d'induction en ouvert interrompaient leur traitement par AD oral à la fin de cette phase et étaient éligibles à la phase d'induction suivante. Une phase supplémentaire de 3 semaines de réduction progressive de dose était autorisée.

²⁹ La rechute est définie par :

- un score MADRS total ≥ 22 pour 2 évaluations consécutives séparées de 5 à 15 jours (la date de la deuxième évaluation MADRS sera utilisée pour la date de la rechute), et/ou ;
- une hospitalisation pour aggravation de la dépression, ou tout autre événement cliniquement pertinent déterminé selon le jugement de l'investigateur suggestif d'une rechute telle qu'une tentative de suicide, un suicide ou une hospitalisation préventive du suicide ;
- En cas d'hospitalisation pour l'un de ces événements, la date de début de l'hospitalisation sera utilisée comme la date de rechute. Sinon, la date de fin de l'événement sera utilisée si le patient n'est pas hospitalisé ;
- Dans les cas où les deux critères de rechute sont remplis, la date la plus antérieure sera définie comme la date de rechute.

La date de la rechute était la date de la première évaluation de la rechute.

- 1 phase d'induction de 4 semaines en ouvert pendant laquelle les patients ont été traités par eskétamine intranasale (dose flexible 56mg ou 84mg) deux fois par semaine + un nouvel AD oral une fois par jour³⁰.

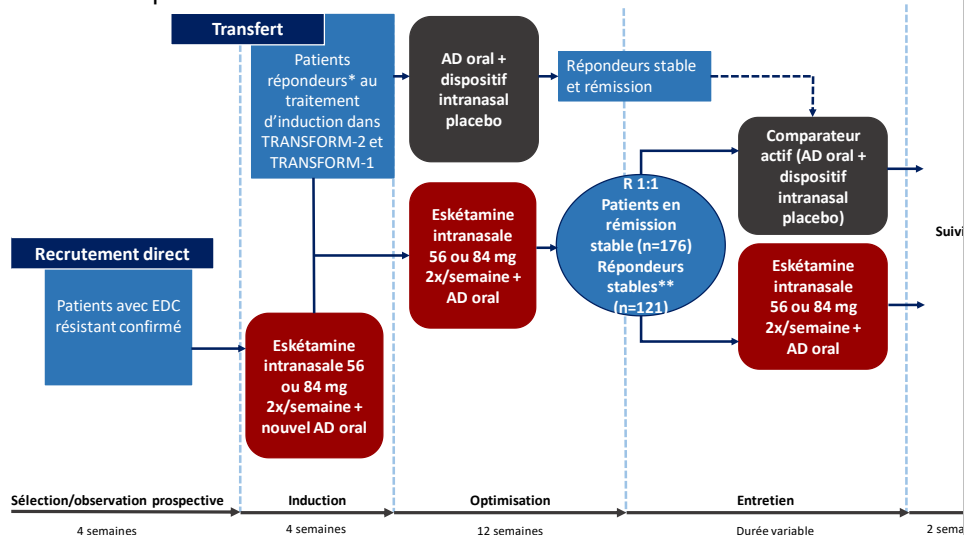
Les 3 phases suivantes pour les patients à entrée directe et les patients transférés des études TRANSFORM 1 et 2

- 1 phase d'optimisation de 12 semaines pendant laquelle l'AD oral et la dose du traitement intranasal (eskétamine ou placebo (pour les patients des études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2)) sont restés identiques mais la fréquence³¹ du traitement intranasal a été réduite progressivement en fonction de la gravité des symptômes dépressifs. A la fin de cette phase, les patients traités par eskétamine présentant une rémission stable³² ou une réponse stable³³ ont été inclus dans la phase de traitement d'entretien.

- 1 phase de traitement d'entretien de durée variable (jusqu'à rechute ou fin de l'étude) en double aveugle avec randomisation des patients en rémission stable et en réponse stable à la fin de la phase d'optimisation pour continuer avec l'eskétamine intranasale + le même AD oral ou pour continuer avec le placebo intranasal + le même AD oral.

A noter que les patients transférés et traités par placebo intranasal + AD oral ont continué de recevoir le même traitement pour maintenir le double-aveugle issu des études à court terme (TRANSFORM-1 ou TRANSFORM-2). Le dosage intranasal a été évalué toutes les 4 semaines en utilisant un algorithme basé sur le score MADRS. La fréquence d'administration du traitement intranasal pouvait être modifiée (une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines) jusqu'à 3 fois en fonction de la gravité des symptômes dépressifs.

- 1 phase de suivi post-traitement de 2 semaines : réservée aux patients qui n'entraient pas dans l'étude de suivi de tolérance en ouvert SUSTAIN-3



* réponse définie comme une réduction 50% du score MADRS total par rapport à J1 avant l'induction qu'ils soient inclus dans le groupe eskétamine + AD ou dans le groupe placebo + AD

**sans rémission stable

³⁰ Le nouvel AD oral attribué pouvait être la duloxétine, l'escitalopram, la sertraline ou venlafaxine à libération prolongée à condition que le patient n'ait pas déjà répondu à ce traitement au cours de l'épisode dépressif actuel, ne soit pas intolérant à ce traitement et qu'il soit disponible dans le pays participant.

³¹ Au cours de la phase d'optimisation, la fréquence d'administration du traitement intranasal sera réduite de 2 fois par semaine (fréquence de la phase d'induction) à 1 fois par semaine pendant les 4 premières semaines. Après les 4 premières semaines, la fréquence d'administration du traitement intranasal sera individualisée et se fera soit 1 fois par semaine, soit 1 fois toutes les deux semaines en fonction de la gravité des symptômes évalués par le score MADRS total.

³² La rémission stable a été définie par un score MADRS total ≤ 12 pour 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, mais une valeur du score MADRS total > 12 ou l'absence d'une évaluation du score MADRS total était autorisée aux semaines 13 ou 14 ; cependant un score total MADRS ≤ 12 aux semaines 15 et 16 était requis pour être considéré en rémission stable.

³³ La réponse stable a été définie par ≥ 50 % de réduction du score MADRS total par rapport à l'inclusion (jour 1 de la phase d'induction) dans chacune des dernières 2 semaines de la phase d'optimisation, mais ne répondant pas aux critères de rémission stable. Remarque : pour les patients transférés, le jour 1 de la phase d'induction avait lieu au cours de l'étude TRANSFORM-1 ou TRANSFORM-2.

	<u>Les critères d'inclusion différaient selon le mode d'entrée dans l'étude puis selon la phase de l'étude.</u> <u>Patients à entrée directe (càd. sélectionnés pour cette étude) dans l'étude SUSTAIN-1 :</u> <u>Au début de la phase de sélection :</u> - âge de 18 à 64 ans inclus ; - épisode dépressif caractérisé unique d'au moins 2 ans ou récurrent, répondant aux critères établis par le DSM-V, sans troubles psychotiques, cliniquement évalué et documenté par le mini-entretien neuropsychiatrique international (MINI) ; - patients non répondeurs (≤ 25 % d'amélioration) suite à un traitement entre 1 et 5 AD³⁴ oraux au cours de l'épisode dépressif en cours, évalué par le questionnaire MGH-ATRQ¹² et confirmé par documentation. De plus, les patients devaient prendre un AD oral différent (sur la base du questionnaire MGH-ATRQ) pendant au moins les 2 semaines précédentes à la dose ou au-dessus de la dose minimale thérapeutique ou un taux sanguin dans les valeurs thérapeutiques pour les AD tricycliques ; - score total IDS-C₃₀¹³ ≥ 34 (correspondant à une dépression modérée à sévère) ; <u>Pendant la phase de sélection :</u> - être observant au traitement AD oral, documenté dans le questionnaire d'adhésion des patients (PAQ) ; - l'épisode dépressif majeur concerné du patient, la sévérité des symptômes de dépression (score MADRS total¹⁴ à la semaine 1 ≥ 28 nécessaire) et la réponse au traitement AD de l'épisode dépressif concerné, devaient être nécessairement confirmés par un centre indépendant ; <u>A la fin de la phase de sélection :</u> les non-répondeurs aux AD oraux de la phase d'inclusion/observationnelle prospective étaient éligibles à la randomisation si tous les autres critères d'inclusion étaient toujours remplis. La non-réponse a été définie comme une amélioration ≤ 25 % du score MADRS total de la semaine 1 à la semaine 4 et un score MADRS total ≥ 28 de la semaine 2 et à la semaine 4. <u>Patients transférés dans l'étude SUSTAIN-1 :</u> Ces patients devaient répondre aux critères des études en double aveugle (TRANSFORM-1 ou TRANSFORM-2) et devaient avoir terminé la phase d'induction en double aveugle de l'une de ces études et démontré une réponse au traitement (réduction ≥ 50 % du score MADRS total par rapport à l'inclusion à la fin des 4 semaines en double aveugle de la phase d'induction).
Principaux critères d'inclusion	
Principaux critères de non-inclusion	<i>cf. critères de non-inclusion des études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3 (rubrique 07.1.1 Efficacité versus placebo en traitement d'induction (4 semaines) des épisodes dépressifs caractérisés résistants)</i>
Traitements étudiés	Deux listes de randomisation ont été mises en œuvre au début de la phase de traitement d'entretien de cette étude (deux types de situations ont été considérées) : - 1^{ère} randomisation pour les patients en <u>rémission stable</u>³⁰ après traitement par eskétamine intranasale + AD oral à la fin de la phase d'optimisation : ils ont été randomisés dans 1 des 2 groupes de traitement (eskétamine intranasale + AD oral ou placebo intranasal + AD oral) selon un rapport de 1: 1. - 2^{ème} randomisation pour les patients en <u>réponse stable</u>³¹ après le traitement par eskétamine intranasale + AD oral à la fin de la phase d'optimisation ont été randomisés dans 1 des 2 groupes de traitement selon un rapport 1: 1 (eskétamine intranasale + AD oral ou placebo intranasal + AD oral). Les deux randomisations ont été équilibrées en utilisant des blocs à permutation aléatoire (taille de bloc = 4) et ont été stratifiées par pays. A la phase de traitement d'entretien, les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir : <u>Groupe expérimental :</u> SPRAVATO (eskétamine) 56mg ou 84mg, voie intranasale, 1 fois par semaine ou 1 fois toutes les deux semaines + AD (duloxetine 60 mg, escitalopram 10 mg, sertraline 50 mg ou venlafaxine LP 150 mg), par voie orale, 1 fois par jour ;

³⁴ Si l'épisode en cours est > 2 ans, la limite supérieure ne s'appliquait qu'aux 2 dernières années.

