

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé

SUSTAIN-1

SUSTAIN-2

Abréviations et références

Aperçu

L'efficacité et l'innocuité de l'eskétamine en vaporisation nasale associée à un AD oral ont été évaluées dans deux études multicentriques, de phase III et de longue durée menées auprès de patients (SUSTAIN-1 et SUSTAIN-2)^{1,2}. Les sujets qui ont pris part au programme de développement clinique de phase III étaient généralement des patients externes³.

SUSTAIN-1

- SUSTAIN-1 était une étude multicentrique, de phase III, à double insu, randomisée et de longue durée avec retrait, menée dans le but d'évaluer l'eskétamine administrée en association avec un AD oral pour maintenir les effets antidépresseurs chez des patients atteints de DRT qui étaient en rémission stable après 16 semaines sous eskétamine + AD¹.
- Chez les patients en rémission stable, l'association eskétamine + AD a nettement retardé les rechutes par rapport à l'association AD + placebo ($p = 0,003$)¹.
- Le traitement par l'association eskétamine + AD a diminué le risque de rechute de 51 % (RRI estimé : 0,49; IC à 95 % : 0,29 à 0,84) chez les patients en rémission stable¹.
- Aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité n'a été observée avec l'administration hebdomadaire répétée ou l'administration toutes les deux semaines de l'association eskétamine + AD comparativement aux études à court terme antérieures⁴⁻⁶.

SUSTAIN-2

- SUSTAIN-2 était une étude de phase III, ouverte et de longue durée, menée dans le but d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'association eskétamine + AD chez des patients atteints de DRT².
- Chez les patients âgés ≥ 18 ans traités par l'association eskétamine + AD pendant une durée maximale d'une année, les EIST ont touché 723 patients (90,1 %), alors que 55 patients (6,9 %) ont présenté des événements considérés comme graves².
- La majorité des EIST étaient d'intensité légère ou modérée, sont apparus lors des jours d'administration et se sont généralement résolus le jour même².

SPRAVATO® (eskétamine) est indiqué en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), pour le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquates) durant l'épisode dépressif modéré à sévère en cours.


Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|---------------|--|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |

SUSTAIN-1¹



Étude de phase III, à double insu, contrôlée par traitement actif, de longue durée et avec plan de retrait aléatoire sur le maintien de l'effet du traitement

N = 297

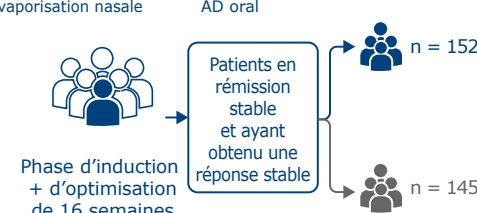
Principaux critères d'inclusion¹

| | |
|---|---|
| Patients admis directement <ul style="list-style-type: none"> • Âge de 18 à 64 ans • TDM non psychotique modéré à grave • Absence de réponse à ≥ 1 mais à ≤ 5 AD durant l'épisode en cours • Score IDS-C₃₀ ≥ 34 | Patients transférés <ul style="list-style-type: none"> • Ont obtenu une réponse lors de deux études de courte durée |
|---|---|

Méthodologie de l'étude¹

Eskétamine en vaporisation nasale 56 ou 84 mg + **AD oral** (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à LP)

Eskétamine en vaporisation nasale + Nouvel AD oral



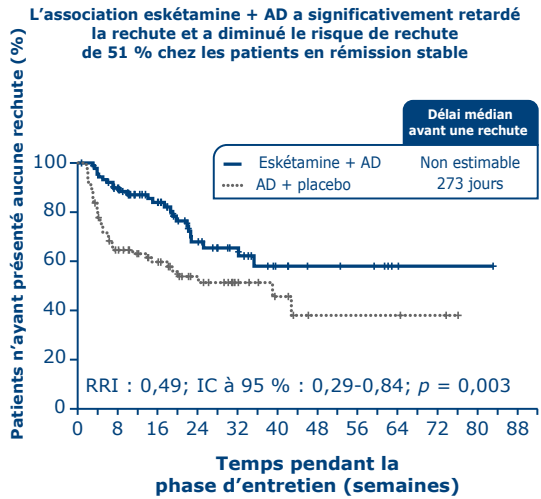
Phase d'induction + d'optimisation de 16 semaines

Patients en rémission stable et ayant obtenu une réponse stable

AD oral (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à LP) + **Placebo** en vaporisation nasale

Principal critère d'évaluation de l'efficacité¹

L'association eskétamine + AD a significativement retardé la rechute et a diminué le risque de rechute de 51 % chez les patients en rémission stable



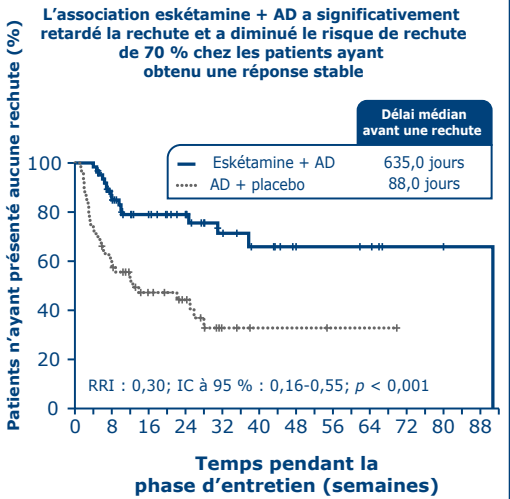
— Eskétamine + AD Délai médian avant une rechute: Non estimable

..... AD + placebo Délai médian avant une rechute: 273 jours

RRI : 0,49; IC à 95 % : 0,29-0,84; $p = 0,003$

Critère d'évaluation secondaire de l'efficacité¹

L'association eskétamine + AD a significativement retardé la rechute et a diminué le risque de rechute de 70 % chez les patients ayant obtenu une réponse stable



— Eskétamine + AD Délai médian avant une rechute: 635,0 jours

..... AD + placebo Délai médian avant une rechute: 88,0 jours

RRI : 0,30; IC à 95 % : 0,16-0,55; $p < 0,001$

Innocuité¹

EIST ≥ 20 %

- Dysgueusie
- Vertige
- Dissociation
- Somnolence
- Étourdissements

- Observés plus fréquemment dans le groupe eskétamine + AD
- La plupart des EI étaient d'intensité légère à modérée et se sont généralement résolus le jour même de l'administration de la dose
- Abandon du traitement en raison d'EI :
 - 2,6 % avec l'association eskétamine + AD
 - 2,1 % avec l'association AD + placebo

