

ATUc ESKETAMINE, solution pour pulvérisation nasale : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients traités en France

M-A. Codet¹, L. Samalin², C. Rossi¹, E. Gaudré-Wattinne¹, S. Bouju¹

¹Janssen Cilag, Issy-les-Moulineaux, France ²Pôle de Psychiatrie, CHU de Clermont Ferrand, Clermont-Ferrand EA 7280, France

RÉSUMÉ

- L'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale a disposé d'une autorisation exceptionnelle d'utilisation pour le traitement d'une cohorte de patients présentant une dépression résistante sans alternatives thérapeutiques. Leurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques sont présentées ci-après.

INTRODUCTION

- La dépression est une maladie invalidante, fréquente, qui touche plus de 2.9 millions de français.¹
- Environ 1 patient atteint de dépression sur 3 évoluerait vers une forme résistante aux traitements (TRD),² autrement dit, vers une non-réponse à ≥ 2 essais successifs de traitements antidépresseurs bien conduits en termes de posologie et durée au cours de l'épisode dépressif actuel.
 - Entre 2012 et 2014, l'incidence annuelle de la TRD en France était estimée à 5.8 pour 10,000 patients ; tandis que la prévalence était de 25.8 pour 10,000 patients.³
- En comparaison aux patients répondants aux traitements, la résistance implique une aggravation du fardeau de la maladie et de la qualité de vie, une augmentation du nombre d'hospitalisations et de leur durée et une augmentation du risque de suicide.^{4,5}
- Les stratégies de prise en charge de la TRD sont complexes. Elles reposent notamment sur des associations d'antidépresseurs potentialisées ou non ou encore des techniques de neurostimulation telles que l'électroconvulsivothérapie (ECT).
- Dans la mesure où le taux de rémission chute au fur et à mesure des lignes de traitement reçues⁶, la prise en charge rapide des patients TRD est primordiale.
- L'eskétamine est l'énantiomère S de la kétamine racémique, antagoniste non sélectif et non compétitif des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), récepteurs ionotropiques au glutamate.⁷
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a octroyé à l'eskétamine solution pour pulvérisation nasale une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) en amont de sa mise sur le marché approuvée par l'Agence Européenne du Médicament en décembre 2019. Les ATUc sont des autorisations exceptionnelles délivrées dans les conditions suivantes :⁸
 - Pour une spécialité ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou en l'attente d'une AMM en France et destinée à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
 - Leur efficacité et sécurité d'emploi sont présuées en l'état des connaissances scientifiques actuelles et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
 - En absence de traitement approprié disponible sur le marché
 - S'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

- Cette ATU de cohorte a permis de collecter les premières utilisations en vie réelle de l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale en France.

TRAITEMENT

Critères d'accès au traitement

- Adultes (≥18 ans) présentant une dépression modérée à sévère selon le jugement clinique.
- Patient présentant un diagnostic de dépression résistante sans autres alternative thérapeutique :
 - Réponse aux critères diagnostiques du DSM-5 pour un seul épisode de dépression majeure (la durée doit être ≥ 2 ans) ou d'un épisode récurrent, sans caractéristiques psychotiques.
 - Non-réponse à ≥ 2 traitements antidépresseurs oraux de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel et
 - Présenter une contre-indication au traitement par l'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).
- 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.

Procédure des demandes d'accès au traitement

- Les formulaires de demandes d'accès au traitement étaient renseignés par les psychiatres et envoyés à Janssen-Cilag du 23 septembre 2019 au 25 mars 2020 (dates de début et fin de l'ATUc).
- Chaque demande était approuvée par Janssen-Cilag si :
 - Elle remplissait les critères d'accès au traitement et
 - Le professionnel de santé avait attesté avoir pris connaissance du module de formation d'administration de l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale avant la demande d'accès au traitement.

