

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

eskétamine

SPRAVATO 28 mg,

solution pour pulvérisation nasale

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

➔ Dépression

➔ Adulte

➔ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement en association à un ISRS ou un IRSN, uniquement chez les 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.

Pour rappel le SMR est insuffisant dans les autres situations de l'AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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 ;
- des nouvelles données comparatives issues d'une étude ayant démontré la supériorité *versus* quetiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤ 10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant, faible représentativité de la population sévère, durée à court terme) ;
- de l'absence d'étude comparative *versus* les autres comparateurs cliniquement pertinents, notamment l'association d'antidépresseurs, ce qui ne permet pas de positionner l'esketamine 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 et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ;
- 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 ;

SPRAVATO (esketamine), 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 .
Service médical rendu (SMR)	MODERE en association à un ISRS ou un IRSN, uniquement chez les 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 .
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> — des données initiales ayant démontré 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 : <ul style="list-style-type: none"> • en traitement d'induction à 4 semaines avec une quantité d'effet faible en termes de variation du score MADRS total (différence de -3,5 points, IC95% = [-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 ; IC95% = [0,29 ; 0,84]) ; — des nouvelles données comparatives, issues d'une étude ayant démontré la supériorité <i>versus</i> quetiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant), faible représentativité de la population sévère, durée à court terme) ; — 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 et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ; — de l'absence de données robustes de qualité de vie ; <p>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.</p>
Population cible	La population cible de SPRAVATO (eskétamine) peut être estimée à un maximum de 29 000 nouveaux patients par an.
Demande de données	La Commission maintient son souhait d'être destinataire des résultats de l'étude post-inscription observationnelle prospective (ELLIPSE) mise en place pour répondre à la demande de la Commission lors de la primo-inscription de SPRAVATO (eskétamine) en 2020 ; cette étude a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités, la pratique clinique et les conditions d'utilisation ainsi que l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité, qualité de vie et tolérance. Selon le laboratoire, l'étude est en cours et les résultats seront soumis lorsqu'ils seront disponibles, au cours de l'année 2025.

Recommandations particulières

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Pour rappel, 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.

➔ 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.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 juin 2020)	15
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	16
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 juin 2020)	20
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	21
3.4 Modification du parcours de soins	26
3.5 Programme d'études	27
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	30
5.3 Service Médical Rendu	30
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	31
5.5 Population cible	32
5.6 Demande de données	32
5.7 Autres recommandations de la Commission	32
6. Annexes	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	<p>Réévaluation à la demande du laboratoire : la présente demande de réévaluation concerne uniquement l'indication correspondant au périmètre de remboursement défini par la Commission dans son avis d'inscription du 24 juin 2020.</p> <p>Pour rappel le SMR est insuffisant dans les autres situations de l'AMM.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication AMM : « 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. »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : La demande de réévaluation concerne uniquement « SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les 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. »</p>
DCI (code ATC)	eskétamine (N06AX27)
Présentation concernée	<p>SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale</p> <ul style="list-style-type: none">— 1 flacon en verre de 0,2 mL contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale (CIP : 34009 550 698 4 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 18 décembre 2019</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication le 04/02/2021 en co-administration avec un antidépresseur oral, chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none">— Stupéfiant— Prescription sur ordonnance sécurisée— Prescription limitée à 4 semaines— Médicament réservé à l'usage hospitalier.— Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie— Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none">— ATU de cohorte (du 02/08/2019 au 25/03/2020) 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

	<p>l'ECT. Le traitement par eskétamine doit être co-administré avec un nouvel antidépresseur par voie orale »</p>
Posologie dans l'indication évaluée	<p>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.</p> <p>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 directe 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.</p> <p>La pression artérielle doit être mesurée avant l'administration de SPRAVATO (eskétamine) et réévaluée environ 40 minutes après et par la suite si cliniquement nécessaire.</p> <p>Par ailleurs, 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.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – En Europe, SPRAVATO (eskétamine) est pris en charge : <ul style="list-style-type: none"> • Prise en charge dans la population de l'AMM : Allemagne et Italie • Prise en charge dans une population restreinte de l'AMM¹ : Pays-Bas, Belgique et Espagne • Non recommandé : Royaume-Uni – Aux Etats-Unis : SPRAVATO (eskétamine) a l'AMM 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 : SPRAVATO (eskétamine) n'est pas autorisé comme agent d'anesthésie. La tolérance et l'efficacité de SPRAVATO (eskétamine) en tant qu'agent d'anesthésie n'a pas été établi. »

¹ Les libellés de prise en charge dans une population restreinte de l'AMM sont les suivants :

- Pays-Bas : « Traitement des adultes atteints de trouble dépressif résistant qui n'ont pas répondu au cours de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel à au moins deux traitements antidépresseurs différents et un traitement de potentialisation (4ème ligne de traitement). »
- Belgique : « Traitement des adultes atteints d'un trouble dépressif majeur unipolaire résistant au traitement sans caractéristiques psychotiques (DSM-5 ou ICD), en association avec un ISRS ou un IRSN, n'ayant pas répondu au cours de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel à deux traitements antidépresseurs différents à une dose et une durée adéquate, dont au moins un traitement d'augmentation et/ou d'association, sauf intolérance certaine et documentée ou contre-indication existante documentée »
- Espagne : « Traitement des adultes (18-74 ans) atteints de trouble dépressif majeur résistant au traitement, en association avec un ISRS ou un IRSN, n'ayant pas répondu à au moins trois stratégies de traitement par antidépresseurs différentes, dont au moins une stratégie d'association ou de potentialisation, dans l'épisode dépressif sévère actuel »

Autres indications de l'AMM	SPRAVATO (eskétamine), coadministré avec un antidépresseur oral, est également indiqué chez les patients adultes présentant un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, comme traitement aigu à court terme, pour la réduction rapide des symptômes dépressifs, constituant selon l'évaluation clinique une urgence psychiatrique.
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué SPRAVATO (eskétamine) dans l'indication concernée par la présente réévaluation (Avis du 24 juin 2020²) et lui a octroyé un avis favorable au remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM : « 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. » avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> — un SMR faible dans le périmètre restreint et un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM — une ASMR V dans le périmètre restreint compte-tenu : <ul style="list-style-type: none"> • de la démonstration de la supériorité de l'esketamine 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, <ul style="list-style-type: none"> - 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, IC95% = [-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 ; IC95% = [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 ;
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024. — Contributions de parties prenantes : Non — Expertise externe : Oui

² Avis de la Commission du 24 juin 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine [accédé le 15/07/2024]

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé (EDC) est clinique et établi selon les classifications CIM-10 et du DSM-V (cf. annexe 1)³. 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 dépressifs principaux et deux autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic.	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 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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les complications évolutives de l'EDC sont les suivantes⁴ :

- la récidive 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

³ HAS. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. Octobre 2017.