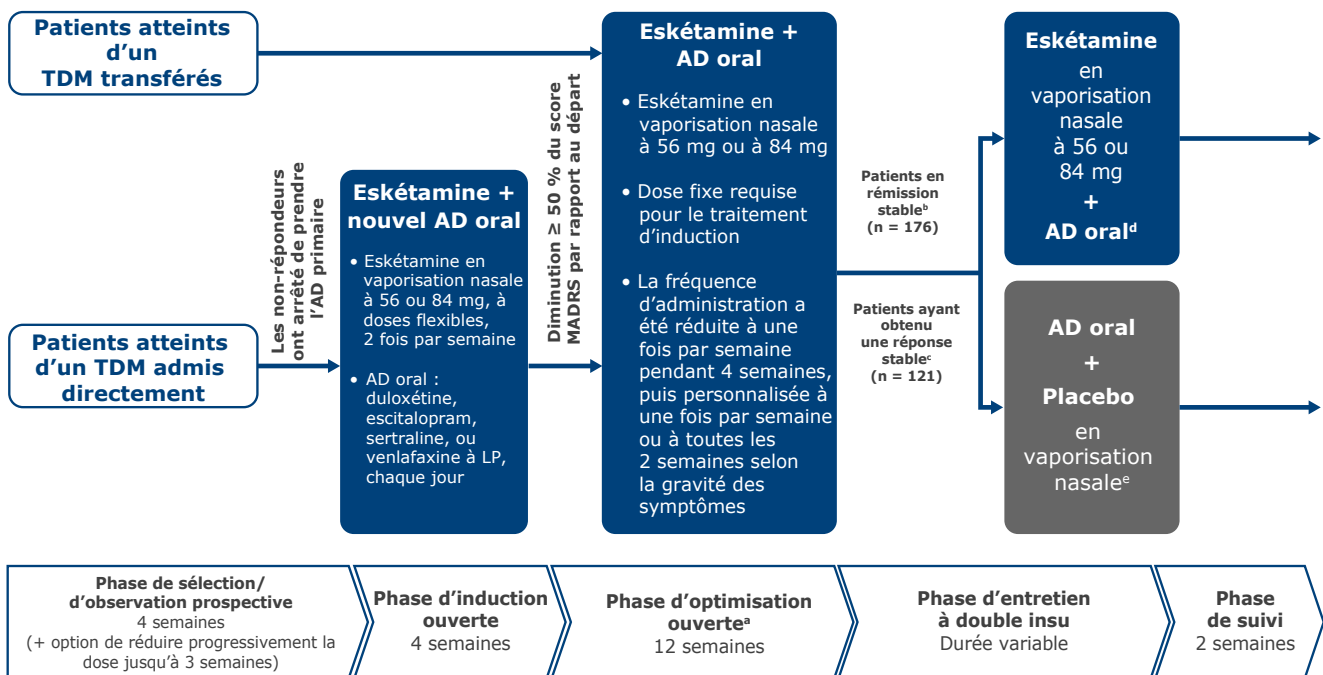
Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
| Méthodologie de l'étude | | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation | |

- SUSTAIN-1 ([NCT02493868](#)) était une étude de phase III multicentrique, à double insu, contrôlée par traitement actif et avec plan de retrait aléatoire sur le maintien de l'effet, menée chez des patients atteints de DRT dans 99 centres de 16 pays¹.



^a Double insu pour les patients transférés (AD oral + eskétamine ou placebo).

^b Score MADRS ≤ 12 pendant ≥ 3 des 4 dernières semaines, avec un score MADRS > 12 ou une évaluation manquante permise à la semaine 13 ou 14.

^c Réduction $\geq 50\%$ par rapport au score MADRS initial pendant les 2 dernières semaines, sans rémission.

^d Patients en rémission stable, n = 90; patients ayant obtenu une réponse stable, n = 62.

^e Patients en rémission stable, n = 86; patients ayant obtenu une réponse stable, n = 59.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|------------------|-----------|----------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
|--------|------------------|-----------|----------------------------|

| | | | | |
|--------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
|--------|---|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|

| | | |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Méthodologie de l'étude | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation |
|-------------------------|--|-----------------------|

| Critères d'inclusion ¹ | Critères d'exclusion ¹ |
|--|---|
| <p>Patients admis directement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Âge de 18 à 64 ans • Un seul épisode de TDM (≥ 2 ans) ou TDM récurrent sans caractéristiques psychotiques (selon le DSM-5 et l'évaluation clinique) confirmé par l'entretien MINI • Score IDS-C₃₀ ≥ 34 et score MADRS ≥ 28 • Absence de réponse à ≥ 1 mais ≤ 5 AD oraux administrés à une dose adéquate, sur une durée suffisante et avec une bonne observance durant l'épisode du TDM en cours (d'après le questionnaire MGH-ATRQ et selon les dossiers), et sous un AD oral différent pendant ≥ 2 semaines avant l'étude, à une dose égale ou supérieure à la dose thérapeutique minimale • L'épisode de TDM en cours, la gravité des symptômes dépressifs et la réponse à l'AD doivent être confirmés au moyen d'une évaluation de la qualification indépendante du centre <p>Patients transférés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse complète et démontrée (diminution ≥ 50 % par rapport au score MADRS initial) après la phase d'induction à double insu de deux études de courte durée^{4,5} | <ul style="list-style-type: none"> • Idées ou intention d'homicide ou idées suicidaires avec une certaine intention de passer à l'acte au cours des 6 derniers mois, selon le jugement de l'investigateur ou le score C-SSRS, ou antécédents de comportement suicidaire au cours de l'année précédente • Trouble bipolaire ou troubles connexes; TOC concomitant; déficience intellectuelle; ou trouble de la personnalité limite, antisociale, histrionique ou narcissique • Antécédents d'hypertension non maîtrisée ou de certaines affections cardiovasculaires, de convulsions, ou de troubles modérés ou graves liés à l'utilisation de substances ou d'alcool (selon le DSM-5) au cours des 6 derniers mois • Absence de réponse, durant l'épisode en cours, à l'eskétamine ou à la kétamine, à l'ensemble des 4 options thérapeutiques AD orales, ou à un cycle d'ECT administrée adéquatement • Stimulation du nerf vague ou stimulation cérébrale profonde reçue durant l'épisode en cours |

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|-------------------------|---|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
| Méthodologie de l'étude | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation | | |

Principal critère d'évaluation de l'efficacité

- Délai avant une rechute chez les patients en rémission stable pendant la phase d'entretien¹.
 - La rechute a été définie comme un score MADRS ≥ 22 pendant 2 évaluations consécutives à des intervalles de 5 à 15 jours, une hospitalisation en raison d'une aggravation de la dépression, une tentative de suicide, une prévention de suicide ou un suicide réussi, ou tout autre événement cliniquement pertinent évoquant une rechute¹.
 - La rechute a été évaluée par un comité d'examen des rechutes aux semaines 1, 2 et 4 des phases de sélection et d'observation, et une fois par semaine pendant les phases d'induction, d'optimisation, d'entretien et de suivi⁷.