	Groupe comparateur : Placebo, voie intranasale, 1 fois par semaine ou 1 fois toutes les deux semaines + AD (duloxetine 60 mg, escitalopram 10 mg, sertraline 50 mg ou venlafaxine LP 150 mg) par voie orale, 1 fois par jour.
Critère de jugement principal	<u>Délai de rechute²⁷ évalué par un comité de relecture indépendant (CRI)</u> et défini comme le délai entre la randomisation et la première rechute pendant la phase de traitement d'entretien chez les patients traités par eskétamine intranasale + AD oral qui ont atteint <u>une rémission stable³⁰ à la fin de la phase d'optimisation</u>. Pour évaluer le délai de rechute, le score MADRS total¹⁴ a été utilisé de manière hebdomadaire à l'aide du Guide d'entrevue structurée pour l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (SIGMA). <u>L'analyse a été réalisée sur la population FAS²⁰.</u>
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (considérés comme exploratoires) :</u> - Délai entre la randomisation du patient et la première documentation d'une rechute dans la phase de traitement d'entretien pour les patients ayant une réponse stable³¹ (non en rémission) à la fin de la phase d'optimisation après traitement par eskétamine intranasale + AD oral. - Variation du score total entre l'inclusion (J1, avant la randomisation) et jusqu'à la fin de la phase de traitement d'entretien en double-aveugle : - o score de dépression MADRS total¹⁴ ; - o échelle autodéclarée du questionnaire sur la santé des patients (PHQ-9)¹⁹ ; - o gravité globale de la maladie, en utilisant l'impression clinique globale - Gravité (CGI-S)²⁰ ; - o symptômes d'anxiété, à l'aide de l'échelle du trouble d'anxiété généralisé à 7 items (GAD-7)²¹ ; - o fonctionnement et handicap associé, à l'aide de l'échelle SDS¹⁸ ; - o qualité de vie et état de santé, à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L²².
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 0,493 (rapport de risque) entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 50 % de rechute à 6 mois et celle dans le groupe expérimental de 28,95 % de rechute à 6 mois, avec une puissance de 90 % et un risque alpha de 0,05, le nombre de patients nécessaires a été évalué à 211 patients (en rémission stable à la fin de la phase d'optimisation après traitement par eskétamine intranasale + AD oral) afin d'obtenir 84 évènements de rechute.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal :</u> Une analyse séquentielle adaptative en 2 étapes avec 1 analyse intermédiaire a été planifiée au protocole pour permettre un arrêt précoce en cas de preuves significatives d'efficacité lors de l'analyse intermédiaire (après qu'au moins 33 évènements de rechute se soient produits chez les patients en rémission stable dont au moins 30 évènements apparus chez les patients issus de la première liste de randomisation). Pour contrôler l'inflation du risque alpha global de l'analyse d'efficacité finale, un risque alpha de 0,0086 a été déterminé pour mener l'analyse intermédiaire (test bilatéral). En cas de significativité sur le résultat d'efficacité de l'analyse intermédiaire, l'étude était arrêtée et l'analyse intermédiaire était considérée comme l'analyse d'efficacité finale et le groupe de traitement eskétamine était considéré comme supérieur par rapport au groupe placebo dans la prévention de la rechute. En cas de non-significativité, l'étude devait être poursuivie, la taille de l'échantillon serait alors réestimée (nombre de rechutes entre 29 et 54 après l'analyse intermédiaire) et l'analyse d'efficacité finale serait réalisée avec un risque alpha de 0,046 (test bilatéral). Lors de l'analyse intermédiaire, la fonction de distribution cumulative du temps de rechute a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test de log-rank bilatéral (patients en rémission stable issue de la première liste de randomisation). <u>Aucune hiérarchisation des critères de jugement secondaires n'a été prévue au protocole, rendant ces résultats exploratoires.</u>

Populations d'analyse

- population randomisée : ensemble des patients randomisés que le traitement ait été reçu ou non ;
- population FAS : ensemble des patients randomisés dans la phase de traitement d'entretien ayant reçu au moins une dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) **et** 1 dose d'AD oral pendant la phase d'induction en double-aveugle ;
- **population FAS-rémission** : patients en **rémission stable à la fin de la phase d'optimisation** ayant reçu au moins un dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) **et** 1 dose d'AD oral pendant la phase d'optimisation et pour lesquels **l'analyse des critères de jugement principal et secondaires** a été menée ;
- population FAS-répondeur : patients en réponse stable à la fin de la phase d'optimisation ayant reçu au moins un dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) **et** 1 dose d'AD oral pendant la phase d'optimisation et pour lesquels l'analyse des critères de jugement secondaires a été menée ;
- population de tolérance : ensemble des patients randomisés dans la phase d'entretien ayant reçu au moins une dose de traitement intranasal (eskétamine ou placebo) **ou** 1 dose d'AD oral pendant la phase d'induction en double-aveugle ;
- population de suivi : ensemble des patients entrant dans la phase de suivi.

Principaux amendements au protocole :

Il y a eu 4 amendements significatifs au protocole original (daté du 26 mars 2015) avec des changements applicables dans tous les pays.

Amendement 3 (9 juin 2016) adopté après l'inclusion de 188 patients et ses principaux changements :

- Révision des critères d'inclusion : modification du nombre minimum d'AD sans réponse à l'entrée dans l'étude (modifié de ≥ 2 à ≥ 1) et ajout de la nécessité que le patient ait été traité par un AD (sur le MGH-ATRQ) pendant au moins les 2 semaines précédentes ou au -dessus de la dose thérapeutique minimum (qui était poursuivie pendant les 4 semaines de la phase de sélection/observation prospective.

Amendement 4 (4 avril 2017) adopté après l'inclusion de 680 patients et ses principaux changements :

- La **définition de rémission stable a été modifiée** passant d'un score MADRS total ≤ 12 lors des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation à un score MADRS total ≤ 12 pour 3 des 4 dernières semaines de la phase d'optimisation, mais une valeur du score MADRS total > 12 ou l'absence d'une évaluation du score MADRS était autorisée aux semaines 13 ou 14 ; cependant un score total MADRS ≤ 12 aux semaines 15 et 16 était requis pour être considéré en rémission stable.
- La définition de réponse stable correspond aux patients qui ont une réduction de 50% ou plus du score MADRS total de l'inclusion (jour 1 de la phase d'induction ; avant la première dose intranasale) par rapport au 2 dernières semaines de la phase d'optimisation, mais sans rencontrer le critère de rémission stable. La modification apportée est la suppression du critère suivant : « avec au moins un score MADRS total > 12 dans les 2 dernières semaines de la phase d'optimisation ».

Résultats :

Effectifs

Au total, 705 patients ont été inclus dans l'étude SUSTAIN-1 (tableau 7), dont :

- 437 patients à entrée directe dans l'étude SUSTAIN-1 ;
- 150 patients transférés depuis l'étude TRANSFORM-1 (étude à dose fixe)³⁵, dont 112 patients traités par eskétamine et 38 patients traités par placebo ;

³⁵ Pour rappel, les patients de TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 transférés dans l'étude SUSTAIN-1 étaient les patients répondeurs à l'issue de la phase d'induction en double-aveugle de 4 semaines.

- 118 patients transférés depuis l'étude TRANSFORM-2 (étude à dose flexible)²⁹, dont 70 patients traités par eskétamine et 48 patients traités par placebo.

Parmi les 437 patients à entrée directe, 62,5 % (n=273/437) ont complété la phase d'induction de 4 semaines (tableau 7). Les principales raisons d'arrêts de l'étude ont été la non-éligibilité aux critères de sélection pour continuer dans la prochaine phase (26,1 % des patients) et les événements indésirables (5,0 % des patients).

Parmi les 455 patients inclus dans la phase d'optimisation (patients à entrée directe et patients transférés des études TRANSFORM 1 et 2), 65,3 % (n=297/455) ont complété cette phase de 12 semaines (tableau 7). Les principales raisons d'arrêts de l'étude ont été principalement la non-éligibilité aux critères pour continuer dans la prochaine phase pour 23,5 % des patients (107/455) : 23,3 % (106/455) n'avaient pas atteint de réponse stable ou de rémission stable et 3,1 % (n=14/455) avaient obtenu un score MADRS total ≥ 22 au cours de 2 évaluations consécutives pendant la phase d'optimisation.

Au total, le nombre de patients randomisés dans la phase de traitement d'entretien en double-aveugle de l'étude, correspondant à la population FAS d'analyse, a été de 297 patients dont :

- 152 patients dans le groupe eskétamine + AD oral
- 145 patients dans le groupe placebo + AD oral

Pour rappel, l'analyse principale a été planifiée sur le sous-groupe de patients en rémission stable à la randomisation, correspondant à la population « FAS-rémission », comprenant 176 patients (59% des patients de la population FAS totale) dont 90 dans le groupe eskétamine et 86 dans le groupe placebo.

Tableau 7. Populations d'analyse de l'étude SUSTAIN-1

Populations d'analyse, n	SUSTAIN-1		
	Groupe eskétamine	Groupe placebo	Total
Phase induction			
Tolérance (IND), n(%)	437 (100)	NA	437 (100)
- Complétion, n(%)	273 (62,5)	NA	273 (62,5)
- Arrêt, n (%)	164 (37,5)	NA	164 (37,5)
Phase optimisation			
Tolérance (OP), n(%)	455 (100)	NA	455 (100)
- Complétion, n (%)	297 (65,3)	NA	297 (65,3)
- Arrêt, n (%)	158 (34,7)	NA	158 (34,7)
Phase traitement d'entretien			
FAS (patients randomisés), n(%)	152 (100)	145 (100)	297 (100)
AI (rémission stable) ^a , n(%)	49 (54,4)	47 (54,7)	96 (54,5)
FAS (rémission stable), n(%)	90 (100)	86 (100)	176 (100)
FAS (réponse stable), n(%)	62 (100)	59 (100)	121 (100)
Phase de suivi			
FAS (Suivi), n(%)	481 (100)	64 (100)	545 (100)
- Complétion, n (%)	470 (97,7)	62 (96,9)	532 (97,6)
- Arrêt, n (%)	11 (2,3)	2 (3,1)	13 (2,4)

AI = Analyse intermédiaire; FAS = Full Analysis Set; IND = induction; OP = optimisation

^a Analyse complète (rémission stable) définie au moment de l'analyse intermédiaire.