⁴ HAS. Guide ALD. Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. Février 2009.

- risques de récidive, 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 récidives fréquemment observés (environ 80 % des patients atteints⁵) 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.

Épidémiologie

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 vie⁶. 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 Santé⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

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 « Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation » ci-dessous) sans différence d'efficacité clinique démontrée entre elles. Le choix d'un AD en première intention repose principalement sur le profil de tolérance avec comme traitements recommandés en première intention un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un

⁵ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> [Consulté le 26/02/2020].

⁶ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> [Consulté le 12/03/2020].

⁷ Site de l'OMS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> [Consulté le 25/02/2020].

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'agomélatine³.

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^{8,9}. La résistance aux antidépresseurs est fréquente avec une rémission obtenue dans 35 à 40 % des cas après un premier traitement antidépresseur bien conduit⁹.

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 et actualisées par l'AFPB en 2024¹⁰ détaillant la stratégie thérapeutique en cas d'EDC avec réponse partielle et en cas d'EDC résistant.

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 et en cas d'EDC résistant, l'optimisation posologique avec augmentation de la dose ou le changement d'AD est recommandée^{3,8}.

La potentialisation du traitement antidépresseur par l'ajout de sels de lithium, de triiodothyronine (T3) ou d'antipsychotiques dans le cadre d'un usage hors AMM constitue également une option thérapeutique en cas d'EDC avec réponse partielle au traitement initial ou d'EDC résistant^{8,9,8,11}. A noter que la spécialité XEROQUEL LP, à base de quetiapine, a une AMM en France dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients ayant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie. Elle est par conséquent citée par les recommandations, mais n'est pas remboursable en France car la Commission de la transparence a considéré que son service médical rendu était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication (avis d'inscription du 8 juin 2011¹² et de renouvellement d'inscription du 21 septembre 2016¹³).

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^{8,9,11}, et en cas d'EDC résistant.

L'adjonction d'une psychothérapie au traitement antidépresseur est également efficace dans le cadre d'EDC modéré résistant⁸.

L'hospitalisation est recommandée en cas d'EDC d'intensité sévère⁹.

⁸ Afssaps. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Octobre 2006.

⁹ 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.

¹⁰ Yrondi A, Javelot H, Nobile B et al. French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology (AFPB) guidelines for the management of patients with partially responsive depression and treatment-resistant depression: Update 2024. Encephale. 2024 : S0013-7006(24)00019-8.

¹¹ NICE. Depression in adults: treatment and management. Juin 2022

¹² Avis de la Commission du 8 juin 2011. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1065592/fr/xeroquel-quetiapine/-quetiapine-fumarate-de [accédé le 22/07/2024]

¹³ Avis de la Commission du 21 septembre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2676775/fr/xeroquel-lp-quetiapine/-quetiapine-fumarate-de [accédé le 22/07/2024]

Dans les cas de dépression résistante sévère, l'electroconvulsivothérapie (ECT) constitue une option non médicamenteuse de recours^{8,11}. En 2022, la HAS a évalué l'acte de stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression résistante chez l'adulte¹⁴ et a conclu que « malgré un profil de sécurité rassurant, les données retenues liées à la rTMS (protocole conventionnel HFG) ne montrent pas un impact clinique favorable (absence de valeur ajoutée clinique pertinente par rapport à une procédure factice, absence de détermination de sa place par rapport à la stratégie de référence existante d'optimisation pharmacologique, alternative non acceptable à la sismothérapie) et que l'impact organisationnel lié à l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint par rapport à l'optimisation pharmacologique seule (stratégie existante la plus fréquente) est défavorable. »

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)			
SEROPRAM et génériques (citalopram) Lundbeck	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
SEROPLEX et génériques (escitalopram) Lundbeck	03/06/2015 (RI)		
PROZAC et génériques (fluoxétine) Lilly France	09/11/2017 (RI)		
FLOXYFRAL (fluvoxamine) Mylan	05/10/2016 (RI)		
DEROXAT et génériques (paroxétine) GlaxoSmithKline	22/02/2017 (RI)		
ZOLOFT (sertraline) Pfizer	20/03/2013 (RI)		
IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)			
IXEL et génériques (milnacipran)	03/06/2015	Important	Sans objet

¹⁴ HAS. Rapport d'évaluation – Stimulation magnétique transcrânienne dans le traitement de la dépression résistante de l'adulte. Juillet 2022.

Pierre Fabre Médicament	(RI)		
EFFEXOR LP (venlafaxine)	21/06/2017		
Pfizer	(RI)		
CYMBALTA et génériques (du-loxétine) Lilly France	02/03/2016 (RI)		

Autres antidépresseurs

Génériques de miansérine	30/05/2018 (Inscription générique Biogaran)	Important	ASMR V par rapport au principe ATHYMIL
NORSET et génériques (mirtazapine) MSD France	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
STABLON (tianeptine) Servier	05/12/2012 (Réévaluation et RI)	Important	Sans objet
VALDOXAN et génériques (agomélatine) Servier	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) Lundbeck	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) Alfasigma France	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
DEFANYL (amoxapine) Eisai	22/07/2015 (RI)		
LAROXYL (amitriptyline) Teofarma	20/07/2016 (RI)		
LUDIOMIL (maprotiline) Centre Spécialités Pharmaceutiques	07/12/2016 (RI)		
PROTHIADEN (dosulépine) Teofarma S.R.L	20/07/2016 (RI)		
QUITAXON (doxépine) Provepharm	20/07/2016 (RI)		
SURMONTIL (trimipramine) Sanofi-Aventis France	20/07/2016 (RI)		
TOFRANIL (imipramine) Centre Spécialités Pharmaceutiques	07/12/2016 (RI)		

IMAO non sélectifs

MARSILID (iproniazide) Efisiens limited	17/09/2014 (RI)	Important	Sans objet
--	--------------------	-----------	------------

IMAO sélectifs A

MOCLAMINE (moclobémide) Biocodex	22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet
-------------------------------------	--------------------	-----------	------------

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 TRANYLCYPROMINE à base de tranylcypromine) font l'objet d'autorisation d'accès compassionnel 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 évaluées.