Critère d'évaluation secondaire de l'efficacité¹

- Délai avant une rechute chez les patients ayant obtenu une réponse stable sans rémission pendant la phase d'entretien.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|------------------|-----------|----------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
|--------|------------------|-----------|----------------------------|

| | | | | |
|--------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
|--------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|

- Les caractéristiques démographiques et initiales étaient semblables dans tous les groupes de traitement¹.

| Caractéristique | Patients en rémission stable | | Patients ayant obtenu une réponse stable | |
|---|------------------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| | Eskétamine + AD (n = 90) | AD + placebo (n = 86) | Eskétamine + AD (n = 62) | AD + placebo (n = 59) |
| Âge moyen, ans (É-T) | 45,4 (12,12) | 46,2 (11,16) | 47,2 (11,00) | 46,7 (9,76) |
| Sexe, féminin, n (%) | 58 (64,4) | 59 (68,6) | 38 (61,3) | 42 (71,2) |
| Race, n (%) | | | | |
| Noire | 4 (4,4) | 6 (7,0) | 2 (3,2) | 1 (1,7) |
| Blanche | 80 (88,9) | 76 (88,4) | 57 (91,9) | 55 (93,2) |
| Autre | 3 (3,3) | 2 (2,3) | 3 (4,8) | 3 (5,1) |
| Durée de l'épisode en cours (semaines), moyenne (É-T) | 112,2 (171,30) | 110,5 (147,41) | 121,6 (193,85) | 141,8 (254,43) |
| Score MADRS moyen (É-T) | 37,4 (5,20) | 37,6 (4,66) | 40,1 (5,56) | 38,9 (4,92) |
| Nombre d'AD antérieurs, n (%) | | | | |
| ≤ 2 | 71 (78,9) | 62 (73,8) | 41 (66,1) | 34 (57,6) |
| > 2 | 19 (21,1) | 22 (26,2) | 21 (33,9) | 25 (42,4) |
| Classe d'AD oral, n (%) | | | | |
| IRSN | 62 (68,9) | 58 (67,4) | 35 (56,5) | 36 (61,0) |
| ISRS | 28 (31,1) | 28 (32,6) | 27 (43,5) | 23 (39,0) |

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|---------------------------------|--|---------------------------------|--|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
| Exposition au traitement | Principal critère d'évaluation de l'efficacité | Autres analyses de l'efficacité | | |

Exposition au traitement¹

- L'exposition médiane au médicament à l'étude était comme suit :

| Durée médiane d'exposition au médicament à l'étude, en semaines | Eskétamine + AD | AD + placebo |
|---|-----------------|--------------|
| Patients en rémission stable ^a | 17,7 | 10,2 |
| Patients ayant obtenu une réponse stable ^b | 19,4 | 10,1 |

^a Une rémission stable était définie comme un score MADRS ≤ 12 pendant ≥ 3 des 4 dernières semaines, avec un score MADRS > 12 ou une évaluation manquante permise à la semaine 13 ou 14.

^b Une réponse stable était définie comme une réduction $\geq 50\%$ par rapport au score MADRS initial lors des 2 dernières semaines, sans rémission.

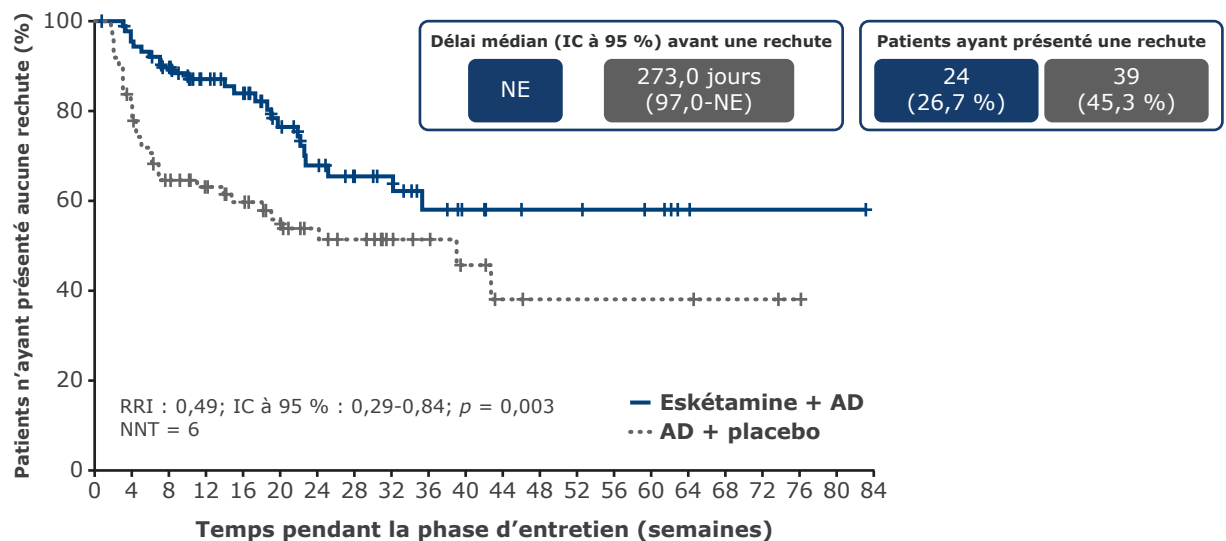
Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------------------------|--|---|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité |
| Exposition au traitement | | Principal critère d'évaluation de l'efficacité | Autres analyses de l'efficacité |

- Parmi les patients en rémission stable^a, l'association eskétamine + AD a significativement retardé la rechute comparativement à l'association AD + placebo, en plus d'avoir diminué de 51 % le risque de rechute¹.



N^{bre} de patients à risque

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eskétamine + AD | 90 | 84 | 74 | 58 | 53 | 39 | 31 | 25 | 20 | 14 | 10 | 8 | 7 | 7 | 6 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| AD + placebo | 86 | 69 | 52 | 41 | 34 | 28 | 22 | 19 | 12 | 10 | 7 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 |

Reproduction avec autorisation tirée de la revue *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903. © American Medical Association, 2019. Tous droits réservés.

- Parmi les patients en rémission stable, 26,7 % (24/90) des patients du groupe eskétamine + AD et 45,3 % (39/86) du groupe AD + placebo ont subi une rechute; l'hospitalisation était le motif de la rechute chez 12,5 % (3/24) et 0 % des patients des 2 groupes, respectivement⁸.

Patients dont les données ont été censurées – abandon du traitement (phase d'entretien)

^a Une rémission stable était définie comme un score MADRS ≤ 12 pendant ≥ 3 des 4 dernières semaines, avec un score MADRS > 12 ou une évaluation manquante permise à la semaine 13 ou 14.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Executive
Résumé

SUSTAIN-1

SUSTAIN-2

Abréviations
et références



Patients dont les données ont été censurées – abandon du traitement (phase d'entretien)

- La censure concernait les données des patients n'ayant présenté aucune rechute jusqu'à la fin de l'étude (après la survenue du nombre défini de rechutes) ou qui se sont retirés prématurément de l'étude sans avoir présenté de rechute pendant la phase d'entretien¹.
- Les données de 13 patients (rémission stable, n = 8; réponse stable, n = 5) dans le groupe eskétamine + AD et de 12 patients (rémission stable, n = 9; réponse stable, n = 3) dans le groupe AD + placebo ont été censurées, car ceux-ci ont abandonné l'étude pendant la phase d'entretien, avant d'avoir subi une rechute et avant la fin de l'étude¹.
- L'abandon du traitement pendant la phase d'entretien était dû aux motifs suivants⁸ :

| Eskétamine + AD | AD + placebo |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ Abandon décidé par le sujet, n = 5○ Autre, n = 4○ EI, n = 1○ Patients perdus au suivi, n = 1○ Grossesse, n = 1○ Violation du protocole, n = 1 | <ul style="list-style-type: none">○ Autre, n = 5○ Abandon décidé par le sujet, n = 4○ EI, n = 2○ Non-observance du traitement à l'étude, n = 1 |

AD : antidépresseur; EI : événement indésirable.