Administration de l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale

- Les patients éligibles ont reçu l'eskétamine solution pour pulvérisation nasale en association avec un antidépresseur oral nouvellement initié selon le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) spécifique à l'ATUc et approuvé par l'ANSM,⁷
 - L'administration avait lieu à l'hôpital.
 - Chaque patient était surveillé après l'administration pendant ≥ 120 minutes par un professionnel de santé selon les recommandations du RCP.

OBSERVATIONS

Statut du patient

- Du 23 septembre 2019 au 25 mars 2020, 71 demandes d'accès au traitement ont été approuvées (Figure 1).
- Au final, 66 patients ont été traités par 36 psychiatres dans 25 centres français (Figure 2), pour 54 patients une exposition au traitement a été documentée.

Figure 1. Statut des patients

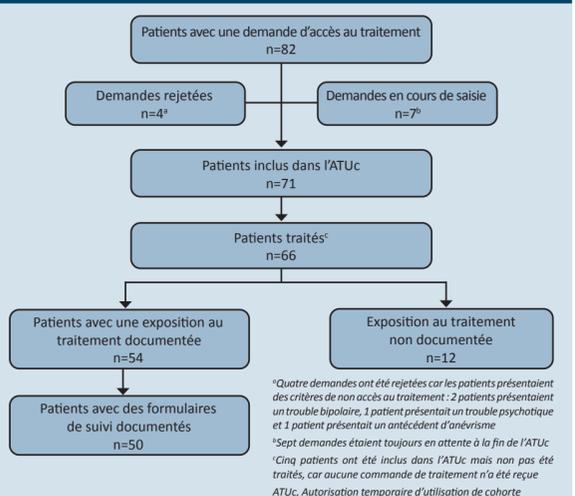
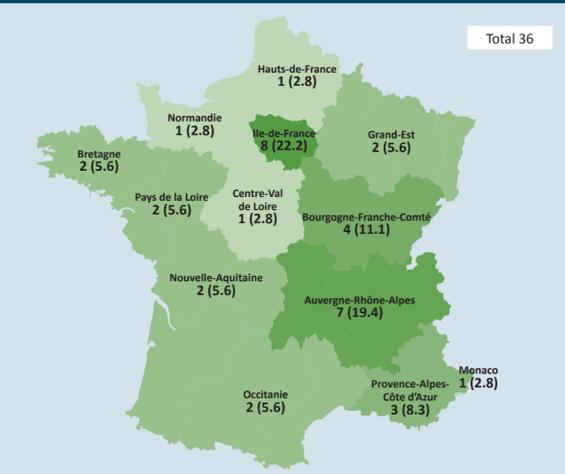


Figure 2. Distribution géographique des médecins ayant effectué une demande d'accès à l'eskétamine (%)



Caractéristiques démographiques et cliniques des patients traités à baseline

- La majorité des patients était des femmes (62.1%; Tableau 1) et avait plus de 50 ans (Figure 3) ; l'âge médian était de 53 ans (Tableau 1).
- Tous les patients présentaient un épisode dépressif caractérisé et pour 78.8% considéré comme d'intensité sévère selon le jugement clinique du psychiatre.
- La durée médiane de la maladie depuis le premier diagnostic de dépression était de 12.2 ans, avec une durée médiane de l'épisode dépressif actuel de 2.6 ans (Tableau 1).
- Le score total médian Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) était de 33.0 (Tableau 1).

Figure 3. Répartition des patients selon leur âge (N=66)

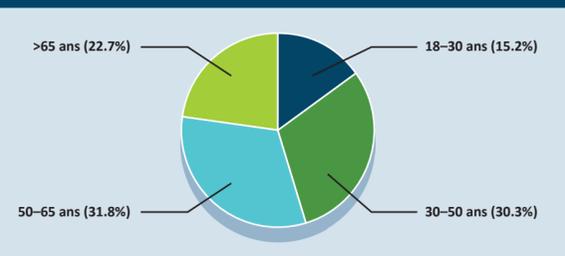


Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à la demande d'accès au traitement