Les recommandations nationales^{8,9} et les recommandations du NICE¹¹ 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 ; ils sont par conséquent retenus comme des comparateur cliniquement pertinents.
- A noter que la spécialité XEROQUEL LP, à base de quetiapine, a cependant obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans son indication de traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en mono-thérapie (avis d'inscription du 8 juin 2011¹² et renouvellement d'inscription du 21 septembre 2016¹³) ; elle n'est par conséquent pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.
- 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^{8,9,11} ; une association d'antidépresseurs est par conséquent retenue comme comparateur cliniquement pertinent.

→ Traitements non-médicamenteux

Dans les cas d'épisodes sévères, l'électroconvulsivothérapie constitue une prise en charge de recours en cas d'échec des traitements médicamenteux^{8,11}. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

En 2022, la HAS a évalué l'acte de stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) dans le traitement de la dépression résistante chez l'adulte¹⁴ et a conclu que « malgré un profil de sécurité rassurant, les données retenues liées à la rTMS (protocole conventionnel HFG) ne montrent pas un impact clinique favorable (absence de valeur ajoutée clinique pertinente par rapport à une procédure factice, absence de détermination de sa place par rapport à la stratégie de référence existante d'optimisation pharmacologique, alternative non acceptable à la sismothérapie) et que l'impact organisationnel lié à l'utilisation de la rTMS comme traitement d'appoint par rapport à l'optimisation pharmacologique seule (stratégie existante la plus fréquente) est défavorable. ». Elle n'est par conséquent pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

2.3 Couverture du besoin médical

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 n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère. Le besoin médical est donc partiellement couvert dans cette indication.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de SPRAVATO (eskétamine) dans l'indication concernée par la présente réévaluation avait principalement reposé sur 4 études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité de l'eskétamine à différentes doses (correspondant à l'AMM) versus placebo, tous deux en association à un antidépresseur oral nouvellement prescrit (au choix : duloxétine 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. Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 24 juin 2020 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation reposent principalement sur deux études :

- une étude de phase IIIb (ESCAPE-TRD - NCT04338321¹⁵) comparative versus la quétiapine LP, tous deux en association à un antidépresseur (AD) ISRS ou ISRN, randomisée en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'eskétamine en pulvérisation nasale à dose flexible , chez les patients adultes âgés de 18 à 74 ans avec un EDC résistant avec un épisode dépressif modéré à sévère en cours.
- l'analyse finale de l'étude SUSTAIN-3, **étude de suivi de tolérance à long terme**, 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.

A noter que le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude ESKALE¹⁶ ; les résultats issus de cette étude ne seront pas décrits compte-tenu des principales limites suivantes :

- le schéma d'étude de type étude rétrospective descriptive non interventionnelle basée sur les données issues des dossiers médicaux des patients dont l'objectif principal a été de décrire les patients traités en France par SPRAVATO (eskétamine) en termes de caractéristiques des patients, pratique clinique et conditions d'utilisation au cours de l'ATUc, de la période post-ATU et/ou de la période post-commercialisation,
- la sélection de patients ayant un diagnostic d'EDC résistant défini comme une non-réponse à au moins deux antidépresseurs oraux lors d'un épisode dépressif actuel modéré à sévère, ne permettant pas ainsi d'identifier l'usage exhaustif de SPRAVATO (eskétamine) et notamment un usage éventuel hors AMM,
- le pourcentage élevé de données manquantes en termes d'efficacité sur le score clinique MADRS (42 % au mois 2 et > 50 % des mois 3 à 12) ne permettant pas d'évaluer l'évolution des patients en termes d'efficacité ; aucune méthode d'imputation des données manquantes n'était par ailleurs prévue au protocole.

A noter également qu'une étude post-inscription observationnelle prospective (ELLIPSE) a été mise en place pour répondre à la demande de la Commission lors de la primo-inscription de SPRAVATO (eskétamine) en 2020 ; ayant pour objectif de décrire les caractéristiques des patients

¹⁵ Reif A, Bitter I, Buyze J et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. N Engl J Med. 2023 ; 389 : 1298-309.

¹⁶ Samalin L, Mekaoui L, Rothärmel M et al. Use of Esketamine Nasal Spray in Patients withTreatment-Resistant Depression in Routine Practice:A Real-World French Study.. Wiley. Depression and Anxiety. 2024. Article ID 7262794 ; <https://doi.org/10.1155/2024/7262794>

traités, la pratique clinique et les conditions d'utilisation ainsi que l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité, qualité de vie et tolérance. Selon le laboratoire, l'étude est en cours et les résultats seront soumis lorsqu'ils seront disponibles, au cours de l'année 2025.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 juin 2020)

« Le laboratoire a déposé 4 études de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, évaluant l'efficacité de l'eskétamine à différentes doses (correspondant à l'AMM) versus placebo, tous deux en association à un antidépresseur oral nouvellement prescrit (au choix : duloxétine 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'eskétamine 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'eskétamine 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 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 (56 ou 84 mg, modulables) et 111 dans le groupe placebo ;
- 138 dans l'étude TRANSFORM-3 parmi lesquels 72 dans le groupe eskétamine (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 IC95% = [-6,7 ; -0,3], $p_{\text{unilatéral}} = 0,017 <$ 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 J2 maintenue à J28 (**OR de 1,79 IC95% [0,57 ; 5,67], p_{unilatéral} =0,161 > 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.

Seuls 65,3 % (297/455) des patients inclus dans la phase d'optimisation de 12 semaines ont complété cette phase et ont été éligibles 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'issu 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, IC95% = [0,29 ; 0,84], p_{bilatéral}=0,003 < 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. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude ESCAPE-TRD versus quetiapine LP