La majorité des patients ont complété la phase de traitement d'entretien en double-aveugle : 90 % (n=159/176) des patients en rémission stable et 93 % (n= 113/121) des patients en réponse stable. Les raisons principales d'arrêts de l'étude sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8. Répartition des patients selon les phases d'entretien et suivi de l'étude SUSTAIN-1 (population FAS)

	SUSTAIN-1		
	Groupe eskétamine	Groupe placebo	Total
Patients en rémission stable inclus dans la phase d'entretien en double-aveugle, n (%)	90 (100)	86 (100)	176 (100)
Complétion, n (%)	82 (91,1)	77 (89,5)	159 (90,3)
<i>Patients qui ont rechuté</i>	24 (26,7)	39 (45,3)	63 (35,8)
<i>Patients qui ont complété la phase d'entretien en raison de la fin de l'étude^a</i>	58 (64,4)	38 (44,2)	96 (54,5)
Arrêt, n (%)	8 (8,9)	9 (10,5)	17 (9,7)
<i>EI</i>	1 (1,1)	1 (1,2)	2 (1,1)
<i>Grossesse</i>	1 (1,1)	0	1 (0,6)
<i>Retrait du patient</i>	3 (3,3)	3 (3,5)	6 (3,4)
<i>Autre</i>	3 (3,3)	5 (5,8)	8 (4,5)
Patients en réponse stable inclus dans la phase d'entretien en double-aveugle, n (%)	62 (100)	59 (100)	121 (100)
Complétion, n (%)	57 (91,9)	56 (94,9)	113 (93,4)
<i>Patients qui ont rechuté</i>	16 (25,8)	34 (57,6)	50 (41,3)
<i>Patients qui ont complété la phase d'entretien en raison de la fin de l'étude^a</i>	41 (66,1)	22 (37,3)	63 (52,1)
Arrêt, n (%)	5 (8,1)	3 (5,1)	8 (6,6)
<i>EI</i>	0	1 (1,7)	1 (0,8)
<i>Perte de vue</i>	1 (1,6)	0	1 (0,8)
<i>Non-observance au traitement de l'étude</i>	0	1 (1,7)	1 (0,8)
<i>Non-respect du protocole</i>	1 (1,6)	0	1 (0,8)
<i>Retrait du patient</i>	2 (3,2)	1 (1,7)	3 (2,5)
<i>Autre</i>	1 (1,6)	0	1 (0,8)
Patients inclus dans la phase de suivi, n (%)	481 (100)	64 (100)	545 (100)
Complétion, n (%)	470 (97,7)	62 (96,9)	532 (97,6)
Arrêt, n (%)	11 (2,3)	2 (3,1)	13 (2,4)
<i>Perte de vue</i>	1 (0,2)	0	1 (0,2)
<i>Décision d'interruption du suivi par l'investigateur et d'inclusion dans l'étude de tolérance à long terme SUSTAIN-3</i>	5 (1,0)	1 (1,6)	6 (1,1)
<i>Retrait du patient</i>	3 (0,6)	0	3 (0,6)
<i>Autre</i>	2 (0,4)	1 (1,6)	3 (0,6)

EI : événement indésirable

^a Patients ont été considérés comme ayant fini l'étude, si ils étaient sans rechute au moment de la fin de l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase de traitement d'entretien (population FAS)

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 9, selon leur statut à l'inclusion dans la phase de traitement d'entretien de l'étude : rémission stable (correspondant aux patients de l'analyse principale) ou réponse stable.

○ Patients en rémission stable³⁰ (analyse principale) :

L'âge médian des patients était de 47 ans environ avec la majorité des patients de sexe féminin (66,5 %). La grande majorité (76,1 %) ne présentaient pas d'antécédents d'hypertension artérielle. Plus de deux-tiers des patients avaient eu de 2 à 5 épisodes dépressifs majeurs, en incluant l'épisode en cours. La durée médiane de l'épisode en cours était d'environ 54 semaines (soit environ 1,0 an).

Le score MADRS moyen total à l'inclusion était de 37,5 correspondant à un stade de dépression sévère.

Concernant les traitements antérieurs reçus, près de deux-tiers des patients étaient majoritairement en échec à au moins 2 AD oraux au cours de l'épisode dépressif concerné.

Au moins deux-tiers des patients ont débuté un nouveau traitement AD oral de type IRSN à la randomisation en même temps que le traitement intranasal étudié (au choix de l'investigateur).

○ Patients en réponse stable³¹ :

L'âge médian des patients était de 48 ans environ avec la majorité des patients de sexe féminin (66,1 %). La grande majorité (83,5 %) ne présentaient pas d'antécédents d'hypertension artérielle. Près de deux tiers des patients avaient eu 2 à 5 épisodes dépressifs majeurs, en incluant l'épisode en cours. La durée médiane de l'épisode en cours était d'environ 57 semaines (soit environ 1,1 an).

Le score MADRS moyen total à l'inclusion était de 39,5 correspondants à un stade de dépression sévère.

Concernant les traitements antérieurs reçus, environ la moitié des patients étaient en échec à au moins 2 AD oraux au cours de l'épisode dépressif concerné.

Plus de la moitié des patients ont débuté un nouveau traitement AD oral de type IRSN à la randomisation en même temps que le traitement intranasal étudié.

Tableau 9. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion de la phase de traitement d'entretien de l'étude SUSTAIN-1

Etude SUSTAIN-1	Phase d'entretien				
	Rémission stable (N=176)			Réponse stable (N=121)	
	Groupe eskétamine 56mg	Groupe eskétamine 84mg	Groupe placebo	Groupe eskétamine	Groupe placebo
Caractéristiques à l'inclusion					
Age (années), n(%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Moyenne (ET)	42,7 (12,1)	47,6 (11,7)	46,2 (11,2)	47,2 (11,0)	46,7 (9,8)
Médiane	40,5	49,0	45,0	48,0	47,0
Min-max	(21 ;64)	(19 ;62)	(19 ;64)	(23 ;63)	(24 ;64)
Sexe, n (%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Homme	12 (30,0)	20 (40,0)	27 (31,4)	24 (38,7)	17 (28,8)
Femme	28 (70,0)	30 (60,0)	59 (68,6)	38 (61,3)	42 (71,2)
Antécédent d'hypertension, n(%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Oui	8 (20,0)	15 (30,0)	19 (22,1)	11 (17,7)	9 (15,3)
Non	32 (80,0)	35 (70,0)	67 (77,9)	51 (82,3)	50 (84,7)
AD oral nouvellement initié à la randomisation, n (%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
IRSN	29 (72,5)	33 (66,0)	58 (67,4)	35 (56,5)	36 (61,0)
Duloxétine	23 (57,5)	24 (48,0)	38 (44,2)	27 (43,5)	30 (50,8)
Venlafaxine LP	6 (15,0)	9 (18,0)	20 (23,3)	8 (12,9)	6 (10,2)
ISRS	11 (27,5)	17 (34,0)	28 (32,6)	27 (43,5)	23 (39,0)
Escitalopram	5 (12,5)	8 (16,0)	14 (16,3)	17 (27,4)	10 (16,9)
Sertraline	6 (15,0)	9 (18,0)	14 (16,3)	10 (16,1)	13 (22,0)
Antécédents liés à la maladie					
Score MADRS total à l'inclusion, n(%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Moyenne (ET)	38,2 (5,3)	36,7 (5,1)	37,6 (4,7)	40,1 (5,6)	38,9 (4,9)
Score IDS-C₃₀ total, n(%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Moyenne (ET)	46,9 (6,2)	46,8 (6,3)	47,7 (7,8)	47,9 (7,8)	48,6 (7,5)
Durée de l'épisode en cours (semaines), n(%)	40 (100)	50	86 (100)	62 (100)	59 (100)
Médiane	46,5	71,5	58,0	48,0	60,0
(Min-max)	(14-364)	(12-1040)	(9-884)	(13-1080)	(9-1248)
AD oraux antérieurs avec non-réponse au cours de l'épisode en cours (i.e. échec d'AD)^a, n(%)	40 (100)	50 (100)	84 (97,7)	62 (100)	59 (100)
Nombre d'AD spécifiques					
1	7 (17,5)	3 (6,0)	10 (11,9)	4 (6,5)	5 (8,5)
2	27 (67,5)	34 (68,0)	52 (61,9)	37 (59,7)	29 (49,2)
3	4 (10,0)	7 (14,0)	15 (17,9)	15 (24,2)	19 (32,2)
≥ 4	2 (5,0)	6 (12,0)	7 (8,3)	6 (9,7)	6 (10,2)
Nombre d'épisodes dépressifs majeurs incluant l'épisode en cours, n(%)	40 (100)	50 (100)	86 (100)	62 (100)	59 (100)
1	5 (12,5)	5 (10,0)	9 (10,5)	7 (11,3)	6 (10,2)
2-5	25 (62,5)	37 (74,0)	60 (69,8)	41 (66,1)	42 (71,2)
6-10	5 (12,5)	3 (6,0)	12 (14,0)	8 (12,9)	9 (15,3)
>10	5 (12,5)	5 (10,0)	5 (5,8)	6 (9,7)	2 (3,4)

AD = antidépresseur ; ET = écart-type ; min=minimum ; Max = Maximum

^aNombre d'AD avec non-réponse (définie comme ≤ 25 % d'amélioration) pris pendant au moins 6 semaines pendant l'épisode en cours selon le questionnaire MGH-ATRQ.

► **Critère de jugement principal : délai jusqu'à la rechute évalué par un comité de relecture indépendant (analyse sur le sous-groupe de population FAS - rémission stable)**

La durée maximale de la participation d'un patient était variable, selon qu'il était entré directement dans l'étude (5 phases maximum) ou s'il avait été transféré d'une des études TRANSFORM-1 ou TRANSFORM-2 (3 phases maximum).

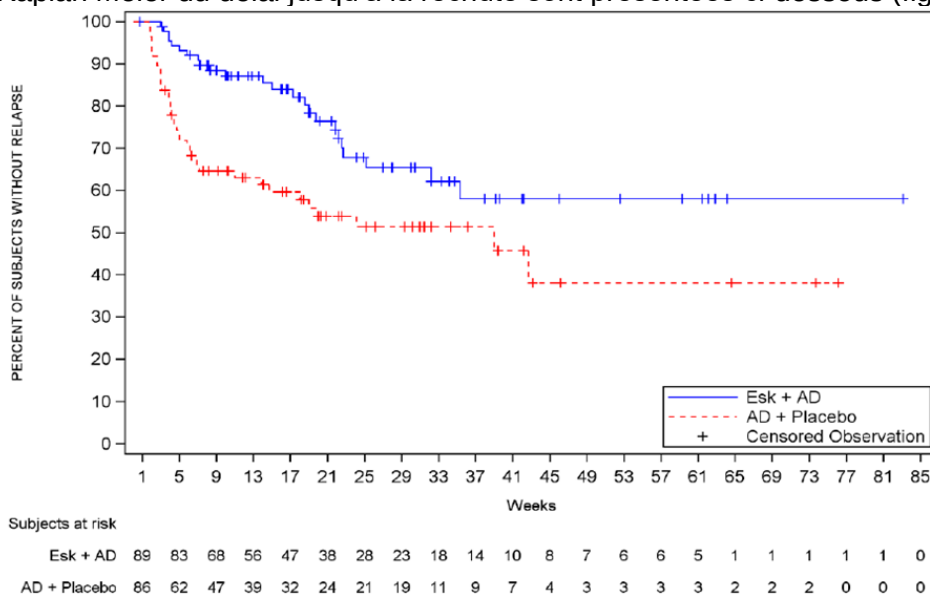
Les résultats sont présentés aux deux dates d'analyse prévues au protocole :

- analyse intermédiaire en date du 23 août 2017 (31 événements de rechute),
- analyse finale en date du 13 juin 2018 (63 événements de rechute).

A la date de l'analyse intermédiaire (23/08/2017), à l'issue d'un suivi médian de 85 jours dans le groupe eskétamine et 57 jours dans le groupe placebo, 31 événements de rechute ont été dénombrés (11 dans le groupe eskétamine et 20 dans le groupe placebo). Le délai médian jusqu'à la rechute n'a pas été atteint dans le groupe eskétamine et a été de 169 jours dans le groupe placebo. Un test de log-rank a été utilisé avec un seuil de significativité pré-spécifié de 0,0097. Après examen des résultats par un groupe de soutien statistique externe et par un comité de relecture indépendant, il a été recommandé de poursuivre l'étude jusqu'à obtenir 59 événements de rechute parmi les patients en rémission stable.