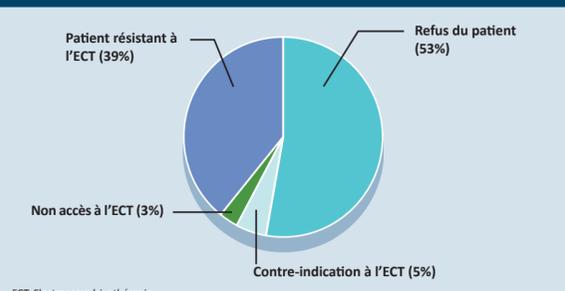
Caractéristiques	Total (N=66)
Age, années	
Moyenne (ET)	52.5 (16.7)
Médiane	53.0
Min - max	18.0-86.0
Sexe	
Femme (%)	41 (62.1)
Homme (%)	25 (37.9)
Durée de la maladie, années	
Moyenne (ET)	16.5 (14.4)
Médiane	12.2
Min - max	0.8-53.9
Durée de l'épisode dépressif actuel, années	
Moyenne (ET)	3.5 (2.5)
Médiane	2.6
Min - max	0.5-10.3
Jugement clinique de la sévérité de l'épisode	
Modérée (%)	14 (21.2)
Sévère (%)	52 (78.8)
Score total MADRS (n=63)	
Moyenne (ET)	32.9 (6.5)
Médiane	33.0
Min - max	17.0-48.0
Patients présentant des idées suicidaires (%)	24 (36.4)
Antécédents de comportement suicidaire au cours de la vie entière (%)	25 (37.9)
Nombre de tentatives de suicide par patient, moyenne (ET) ^a	2.4 (2.1)

^an=25
MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; ET, écart type

Traitements reçus depuis le début de l'épisode dépressif actuel avant l'initiation de l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale

- Tous les patients avaient reçu ≥ 2 antidépresseurs de 2 classes différentes (moyenne 4.2)
- 54 (81.8%) patients avaient reçu ≥ 1 antipsychotique comme stratégie de potentialisation
- Une cure d'ECT était envisagée pour tous les patients, mais les séances n'ont pu être réalisées (Figure 4).

Figure 4. Raisons pour lesquelles les séances d'ECT n'ont pu être réalisées avant l'initiation de l'eskétamine (N=66)



Remerciements

Janssen remercie tous les patients, psychiatres, personnels des unités de psychiatrie ayant pris part à ce dispositif.

Liens d'intérêts (divulgations)

L'analyse des données a été menée par RCTs et la conception du poster coordonnée par Cello Health Communications, UK, et financée par Janssen-Cilag. L. Samalin rapporte le soutien non financier de Janssen, pendant la conduite de l'étude; les frais personnels et le soutien non financier de Lundbeck, les frais personnels et le soutien non financier de Otsuka, en dehors du travail soumis. M-A. Codet, C. Rossi, E. Gaudré-Wattinne, et S. Bouju sont des employés de Janssen.

Traitement par l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale

- A l'initiation de l'eskétamine et pour son administration, 27 (55.1%) patients étaient en hospitalisation complète et 22 (44.9%) patients en hospitalisation de jour*.
 - Parmi les 27 patients initialement en hospitalisation complète, 9 sont passés en hospitalisation de jour au cours du traitement.
- L'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale a été initiée à 28 mg pour les 13 patients âgés ≥ 65 ans, et à 56 mg pour les 36 patients < 65 ans. Parmi les patients dont les données ont été collectées, la dose a été augmentée de 56 mg à 84 mg pour 24/49 patients, 16.0 jours en médiane après l'initiation du traitement*.
- Les nouveaux antidépresseurs oraux initiés en association avec l'eskétamine sont détaillés dans le Tableau 2 et répartis (Figure 5).
- Le temps moyen d'exposition au traitement était de 44.0 (médiane 30.3) jours pour 47/66 patients ayant un formulaire d'initiation et de suivi du traitement complétés à la fin de l'ATUc.
- La durée moyenne de surveillance post-administration était de 123.3 minutes et la surveillance était effectuée majoritairement par une infirmière (54.2%; Figure 6).