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus quetiapine LP, randomisée en ouvert, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'eskétamine en pulvérisation nasale à dose flexible par rapport à la quetiapine LP, tous deux en association à un antidépresseur (AD) ISRS ou ISRN, chez les patients adultes âgés de 18 à 74 ans avec un EDC résistant avec un épisode dépressive modéré à sévère en cours.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Un âge de 18 à 74 ans inclus,
- Lors de la sélection, chaque patient doit répondre aux critères diagnostiques du DSM-5 pour un épisode unique de TDM ou un TDM récurrent, sans caractéristiques psychotiques, sur la base d'une évaluation clinique et confirmée par le MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview),
- Un score total Inventory of Depressive Symptomatology–Clinician-Rated scale (IDS-C30) ≥ 34 (correspondant à une dépression modérée à sévère),
- Trois critères d'inclusion modifiés par l'amendement 1 (8 octobre 2020) :
 - au moment de la sélection, **le patient devait suivre un traitement AD en cours comprenant un ISRS/IRSN qui entraîne une non-réponse** (moins de 25 % d'amélioration des symptômes) après administration à une dose adéquate (selon le RCP) pendant une durée adéquate d'au moins 6 semaines et après avoir été augmenté jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient ; cependant, le patient devait montrer des signes d'amélioration clinique minimale au moment de la sélection pour être éligible à l'étude.
 - **le traitement AD actuel a été précédé d'une non-réponse à au minimum 1 et maximum 5 traitements consécutifs différents** (tous au cours de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel) avec des AD pris à un dosage adéquat pendant une durée adéquate d'au moins 6 semaines et doit être documenté lors de la phase de sélection.
 - **le patient doit avoir été traité avec au moins 2 classes d'AD différentes** à un dosage adéquat pendant une durée adéquate d'au moins 6 semaines et n'ayant pas répondu à l'épisode dépressif modéré à sévère actuel (y compris le traitement actuel avec un ISRS/IRSN).
- Les patients traités par une association d'AD et/ou des traitements potentialisateurs¹⁷ au moment de la sélection sont éligibles à l'étude. **Tous les traitements AD, y compris tout traitement potentialisateur, doivent être arrêtés avant la randomisation au jour 1, à l'exception de l'ISRS/IRNS qui doit être maintenu.**

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- patient ayant reçu un traitement à l'eskétamine ou à la kétamine au cours de l'épisode dépressif modéré à sévère actuel.
- patient ayant reçu un traitement par quetiapine à libération prolongée ou libération immédiate dans l'épisode dépressif modéré à sévère actuel à une dose > 50 mg/jour. Si la dose était ≤ 50 mg/jour, le traitement devait être arrêté pendant une période d'au moins 7 jours avant l'inclusion.
- patient ayant des symptômes dépressifs lors de l'épisode dépressif en cours, modéré à sévère et n'avaient pas répondu à un traitement adéquat par électro convulsivothérapie (ECT), défini comme au moins 7 traitements par ECT unilatérale/bilatérale.
- patient n'ayant aucun signe d'amélioration clinique ou ayant une légère amélioration significative de son traitement actuel AD, qui comprend un ISRS/IRSN durant la phase de sélection.
- patient ayant reçu une stimulation du nerf vagal ou ayant reçu une stimulation cérébrale profonde dans l'épisode épisode dépressif en cours.
- Critère modifié par l'amendement 1 (8 octobre 2020) : patient ayant un diagnostic DSM-5 actuel ou antérieur de trouble psychotique ou de TDM avec caractéristiques psychotiques, de troubles bipolaires ou apparentés (confirmés par le MINI), de trouble obsessionnel compulsif (actuel uniquement), de déficience intellectuelle), de trouble du spectre autistique, de trouble de la

¹⁷ Autres que la quetiapine LP, qui est exclue à des doses supérieures à 50 mg/jour pour l'épisode dépressif modéré à sévère en cours

personnalité borderline, de trouble de la personnalité antisociale, de trouble de la personnalité histrionique, ou de trouble de la personnalité narcissique.

- patient ayant un âge à l'apparition du premier épisode de TDM \geq 55 ans.
- patient ayant des idées de suicide ou d'homicide avec intention de passage à l'acte dans le mois précédent le début de la phase de sélection/observation prospective, évaluées par le jugement clinique de l'investigateur et/ou selon l'échelle Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- patient ayant des troubles cardiovasculaires (*i.e.* antécédents d'AVC, anévrisme vasculaire, coronaropathie, infarctus du myocarde).
- patient ayant une hypertension ou des antécédents d'hypertension artérielle non contrôlée malgré des mesures hygiéno-diététiques ou une thérapie antihypertensive.

L'étude a duré environ 36 semaines et a comporté :

- Une phase de sélection de 2 semaines
- Une phase totale de traitement de 32 semaines comprenant : une phase initiale de 8 semaines et une phase d'entretien de 24 semaines
- Une phase de suivi de la tolérance de 2 semaines après la dernière dose du traitement

L'étude a débuté le 21 août 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 19 novembre 2021. L'étude a été réalisée dans 121 centres dans 24 pays (dont aucun centre en France).

Traitements reçus

Un total de 676 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1), **correspondant à la population FAS d'analyse principale**, pour recevoir tout en continuant leur traitement AD (ISRS ou IRSN) actuel en association :

- Groupe esketamine + AD (n=336) : esketamine en pulvérisation nasale à dose flexible¹⁸ deux fois par semaine pendant les semaines 1 à 4, une fois par semaine pendant les semaines 5 à 8 et une fois par semaine ou toutes les deux semaines pendant les semaines 9 à 32, correspondant à l'AMM,
- Groupe quetiapine LP + AD (n=340) : quiétiapine LP par voie orale à dose flexible quotidienne¹⁹ correspondant à l'AMM.

La durée totale du traitement était de 32 semaines.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge (18 à 64 ans inclus ; 65 à 74 ans inclus) et le nombre total d'échecs thérapeutiques (2, 3 ou plus ; en comprenant le traitement antidépresseur en cours lors de l'inclusion).

Le pourcentage de patients ayant complété la période initiale de traitement de 8 semaines a été de 87,8 % (n=295/336) dans le groupe esketamine + AD et 73,5 % (n=250/340) dans le groupe quetiapine LP +AD avec comme principales raisons d'arrêt : le refus du traitement (4,8 % dans le groupe esketamine + AD versus 5,6 % dans le groupe quetiapine LP +AD), le manque d'efficacité (3,9 % versus 9,4 % respectivement) et la tolérance (2,7 % versus 8,5 %).

Le pourcentage de patients ayant complété la période totale de traitement de 32 semaines a été de 76,8 % (n=258/336) dans le groupe esketamine + AD et 59,7 % (n=203/340) dans le groupe quetiapine

¹⁸ La dose initiale administrée a été de 56 mg pour les patients < 65 ans et 8 mg pour les patients \geq 65 ans et les adultes d'origine japonaise.

¹⁹ Deux schémas de titration distincts ont été administrés pour les patients âgés de moins de 65 ans et pour ceux âgés de 65 à 74 ans.

LP +AD avec comme principales raisons d'arrêt : le manque d'efficacité (8,3 % versus 15,0 %), le refus du traitement (8,3 % versus 8,5 %) et la tolérance (4,2 % versus 11,5 %).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

L'âge moyen (ET) à l'inclusion était de 45 ans (13,5). Un total de 94,5% de la population FAS avaient entre 18 et 64 ans.