Eskétamine + AD 90 84 74 58 53 39 31 25 20 14 10 6 7 7 6 5 2 1 1 1 1 0

AD + placebo 86 69 52 41 34 28 22 19 12 10 7 4 3 3 3 3 2 2 1 0 0

Reproduction avec autorisation tirée de la revue JAMA Psychiatry. 2019;76(9):893-903. © American Medical Association, 2019. Tous droits réservés.

- Parmi les patients en rémission stable, 26,7 % (24/90) des patients du groupe eskétamine + AD et 45,3 % (39/86) du groupe AD + placebo ont subi une rechute; l'hospitalisation était le motif de la rechute chez 12,5 % (3/24) et 0 % des patients des 2 groupes, respectivement⁸.

Patients dont les données ont été censurées – abandon du traitement (phase d'entretien)

⁸ Une rémission stable était définie comme un score MADRS ≤ 12 pendant ≥ 3 des 4 dernières semaines, avec un score MADRS > 12 ou une évaluation manquante permise à la semaine 13 ou 14.

Eskétamine

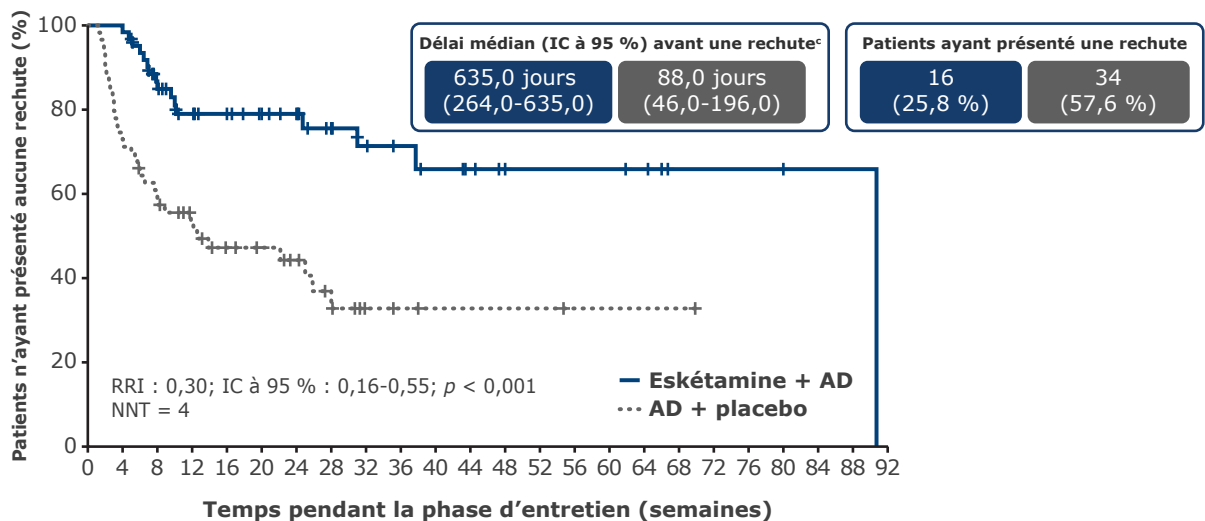
Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
| Exposition au traitement | | Principal critère d'évaluation de l'efficacité | Autres analyses de l'efficacité | |

Critère d'évaluation secondaire de l'efficacité¹

- Parmi les patients ayant obtenu une réponse stable^a, l'association eskétamine + AD a significativement retardé la rechute comparativement à l'association AD + placebo, et a diminué de 70 % le risque de rechute; parmi les 50 patients ayant subi une rechute, aucun n'a été hospitalisé quel que soit le groupe^{1,8}.
- Moins de rechutes sont survenues parmi les patients ayant obtenu une réponse stable (n = 16) par rapport aux patients en rémission stable^b (n = 24) qui ont continué de prendre l'association eskétamine + AD; toutefois, le pourcentage de rechutes était semblable (25,8 % vs 26,7 %, respectivement) entre les groupes¹.
- Le pourcentage de rechutes était plus élevé chez les patients ayant obtenu une réponse stable que chez les patients en rémission stable qui ont arrêté de prendre l'eskétamine et sont passés au placebo en vaporisation nasale (57,6 % vs 45,3 %); ce résultat s'expliquerait par une population de patients plus vulnérable aux rechutes du fait de l'absence de rémission stable^{1,3}.



Nbre de patients à risque

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Eskétamine + AD | 62 | 62 | 49 | 38 | 35 | 31 | 26 | 20 | 15 | 13 | 11 | 9 | 7 | 6 | 6 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| AD + placebo | 59 | 44 | 35 | 26 | 19 | 17 | 13 | 9 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Reproduction avec autorisation tirée de la revue *JAMA Psychiatry*. 2019;76(9):893-903. © American Medical Association, 2019. Tous droits réservés.

^a Une réponse stable était définie comme une réduction ≥ 50 % par rapport au score MADRS initial lors des 2 dernières semaines, sans rémission.

^b Une rémission stable était définie comme un score MADRS ≤ 12 pendant ≥ 3 des 4 dernières semaines, avec un score MADRS > 12 ou une évaluation manquante permise à la semaine 13 ou 14.

^c Dans le groupe eskétamine + AD, le délai médian avant une rechute doit être interprété avec prudence, car il est influencé par les résultats d'un seul patient ayant participé à la phase d'entretien au-delà de la semaine 88 et ayant subi une rechute avant la fin de l'étude⁹.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|-------------|--|---|-----------------------------------|---|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité | Résultats relatifs à l'innocuité |
| EIST | | Autres résultats relatifs à l'innocuité | | |

- Les **EI les plus fréquents** dans le groupe eskétamine + AD (fréquence ≥ 20 %) pendant la phase d'entretien comprenaient la dysgueusie, le vertige, la dissociation, la somnolence et les étourdissements; ces EI étaient plus fréquents que dans le groupe AD + placebo¹.
- La plupart des EI étaient d'intensité **légère à modérée**, ils ont été observés après l'administration et se sont résolus le jour même¹.
- Aucun événement mortel n'a été signalé pendant l'étude¹.
- Les **EIG** liés au médicament à l'étude, signalés chez 6 patients du groupe eskétamine + AD seulement pendant la phase d'induction, comprenaient les suivants¹ :
 - Déséquilibre du système nerveux autonome
 - Désorientation
 - AVC lacunaire
 - Hypothermie
 - Sédation
 - Crises convulsives partielles simples
 - Idées suicidaires
- Le nombre d'**abandons du traitement** en raison d'EI pendant la phase d'entretien était comme suit¹ :
 - **Eskétamine + AD** : 4 (2,6 %) patients ont arrêté le traitement à cause d'une aggravation de la dépression (n = 3) et d'une anxiété concomitante à un état confusionnel passager (n = 1).
 - **AD + placebo** : 3 (2,1 %) patients ont abandonné le traitement en raison d'une aggravation de la dépression.

EIST de la phase d'entretien survenus chez ≥ 10 % des patients quel que soit le groupe de traitement

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Executive
Résumé

SUSTAIN-1

SUSTAIN-2

Abréviations
et références



EIST de la phase d'entretien survenus chez $\geq 10\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement¹

| Événement, n (%) | Eskétamine + AD (n = 152) | AD + placebo (n = 145) |
|--------------------|------------------------------|---------------------------|
| Dysgueusie | 41 (27,0) | 10 (6,9) |
| Vertige | 38 (25,0) | 8 (5,5) |
| Dissociation | 35 (23,0) | 0 |
| Somnolence | 32 (21,1) | 3 (2,1) |
| Étourdissements | 31 (20,4) | 7 (4,8) |
| Céphalée | 27 (17,8) | 14 (9,7) |
| Nausées | 25 (16,4) | 1 (0,7) |
| Vision trouble | 24 (15,8) | 1 (0,7) |
| Hypoesthésie orale | 20 (13,2) | 0 |

AD : antidépresseur; EIST : événement indésirable survenu en cours de traitement.

