

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1

ESKÉTAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale

Période du 30/09/2019 au 03/01/2020

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 résistant 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'ESKÉTAMINE JANSSEN.

L'ATU de cohorte a débuté le 23 septembre 2019.

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

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

Entre le 30/09/2019 et le 03/01/2020, 31 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte ESKÉTAMINE JANSSEN et 30 patients ont été traités.

Pour ces 30 patients, ESKÉTAMINE JANSSEN a été initié conjointement à l'initiation d'un nouvel antidépresseur oral.

Sur la période considérée, 8 patients ont arrêté le traitement.

L'âge médian des 30 patients traités était de 52 ans (min-max, 21,0-86,0 ans) et 18 (60,0%) étaient des femmes. La durée de la maladie était en médiane de 12,5 ans (min-max, 0,8-63,0 ans).

Les 30 patients étaient atteints d'un épisode dépressif majeur. Pour 24 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 33,0 en médiane (min-max, 20,0-48,0).

La pression artérielle (PAS/PAD) était de 128,0/78,0 mmHg en médiane (min-max, 90,0/59,0-142,0/95,0). Les 30 patients avaient un test de dépistage des addictions négatif. Aucun patient ne présentait de pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires et cinq patients présentaient des antécédents de troubles dus à la consommation de substances, y compris l'alcoolisme.

Depuis le début de l'épisode dépressif actuel, au moins deux antidépresseurs avaient été prescrits aux 30 patients ; 23 patients avaient une prescription d'antipsychotiques ; 14 patients avaient une prescription d'électroconvulsivothérapie et 9 patients une prescription de stimulation magnétique transcrânienne.

Pour 21 patients, on disposait d'informations à l'initiation du traitement. Le score MADRS à l'initiation était disponible pour 19 patients, avec une médiane de 33,0 (min-max, 22,0-42,0). Le score CGI-SS-R à l'initiation était disponible pour 11 patients, avec une médiane de 1,0 (min-max, 1,0-4,0).

Vingt-et-un traitements étaient administrés concomitamment à ESKÉTAMINE JANSSEN pour huit patients, dont 14 traitements dans la classe ATC « Système nerveux ».

Pour les 30 patients traités considérés dans ce premier rapport de synthèse, 149 fiches de suivi avaient été collectées pour 21 patients. Pour les 21 patients avec au moins une fiche de suivi, le nombre médian de fiches de suivi était de 7,0 (min-max, 1,0-14,0).

Pour les 21 patients avec au moins une fiche de suivi, la durée de suivi sous traitement était disponible pour 20 d'entre eux, avec une médiane de 26,5 jours (min-max, -299,0¹-73,0). Le score MADRS avait diminué au cours du suivi, avec une variation médiane de -9,0 (min-max, -42,0-4,0).

Pour les 30 patients traités considérés dans ce premier rapport de synthèse, 8 avaient une fiche d'arrêt de traitement. Pour ces 8 patients, la durée médiane d'exposition au traitement était de 29,5 jours (min-max, 15,0-78,0). Plusieurs raisons d'arrêt : souhait du patient (5 fois), manque d'efficacité (5 fois) et occurrence d'un effet indésirable (dont notamment anxiété/idée suicidaire) relié à eskétamine (3 fois).

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période considérée

Entre le 30/09/2019 et le 03/01/2020, période couverte par ce premier rapport de synthèse, 21 cas ont été rapportés chez 20 patients, incluant 3 cas graves (une tentative de suicide et 2 patients avec des idées suicidaires) et 18 cas non graves.

Les cas reçus par Janssen-Cilag pendant la période couverte par ce premier rapport de synthèse correspondent à un total de 77 effets indésirables, tous médicalement confirmés, avec 74 effets indésirables non graves (dont notamment des effets indésirables attendus : trouble psychiatrique avec déréalisation, dissociation, anxiété; trouble du système nerveux avec sensation vertigineuse, sédation, somnolence ; augmentation de la pression artérielle) et 3 effets indésirables graves (une tentative de suicide et 2 patients avec des idées suicidaires).

Pendant la période couverte par ce premier rapport de synthèse, aucun cas d'issue fatale 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 (eskétamine), 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 ».

Au vu des cas de pharmacovigilance reçus pendant la période couverte par ce rapport, la revue des données de vigilance reçues n'a pas permis d'identifier de nouvelles données significatives de sécurité. Les données de sécurité présentées dans ce premier rapport de synthèse sont en accord avec le profil de sécurité décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ATU et dans le RCP approuvé par l'EMA.

¹ Pour le patient ATU numéro 024D0003, la fiche de suivi Semaine 9 Dose 13 était datée du 02 janvier 2019.

Le rapport bénéfice-risque d'eskétamine n'est pas modifié.