

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE RÉSUMÉ DU RAPPORT CUMULÉ

## ESKÉTAMINE JANSSEN 28 mg, solution pour pulvérisation nasale

Période du 23/09/2019 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, a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée par l'ANSM 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 étaient 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'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*

Du 23 septembre 2019 au 25 mars 2020, 71 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte ESKETAMINE JANSSEN et 66 patients ont été traités. Sur la période considérée, 25 patients ont arrêté le traitement par ESKETAMINE JANSSEN.

L'âge médian des 66 patients traités était de 53 ans (min-max, 18.0 - 86.0 ans) et 41 (62.1%) patients étaient des femmes. La durée de la maladie était en médiane de 12.2 ans (min-max, 0.8 - 53.9 ans) et la durée médiane de l'épisode dépressif actuel était de 2.6 ans (min-max 0.5 - 10.3). Concernant les caractéristiques de la pathologie, tous les patients (66) étaient atteints d'un épisode dépressif majeur. Pour 52 (79.0%) patients, le jugement clinique de la sévérité de l'épisode dépressif actuel était renseigné comme sévère. Le score total MADRS à la demande d'accès au traitement était de 33.0 en médiane (min-max, 17.0-48.0).

Tous les patients (66) avaient un test de dépistage des addictions négatif. Aucun patient ne présentait de pathologies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires et 5 patients présentaient une autre maladie nécessitant des précautions particulières (antécédent de trouble modéré lié à la consommation de drogue, incluant l'alcoolisme).

Depuis le début de l'épisode dépressif actuel tous les patients (66) avaient reçu au moins deux antidépresseurs (en moyenne 4.2 antidépresseurs) ; 31 patients recevaient au moins un antipsychotique prescrit dans le cadre d'une stratégie thérapeutique de potentialisation ; 14 patients avaient une prescription d'électroconvulsivothérapie et 12 patients une prescription de stimulation magnétique transcrânienne. En considérant l'ensemble des traitements prescrits pour la prise en charge de l'épisode dépressif actuel, les 66 patients ont reçu en moyenne 3.6 lignes de traitement avant l'initiation d'ESKETAMINE JANSSEN.

Pour tous les patients, au moment de l'initiation d'ESKETAMINE JANSSEN, une cure d'électroconvulsivothérapie (ECT) était considérée mais les sessions n'ont pu être réalisées pour les raisons suivantes (réponse à choix multiple) : 35 (53.0%) patients ont refusé l'ECT, 20 (30.3%) patients étaient résistants à l'ECT, 4 (6.0%) patients étaient résistants et ont refusé l'ECT, 2 (3.0%) patients présentaient une contre-indication à l'ECT, 2 (3.0%) patients ont refusé l'ECT et ont coché la réponse "autre" (sans plus de précisions), 2 (3.0%) patients n'avaient pas accès à l'ECT, 1 (1.5%) patient a refusé l'ECT et présentait une contre-indication à l'ECT.

Le score MADRS à l'initiation était disponible pour 46 patients, avec une médiane de 32.5 (min-max, 20.0-45.0). Le score CGI-SS-R à l'initiation était disponible pour 31 patients, avec une médiane de 1.0 (min-max, 1.0-4.0).

Quatre (6.1%) patients ont initié ESKETAMINE JANSSEN en association avec un inhibiteur non sélectif de la monoamine oxydase (IMAO), 6 (9.1%) patients ont initié ESKETAMINE JANSSEN avec un inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine, 30 (45.5%) patients ont initié ESKETAMINE JANSSEN avec un autre antidépresseur (pour 18.2% des patients il s'agissait d'un IRSN) et 12 (18.2%) patients ont initié ESKETAMINE JANSSEN avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

La durée de la surveillance post-administration était de 120 minutes après l'administration d'ESKETAMINE JANSSEN par des infirmières pour la majorité des cas.

Pour l'administration d'ESKETAMINE JANSSEN à l'initiation du traitement, 27 (55.1%) patients étaient en hospitalisation complète et 22 (44.9%) patients étaient en hospitalisation de jour.

La durée médiane d'exposition au traitement est de 30.0 jours (min-max, 10.0-148.0). L'évolution du changement du score total MADRS de l'initiation d'ESKETAMINE JANSSEN à la semaine 6 était de -16 points en médiane.

Parmi les 25 patients ayant arrêté le traitement, 24 avaient une fiche d'arrêt de traitement. Pour ces 24 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 (9 fois), effet thérapeutique insatisfaisant (18 fois) et occurrence d'un effet indésirable (dont notamment altération de la conscience, dissociation, anxiété/idée suicidaire) relié à ESKETAMINE JANSSEN (6 fois).

## *II.2. Données de pharmacovigilance sur la période considérée*

Du 23 septembre 2019 au 25 mars 2020, période couverte par ce rapport final, cinquante-deux (52) cas (initiaux et suivi) ont été rapportés avec ESKETAMINE JANSSEN, dont huit (8) cas graves (une tentative de suicide, 3 patients avec des idées suicidaires, une altération de l'état de conscience avec trouble dissociatif, un cas de léthargie, un cas de dépersonnalisation chez un patient, des hallucinations visuelles chez un patient) et quarante-quatre (44) cas non graves.

Un cas de pharmacovigilance peut contenir plusieurs effets indésirables médicamenteux. Ainsi, parmi les 52 cas reçus par Janssen pendant la période couverte par le rapport, un total de deux cent un (201) effets indésirables, tous médicalement confirmés, ont été rapportés. Parmi ces 201 effets indésirables, nous distinguons cent quatre-vingt-sept (187) 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 quatorze (14) effets indésirables graves (dont dépersonnalisation/déréalisation, dissociation, des idées suicidaires, altération de la conscience). Parmi les soixante-six (66) patients traités au cours de l'ATU, cinquante et un (51) patients ont présenté au moins un effet indésirable.

Au cours de la période couverte par ce rapport final, aucun décès n'a été rapporté et aucun cas d'exposition à l'ESKETAMINE JANSSEN pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé. Aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été observé pendant l'ATU.

Le profil de sécurité de l'ESKETAMINE JANSSEN dans le cadre de cet ATU reste cohérent avec le profil établi lors des essais cliniques et est compatible avec les informations de sécurité présentes dans l'autorisation de mise sur le marché.

## **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 regard des cas de pharmacovigilance reçus pendant l'ATU de cohorte, la revue des données de vigilance reçues n'a pas permis d'identifier de nouveaux signaux de sécurité.