Tableau 2. Classification ATC des antidépresseurs oraux initiés en association avec l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale chez 49 patients*

Classification ATC	Nombre de traitements
Inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO)	4
Phénelzine	4
Antidépresseur tricyclique	6
Clomipramine	5
Amitriptyline	1
Autres antidépresseurs	34
Miansérine (antagoniste alpha 2)	2
Mirtazapine (antagoniste alpha 2)	3
Tianeptine (AD atypique)	3
Agomélatine (AD atypique)	1
Venlafaxine (IRSN)	4
Milnacipran (IRSN)	2
Duloxétine (IRSN)	8
Vortioxétine	11
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS)	12
Fluoxétine	4
Paroxétine	1
Sertraline	5
Escitalopram	2

AD, antidépresseur ; ATC, Système de classification des traitements : Anatomical Therapeutic Chemical ; IRSN, Inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

Figure 5. Répartition des antidépresseurs oraux nouvellement initiés en association avec l'eskétamine en solution pour pulvérisation nasale (nombre de traitements = 56) chez 49 patients*

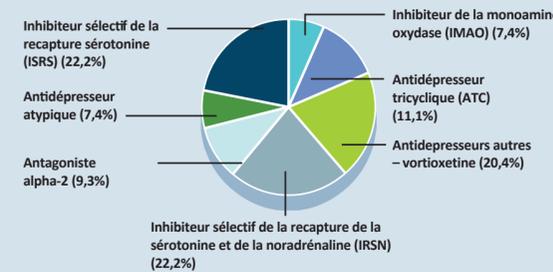
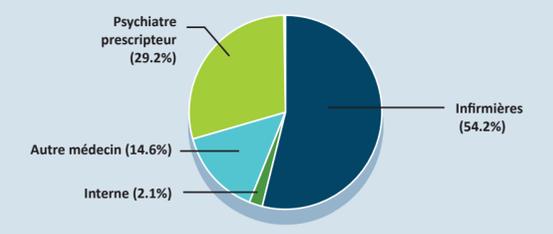


Figure 6. Professionnel de santé en charge de la surveillance post-administration du patient



*Parmi les 66 patients traités, les données ont été collectées pour 49 patients via le formulaire d'initiation ou traitement

CONCLUSION

- L'eskétamine a bénéficié en France de la 1^{ère} ATU de cohorte pour un produit en psychiatrie, permettant un accès précoce pour les patients dépressifs résistants avec peu d'alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit des 1^{ères} données d'utilisation de l'eskétamine en vie réelle en milieu hospitalier en France sur une période de 6 mois.
- Ces données apportent des informations descriptives sur les caractéristiques des patients, le fardeau de la dépression résistante dans cette population particulière et présentent les premières données sur la prise en charge et l'utilisation pratique.

Références

- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Disponible à: http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/ [Accédé 15 décembre 2020].
- Ionescu DF, et al. Dialogues Clin Neurosci. 2015;17:111-26.
- Bosco-Lévy P, et al. Pharmacoeconomic Drug Saf. 2020; Aug 6. doi:10.1002/pds.5082.
- Amos TB, et al. J Clin Psychiatry. 2018;79:17m11725.
- Feldman R, et al. J Med Econ. 2013;16:62-74.
- Rush AJ, et al. Am J Psychiatry. 2006;163:1905-17.
- Janssen-Cilag International NV. Spravato® (eskétamine) Résumé des Caractéristiques Produit. Disponible à: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_fr.pdf [Accédé 15 décembre 2020].
- ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). Autorisations temporaires d'utilisation (ATU). 2017. Disponible à: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-que-une-autorisation-temporaire-d-utilisation-offset/> [Accédé 15 décembre 2020].