EIST de la phase d'entretien survenus chez $\geq 10\%$ des patients quel que soit le groupe de traitement

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|--|----------------------------|--|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'efficacité |
| | | | Résultats relatifs à l'innocuité |
| | EIST | | Autres résultats relatifs à l'innocuité |

Augmentation transitoire de la tension artérielle¹

- L'augmentation se produisait après le traitement par l'eskétamine et culminait généralement 40 minutes après l'administration; la tension artérielle revenait généralement aux valeurs antérieures à l'administration dans l'heure et demie suivant l'administration de la dose.
- Les données sur l'hypertension transitoire liée au traitement survenue pendant la phase d'entretien sont résumées ci-dessous :

| Tension artérielle | Eskétamine + AD | AD + placebo |
|--|-----------------|--------------|
| Tension artérielle systolique \geq 180 mm Hg, n (%) | 1 (0,7) | 0 |
| Tension artérielle diastolique \geq 110 mm Hg, n (%) | 2 (1,3) | 0 |

Idées suicidaires¹

- Les données sur la proportion de patients ayant signalé l'absence d'idées ou de comportement suicidaires au départ (score C-SSRS = 0) et un score C-SSRS \geq 1, plus élevé après le départ, sont résumées ci-dessous :

| Score C-SSRS \geq 1 plus élevé après le départ, n (%) | Eskétamine + AD | AD + placebo |
|---|-----------------|--------------|
| Phase d'induction | 42 (11,6) | |
| Phase d'optimisation | 22 (5,7) | |
| Phase d'entretien | 3 (2,4) | 6 (4,5) |

- Les patients ayant subi une rechute n'ont pas présenté une élévation importante des scores C-SSRS.
- Aucun comportement suicidaire apparu en cours de traitement n'a été observé dans l'un ou l'autre groupe.

Symptômes dissociatifs actuels¹

- Selon le score CADSS, les symptômes ont été observés peu après l'administration de la dose d'eskétamine, ont atteint un pic après 40 minutes, se sont généralement résolus dans l'heure et demie suivant l'administration de la dose et ont été atténués par l'administration répétée de doses.
- La survenue d'une psychose ou de symptômes de psychose n'a pas été observée.

Syndrome de sevrage¹

- D'après l'échelle PWC-20, aucun signe de syndrome de sevrage distinct n'a été observé durant les 2 semaines suivant l'arrêt de l'eskétamine.


Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|---------------|--|----------------------------|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité |

SUSTAIN-2²



Étude de phase III, ouverte multicentrique et de longue durée (exposition maximale d'un an)

N = 802

Principaux critères d'inclusion²

| | |
|--|--|
| <p>Patients admis directement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥ 18 ans • Diagnostic de TDM (selon le DSM-5) sans caractéristiques psychotiques • Score total MADRS ≥ 22 à la sélection • Absence de réponse à ≥ 2 AD oraux (d'après le questionnaire MGH-ATRQ) | <p>Patients transférés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ont terminé la phase d'induction à double insu d'une étude en phase aiguë menée chez des patients âgés atteints de DRT |
|--|--|

Principaux critères d'exclusion²

| | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Idées d'homicide ou de suicide • Trouble de la personnalité limite, antisociale, histrionique ou narcissique • Trouble bipolaire ou TOC | <ul style="list-style-type: none"> • Absence de réponse aux 4 AD à l'étude ou à l'eskétamine ou à la kétamine • MCV significative sur le plan clinique ou hypertension non maîtrisée • Consommation abusive de substances ou d'alcool |
|---|--|

Méthodologie de l'étude²

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
| <p>Patients admis directement (n = 691)</p> <p>Phase d'induction ouverte (4 semaines) (n = 779)</p> | <p>Non-répondeurs transférés (n = 88)</p> <p>Phase d'optimisation/d'entretien ouverte (48 semaines) (n = 603)</p> | <p>Répondeurs transférés (n = 23)</p> |
|---|---|---------------------------------------|

Eskétamine à dose flexible, deux fois par semaine (28, 56 ou 84 mg selon l'âge)

+ AD oral (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à LP)

Les patients transférés ont continué de prendre le même AD

Répondeurs (n = 580)

Eskétamine

Patients transférés : 28 mg (semaine 5) → 56 ou 84 mg jusqu'à la semaine 8. La fréquence du traitement a été réduite à une fois par semaine pendant 4 semaines, puis à une fois par semaine ou toutes les 2 semaines

+ AD oral

Critère d'évaluation de l'innocuité²

EIST pendant les phases d'induction + d'optimisation/d'entretien

- ≥ 1 EIST : **90,1 %**
 - La plupart des EIST étaient d'intensité **légère ou modérée** et se sont **résolus** le jour même de l'administration
- EIST chez ≥ 10 % des patients :

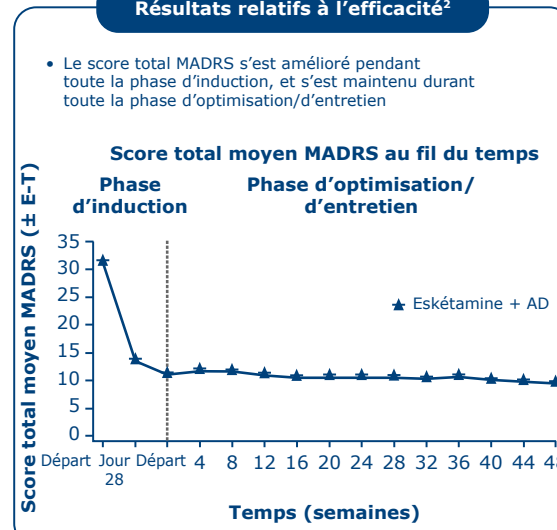
| | | |
|-------------------|----------------|----------------|
| ◦ Étourdissements | ◦ Somnolence | ◦ Vertige |
| ◦ Dissociation | ◦ Dysgueusie | ◦ Vomissements |
| ◦ Nausées | ◦ Hypoesthésie | ◦ IVRS virale |
| ◦ Céphalée | | |
- ≥ 1 EIG : 6,9 %
- **EIST ayant mené à l'arrêt du traitement :**
 - Eskétamine : 9,5 %
 - AD oral : 4,1 %
- **Décès :** 2 (1 peu susceptible d'être lié à l'eskétamine)

Autres résultats relatifs à l'innocuité²

- En général, **les symptômes dissociatifs, la sédation et les augmentations de la tension artérielle** survenus en cours de traitement se sont résolus en 1,5 heure après l'administration de la dose
- Le **rendement cognitif** s'est amélioré ou est resté stable jusqu'à la semaine 44
- **Aucun nouveau cas de cystite interstitielle ou ulcéreuse** n'a été signalé
- Nouveaux épisodes **d'idées suicidaires** : 14,5 %
- La **tolérabilité nasale** était acceptable