L'âge moyen (ET) au moment du diagnostic de l'EDC était de 34,2 ans (11,74). Le score IDS-C30 total médian à l'inclusion était de 44,0 (min-max : 17 ;71) et le score total MADRS médian à l'inclusion était de 31,0 ans (min-max : 6 ;52), avec une durée totale (ET) moyenne de l'épisode actuel de 66,7 (75,41) semaines. Le nombre total moyen (ET) d'épisodes dépressifs était de 3,5 (3,37)

Tous les patients étaient en échec à au moins 2 AD dont 61,4 % avec 2 échecs thérapeutiques et 38,6 % ≥ 3 échecs thérapeutiques.

Le traitement antérieur le plus fréquent était le chlorhydrate de venlafaxine dans les deux groupes : 30,8 % dans le groupe eskétamine + AD versus 32,7 % dans le groupe quétiapine LP + AD. Les patients du groupe eskétamine + AD ont plus souvent reçu un traitement antérieur à base d'escitalopram (24,3 %) en comparaison avec ceux du groupe quétiapine LP + AD (16,7%).

Le traitement concomitant le plus fréquent était le chlorhydrate de venlafaxine dans les deux groupes : 30,2 % dans le groupe eskétamine + AD versus 31,5 % dans le groupe quétiapine LP + AD. Les patients du groupe eskétamine + AD ont plus souvent reçu un traitement concomitant à base d'escitalopram (21 %) en comparaison avec ceux du groupe quétiapine LP + AD (12,8%).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la rémission à la semaine 8, définie par un score total de l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) ≤10²⁰. L'évaluation du score MADRS a été réalisée en aveugle par un évaluateur indépendant.

Parmi les critères de jugement secondaires, a été évalué le pourcentage de rémission à la semaine 8 (score total de l'échelle d'évaluation MADRS ≤10 à la fin de la semaine 8) sans aucune rechute²¹ au cours des 24 semaines consécutives jusqu'à la fin de la période de traitement à la semaine 32. Ce critère a cependant été évalué sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha ; il est par

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 >34 considéré comme une dépression qualifiée de sévère.

²¹ Une rechute est définie par l'un des éléments suivants :

- Aggravation des symptômes dépressifs comme indiqué par un score total MADRS ≥ 22 confirmé par une évaluation supplémentaire du score total MADRS ≥ 22 dans les 5 à 15 jours suivants. La date de la deuxième évaluation MADRS sera utilisée pour déterminer la date de la rechute.
- Toute hospitalisation psychiatrique pour :
 - o Aggravation de la dépression
 - o Prévention du suicide ou suite à une tentative de suicide

(Pour ces deux événements, la date de début de l'hospitalisation sera utilisée comme date de rechute)

- Tentative de suicide, suicide accompli ou tout autre événement cliniquement pertinent considéré par le clinicien comme indicatif d'une rechute de la maladie dépressive, mais pour lequel le participant n'a pas été hospitalisé. La date d'apparition de l'événement sera utilisée pour déterminer la date de la rechute.

Si plus d'un des critères de rechute est rempli, la date la plus ancienne sera définie comme la date de rechute pour ce participant.

conséquent considéré comme exploratoire et les résultats ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'esketamine a démontré sa supériorité par rapport à la quetiapine LP, tous deux en association au traitement AD, sur la rémission à la semaine 8 : 27,1 % versus 17,6 % soit une différence intergroupe de 9,44% ; IC 95 % [3,19 ; 15,68] ; (p=0,003).

Tableau 3 : résultats sur le critère de jugement principal de l'étude ESCAPE-TRD (population FAS)

Critère de jugement	Quetiapine LP + AD N=340	Eskétamine + AD N=336
n patients en rémission (%)	60 (17,6%)	91 (27,1%)
Différence intergroupe en pourcentage (IC95%)		9,44 (3,19 ; 15,68)
Odds ratio non ajusté (IC 95 %)		1,73 (1,20 ; 2,51)
Valeur-p non ajustée		0,003
Odds ratio ajusté (IC 95 %)		1,74 (1,20 ; 2,52)
Valeur de p*		0,003

*valeur-p pour le test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté pour les groupes d'âge (18-64 ; ≥ 65) et le nombre total d'échecs thérapeutiques.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ESCAPE-TRD dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires (SF-36, QDS et EQ-5D-5L). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats ; ils ne seront par conséquent pas décrits.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 24 juin 2020)

« 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'esketamine 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 résolues 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 lié 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). [...]

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. »

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

3.3.2.1 Etude ESCAPE-TRD versus quetiapine LP

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI durant la période totale de traitement a été de 91,9 % dans le groupe esketamine +AD versus 78,0 % dans le groupe quetiapine + AD.

Les EI les plus fréquents rapportés chez les patients du groupe eskétamine + AD ($\geq 10\%$ des patients) ont été : des étourdissements (46,7%), des nausées (29,3%), des dissociations (28,1%), des céphalées (24,6%), des vertiges (18,9%), la somnolence (15,0 %), la dysgueusie (12,0 %), les paresthésies (11,1 %) et les vomissements (10,8 %).

Les EI les plus fréquents rapportés chez les patients du groupe quétiapine LP + AD ($\geq 10\%$ des patients) ont été : la somnolence (23,2 %), des céphalées (12,8%), l'augmentation du poids (12,5 %) et la fatigue (10,1 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave (EIG) durant la période totale de traitement a été de 5,7 % (n=19) dans le groupe esketamine +AD versus 5,1 % (n=17) dans le groupe quétiapine + AD ; les principaux EIG rapportés ont été : la dépression (n=2 patients dans le groupe esketamine +AD et n= 3 patients dans le groupe quétiapine LP + AD), les idées suicidaires (n=1 patient dans le groupe eskétamine +AD et n=3 patients dans le groupe quétiapine LP +AD), les tentatives de suicide (n=2 patients dans le groupe eskétamine +AD et n=1 patients dans le groupe quétiapine LP +AD) et troubles somatiques (n=2 patients dans le groupe eskétamine +AD et aucun patient dans le groupe quétiapine LP +AD).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 4,2 % dans le groupe esketamine + AD versus 11,0 % dans le groupe quétiapine LP +AD. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe eskétamine + AD ont été les vertiges, la dissociation et les vomissements, tous rapportés par 2 patients (0,6 %) chacun. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe traité par la quétiapine LP + AD ont été la sédation (7 patients (2,1 %)), l'augmentation du poids (6 patients (1,8 %)) et la somnolence (5 patients (1,5 %)).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à une modification de dose (interruption ou réduction) a été de 10,5 % dans le groupe esketamine + AD versus 12,8 % dans le groupe quétiapine LP +AD.