A la date de l'analyse finale (13/06/2018), à l'issue d'un suivi médian de 17,7 semaines dans le groupe eskétamine et 10,2 semaines dans le groupe placebo, 63 événements de rechute ont été dénombrés. L'analyse a été menée avec un risque alpha de 0,046 (test bilatéral). Au cours de la phase de traitement d'entretien, 26,7 % des patients traités par eskétamine intranasal + AD oral et 45,3 % des patients traités par placebo intranasal + AD oral ont eu une rechute. La supériorité du groupe eskétamine par rapport au groupe placebo a été démontrée en termes de délai jusqu'à la rechute : délai médian non atteint *versus* 273,0 jours (HR = 0,49 ; IC_{95%} = [0,29 ; 0,84]), $p = 0,003 <$ au seuil de significativité pré-spécifié de 0,046).

Les courbes Kaplan Meier du délai jusqu'à la rechute sont présentées ci-dessous (figure 1).



AD = Antidépresseur ; Esk = eskétamine

Figure 1. SUSTAIN-1 – Proportion cumulée (estimation Kaplan Meier) de patients en rémission stable qui n'ont pas connu de rechute pendant la phase d'entretien (analyse sur la population FAS)

Les caractéristiques des événements de rechute pour les patients en rémission stable au cours de la phase d'entretien ont été résumées dans le tableau 10.

Tableau 10. Fréquence des caractéristiques de rechute chez les patients ayant une rémission stable au cours de la phase d'entretien (analyse population FAS)

	Groupe eskétamine (N=90)	Groupe placebo (N=86)	Total (N=176)
Nombre de rechutes	24	39	63
Score MADRS total ≥ 22 pour 2 évaluations consécutives, n(%)^a	18 (75,0)	38 (97,4)	56 (88,9)
Hospitalisation, n(%)	3 (12,5)	0	3 (4,8)
Dépression	2 (8,3)	0	2 (3,2)
Dépression sévère	1 (4,2)	0	1 (1,6)
Autre événement cliniquement pertinent déterminé comme une rechute (non hospitalisé), n(%)^b	3 (12,5)	1 (2,6)	4 (6,3)
Dépression	2 (8,3)	1 (2,6)	3 (4,8)
Syndrôme dépressif	1 (4,2)	0	1 (1,6)

^a basé sur 2 évaluations consécutives séparées de 5 à 15 jours ; ^b tous les cas ont été évalués par le comité d'arbitrage des rechutes.

En absence de hiérarchisation sur les critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas présentés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée au cours des 3 études évaluant l'eskétamine en traitement d'induction de 4 semaines (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3) et en traitement d'entretien de 48 semaines et plus (SUSTAIN-1) par l'échelle générique EQ-5D-5L.

Bien que s'agissant d'études en double-aveugle, ce critère a été analysé en tant que critère de jugement secondaire non hiérarchisé dans l'ensemble des études, sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, le rendant ainsi exploratoire. De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance présentées dans cette rubrique sont les données des études cliniques (SYNAPSE, TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 et SUSTAIN-3) rapportées dans l'EPAR³⁶ de SPRAVATO (eskétamine).

SUSTAIN-2 est une étude de tolérance à long terme (12 mois), multicentrique, en ouvert évaluant l'eskétamine intranasale chez des patients (n = 802) ayant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère résistant au traitement, avec une surveillance particulière des effets potentiels sur la fonction cognitive, des symptômes potentiels de cystite et/ou symptômes du tractus urinaire inférieur, des symptômes potentiels de sevrage et/ou de rebond après l'arrêt de l'eskétamine. Les patients sont issus soit de l'étude TRANSFORM-3, soit d'un recrutement spécifique à l'étude dont au moins 100 patients inclus sont âgés de 65 ans ou plus.

SUSTAIN-3 est une étude de suivi de tolérance à long terme (≥ 18 à 24 mois), multicentrique, en ouvert, évaluant l'eskétamine intranasale chez des patients (n = 1140) ayant un épisode dépressif caractérisé résistant au traitement, avec une surveillance particulière des effets potentiels sur la fonction cognitive, des effets indésirables liés au traitement, y compris ceux présentant un intérêt particulier, des effets post-dose sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène du sang et des effets potentiels sur les idées et les

³⁶ European Public Assessment report SPRAVATO : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf [Consulté le 23 avril 2020].

comportements suicidaires. Les patients sont issus des centres des Etats-Unis des études TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 et d'une étude randomisée, double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* comparateur actif conduite uniquement aux Etats-Unis et en Chine (ESKETINTRD3006). Pour être inclus, les patients devaient répondre aux critères d'inclusion et de non-inclusion de ces études. Environ 11 % des patients inclus sont âgés de 65 ans ou plus. Le laboratoire a déposé un rapport intermédiaire pour cette étude qui est en cours.

► Exposition des patients

L'évaluation de la tolérance est basée sur un total de 1708 patients atteints d'épisode dépressif caractérisé, qui ont reçu au moins 1 dose d'eskétagamine dans six études de phase II et III terminées (SYNAPSE, TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2) avec une exposition cumulée à l'eskétagamine de 611 patients-années et au placebo de 108 patients-années. Cinq des six études ont été achevées en phase III avec 479 patients exposés à l'eskétagamine pendant au moins 6 mois et 178 pendant au moins 12 mois (tableau 11).

Tableau 11. Exposition cumulative au traitement intranasal étudié au travers des études de phase III (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2, population FAS)

	Groupe eskétagamine 56mg (N = 115)	Groupe eskétagamine 84mg (N = 116)	Groupe eskétagamine dose flexible (56 ou 84 mg) ^a (N = 1371)	Groupe eskétagamine total (N = 1602)	Groupe placebo (N = 432)
Moyenne (ET), en jours	93,2 (108,7)	75,5 (92,2)	146,1 (127,9)	137,2 (126,2)	90,1 (117,3)
Médiane (min ; Max), en jours	92 (4 ;743)	26 (1 ;542)	103 (1 ;692)	101 (1 ;743)	26 (1 ;655)
Exposition cumulée > 6 mois, n (%)	13 (11,3)	10 (8,6)	456 (33,3)	479 (29,9)	68 (15,7)
Exposition cumulée > 12 mois; n (%)	5 (4,3)	3 (2,6)	170 (12,4)	178 (11,1)	18 (4,2)

ET = écart-type ; Min =minimum ; Max = maximum

Remarque : ^a Eskétagamine dose flexible = eskétagamine 56 ou 84mg + antidépresseur oral ; ^b Eskétagamine total inclut à la fois les groupes de traitement par eskétagamine en doses fixes et en doses flexibles. Dans l'analyse de tolérance, un patient traité par placebo dans l'essai TRANSFORM-3 et transféré dans l'essai SUSTAIN-2 qui a été traité par AD oral, n'a pas reçu d'eskétagamine.

La durée d'exposition est définie comme la durée entre la date de la première exposition et la date de la dernière exposition au traitement intranasal étudié. En raison de la fréquence de dosage intermittent, cela inclut les jours pendant lesquelles les patients n'ont pas pris le traitement intranasal étudié.

► Evénements indésirables

Pour rappel, le nombre de patients ayant reçu au moins une dose de traitement a été :

- Dans les études TRANSFORM 1 et 2 (données groupées) : 346 dans les groupes eskétagamine et 222 dans le groupe placebo,
- Dans l'étude TRANSFORM 3 : 72 dans le groupe eskétagamine et 65 dans le groupe placebo,
- Dans l'étude SUSTAIN 1 : 152 dans le groupe eskétagamine et 145 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) dans les groupes eskétagamine *versus* placebo a été :

- TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 données regroupées : 87,0 % *versus* 64,4 %,
- TRANSFORM-3 : 70,8 % *versus* 60,0 %,
- SUSTAIN-1 : 82,2 % *versus* 45,5 %,

Une majorité de patients traités par eskétagamine ont connu au moins un événement indésirable possiblement lié à l'eskétagamine intranasal à un taux élevé (58 % dans l'étude TRANSFORM 3 et 78 % dans les données groupées des études TRANSFORM 1 et 2). La fréquence des événements indésirables était plus faible chez les patients traités par placebo.

Dans l'étude SUSTAIN 1, 69,7 % patients traités par eskétagamine ont connu au moins un événement indésirable possiblement lié à l'eskétagamine intranasal.

Les principaux événements indésirables (EI) liés au traitement rapportés chez au moins 5 % des patients traités par eskétamine intranasal *versus* placebo ont été :

- études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 - données regroupées : des vertiges (23,7 % *versus* 6,8 % respectivement), des céphalées (20,2 % *versus* 17,1 %), des nausées (28,3 % *versus* 8,6 %) et des dissociations (26,6 % *versus* 3,6 %), respectivement;
- étude SUSTAIN-1 (phase de traitement d'entretien en double-aveugle) : des dysgueusies (27,0 % *versus* 6,9 % respectivement), des vertiges (20,4 % *versus* 4,8 %), des dissociations (23,0 % *versus* 0,0 %), des somnolences (21,1 % *versus* 2,1 %), des céphalées (17,8 % *versus* 9,7 %), des nausées (16,4 % *versus* 0,7 %), des visions troubles (15,8 % *versus* 0,7 %), et des hypoesthésies orales (13,2 % *versus* 0,0%), respectivement.

■ **EI ayant conduit à l'interruption de traitement**

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été :

- études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 : données regroupées : 4,6 % dans le groupe eskétamine et 1,4 % dans le groupe placebo,
- étude TRANSFORM-3 : 5,6 % dans le groupe eskétamine et 3,1 % dans le groupe placebo,
- étude SUSTAIN-1 : 2,6 % dans le groupe eskétamine et 2,1 % dans le groupe placebo.

Dans l'ensemble des études de phase III, les EI liés au traitement conduisant à l'arrêt de l'eskétamine chez plus de 2 patients (> 0,1 %) ont été (par ordre de fréquence) : l'anxiété, la dépression, l'augmentation de la pression artérielle, les étourdissements, les idées suicidaires, la dissociation, les nausées, les vomissements, les céphalées, la faiblesse musculaire, les vertiges, l'hypertension, la crise de panique et la sédation.

Le taux global d'arrêt en raison d'EI liés au traitement a été observé dans une étude de tolérance à long terme (SUSTAIN-2) avec une exposition au traitement à l'eskétamine allant jusqu'à 1 an. Ce taux a été de 9,5 %.

Les taux d'arrêt du traitement à l'eskétamine en raison d'EI liés au traitement étaient généralement plus élevés immédiatement après l'initiation du traitement (dans les 2 premières semaines de la phase en double-aveugle pour les études TRANSFORM-1 et 2 et dans la phase d'induction pour les études SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2).

■ **Evènements indésirables chez les patients de ≥ 65 ans (étude TRANSFORM-3)**

Les EI liés au traitement les plus fréquents (rapportées chez ≥ 10 % des patients) observées plus fréquemment dans le groupe eskétamine par rapport au groupe placebo étaient : étourdissements (20,8 % *versus* 7,7 %), nausées (18,1 % *versus* 4,6 %), céphalées (12,5 % *versus* 3,1 %), fatigue (12,5 % *versus* 7,7 %), augmentation de la pression artérielle (12,5 % *versus* 4,6 %), dissociation (12,5 % *versus* 1,5 %) et vertiges (11,1 % *versus* 3,1 %).

L'EI lié au traitement le plus fréquemment rapporté (chez ≥ 5 % des patients) dans le groupe placebo intranasal + AD oral était l'anxiété (2,8 % eskétamine *versus* 7,7 % placebo).