Résultats relatifs à l'efficacité²

- Le score total MADRS s'est amélioré pendant toute la phase d'induction, et s'est maintenu durant toute la phase d'optimisation/d'entretien



Score total moyen MADRS au fil du temps

Phase d'induction | Phase d'optimisation/d'entretien

Score total moyen MADRS (± E-T)

Temps (semaines)

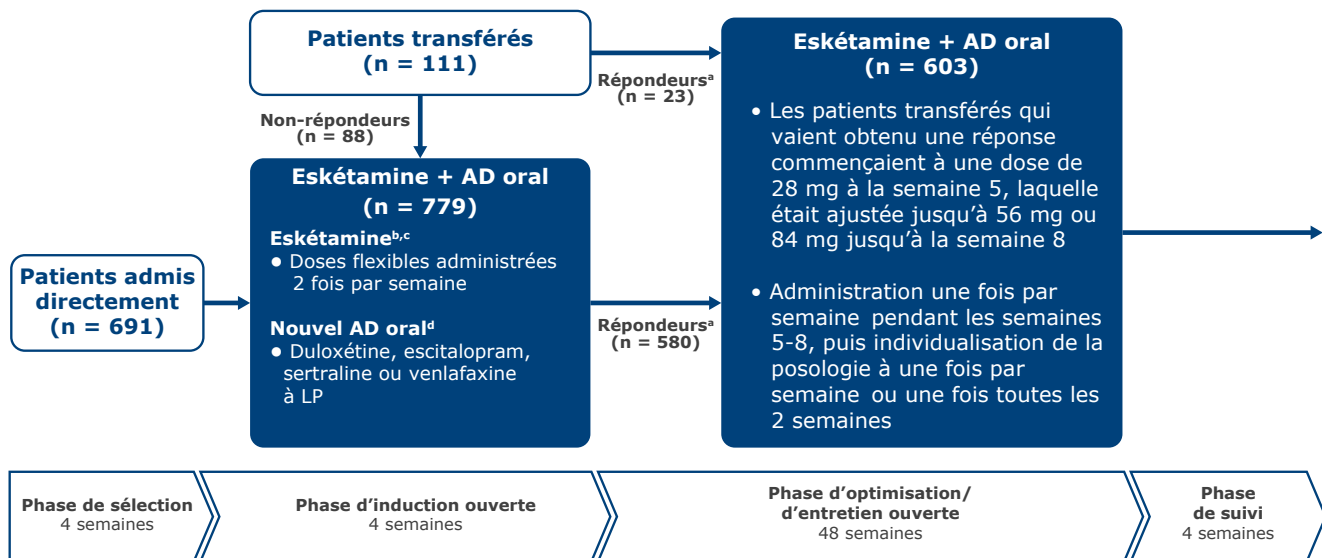
Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
| Méthodologie de l'étude | | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation | |

- SUSTAIN-2 ([NCT02497287](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02497287)) était une étude de phase III, multicentrique et ouverte menée dans le but d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme (exposition maximale d'un an) de l'eskétamine en vaporisation nasale (à 28, 56 ou 84 mg) administrée avec un AD oral récemment instauré chez des patients atteints de DRT².



^a Réponse : réduction $\geq 50\%$ du score total MADRS.

^b Selon le protocole, l'eskétamine n'était pas recommandée chez les patients de moins de 65 ans dont la mesure répétée de la tension artérielle était $> 140/90$ mm Hg, ni chez les patients de 65 ans ou plus dont la mesure répétée de la tension artérielle était $> 150/90$ mm Hg. Le traitement par l'eskétamine a été interrompu chez les patients de moins de 65 ans dont la tension artérielle était $\geq 200/120$ mm Hg ou chez les patients de 65 ans ou plus dont la tension artérielle était $\geq 190/110$ mm Hg.

^c Dose ajustée selon le jugement du clinicien. Les patients de moins de 65 ans ont d'abord reçu 56 mg d'eskétamine, puis 56 ou 84 mg; les patients de 65 ans ou plus ont reçu 28 mg d'eskétamine, puis 28, 56 ou 84 mg.

^d Les patients transférés ont continué de recevoir le même AD que celui qu'ils prenaient pendant l'étude en phase aiguë.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|-----------|------------------|----------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
|--------|-----------|------------------|----------------------------|

| | | | | |
|--------|---|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
|--------|---|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|

| | | |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Méthodologie de l'étude | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation |
|-------------------------|--|-----------------------|

| Critères d'inclusion ² | Critères d'exclusion ² |
|--|---|
| <p>Patients admis directement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 18 ans • Diagnostic de TDM (selon le DSM-5) sans caractéristiques psychotiques • Score total MADRS \geq 22 lors de la sélection • Absence de réponse à \geq 2 AD utilisés pendant l'épisode dépressif en cours, évaluée rétrospectivement à l'aide du questionnaire MGH-ATRQ et des dossiers des médicaments administrés <p>Patients transférés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ont terminé la phase d'induction à double insu d'une étude en phase aiguë menée chez des patients âgés atteints de DRT⁶. • Critères susmentionnés pour les patients admis directement | <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'absence de réponse aux 4 AD oraux ou à l'eskétamine ou à la kétamine • Trouble bipolaire ou troubles connexes; TOC concomitant; déficience intellectuelle; trouble du spectre de l'autisme; ou trouble de la personnalité limite, antisociale, histrionique ou narcissique • Idées d'homicide ou de suicide avec intention de passer à l'acte au cours des 6 mois précédant le début de la phase de sélection, selon le jugement de l'investigateur ou le score C-SSRS • Antécédents de troubles modérés ou graves liés à l'utilisation de substances ou d'alcool (selon les critères du DSM-5), à l'exception de la nicotine ou de la caféine, au cours des 6 mois précédant le début de la phase de sélection • MCV significative sur le plan clinique ou antécédents d'hypertension non maîtrisée ou de crise hypertensive |

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|-------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
| Méthodologie de l'étude | | Principaux critères d'admissibilité | Critères d'évaluation | |

Critères d'évaluation de l'innocuité²

- Évaluation des EIST durant toute l'étude
- Évaluation de la fonction cognitive, effectuée avant l'administration de la première dose de l'étude et à des moments prédéterminés avant l'administration de la dose, à l'aide d'une batterie de tests cognitifs sur ordinateur (Cogstate) et du test HVLT-R
- Idées et comportement suicidaires mesurés avec l'échelle C-SSRS, symptômes dissociatifs évalués avec le score CADSS, symptômes psychotiques et affectifs mesurés avec la sous-échelle des symptômes positifs BPRS+, et sédation évaluée avec l'échelle MOAA/S
- Les symptômes vésicaux ont été mesurés à l'aide des scores BPIC-SS
- Les symptômes possibles de sevrage ont été évalués à l'aide de l'échelle PWC-20 (après les points d'évaluation respectifs des phases d'induction et d'entretien, ainsi qu'aux semaines 1, 2 et 4 du suivi)
- Les analyses de laboratoire clinique, l'évaluation des signes vitaux, l'ECG, l'examen nasal et le questionnaire sur les symptômes nasaux ont été évalués à des moments prédéterminés; l'oxymétrie de pouls et la fréquence respiratoire ont été mesurées à chaque séance d'administration