Deux décès ont été rapportés durant l'étude : un décès de cause indéterminée chez un patient à risque cardiovasculaire dans le groupe esketamine +AD et un décès suite à un AVC dans le groupe quétiapine LP +AD ; les deux événements ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude par l'investigateur.

3.3.2.2 Etude SUSTAIN-3 - analyse finale

L'étude SUSTAIN-3 est une **étude de suivi de tolérance à long terme**, multicentrique, en ouvert, évaluant l'esketamine 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 comportements suicidaires. Les patients sont issus 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).

Lors de la précédente évaluation par la Commission en 2020, le laboratoire avait fourni un rapport intermédiaire de cette étude.

Dans le cadre de la présente réévaluation, le laboratoire a fourni le rapport final de cette étude.

L'étude a débuté le 21 juin 2016 (1er patient inclus) et l'analyse finale a eu lieu le 30 décembre 2022.

Un total de 1 148 patients ont été inclus dans l'étude parmi lesquels 458 patients (39,9%) ont participé à la phase d'induction et 1110 patients (96,7 %) ont participé à la phase d'optimisation/d'entretien.

Sur les 458 patients qui ont participé à la phase d'induction, 420 (91,7%) sont passés à la phase d'optimisation/d'entretien. Trente-huit (8,3%) patients ont été retirés au cours de la phase induction.

Sur les 1110 patients qui ont participé à la phase d'optimisation/d'entretien, 680 (61,3%) l'ont terminée tandis que 430 (38,7%) patients ont arrêté cette phase ; les principales raisons d'arrêt de l'étude ont été : autres raisons (18,9 % i.e. amélioration des symptômes/rémission/se sentir mieux, décision du patient, déménagement, conflits avec l'agenda scolaire/travail, non compliance), EI (6,0 %), retrait du patient (5,3 %) et le manque d'efficacité (4,7 %).

La durée médiane totale d'exposition au traitement était de 45,8 mois (min-max : 0 ; 79) et l'exposition totale des patients était de 3 777 patients années cumulées. La durée de l'exposition à l'eskétamine au cours de l'étude était ≥ 12 mois pour 81,0 % (n=930) des patients, ≥ 36 mois pour 63,4 % (n=728) des patients, ≥ 60 mois pour 28,0 % (n=322) des patients et ≥ 72 mois pour 0,4 % (n=5) des patients.

L'âge moyen (ET) des patients était de 49,6 ans (12,3) dont la grande majorité (89,4 %) des patients âgés de 18 à < 65 ans et 10,6 % âgés de > 65 ans. Deux-tiers des patients étaient des femmes (66,6 %).

Un peu moins d'un quart des patients (23,6 %) avaient un antécédent d'hypertension artérielle.

En termes de tolérance, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 94,9 %. Les EI les plus fréquents (≥ 15 %) ont été : les céphalées (36,9%), les étourdissements (33,9 %), les nausées (33,6%), la dissociation (25,5%), la rhinopharyngite (23,8 %), la somnolence (23,1 %), la dysgueusie (20,2 %), les douleurs dorsales (20,0 %), l'anxiété (18,6 %), les vertiges (18,6 %), la diarrhée et les arthralgies (16,4 % respectivement), les vomissements (15,9 %) et les infections des voies urinaires (15,8 %).

Le pourcentage de patient ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 6,3 %, avec comme principaux EI : augmentation de la pression artérielle (0,5 %), dissociation (0,4 %), anxiété, dépression, dépression majeure et manie (0,3 % chacun), idées suicidaires, infarctus du myocarde, pneumonie, vertiges et fatigue (0,2 % chacun).

Le pourcentage de patient ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 18,8 % avec comme principaux EIG rapportés (>2 patients, 0,2 %) : la dépression (1,6%), la tentative de suicide (1,3%), les idées suicidaires (1,0%), la cholélithiase (0,9%), le COVID-19 (0,8%), la pneumonie (0,6%), la néphrolithiase (0,5%), l'anxiété et la fibrillation auriculaire (0,4% chacun), l'infarctus du myocarde, les douleurs dorsales, la dépression sévère, la cellulite, une infection des voies urinaires, un surdosage intentionnel, une fracture du membre inférieur, des céphalées, une cholecystite, une protrusion du disque intervertébral et ostéoarthrite (0,3 % chacun).

Un EIG a été considéré comme très probablement lié au traitement. Cet EIG était l'augmentation de la pression artérielle diastolique d'un patient s'étant rétablit par la suite. Quatre EIG ont été considérés comme possiblement liés au traitement. Ces EIG étaient l'arythmie, l'avortement spontané, l'urgence hypertensive et la perte de conscience, qui ont tous été signalés comme étant résolus.

Un total de 9 décès ont été rapportés au cours de l'étude dont 1 décès considéré comme douteusement lié au traitement (un infarctus du myocarde) et 8 décès considérés comme non liés au traitement (3 liés au COVID-19, une cause inconnue, un polytraumatisme accidentel, deux pneumonies et un suicide).

Parmi les principaux EI d'intérêts :

- risque d'abus : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI de risque d'abus a été de 53,8 %, principalement : étourdissements (33,9 %), dissociation (25,5 %) et somnolence (23,1 %)
- idées/comportements suicidaires : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI potentiellement lié au suicide a été de 7,1 %, principalement : idées suicidaires (5,3 %, 61 patients), tentative de suicide (1,4 %, 16 patients), automutilation intentionnelle (0,7 %, 8 patients),

- comportement suicidaire (0,3 %, 4 patients), surdose intentionnelle (0,3 %, 3 patients), suicide, dépression suicidaire et idées d'automutilation (0,1 % chacun, 1 patient)
- anxiété : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI d'anxiété a été de 23,3 %
 - étourdissement/vertige : le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI de type étourdissement/vertige a été de 49,0 %
 - augmentation de la pression artérielle : le pourcentage de patients ayant rapporté un ou plusieurs événements indésirables liés à l'augmentation de la pression artérielle a été de 19,9 %, principalement : une augmentation de la pression artérielle (14,5 %), une hypertension (6,9 %), une augmentation de la pression artérielle diastolique (2,1 %) et de la pression artérielle systolique (1,4 %). Deux EIG liés à l'augmentation de la pression artérielle ont été rapportés : urgence hypertensive considérée comme possiblement liée au traitement et augmentation de la pression artérielle diastolique considérée comme très probablement liée au traitement.