■ **Evènements indésirables graves**

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) dans le groupe eskétamine *versus* placebo a été :

- TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 -données regroupées : 14,7 % *versus* 5,0 %,
- TRANSFORM-3 : 4,2 % *versus* 1,5 %,
- SUSTAIN-1 : 7,9 % *versus* 4,1 %.

Les principaux EIG dans les études cliniques ont été décrits ci-après :

- TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 – données regroupées : dissociation (3,8 % *versus* 0,0 %), vertiges (2,9 % *versus* 0,0 %) ;
- TRANSFORM-3 : dysgueusie (1,4 % *versus* 0,0 %), augmentation de la pression artérielle (1,4 % *versus* 0,0 %) ;
- SUSTAIN-1 : dysgueusie (1,3 % *versus* 0,0 %), anxiété (1,3 % *versus* 0,0 %), vertiges (1,3 % *versus* 0,0 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un évènement indésirable grave (EIG) lié au traitement a été de :

- études à court terme TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 - données regroupées : 14,7 % dans le groupe eskétamine *versus* 5,0 % dans le groupe placebo. Les EIG liés au traitement les plus fréquents dans le groupe eskétamine ont été la dissociation (3,8 %, n = 13 patients) et les vertiges (2,9 %, n = 10 patients). Les EIG les plus fréquents liés au traitement ont été rapportés chez moins de 1 % dans le groupe placebo. La majorité des EIG liés au traitement rapportés le jour de l'administration ont été résolus le même jour (88,9 % dans le groupe eskétamine *versus* 83,3 % dans le groupe placebo).
- étude SUSTAIN-1 (phase de traitement d'entretien en double aveugle) : 7,9 % dans le groupe eskétamine *versus* 4,1 % dans le groupe placebo. Les EIG liés au traitement les plus fréquents ont été :
 - o dans le groupe eskétamine : la somnolence, la dysgueusie, la congestion nasale, l'inconfort nasal, la toux, l'anxiété et les vertiges (chacun rapporté à un taux de 1,3 %, n = 2 patients),
 - o dans le groupe placebo : la dépression (2,1 %, n = 3 patients) et les céphalées (1,4 %, n = 2 patients).

Dans les phases d'optimisation et d'entretien de l'étude SUSTAIN-1, 100 % des EIG liés au traitement rapportés le jour de l'administration intranasale ont été résolus le même jour.

- étude SUSTAIN-2 de tolérance à long terme (12 mois de suivi sous traitement par eskétamine) : 14,7 % des patients ont rapporté des EIG liés au traitement dans les phases d'induction et d'optimisation/entretien dont les plus fréquents : la dissociation (1,9 %, n = 15 patients), l'anxiété (1,6 %, n = 13 patients), les vertiges (1,6 %, n = 13 patients) et les nausées (1,2 %, n = 10 patients). La majorité des EIG liés au traitement rapportés le jour de l'administration intranasale ont été résolus le même jour (75 %).
- étude SUSTAIN-3 de tolérance à long terme (≥ 18 à 24 mois de suivi sous traitement par eskétamine) : 1,1 % des patients ont rapporté des EIG liés au traitement dans la phase d'induction dont les plus fréquents ont été la dysgueusie (2,6 %, n = 12 patients), la dissociation (2,2 %, n = 10 patients) et les vertiges (2,0 %, n = 9 patients). Environ 8 % des patients ont rapporté des EIG liés au traitement dans la phase d'optimisation/entretien dont les plus fréquents ont été l'anxiété (1,3 %, n = 14 patients), les nausées (1,3 %, n = 14 patients) ; les céphalées (1,2 %, n = 13 patients) et les vertiges (1,0 %, n = 11 patients).

► Evènements indésirables d'intérêt particulier

Le pourcentage de patients traités par eskétamine *versus* placebo et ayant rapporté un EI lié au traitement cliniquement pertinentes et d'intérêt particulier est détaillé dans le tableau 12.

Aucun évènement indésirable de surdosage ou potentiel usage abusif n'a été rapporté dans les études mais près de la moitié des patients traités par eskétamine ont rapporté au moins 1 EI suggérant un potentiel usage abusif.

Aucun EI lié à une déficience cognitive n'a été rapporté dans les études de phase III.

Tableau 12. Fréquences des événements indésirables d'intérêt particulier entre les groupes de traitement au travers des études de phase III (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2, population FAS)

	TRANSFORM-1 et 2 (données regroupées)		TRANSFORM-3		SUSTAIN-1	
	Groupe eskétamine (n = 346)	Groupe placebo (n = 222)	Groupe eskétamine (n = 72)	Groupe placebo (n = 65)	Groupe eskétamine (n = 152)	Groupe placebo (n = 145)
Troubles psychiatriques et du système nerveux, n(%)						
Idées et comportements suicidaires						
- Total	277 (100)	186(100)	70 (100)	65 (100)	151 (100)	145 (100)
- Taux d'idée suicidaire chez les patients sans idées ou comportement suicidaire à l'inclusion (score C-SSRS)	26 (7,5)	20 (9,0)	8 (11,4)	9 (13,8)	3 (2,0)	6 (4,1)
Changements dissociatifs /perceptifs						
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Augmentation du score CADSS total	92 (26,6)	8 (3,6)	9 (12,5)	1 (1,5)	35 (23,0)	0 (0,0)
Symptômes de type psychotique						
- Total	345 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	151 (100)	143 (100)
- Score BPRS+ total ≥ 3 après J1	82 (23,7)	8 (3,6)	17 (23,6)	3 (4,6)	22 (14,6)	0 (0,0)
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Anxiété	31 (9,0)	12 (5,4)	2 (2,8)	5 (7,7)	12 (7,9)	5 (3,4)
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Etourdissements/ vertiges transitoires	160 (46,2)	20 (9,0)	23 (31,9)	7 (10,8)	69 (45,4)	15 (10,3)
Sédation modéré à sévère						
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Score MOAA/S ≤ 3)	42 (12,1)	3 (1,4)	6 (8,3)	1 (1,5)	8 (5,3)	0 (0,0)
Cystite interstitielle et symptômes des voies urinaires inférieures, n(%)						
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Cystite interstitielle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,7)
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Taux de pollakiurie	11 (3,2)	1 (0,5)	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Symptômes gastro-intestinaux post-dose, n(%)						
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Nausées	98 (28,3)	19 (8,6)	13 (18,1)	3 (4,6)	25 (16,4)	1 (0,7)
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Vomissements	32 (9,2)	4 (1,8)	5 (6,9)	1 (1,5)	10 (6,6)	1 (0,7)
Toxicité cardiovasculaire, n(%)						
- Total	346 (100)	222 (100)	72 (100)	65 (100)	152 (100)	145 (100)
- Augmentation de la pression artérielle	30 (8,7)	5 (2,3)	9 (12,5)	3 (4,6)	10 (6,6)	5 (3,4)
Toxicité nasale et impact sur l'odorat, n(%)						
- Total	313 (100)	206 (100)	-	-	152 (100)	144 (100)
- Smell Threshold Test > -2,40	3 (0,9)	6 (2,7)			3 (2,0)	3 (2,1)

D Décès

A la date du 31 décembre 2018, 7 décès ont été rapportés dans les études du développement clinique :

- 4 décès (0,2 %) sur les 1708 patients traités par eskétamine (SYNAPSE, TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2) dont 2 décès considérés comme non liés au traitement (des suites de blessures multiples et un suicide) et 2 décès considérés comme douteusement lié au traitement (une insuffisance respiratoire aiguë et une insuffisance cardiaque aiguë),

- 3 décès dans l'étude de tolérance à long terme SUSTAIN-3 (résultats intermédiaires) dont 2 décès considérés comme non liés au traitement (un suicide et un polytraumatisme accidentel) et 1 décès considéré comme douteusement lié au traitement (un infarctus du myocarde).
Aucun décès n'est survenu parmi les 486 patients des groupes placebo.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du plan de gestion des risques (PGR) version 1.6 daté du 18 octobre 2019 résumant les principaux risques importants identifiés et potentiels, ainsi que les informations manquantes.

Risques importants identifiés	- Risque d'usage abusif - Troubles transitoires dissociatifs ou de la perception - Troubles de la conscience - Augmentation de la tension artérielle
Risques importants potentiels	- Troubles cognitifs et troubles de la mémoire (utilisation à long terme) - Cystite interstitielle (utilisation à long terme)
Informations manquantes	- Utilisation pendant la grossesse

Autres mesures visant à minimiser les risques liés à l'usage de SPRAVATO (eskétamine) :

Dans le cadre de l'AMM, le laboratoire doit mettre en place des outils pédagogiques et un programme d'accès contrôlé à SPRAVATO (eskétamine) afin de minimiser les risques importants identifiés, à savoir 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. Cela comprend, notamment :

- un guide à destination des professionnels de santé et un guide à destination des patients contenant les informations essentielles liées à l'usage de SPRAVATO (eskétamine) ;
- une surveillance pendant et post administration de SPRAVATO (eskétamine) par un professionnel de santé ;
- une grille d'évaluation de l'aptitude à quitter l'établissement sera fournie pour aider le professionnel de la santé à déterminer quand un patient est jugé stable et devrait être autorisé à rentrer chez lui en toute sécurité après l'administration de pulvérisation nasale d'eskétamine.

Ces documents sont mis à disposition des professionnels de santé depuis fin mai.

Concernant les patients souffrant de troubles cardiovasculaires ou respiratoires cliniquement significatifs ou instables, SPRAVATO (eskétamine) doit être administré dans un environnement clinique où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. En raison du risque potentiel d'effets indésirables cardiaques, la tension artérielle du patient doit être soigneusement surveillée avant et après la prise de SPRAVATO (eskétamine).

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé le premier rapport périodique actualisé de tolérance (PSUR) version 1.0 daté du 24 avril 2020. Sur la période couverte du 5 septembre 2019 au 4 mars 2020, aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence. Le laboratoire s'est engagé à mener trois types d'action concernant le programme d'outils pédagogique et son évaluation, le programme d'accès contrôlé et le registre grossesse.

Le laboratoire s'est engagé auprès de chaque Etat membre à la mise en disponibilité d'outils pédagogiques (guide du patient, guide des professionnels de la santé, grille d'évaluation de l'aptitude à quitter l'établissement). Ces derniers visent à traiter les risques importants identifiés avec le traitement par eskétamine. Une étude sera menée pour évaluer l'efficacité de ces trois documents en ce qui concerne la compréhension et la gestion des risques importants identifiés avec le traitement à l'eskétamine. Le rapport d'étude finale est attendu au 4^{ème} trimestre 2022.

Le laboratoire s'est engagé à ce que dans chaque État membre où l'eskétamine est commercialisée, un programme national d'accès contrôlé soit mis en œuvre pour prévenir et réduire le risque important identifié d'usage abusif.

Des évaluations périodiques de tolérance seront menées sur un registre de grossesse concernant l'utilisation des médicaments psychiatriques y compris les antidépresseurs aux États-Unis afin de mieux caractériser l'impact des informations manquantes sur le profil de tolérance de l'eskétamine pendant la grossesse. Un rapport d'étude final est attendu au 4^{ème} trimestre 2024.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par SPRAVATO (eskétamine) étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dissociation

La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, auto-limitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés.

Sédation/Somnolence

Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale.

Modifications de la pression artérielle

Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant SPRAVATO (eskétamine) et des AD oraux (voir rubrique 4.4 du RCP). La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un AD oral. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %.

