

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°2

ESKÉTAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale

Période du 04/01/2020 au 25/03/2020

I. Introduction

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

ESKÉTAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée par l'ANSM depuis le 02/08/2019 et encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante :

« Traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère, chez des adultes présentant une contre-indication à l'électroconvulsivothérapie (ECT) ou n'ayant pas accès à l'ECT ou étant résistants à l'ECT ou ayant refusé l'ECT. ESKÉTAMINE JANSSEN doit être co-administré avec un nouvel antidépresseur (AD) par voie orale. »

Les critères d'éligibilité à l'ATU de cohorte sont les suivants :

- Homme ou Femme d'au moins 18 ans
- Patient présentant une dépression modérée à sévère selon le jugement clinique
- Patient présentant un diagnostic de dépression résistante sans autres alternatives thérapeutiques :
 - a. Réponse aux critères diagnostiques du DSM-5 pour un seul épisode de dépression majeure (s'il s'agit d'un seul épisode, la durée doit être d'au moins 2 ans) ou d'un épisode récurrent, sans caractéristiques psychotiques.
 - b. Non-réponse à au moins deux traitements antidépresseurs oraux de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel confirmé par les antécédents médicaux et présenter une contre-indication au traitement par électro-convulsivothérapie (ECT), être résistants à l'ECT, ne pas avoir accès à l'ECT ou refuser l'ECT

- Patient médicalement stable d'après l'examen physique, les antécédents médicaux et les signes vitaux (y compris une tension artérielle stable, se reporter à la rubrique 4.4 du RCP)
- Ne pas être en mesure de participer à un essai clinique
- Avant le début du traitement, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive hautement efficace et accepter de continuer à l'utiliser pendant toute la durée de l'ATU et pendant au moins six semaines après la dernière dose d'ESKETAMINE JANSSEN.

L'ATU de cohorte a débuté le 23 septembre 2019 et s'est terminée le 25 mars 2020.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies sur la période considérée

Sur la période considérée, entre le 04/01/2020 et le 25/03/2020, 40 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte ESKÉTAMINE JANSSEN et 36 patients ont été traités.

Sur la période considérée, 17 patients ont arrêté le traitement.

L'âge médian des 36 patients traités était de 53 ans (min-max, 18,0-79,0 ans) et 23 (63,9%) étaient des femmes. La durée de la maladie était en médiane de 12,2 ans (min-max, 1,1-47,1 ans).

Les 36 patients étaient atteints d'un épisode dépressif majeur. Pour 28 patients, le jugement clinique de la sévérité de l'épisode dépressif actuel était renseigné comme sévère. Le score MADRS à la demande d'accès était de 34,0 en médiane (min-max, 17,0-45,0).

La pression artérielle (PAS/PAD) était de 127,5/78,0 mmHg en médiane (min-max, 96,0/51,0-159,0/101,0). Les 36 patients avaient un test de dépistage des addictions négatif. Aucun patient ne présentait de pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ou une autre maladie nécessitant des précautions particulières.

Depuis le début de l'épisode dépressif actuel, au moins deux antidépresseurs avaient été prescrits aux 36 patients ; 31 patients avaient une prescription d'antipsychotiques ; 14 patients avaient une prescription d'électroconvulsivothérapie et 12 patients une prescription de stimulation magnétique transcrânienne.

Pour 24 patients, des informations étaient disponibles à l'initiation du traitement. Le score MADRS à l'initiation était disponible pour 20 patients, avec une médiane de 29,0 (min-max, 20,0-40,0). Le score CGI-SS-R à l'initiation était disponible pour 18 patients, avec une médiane de 1,0 (min-max, 1,0-2,0).

Treize (13) traitements étaient administrés concomitamment à ESKÉTAMINE JANSSEN pour huit patients.

Pour les 40 patients avec au moins une fiche de suivi, la durée de suivi sous traitement était disponible pour 38 d'entre eux, avec une médiane de 30,5 jours (min-max, 10 to 148,0). Le score MADRS avait diminué au cours du suivi, avec une variation médiane de -10,0 (min-max, -30,0-7,0).

Pour les 36 patients traités, considérés dans ce second rapport de synthèse, 17 avaient une fiche d'arrêt de traitement. Pour 14 patients, la durée médiane d'exposition au traitement était de 28 jours (min-max, 15,0-132,0). Plusieurs raisons d'arrêt avaient été choisies (choix multiples possibles) : souhait du patient (4 fois), manque d'efficacité (11 fois) et occurrence d'un effet indésirable (dont notamment altération de la conscience, dissociation) relié à ESKÉTAMINE JANSSEN (3 fois).

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période considérée

Entre le 04/01/2020 et le 25/03/2020, période couverte par ce second rapport de synthèse, 38 cas ont été rapportés, incluant 5 cas graves (des idées suicidaires chez un patient, une altération de l'état de conscience avec un trouble dissociatif, un cas de léthargie, un cas de dépersonnalisation chez un patient, des hallucinations visuelles chez un patient) et 33 cas non graves.

Les cas reçus par Janssen-Cilag pendant la période couverte par ce premier rapport de synthèse correspondent à un total de 124 effets indésirables, tous médicalement confirmés, avec 114 effets indésirables non graves (dont notamment des effets indésirables attendus : trouble psychiatrique avec dissociation, anxiété, dépersonnalisation/déréalisation; trouble du système nerveux avec sensation vertigineuse, sédation, somnolence ; augmentation de la pression artérielle) et 10 effets indésirables graves (dont dépersonnalisation/déréalisation, dissociation, des idées suicidaires).

Pendant la période couverte par ce second rapport de synthèse, aucun décès n'a été rapporté n'a été rapporté et aucun cas d'exposition à eskétamine pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été rapporté.

Conclusion

Le 18 décembre 2019, la Commission Européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Spravato® 28 mg (esketamine), solution pour pulvérisation nasale, dans l'indication « Spravato, en association avec 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 ».

L'ATU de cohorte s'est clôturée le 25 mars 2020 après une période de 6 mois. Au vu des cas de pharmacovigilance reçus pendant la période couverte par ce rapport, comme ceux présentés dans le rapport intermédiaire envoyé le 31 janvier 2020, la revue des données de vigilance reçues n'a pas permis d'identifier de nouveau signal de sécurité. Les données de tolérance présentées dans ce premier rapport de synthèse sont en accord avec le profil de tolérance décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ATU et dans le RCP approuvé par l'EMA. Le rapport bénéfice-risque d'eskétamine n'est pas modifié.