3.3.2.3 Données issues du RCP

La rubrique « 4.8. Effets indésirables » du RCP précise les éléments suivants, notamment concernant la tolérance de SPRAVATO (eskétamine) à long terme :

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (31 %), une dissociation (27 %), des nausées (27 %), des céphalées (23 %), une somnolence (18 %), une dysgueusie (18 %), des vertiges (16 %), une hypoesthésie (11 %), des vomissements (11 %) et une élévation de la pression artérielle (10 %).

Sécurité à long terme

Les données de sécurité à long terme ont été évaluées dans l'étude d'extension en ouvert de phase 3 (TRD3008), multicentrique, chez 1 148 patients adultes présentant des épisodes dépressifs caractérisés résistants, représentant 3 777 patients exposés par années. Les patients ont été traités par l'esktamine pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) dont 63 % et 28 % des patients ont respectivement été traités pendant au moins 3 ans et 5 ans. **Le profil de sécurité de l'esktamine était cohérent au profil de sécurité connu observé dans les études cliniques pivotales. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.**

Description d'effets indésirables sélectionnés

Dissociation

La dissociation (27 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'esktamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (2,2 %), une dépersonnalisation (2,2 %), des illusions (1,3 %) 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/dépression respiratoire

Lors des essais cliniques, les effets indésirables de type sédation (9,3 %) et somnolence (18,2 %) 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. **Au cours de l'utilisation post-commercialisation, de rares cas de dépression respiratoire ont été observés (voir rubrique 4.4 du RCP).**

Modifications de la pression artérielle

Lors des essais cliniques dans l'épisode dépressif caractérisé résistant, 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 et des antidépresseurs oraux (voir rubrique 4.4). 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 antidépresseur par voie orale. 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, dont une étude clinique menée auprès de patients traités pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois), 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. **Dans une étude clinique menée à long terme auprès de patients traités pendant une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois), aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé. »**

3.3.2.4 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 7.1 daté du 27 juin 2024 résumant les principaux risques importants identifiés et potentiels, ainsi que les informations manquantes.

Depuis la précédente évaluation par la Commission en 2020, les risques importants potentiels relatifs aux troubles cognitifs et troubles de la mémoire (utilisation à long terme) et à la cystite interstitielle (utilisation à long terme) ainsi que l'information manquante relative à l'utilisation pendant la grossesse ont été supprimés :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> – Abus – Troubles transitoires dissociatifs ou de la perception – Troubles de la conscience – Augmentation de la pression artérielle.
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.3.2.5 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 5 mars 2022 au 4 mars 2023.

Le 7 avril 2022, l'EMA, par l'intermédiaire du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), a demandé une revue cumulative de la dépression respiratoire (SMQ Dépression respiratoire centrale aiguë) incluant d'autres cas pertinents tels que la perte de conscience, afin de déterminer si des mesures supplémentaires de minimisation des risques doivent être mises en place et si une mise à jour des informations sur le médicament est nécessaire. Compte tenu du nombre de cas positifs identifiés lors de l'examen cumulatif, un signal pour l'événement de dépression respiratoire avec l'utilisation de l'esktamine a été ouvert le 12 avril 2022. Suite à l'évaluation de ce signal, il a été conclu que la dépression respiratoire est un risque identifié non classé comme important. Le signal a été clôturé au cours de l'intervalle couvert par ce rapport.

Une variation a été approuvée le 9 décembre 2022 concernant l'ajout de la dépression respiratoire comme effet indésirable conformément aux conclusions du PRAC/CHMP sur le 5ème PSUR de Spravato du 05-Sep-2021 au 04-Mar-2022 ; les modifications du RCP ont été les suivantes :

- Rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de cas isolés de dépression respiratoire observés lors de l'utilisation après la mise sur le marché.
- Rubrique « 4.8. Effets indésirables » – ajout de la dépression respiratoire dans les effets indésirables de fréquence rare.

Le 8 février 2023, un signal de dépression respiratoire lié à l'utilisation de l'esktamine a été identifié sur la base de la réception d'un signal de sécurité nouvellement identifié de la FDA des Etats-Unis. Le signal de dépression respiratoire fait actuellement l'objet d'une évaluation plus approfondie déclenchée par les procédures de la FDA des États-Unis. Les détails de l'évaluation de ce signal seront présentés dans le prochain PSUR.

3.4 Modification du parcours de soins

Prenant en compte les modalités d'administration et de surveillance de SPRAVATO (esketamine) qui peuvent être contraignantes (fréquence d'administration à l'hôpital, surveillance par un professionnel de santé, structures adaptées à la réanimation cardio-pulmonaire pour les patients à risque), celui-ci est susceptible d'avoir un impact sur le parcours de soins du patient.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Episode dépressif caractérisé résistant		
Etude NCT04599855	Étude randomisée, en double aveugle, multicentrique et contrôlée versus placebo visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'esktamine en pulvérisation nasale, administrée en monothérapie aux doses de 56mg et 84mg, chez des adultes souffrant de dépression résistante au traitement.	2024

Etudes en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Trouble dépressif majeur		
ELLIPSE	Étude de vie réelle française dont l'objectif est de décrire le profil des patients traités par eskétamine dans la pratique médicale réelle ; les caractéristiques de l'utilisation d'esktamine ; le suivi clinique des patients et les résultats pendant et après le traitement par eskétamine ; l'expérience des patients concernant l'utilisation d'esktamine ; et l'utilisation des ressources médicales. Cette étude comprend : <ul style="list-style-type: none">- une cohorte prospective non interventionnelle suivie pendant un an, dont l'objectif est de recueillir des données sur l'utilisation d'esktamine dans la pratique médicale réelle, chez des patients présentant un trouble dépressif majeur. Les données de cette cohorte prospective sont couplées par une méthode probabiliste à des données du SNDS parmi les patients atteints d'EDC recrutés avec une initiation d'esktamine du 1er décembre 2021 au 31 décembre 2022 en France.- une cohorte transversale dont le but est de recenser tous les patients qui ont initié un traitement par eskétamine, dans les sites participants à l'étude. L'objectif est de décrire les principales caractéristiques de la population traitée par eskétamine, indépendamment des caractéristiques cliniques ou de l'indication pour laquelle l'esktamine a été prescrite.	2025

4. Discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation de SPRAVATO (esketamine) reposent principalement sur deux études :

- une étude de phase IIIb (ESCAPE-TRD) comparative versus la quetiapine LP, randomisée en ouvert, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'esktamine en pulvérisation nasale à dose flexible par rapport à la quetiapine LP, tous deux en association à un antidépresseur (AD) ISRS ou ISRN chez 676 patients adultes âgés de 18 à 74 ans avec un EDC résistant avec un épisode dépressif modéré à sévère en cours.
- l'analyse finale de l'étude SUSTAIN-3, **étude de suivi de tolérance à long terme**, multicentrique, en ouvert, évaluant l'esktamine intranasale chez des patients (n = 1140) ayant un épisode dépressif caractérisé résistant au traitement, avec une surveillance particulière des effets potentiels.