Troubles cognitifs et troubles de la mémoire

Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables.

Symptômes des voies urinaires

Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. »

07.4 Données d'utilisation

Une ATU de cohorte a été autorisée par l'ANSM le 2 août 2019 concernant l'usage dérogatoire de SPRAVATO (eskétamine) dans l'indication suivante, plus restreinte que celle de l'AMM actuelle : « traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère chez des adultes présentant une contre-indication à l'électro-convulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT. ESKÉTAMINE JANSSEN doit être coadministré avec un nouvel antidépresseur (AD) par voie orale ». Cette ATU de cohorte a débuté le 23 septembre 2019 et a inclus 30 patients jusqu'au 3 janvier 2020. Un premier rapport intermédiaire d'ATU de cohorte couvrant cette période a été fourni par le laboratoire.

Les principaux critères d'inclusion des patients dans l'ATU de cohorte ont été :

- âge de 18 ans ou plus,
- dépression modérée à sévère selon le jugement clinique,
- diagnostic de dépression résistante aux traitements sans autres alternatives thérapeutiques :
 - o Réponse aux critères diagnostiques du DSM-V pour un seul épisode de dépression majeure (s'il s'agit d'un seul épisode, la durée doit être d'au moins 2 ans) ou d'un épisode récurrent sans caractéristiques psychotiques,
 - o Non-réponse à au moins deux traitements AD oraux de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel confirmé par les antécédents médicaux et présenter une contre-indication au traitement par électro-convulsivothérapie (ECT), ou étant résistant à l'ECT, ou n'ayant pas accès à l'ECT ou ayant refusé l'ECT,
- patient médicalement stable d'après l'examen physique, les antécédents médicaux et les signes vitaux (y compris une tension artérielle stable),
- avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer devaient utiliser une méthode contraceptive hautement efficace et accepter de continuer à l'utiliser pendant toute la durée de l'ATU de cohorte et pendant au moins 6 semaines après la dernière dose d'eskétamine.

Les patients inclus et traités par l'eskétamine dans l'ATU de cohorte (n = 30) avaient un âge médian de 52 ans (min-Max : 21,0 - 86,0 ans) parmi lesquels 21 patients avaient 65 ans ou moins. La majorité des patients (60 %, n = 18) étaient des femmes. La durée médiane de la maladie était de 12,5 ans (min-Max : 0,8 – 63,0 ans). Tous les patients avaient un épisode dépressif majeur. Pour 24 patients, l'épisode dépressif actuel a été évalué comme sévère. Le score MADRS médian à la demande de traitement était de 33,0 (min-Max : 20,0 - 48,0). Depuis le début de l'épisode dépressif actuel, tous les patients avaient été traités par au moins deux AD, 23 patients ont reçu au moins un antipsychotique, 14 patients ont été traités par des séances d'ECT et 9 patients ont été traités par des séances de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). La dose initiale d'eskétamine donnée aux patients était en accord avec les posologies de l'AMM avec la totalité des patients de 65 ans ou moins (n = 21) ayant reçu une dose initiale de 56 mg et la totalité des patients de plus de 65 ans (n = 9) ayant reçu une dose initiale de 28 mg.

Parmi les 30 patients traités, des données d'efficacité ont été collectées pour 21 patients seulement. A la date d'initiation du traitement par eskétamine, leur score MADRS médian était de 33,0 (min-Max : 22,0 - 42,0) et leur score CGI-SS-R médian était de 1,0 (min-Max : 1,0 - 4,0). Des données d'exposition au traitement étaient disponibles pour 20 de ces 21 patients : l'exposition médiane au traitement a été de 26,5 jours (min-Max : -299,03 à 73,0 jours). Pour ces 20 patients, la différence en termes de score MADRS entre le dernier score disponible et le score à l'initiation a été de -9,0 en médiane (intervalle : -42,0 à 4,0).

Parmi les 30 patients traités par l'eskétagamine, 8 patients ont arrêté le traitement avec comme principales raisons : la demande du patient (n = 5), le manque d'efficacité (n = 5), la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié à l'eskétagamine (n = 3). Pour ces 8 patients, l'exposition médiane au traitement a été de 29,5 jours (min-Max : 15,0 - 78,0 jours).

Les données de tolérance présentes dans le rapport intermédiaire d'ATU de cohorte sont extraites de la base de données de sécurité d'eskétagamine Janssen couvrant la période du 23 septembre au 30 décembre 2019. Au cours de cette période, 21 cas ont été rapportés correspondant à 77 EI (74 EI non graves et 3 EIG). Parmi les EIG, les idées suicidaires attendues (n = 2) et une tentative de suicide non attendue (n = 1) ont été rapportés. Aucun cas fatal n'a été rapporté. La causalité entre ces EIG (idées suicidaires et tentative de suicide) et le traitement par eskétagamine intranasal n'a pas été évalué par le déclarant. Pour le laboratoire, ces EIG sont possiblement liés au traitement par eskétagamine.

07.5 Résumé & discussion

La présente demande porte sur l'inscription de la spécialité SPRAVATO 28 mg (eskétagamine), solution pour pulvérisation nasale sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Cette spécialité a obtenu une AMM le 18 décembre 2019 dans l'indication suivante : « SPRAVATO (eskétagamine), en association à un ISRS ou un 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 ».

A noter que le laboratoire revendique l'inscription de SPRAVATO (eskétagamine) dans une indication restreinte de l'AMM à savoir uniquement chez les patients âgés de moins de 65 ans. Toutefois, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM qui n'exclut pas cette population.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Le laboratoire a déposé 4 études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité de l'eskétagamine à différentes doses (correspondant à l'AMM) *versus* placebo, tous deux en association à un antidépresseur oral nouvellement prescrit (au choix : duloxetine 60 mg, escitalopram 10 mg, sertraline 50 mg ou venlafaxine LP 150 mg), dans la prise en charge des patients ayant des épisodes dépressifs caractérisés résistants :

- trois études ont évalué l'eskétagamine intranasal en phase d'induction de 4 semaines (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3), à des doses fixes ou flexibles selon l'étude, dont une étude chez les patients de 65 ans ou plus (TRANSFORM-3) ;
- une étude a évalué l'eskétagamine intranasal en traitement d'entretien de 48 semaines et plus dans le cadre de la prévention des rechutes (SUSTAIN-1).

Etudes en traitement d'induction (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2 et TRANSFORM-3) :

Au total, le nombre de patients randomisés après une phase de sélection de non-répondeurs dans les études d'induction a été de :

- 346 dans l'étude TRANSFORM-1 parmi lesquels 117 dans le groupe eskétagamine 56 mg, 116 dans le groupe eskétagamine 84 mg et 113 dans le groupe placebo ;
- 227 dans l'étude TRANSFORM-2 parmi lesquels 116 dans le groupe eskétagamine (56 ou 84 mg, modulables) et 111 dans le groupe placebo ;
- 138 dans l'étude TRANSFORM-3 parmi lesquels 72 dans le groupe eskétagamine (28, 56 ou 84 mg, modulables) et 66 dans le groupe placebo.

La plupart des patients inclus dans les études étaient en échec à au moins 2 AD oraux au cours de l'épisode dépressif concerné. Plus de deux-tiers des patients inclus avaient également connu entre 2 et 5 épisodes dépressifs majeurs (épisode en cours compris).

Le score MADRS moyen total à l'inclusion était compris entre 35 et 37 selon les études correspondant à un stade de dépression sévère.

Au cours des études cliniques, le nouvel antidépresseur prescrit et associé au traitement intranasal a été majoritairement la duloxétine dans les études TRANSFORM-1 (40 %) et TRANSFORM-2 (54 %) et l'escitalopram dans l'étude TRANSFORM-3 (37 %).

Le critère de jugement principal évalué a été la variation du score MADRS total entre l'inclusion et le jour 28, soit à 4 semaines :

- Seule l'étude TRANSFORM-2 a démontré la supériorité du groupe eskétamine *versus* placebo sur ce critère (différence de -3,5 IC_{95%} = [-6,7 ; -0,3], $p_{\text{unilatéral}} = 0,017 < \text{au seuil de significativité pré-spécifié de } 0,025$). La significativité ayant été observée sur le critère de jugement principal, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires concernés. Néanmoins, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de réponse clinique à J28 maintenue à J28 (**OR de 1,79 IC_{95%} [0,57 ; 5,67], $p_{\text{unilatéral}} = 0,161 > \text{au seuil de significativité pré-spécifié de } 0,025$**). En absence de significativité, l'analyse hiérarchisée a été interrompue.
- Les études TRANSFORM-1 et TRANSFORM-3 (patients ≥ 65 ans) n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur ce critère.

Etude en traitement d'entretien (SUSTAIN-1) :

Au total, 705 patients ont été inclus dans l'étude :

- 62,0 % des patients ont été recrutés spécifiquement pour l'étude ;
- 21,3 % des patients ont été transférés depuis l'étude TRANSFORM-1 dont 112 patients traités par eskétamine et 38 patients traités par placebo ;
- 16,7 % des patients ont été transférés depuis l'étude TRANSFORM-2, dont 70 patients traités par eskétamine et 48 patients traités par placebo.

Seul 65,3 % (297/455) des patients inclus dans la phase d'optimisation de 12 semaines ont complété cette phase et ont été éligible à poursuivre dans la phase d'entretien de l'étude. Finalement, 90 % (n = 159/176) des patients en rémission stable et 93 % (n = 113/121) des patients en réponse stable ont complété la phase de traitement d'entretien en double-aveugle.

L'âge médian des patients était de 47,5 ans environ et près de deux tiers des patients étaient des femmes. Plus de deux-tiers des patients inclus avaient également connu entre 2 et 5 épisodes dépressifs majeurs (épisode en cours compris), en incluant l'épisode en cours. Le score MADRS moyen total à l'inclusion était de 37,5 chez les patients en rémission stable et de 39,5 chez les patients en réponse stable correspondant à un stade de dépression sévère. La plupart des patients inclus dans les études étaient en échec à au moins 2 AD oraux au cours de l'épisode dépressif concerné. Le nouvel antidépresseur prescrit et associé au traitement intranasal a été majoritairement la duloxétine pour 46 % des patients.

Le critère de jugement principal évalué a été le délai jusqu'à la rechute évalué dans un sous-groupe de patients de la population FAS correspondant aux patients en rémission stable à la fin d'une phase sélection puis d'optimisation de 12 semaines. A la date d'analyse finale, à l'issue d'un suivi médian de 17,7 semaines dans le groupe eskétamine et 10,2 semaines dans le groupe placebo, la supériorité de l'eskétamine a été démontrée par rapport au placebo avec un délai médian jusqu'à la rechute non atteint dans le groupe eskétamine et de 273,0 jours dans le groupe placebo (HR = 0,49, IC_{95%} = [0,29 ; 0,84], $p_{\text{bilatéral}} = 0,003 < \text{au seuil de significativité pré-spécifié de } 0,046$).