Critères d'évaluation relatifs à l'efficacité²

- Variation du score total MADRS entre le début et les points d'évaluation des phases d'induction et d'entretien
- Proportion de patients ayant obtenu une réponse (réduction ≥ 50 % du score total MDARS) et de patients en rémission (score total MADRS ≤ 12)

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|-----------|------------------|----------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
|--------|-----------|------------------|----------------------------|

| | | | | |
|--------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
|--------|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|

| Caractéristiques ² | Patients inscrits (n = 802) |
|---|-----------------------------|
| Âge moyen, ans (É-T) | 52,2 (13,69) |
| Sexe, féminin, n (%) | 502 (62,6) |
| Race, blanche, n (%) | 686 (85,5) |
| Absence de réponse à 2 AD antérieurs, n (%) | 465 (58,0) |
| Antécédents d'idées suicidaires au cours des 6 derniers mois, n (%) | 215 (26,9) |
| Utilisation d'AD ^a , n (%) | |
| Duloxétine | 251 (31,3) |
| Escitalopram | 237 (29,6) |
| Sertraline | 157 (19,6) |
| Venlafaxine à LP | 156 (19,5) |

^a Nombre de patients évaluable, n = 801.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|-------------|--|---|----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité |
| EIST | Épisodes neuropsychiatriques | Autres résultats relatifs à l'innocuité | |

- L'**exposition médiane** à l'eskétamine était de 22,9 semaines².
- La majorité des EIST étaient d'intensité **légère ou modérée**, sont apparus lors des jours d'administration et se sont **résolus** le jour même².

| EIST ^a , n (%) | Phase d'induction de 4 semaines (n = 779) | Phase d'optimisation/d'entretien de 48 semaines (n = 603) | Phases d'induction et d'optimisation/d'entretien (N = 802) |
|---|---|---|--|
| Patients présentant ≥ 1 EIST | 653 (83,8) | 516 (85,6) | 723 (90,1) |
| Patients présentant ≥ 1 EIG | 17 (2,2) | 38 (6,3) | 55 (6,9) ^b |
| EIST ayant entraîné l'arrêt de l'eskétamine | 53 (6,8) | 23 (3,8) | 76 (9,5) |
| EIST ayant entraîné l'arrêt de l'AD oral | 20 (2,6) | 14 (2,3) | 33 (4,1) |
| EIST les plus fréquemment signalés (≥ 10 % des patients dans le groupe des phases combinées) | | | |
| Étourdissements | 228 (29,3) | 135 (22,4) | 264 (32,9) |
| Dissociation | 182 (23,1) | 113 (18,7) | 221 (27,6) |
| Nausées | 157 (20,2) | 84 (13,9) | 201 (25,1) |
| Céphalée | 137 (17,6) | 114 (18,9) | 200 (24,9) |
| Somnolence | 94 (12,1) | 85 (14,1) | 134 (16,7) |
| Dysgueusie | 77 (9,9) | 54 (9,0) | 95 (11,8) |
| Hypoesthésie | 79 (10,1) | 40 (6,6) | 95 (11,8) |
| Vertige | 68 (8,7) | 43 (7,1) | 88 (11,0) |
| Vomissements | 56 (7,2) | 45 (7,5) | 87 (10,8) |
| IVRS virale | 19 (2,4) | 70 (11,6) | 82 (10,2) |

^a La série d'analyses pour tous les patients admis (phase d'induction et phase d'optimisation/d'entretien combinées) : patients ayant reçu ≥ 1 dose du médicament à l'étude en vaporisation nasale ou d'AD oral.

^b Cinq EIG ont été considérés comme étant liés à l'eskétamine d'après l'investigateur : anxiété et idées délirantes (tous deux chez un patient [n = 1]), état confusionnel aigu (n = 1), idées suicidaires (n = 1) et tentative de suicide (n = 1).

- Deux décès sont survenus : d'après les investigateurs, un de ces décès n'était vraisemblablement pas lié à l'eskétamine (homme de 60 ans décédé d'une insuffisance cardiaque et respiratoire aiguë), et le deuxième décès n'était pas considéré comme lié à l'eskétamine d'après les investigateurs (suicide chez une femme de 55 ans)².

EIST les plus fréquents menant à l'arrêt de l'eskétamine chez ≥ 2 patients

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Executive
Résumé

SUSTAIN-1

SUSTAIN-2

Abréviations
et références



EIST^a les plus fréquents menant à l'arrêt de l'eskétamine chez ≥ 2 patients²

| EIST, n (%) | Phase d'induction de 4 semaines (n = 779) | Phase d'optimisation/d'entretien de 48 semaines (n = 603) | Phases d'induction et d'optimisation/d'entretien (N = 802) |
|---------------------------------------|---|---|--|
| Anxiété | 9 (1,2) | 0 | 9 (1,1) |
| Idées suicidaires | 3 (0,4) | 4 (0,7) | 7 (0,9) |
| Dépression | 3 (0,4) | 3 (0,5) | 6 (0,7) |
| Étourdissements | 6 (0,8) | 0 | 6 (0,7) |
| Augmentation de la tension artérielle | 4 (0,5) | 2 (0,3) | 6 (0,7) |
| Dissociation | 5 (0,6) | 0 | 5 (0,6) |
| Faiblesse musculaire | 4 (0,5) | 0 | 4 (0,5) |
| Vomissements | 3 (0,4) | 0 | 3 (0,4) |
| Hypertension | 2 (0,3) | 1 (0,2) | 3 (0,4) |
| Tentative de suicide | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 2 (0,2) |
| Céphalée | 2 (0,3) | 0 | 2 (0,2) |
| Sédation | 2 (0,3) | 0 | 2 (0,2) |
| Somnolence | 2 (0,3) | 0 | 2 (0,2) |
| Nausées | 2 (0,3) | 0 | 2 (0,2) |
| Vertige | 1 (0,1) | 1 (0,2) | 2 (0,2) |

^a Un EIST apparu pendant la phase d'optimisation/d'entretien et ayant mené à l'abandon du traitement durant la phase de suivi est considéré comme un événement indésirable survenu en cours de traitement pendant la phase d'optimisation/d'entretien.

EIST : événement indésirable survenu en cours de traitement.

EIST les plus fréquents menant à l'arrêt de l'eskétamine chez ≥ 2 patients

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|--------|--|---|---|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
| EIST | Épisodes neuropsychiatriques | Autres résultats relatifs à l'innocuité | | |

Fonction cognitive²

- Le rendement moyen à tous les tests Cogstate et HVLt-R s'est amélioré ou est resté stable jusqu'à la semaine 44 dans l'ensemble de la population étudiée.
- Chez les patients de 65 ans ou plus, les tests de temps de réaction simples et de temps de réaction aux choix ont ralenti à partir de la semaine 20 de la phase d'optimisation ou d'entretien.
 - Parmi les patients dont les temps de réaction initiaux se situaient dans la plage normalisée ajustée en fonction de l'âge, 7 présentaient un ralentissement du temps de réaction constant au fur et à mesure que l'étude avançait, et aucun ne présentait un temps de réaction altéré aux moments des évaluations de l'étude et du suivi (score $z < -1,5$ aux tâches de détection ou d'identification).