Au total, au cours de l'étude ESCAPE-TRD, l'esketamine a démontré sa supériorité par rapport à la quétiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou ISRN, sur la rémission à la semaine 8 définie par un score MADRS ≤ 10 (critère de jugement principal) : 27,1 % versus 17,6 % soit une différence intergroupe de 9,44% ; IC 95 % [3,19 ; 15,68] ; (p=0,003).

Cependant la portée de ces derniers résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère ouvert de l'étude (avec le score MADRS évalué en aveugle par un évaluateur indépendant) pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement,
- le choix du comparateur de l'étude, la quétiapine LP, ayant une AMM en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs en cas de réponse insuffisante à un AD en monothérapie et étant par conséquent cité par les recommandations, mais ne peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent car la Commission de la transparence lui a octroyé un SMR insuffisant ; il est à noter qu'aucun centre français n'a été inclus dans l'étude,
- le score médian MADRS à l'inclusion était de 31 points dans chacun des deux groupes (min-max : 6 ;52) tandis que le seuil MADRS retrouvé dans la littérature de dépression sévère est > 34, interrogeant sur la sévérité des patients dans un contexte où une réévaluation uniquement restreinte aux patients sévères a été sollicitée par le laboratoire,
- les pourcentages de rémission à 8 semaines rapportés dans chacun des deux groupes (27,1 % dans le groupe eskétamine + AD versus 17,6 % dans le groupe quétiapine LP +AD) ont été inférieurs à ceux estimés dans les hypothèses statistiques de l'étude (41,25 % et 28,88 % respectivement),
- les données d'efficacité versus quétiapine LP sont limitées à une courte durée (analyse principale à 8 semaines),
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible, celle-ci ayant été évaluée de façon exploratoire.
- l'absence d'étude comparative versus les autres comparateurs cliniquement pertinents, et notamment l'association d'antidépresseurs, ce qui ne permet pas de positionner l'esketamine par rapport à ces derniers.

Les données de tolérance à plus long terme (durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ont été cohérentes avec le profil de tolérance observé dans les études cliniques pivotales. La survenue de cas isolés de dépression respiratoire observés lors de l'utilisation après la mise sur le marché a été ajoutée au RCP. Les risques importants identifiés au PGR sont toujours les suivants : abus, troubles transitoires dissociatifs ou de la perception, troubles de la conscience et augmentation de la pression artérielle.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SPRAVATO (esketamine) sur la morbi-mortalité dans les situations d'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.

L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré faute de données robustes.

Un impact est attendu sur l'organisation des soins au regard des conditions d'administration spécifiques de SPRAVATO (esketamine) 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le périmètre de la demande de réévaluation, correspondant au périmètre de remboursement :

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 ;
- des nouvelles données comparatives issues d'une étude ayant démontré la supériorité *versus* quetiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤ 10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant, faible représentativité de la population sévère, durée à court terme) ;
- de l'absence d'étude comparative *versus* les autres comparateurs cliniquement pertinents, notamment l'association d'antidépresseurs, ce qui ne permet pas de positionner l'esketamine 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 et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ;
- 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 ;

SPRAVATO (esketamine), 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**.

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 (esketamine), 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 (esketamine) 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 (esketamine).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à symptomatique de l'épisode dépressif caractérisé.
- ➔ Compte tenu :
 - de la supériorité de l'eskétamine 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 ;
 - des nouvelles données d'efficacité comparatives, issues d'une étude ayant démontré la supériorité versus quetiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant, faible représentativité de la population sévère, durée à court terme) ;
 - 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 et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ;

le rapport efficacité/effets indésirables de SPRAVATO (eskétamine), en association à un ISRS ou un IRSN, est modéré uniquement 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**. Il reste mal établi dans les autres situations cliniques couvertes par le libellé de l'AMM.

- ➔ 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**.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité dans les situations d'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,

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la 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 adaptées à la réanimation cardio-pulmonaire pour les patients à risque),

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) est modéré en association à un ISRS ou un IRSN, uniquement chez les 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SPRAVATO (eskétamine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales ayant démontré 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 à 4 semaines avec une quantité d'effet faible en termes de variation du score MADRS total (différence de -3,5 points, IC95% = [-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 ; IC95% = [0,29 ; 0,84]) ;
- des nouvelles données comparatives, issues d'une étude ayant démontré la supériorité *versus* quetiapine LP, tous deux en association au traitement ISRS ou IRSN, sur le critère de jugement principal de rémission à la semaine 8 (MADRS ≤10) et des limites associées à cette étude (étude ouverte, comparateur non optimal ayant un SMR insuffisant), faible représentativité de la population sévère, durée à court terme) ;
- 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 et des troubles cardiovasculaires, confirmé à plus long terme avec une durée moyenne totale d'exposition de 42,9 mois (jusqu'à 79 mois) ;
- de l'absence de données robustes de qualité de vie ;

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**.

5.5 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.

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.

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

5.6 Demande de données

La Commission maintient son souhait d'être destinataire des résultats de l'étude post-inscription observationnelle prospective (ELLIPSE) mise en place pour répondre à la demande de la Commission lors de la primo-inscription de SPRAVATO (eskétamine) en 2020 ; cette étude a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités, la pratique clinique et les conditions d'utilisation ainsi que l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité, qualité de vie et tolérance. Selon le laboratoire, l'étude est en cours et les résultats seront soumis lorsqu'ils seront disponibles, au cours de l'année 2025.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Pour rappel, 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.

→ 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.

6. Annexes

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 clefs : <ul style="list-style-type: none">- 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 : <ul style="list-style-type: none">- 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 ; Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée ; Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes, ou comportement suicidaire de n'importe quel type ; Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ; Modification de l'activité psychomotrice (agitation ou ralentissement) ; Perturbation du sommeil de n'importe quel type ; Modification de l'appétit ou du poids (diminution ou augmentation) avec variation pondérale.	Fatigue ou perte d'énergie ; Sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive ; Pensées de mort, idées suicidaires ; Difficultés de l'aptitude à penser, de concentration, ou indécision ; Agitation ou ralentissement psychomoteur ; Insomnie ou hypersomnie ; Diminution ou augmentation de l'appétit ou du poids.