La qualité de vie a été mesurée dans l'ensemble de ces études (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3 et SUSTAIN-1) à l'aide échelle générique EQ-5D-5L. Ce critère ayant été analysé de manière exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

► Tolérance

Dans les études cliniques, les EI ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par eskétamine que chez les patients traités par placebo : environ 70 à 90 % *versus* 45 à 60 % respectivement. La majorité des EI liés au traitement étaient d'intensité légère ou modérée. La plupart des EI rapportés dans les groupes eskétamine se sont produits le même jour que l'administration (65 ~ 90 %) et ont été résolus ce jour-là (environ 90 %). Des symptômes transitoires post-administration (par exemple dissociation, étourdissements, nausées) ont également été observés et ont généralement disparu sans séquelles cliniques en moins de 2 heures. Les EI liés au traitement qui ne se sont pas résolus le même jour ont été principalement considérés comme associés à la maladie sous-jacente (dépression, anxiété) ou à d'autres comorbidités. Des cas de pollakiurie prolongée ont été observés dans les groupes d'eskétamine et mentionnés dans le RCP.

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) dans les études de phase III était plus importante dans le groupe eskétamine par rapport au groupe placebo (TRANSFORM-1 et TRANSFORM-2 - données regroupées : 14,7 % *versus* 5,0 %, TRANSFORM-3 : 4,2 % *versus* 1,5 % et SUSTAIN-1 : 7,9 % *versus* 4,1 %). Les EIG liés au traitement les plus fréquents dans le groupe eskétamine ont été la dissociation, les vertiges et la dysgueusie avec une incidence de 2,0 % environ. Les EIG liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe placebo ont été la dépression (2,1 %) et les céphalées (1,4 %). La majorité des EIG liés au traitement rapportés le jour de l'administration ont été résolus le même jour (environ 90 %). La plupart des EIG signalés appartenaient à la catégorie des troubles psychiatriques et étaient associés à une exacerbation de la maladie sous-jacente. Ainsi, une relation dose-effet des EIG n'a pas été observée.

Les taux d'arrêt du traitement à l'eskétamine en raison des EI liés au traitement étaient généralement les plus élevés au début du traitement (4,6 à 6,8 %). Dans les études à court terme de phase III chez des patients adultes et âgés, les EI liés au traitement menant à l'arrêt ont été signalés à des taux plus élevés dans l'eskétamine que dans le groupe placebo. Après une exposition à plus long terme, les taux d'arrêt de traitement étaient similaires dans les groupes eskétamine et placebo.

Au total, 7 décès ont été signalés dans les études cliniques dont 2 dus à des suicides, et tous ont été rapportés dans les groupes de traitement par eskétamine. Ces suicides sont survenus notamment dans deux études en ouvert, sans groupe témoin ne permettant aucune comparaison directe avec les patients sans traitement à l'eskétamine. Ces 2 cas de suicide ont été considérés comme non liés à l'eskétamine.

Les risques identifiés dans le PGR de SPRAVATO (eskétamine) sont les suivants :

- Risques importants identifiés : risque d'usage abusif, troubles transitoires dissociatifs ou de la perception, troubles de la conscience, augmentation de la tension artérielle ;
- Risques potentiels importants : troubles cognitifs et troubles de la mémoire (utilisation à long terme), cystite interstitielle (utilisation à long terme).

Des mesures supplémentaires afin de minimiser les risques importants identifiés et potentiels ont été prises par le laboratoire avec la mise en place d'outils pédagogiques et d'un programme d'accès contrôlé au SPRAVATO (eskétamine). Conformément au RCP, une surveillance du patient est préconisée pendant et après l'administration intranasale de SPRAVATO (eskétamine) par un professionnel de santé. Pour les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable, il est recommandé d'administrer SPRAVATO (eskétamine) dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles.

Une ATU de cohorte a été accordée à la spécialité SPRAVATO 28 mg (eskétamine) dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir le : « traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère chez des adultes présentant une contre-indication à l'électro-convulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT. ESKÉTAMINE JANSSEN doit être coadministré avec un nouvel antidépresseur (AD) par voie orale ». Cette ATU de cohorte a inclus 30 patients

ayant un âge médian de 52 ans. La majorité des patients étaient des femmes. Le score MADRS médian à la demande de traitement était de 33,0 ce qui correspond à un EDC sévère. Après un suivi de 4 mois, 20 patients ont eu une exposition médiane au traitement de 26,5 jours permettant une amélioration du score MADRS total (différence médiane de -9,0 points). Près d'un tiers des patients ont arrêté le traitement principalement sur demande du patient, par manque d'efficacité ou encore en raison d'effet indésirable. Sur la période d'observation, 3 EIG ont été notifiés dont 2 cas d'idées suicidaires attendues et une tentative de suicide non attendue. Aucun cas fatal n'a été rapporté.

■ Discussion

Au total, la supériorité de l'eskétagamine *versus* placebo, tous deux en association à un AD oral nouvellement prescrit, a été démontrée chez des patients âgés de moins de 65 ans et atteints de dépression sévère selon le score MADRS moyen à l'inclusion :

- dans une seule étude en traitement d'entretien sur les deux réalisées dans cette population et avec une quantité d'effet modeste sur le score MADRS (différence intergroupe de -3,5 points) ,
- dans l'étude en traitement d'entretien avec une supériorité démontrée sur le délai jusqu'à la rechute.

Aucune différence entre l'eskétagamine et le placebo en tant que traitement d'entretien n'a été démontrée chez les patients âgés de 65 ans et plus.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées *versus* placebo dans un contexte où des alternatives étaient disponibles (notamment électroconvulsivothérapie, potentialisation avec le lithium ou la triiodothyronine, ajout d'un autre AD oral...) ; le choix du placebo est d'autant plus regrettable dans la mesure où la majorité des patients ont uniquement reçu 2 AD antérieurs (50 à 60 % des patients dans l'étude TRANSFORM-2 et 62 à 68 % dans l'étude SUSTAIN-1) ;
- le score MADRS total, critère principal des études en traitement d'induction, bien qu'accepté par les recommandations de l'EMA³⁷, fait l'objet de peu de publications concernant la validité de son utilisation en soins primaires de routine⁴ ; aucune analyse n'a été réalisée sur le score HDRS explorant toutes les facettes de la dépression. De plus, la quantité d'effet observée (différence de - 3,5 points entre les deux groupes sur une échelle de 0 à 60 points à 4 semaines) est faible dans un contexte où une différence de - 6,5 points était prévue au protocole ;
- l'analyse principale de l'étude en traitement d'entretien a été réalisée uniquement chez des patients en rémission stable à la fin de la phase d'optimisation de traitement ; aucune donnée robuste d'efficacité de l'eskétagamine chez les patients répondeurs stables n'est disponible compte tenu de son caractère exploratoire en l'absence de hiérarchisation de ce critère ;
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en absence de hiérarchisation de ce critère ;
- les données de tolérance de l'eskétagamine à long terme sont limitées avec un recul jusqu'à 12 mois au maximum dans un contexte de maladie chronique.

Les données de tolérance à court terme ont rapporté une fréquence plus élevée d'EIG dans les groupes traités par eskétagamine par rapport au groupe placebo avec comme EIG les plus fréquents : la dissociation et les vertiges. La toxicité cardiovasculaire se manifestant par une augmentation de la tension artérielle a été plus fréquemment rapportée dans le groupe eskétagamine que dans le groupe placebo. Le plan de gestion des risques identifie par ailleurs comme risques importants : l'usage abusif et l'augmentation de la tension artérielle. Enfin, il a été également répertorié 7 décès dans les groupes eskétagamine, dont 2 suicides, là où aucun décès n'a été rapporté dans les groupes placebo.

La Commission souligne les conditions d'administration spécifiques qui peuvent impacter l'organisation des soins :

- un usage hospitalier uniquement avec une fréquence d'administration répétée (bi-hebdomadaire à hebdomadaire),

³⁷ EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013.

- 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,
 - une surveillance post-administration adéquate par un professionnel de santé,
- SPRAVATO (eskétamine) pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins.

Compte tenu de ces données, l'impact supplémentaire SPRAVATO (eskétamine) sur la morbi-mortalité n'est à ce jour pas démontré.

L'impact de SPRAVATO (eskétamine) sur la qualité de vie n'est pas connu faute de données robustes.

Un impact est attendu sur l'organisation des soins au regard des conditions d'administration spécifiques de SPRAVATO (eskétamine) qui peuvent être contraignantes (fréquence d'administration à l'hôpital, structures adaptées à la réanimation cardio-pulmonaire pour les patients à risque, surveillance par un professionnel de santé).

En conséquence, SPRAVATO (eskétamine) n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

► Episode dépressif caractérisé

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut	Rapport final
54135419TRD3008 SUSTAIN-3	Etude d'extension à long terme, ouverte, évaluant la tolérance de SPRAVATO (eskétamine).	En cours	Mai 2021
54135419TRD4005 <i>Note : étude américaine, demandée par la FDA</i>	Etude randomisée, double-aveugle, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eskétamine intranasal administré en monothérapie chez l'adulte avec une dépression résistante au traitement.	En préparation	Août 2022
54135419TRD3013 <i>Note : Étude pour les besoins locaux de l'Allemagne</i>	Schéma de l'étude en cours de discussion.	Protocole en discussion	Non connu
ESKETINTRD3006 <i>Note : étude conduite aux Etats-Unis et en Chine</i>	Etude randomisée, double aveugle, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> comparateur actif pour évaluer l'efficacité, la pharmacocinétique, la tolérance de dose flexible de l'eskétamine intranasal plus un AD oral chez l'adulte avec une dépression résistante au traitement.	En cours	Décembre 2021
54135419TRD2005	Etude randomisée, double aveugle, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de dose fixe de l'eskétamine intranasal chez des patients japonais avec une dépression résistante au traitement.	En cours	Juin 2020

Il n'est pas prévu de nouveau dépôt en Europe dans l'indication de l'EDC résistante.

► Episode dépressif caractérisé avec risque imminent de suicide

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut	Rapport final
54135419SUI3001	Etude randomisée, double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eskétagamine intranasal plus traitement standard pour une réduction rapide des troubles dépressifs majeurs symptomatiques incluant les idées suicidaires chez des patients adultes jugés à risque imminent de suicide.	Terminée	Août 2019
54135419SUI3002	Etude randomisée, double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'eskétagamine intranasal plus traitement standard pour la réduction rapide des troubles dépressifs majeurs symptomatiques incluant les idées suicidaires chez des patients adultes jugés à risque imminent de suicide.	Terminée	Août 2019
54135419SUI2002	Etude randomisée, double aveugle contrôlée <i>versus</i> placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses fixes d'eskétagamine intranasal (28mg, 56mg ou 84mg) plus traitement standard pour la réduction rapide des troubles dépressifs majeurs symptomatiques incluant les idées suicidaires chez des patients pédiatriques jugés à risque imminent de suicide.	En cours	Août 2022

Une AMM dans l'extension d'indication du traitement de l'EDC avec risque imminent de suicide est prévue début 2021.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la dépression résistante nécessite un avis spécialisé et les recommandations concernant la stratégie thérapeutique ne sont pas consensuelles à ce jour.

Des recommandations nationales formalisées par l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) et la fondation FondaMental ont notamment été publiées en 2017 détaillant la stratégie thérapeutique en cas d'échec à un traitement antidépresseur.

Le caractère résistant d'un EDC doit faire l'objet d'un diagnostic approfondi et élaboré par un spécialiste pour éliminer toute pseudo-résistance et confirmer l'orientation de la prise en charge.

En cas de réponse insuffisante à un traitement de première intention, l'optimisation posologique avec augmentation de la dose ou le changement d'AD sont recommandés³.

La potentialisation du traitement antidépresseur par l'ajout de sels de lithium, de triiodothyronine (T3) ou d'antipsychotiques (aripiprazole, quétiapine), dans le cadre d'un usage hors AMM constitue également une option thérapeutique en cas de réponse partielle au traitement initial^{7,8,9}.

L'association avec un second traitement antidépresseur (notamment alpha-2 agonistes mirtazapine ou miansérine) est également envisageable en cas de réponse partielle au traitement initial bien conduit à une période adéquate et en tenant compte des interactions et contre-indications éventuelles^{7,8,9}.

L'adjonction d'une psychothérapie au traitement antidépresseur est également efficace dans le cadre d'EDC modéré résistant⁷.

L'hospitalisation est recommandée en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité sévère⁸.

Dans les cas de dépression résistante sévère, des méthodes de prise en charge non médicamenteuses de recours existent telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou la stimulation magnétique transcrânienne.

Place de SPRAVATO (eskétagamine) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée *versus* placebo en traitement d'induction à 4 semaines et en traitement d'entretien à 48 semaines, uniquement chez des patients de moins de 65 ans avec un épisode

dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux, avec une quantité d'effet faible,

- de l'absence d'étude comparative *versus* des comparateurs cliniquement pertinents, ce qui ne permet pas de positionner l'estécamine par rapport à ces derniers,
- du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés dans les études cliniques et les données d'ATU et par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception, des troubles cardiovasculaires,
- de la contrainte liée à ce profil de tolérance nécessitant notamment une prise en charge dans des structures adaptées à la réanimation cardio-pulmonaire,
- et au regard de l'intérêt potentiel de cette spécialité chez des patients qui pourraient être éligibles à l'ECT, mais n'y ayant pas accès, ou le refusant, ou en cas d'échec/contre-indication à celle-ci, et bien qu'il n'y ait pas de donnée de comparaison avec cette intervention, mais considérant le besoin médical dans cette situation,

SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, constitue une alternative chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients de 65 ans et plus pour lesquels l'efficacité de SPRAVATO (eskétamine) *versus* placebo n'a pas été démontrée, SPRAVATO (eskétamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

La Commission rappelle que le RCP doit être respecté.

Considérant les risques de survenue d'effets indésirables au cours de la période post-administration de SPRAVATO 28 mg (eskétamine), notamment la sédation, les étourdissements et l'hypertension artérielle, la Commission souligne conformément au RCP, que les patients soient surveillés par un professionnel de santé de manière adéquate dans la période suivant immédiatement l'administration. La pression artérielle doit notamment être réévaluée environ 40 minutes après administration et le professionnel de santé doit évaluer après chaque séance de traitement, l'état clinique du patient avant que celui-ci ne quitte le milieu de soins. L'administration de SPRAVATO (eskétamine) doit être réalisée dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles, pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable.

La Commission rappelle la mise à disposition de document d'information à destination des patients et des professionnels de santé, notamment au regard des spécificités de surveillance et d'administration du SPRAVATO (eskétamine).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► L'épisode dépressif caractérisé est défini par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif caractérisé est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif caractérisé sont la tentative de suicide et le suicide.

► L'eskétagamine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif caractérisé.

► Compte tenu :

- de la supériorité de l'eskétagamine *versus* placebo (en association) démontrée avec une quantité d'effet modeste uniquement chez des patients âgés de moins de 65 ans et atteints de dépression sévère, en traitement d'induction et en traitement d'entretien ;
- du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés et par des risques importants identifiés (troubles dissociatifs ou de la perception, troubles de la conscience, troubles cardiovasculaires) ;
- des incertitudes sur la tolérance à long terme ;

le rapport efficacité/effets indésirables de SPRAVATO (eskétagamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est :

- faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants dans le cadre d'une dépression sévère,
- mal établi dans les autres situations cliniques couvertes par le libellé de l'AMM.

► Les alternatives thérapeutiques sont les autres thérapeutiques indiquées dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés au même stade de la stratégie thérapeutique (cf. rubrique 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► SPRAVATO (eskétagamine), en association à un ISRS ou un IRSN, constitue une alternative chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et présentant une contre-indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT.

Dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM, notamment chez les patients de plus de 65 ans pour lesquels l'efficacité de SPRAVATO (eskétagamine) *versus* placebo n'a pas été démontrée, SPRAVATO (eskétagamine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de données robustes de qualité de vie,
- de l'impact sur l'organisation des soins compte-tenu des conditions d'administration spécifiques qui peuvent être contraignantes (fréquence d'administration à l'hôpital, surveillance par un professionnel de santé, structures adaptés à la réanimation cardio-pulmonaire pour les patients à risque),
- de l'absence de réponse au besoin identifié au regard de l'efficacité modeste *versus* placebo démontrée uniquement chez les patients de moins de 65 ans en traitement d'induction et en traitement d'entretien, du profil de tolérance à court terme avec des cas de suicides/idées suicidaires rapportés et des risques importants identifiés (troubles dissociatifs/de la perception, troubles cardiovasculaire) et des incertitudes sur la tolérance à long terme,

SPRAVATO (eskétamine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est :

- faible chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé ;
- insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'eskétamine par rapport au placebo, en association à un nouvel antidépresseur oral chez des patients de moins de 65 ans, avec un épisode dépressif caractérisé sévère et résistant à au moins deux antidépresseurs oraux,
 - en traitement d'induction après 4 semaines en termes de variation du score MADRS total avec une quantité d'effet faible (différence de -3,5 points, $IC_{95\%} = [-6,7 ; -0,3]$ en dessous du seuil de pertinence clinique) ;
 - en traitement d'entretien à 48 semaines ou plus en termes de délai de rechute (délai médian non atteint dans le groupe eskétamine *versus* 273 jours dans le groupe placebo, HR = 0,49 ; $IC_{95\%} = [0,29 ; 0,84]$) ;
- des résultats exploratoires sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance marqué, à court terme, par des cas de suicides/idées suicidaires rapportés dans les études cliniques et les données d'ATU et par des risques importants identifiés tels que des troubles dissociatifs ou de la perception, des troubles cardiovasculaires ;
- et des incertitudes sur la tolérance à long terme ;

la Commission considère que SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes de moins de 65 ans ayant des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

09.3 Population cible

La population cible de SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, correspond aux patients adultes de moins de 65 ans traités pour des épisodes dépressifs

caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé.

Une étude sur l'EGB (DIORAMA) non publiée a permis de préciser l'incidence des épisodes dépressifs caractérisés résistants en France pour la période 2012-2014 chez les patients de tout âge. L'épisode incident de dépression résistante a été défini par la succession de trois séquences d'antidépresseurs différents sur une période de trois mois, au moins trois semaines de traitement pour chaque séquence et des délivrances couvrant au moins 80 % du temps, ou dès la prescription d'un antidépresseur avec un potentialisateur. Le taux d'incidence annuelle estimée a été de 5,79 pour 10 000 patients. Après extrapolation à la population française, l'incidence annuelle des dépressions résistantes en France a été estimée à 29 015 nouveaux patients par an. En l'absence de données, le pourcentage de patients présentant une contre-indication à l'ECT, étant résistant à celle-ci, l'ayant refusé ou n'ayant pas accès à celle-ci, ne peut être estimé.

A noter que selon les données de remboursement des actes techniques de la CCAM de l'Assurance maladie de 2018³⁸, le nombre d'actes d'électroconvulsivothérapie réalisés en France en 2018 (codés comme acte technique médical hors imagerie) a été évalué à 27 360. Le pourcentage de patients résistants à l'ECT n'est pas connu.

Au total, la population-cible incidente de SPRAVATO (eskétamine) peut donc être estimée à un maximum de 29 000 nouveaux patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demande de données

La Commission souhaite la mise en place d'un suivi des patients traités par SPRAVATO (eskétamine) en France permettant de :

- décrire leurs caractéristiques ;
- décrire la pratique clinique et les conditions d'utilisation du traitement ;
- observer l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment en termes de diminution de la sévérité de la dépression, délai de rechute et rémission), qualité de vie et tolérance.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans en vue d'une réévaluation.

Dans ce même temps, la Commission souhaite par ailleurs être destinataire des résultats des études de tolérance à long terme (notamment SUSTAIN-3) demandées dans le cadre de l'octroi de l'AMM.

► Autres demandes

Considérant les risques de survenue d'effets indésirables au cours de la période post-administration de SPRAVATO 28 mg (eskétamine), notamment la sédation, les étourdissements et l'hypertension artérielle, la Commission rappelle, conformément au RCP, que les patients doivent être surveillés de manière adéquate dans la période suivant immédiatement l'administration, qui a lieu uniquement à l'hôpital. La pression artérielle doit notamment être réévaluée environ 40 minutes après administration et le professionnel de santé doit évaluer après chaque séance de traitement, l'état clinique du patient avant que celui-ci ne quitte le milieu de soins.

La Commission rappelle de plus la nécessité de procéder à l'administration de SPRAVATO (eskétamine) dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles, pour tout patient atteint d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable.

³⁸ Site de l'assurance maladie : statistiques et publications des actes techniques : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-techniques-de-la-ccam.php> [Consulté le 02/06/2020].

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 24 juin 2020	
Parties prenantes	Non	
Expertise externe	Oui	
Présentation concernée	SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale 1 flacon en verre de 0,2 mL contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale (CIP : 34009 550 698 4 3)	
Demandeur	JANSSEN-CILAG	
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 décembre 2019 Plan de Gestion des Risques (PGR) version du 18 octobre 2019	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant Prescription sur ordonnance sécurisée Prescription limitée à 28 jours Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ATU de cohorte (octroyée par l'ANSM le 02/08/2019 et ouverte au recrutement le 23 septembre 2019)	
Code ATC	N N06 N06A N06AX N06AX27	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Autres antidépresseurs Eskétamine intranasale

Annexe 1. Critères de diagnostic d'épisode dépressif caractérisé selon les classifications CIM-10 et DSM-V

D'après la classification CIM-10	D'après la classification DSM-V
Les symptômes pour diagnostiquer un épisode caractérisé à partir de la CIM-10 nécessitent :	Les symptômes pour diagnostiquer un épisode caractérisé à partir du DSM-V nécessitent la présence d'au moins cinq des symptômes suivants :
La présence d'au moins deux de ces trois symptômes clés : - humeur dépressive ; - diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir ; - réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.	Au moins l'un des symptômes clés qui est : - soit une humeur dépressive ; - soit une perte d'intérêt ou de plaisir.
La présence d'au moins un des sept symptômes suivants :	Et parmi les autres symptômes suivants :
Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi ;	Fatigue ou perte d'énergie ;
Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée ;	Sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive ;
Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ;	Pensées de mort, idées suicidaires ;
Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ;	Difficultés de l'aptitude à penser, de concentration, ou indécision ;
Modification de l'activité psychomotrice (agitation ou ralentissement) ;	Agitation ou ralentissement psychomoteur ;
Perturbation du sommeil de n'importe quel type ;	Insomnie ou hypersomnie ;
Modification de l'appétit ou du poids (diminution ou augmentation) avec variation pondérale.	Diminution ou augmentation de l'appétit ou du poids.