Symptômes dissociatifs et sédation²

- Les symptômes dissociatifs et les changements de la perception, mesurés par le score CADSS, ont atteint leur pic 40 minutes après l'administration de la dose, mais se sont généralement résolus 1,5 heure plus tard. L'ampleur de la variation était atténuée par l'administration répétée.
- Une sédation cliniquement pertinente (définie par un score à l'échelle MOAA/S ≤ 3) s'est produite chez 8,4 % des patients en phase d'induction et chez 7,0 % des patients en phase d'optimisation/d'entretien.
 - La période de sédation la plus longue a commencé 45 minutes après l'administration de la dose et a duré 1,5 heure.

Idées suicidaires²

- De nouveaux épisodes d'idées et de comportements suicidaires ont été signalés chez 114 des 784 patients (14,5 %), selon l'échelle C-SSRS.
- Un total de 8 patients ont signalé un comportement suicidaire.

Symptômes de sevrage²

- Les symptômes de sevrage, mesurés par le score moyen (É-T) PWC-20, étaient de 7,9 (6,91) à la semaine 1 du suivi, de 8,0 (7,42) à la semaine 2 et de 7,7 (7,07) à la semaine 4.
- Chez les patients ayant suspendu leur participation à la phase d'optimisation/d'entretien ($n = 110$), le symptôme le plus courant de « sevrage » était la fatigue-léthargie ou le manque d'énergie (25,0 %), à la semaine 1, et l'insomnie (22,7 %), à la fin de l'étude.

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | | |
|--------|--|--|---|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références | |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité | Résultats relatifs à l'efficacité |
| EIST | Épisodes neuropsychiatriques | Autres résultats relatifs à l'innocuité | | |

Troubles rénaux²

- Aucun cas de cystite interstitielle ou ulcéreuse n'a été signalé.
- Des EIST liés à des troubles rénaux et urinaires ont été signalés chez 136 patients (17,0 %) et des infections urinaires (IU) ont été signalées chez 8,1 % des patients. La plupart des cas de symptômes urinaires étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus en l'espace de 2 semaines.
- Dans l'ensemble, 14 patients cumulaient plusieurs scores BPIC-SS > 18 (6 patients présentaient une IU ou cystite, 2 présentaient une dysurie et une pollakiurie, 1 avait des antécédents d'hyperplasie bénigne de la prostate, 3 présentaient des signes d'IU aux analyses urinaires et 2 n'avaient pas d'EI ni de modifications aux résultats de laboratoire).

Augmentation de la tension artérielle²

- Des augmentations de la tension artérielle ont été signalées 40 minutes après la dose, mais la tension artérielle est généralement plus ou moins revenue aux valeurs de référence 1,5 heure plus tard.
- Dans l'ensemble, 33 patients (4,1 %) ont présenté une tension artérielle systolique ≥ 180 mm Hg ou une tension artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg; 4 patients ont été retirés de l'étude en raison d'une augmentation de la tension artérielle.

Symptômes nasaux²

- La tolérabilité nasale était acceptable (l'examen nasal chez ≥ 99 % des patients était normal).
- Réponses au questionnaire sur les symptômes nasaux :

| Symptômes nasaux, % | Induction | Optimisation/entretien |
|-----------------------|-----------|------------------------|
| Dysgueusie | 10,2 | 11,0 |
| Écoulement post-nasal | 9,9 | 11,0 |
| Congestion nasale | 5,9 | 9,1 |

Eskétamine

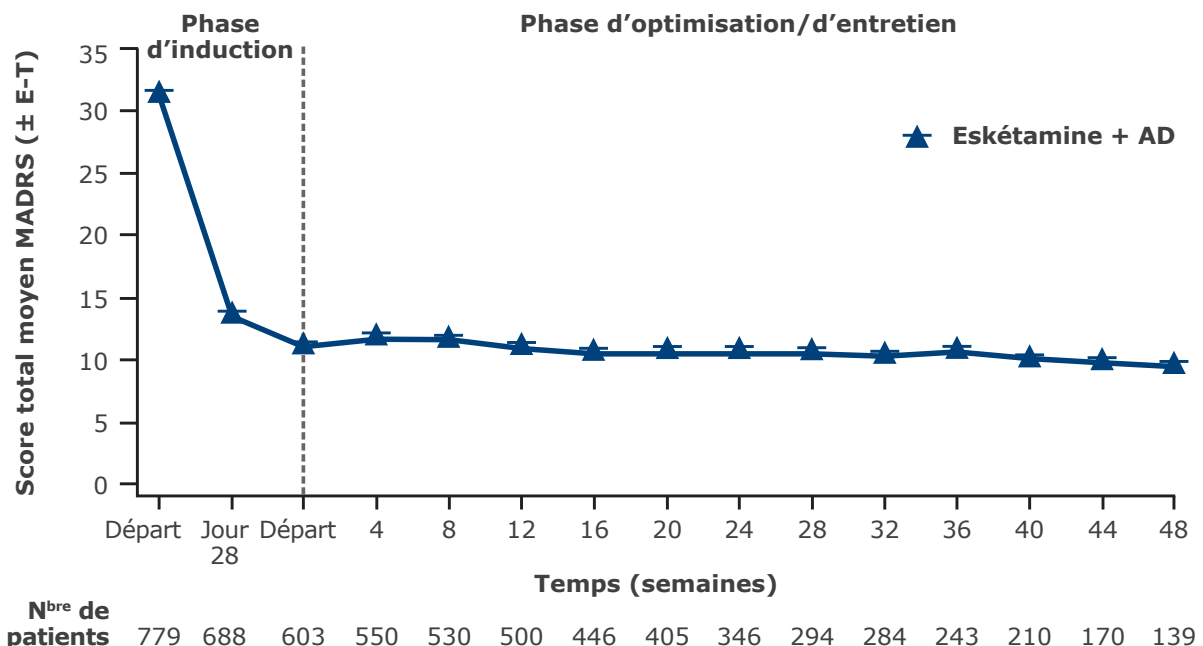
Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|--|----------------------------|--|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Aperçu | Méthodologie et critères d'évaluation de l'étude | Caractéristiques initiales | Résultats relatifs à l'innocuité |
| | | | Résultats relatifs à l'efficacité |

- Il y a eu une amélioration du **score total MADRS** tout au long de la phase d'induction (variation moyenne [É-T] : -16,4 [8,76]) et ce score semblait se maintenir à partir du début de la phase d'optimisation/d'entretien jusqu'à la fin de la phase d'optimisation/d'entretien (variation moyenne [É-T] : 0,3 [8,12])².

Score total moyen MADRS au fil du temps



Séries complètes d'analyses : Tous les patients ayant reçu ≥ 1 dose d'eskétamine ou d'AD durant les phases ouvertes d'induction ou d'optimisation/d'entretien.

Wajs E, Aluisio L, Holder R, *et al.* Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):19m12891. Copyright 2020. Physicians Postgraduate Press. Adapté avec autorisation.

- Au cours de la phase d'induction, le pourcentage de répondeurs et de patients en rémission a augmenté au fil du temps².

| Réponse relative à l'efficacité | Induction | Optimisation/entretien |
|--|----------------|------------------------|
| Répondeurs ^a , n/N (%) | 593/756 (78,4) | 461/603 (76,5) |
| Patients en rémission ^b , n/N (%) | 357/756 (47,2) | 351/603 (58,2) |

^a Réduction ≥ 50 % du score total MADRS.

^b Score total MADRS ≤ 12 .

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------|-----------|-----------|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
|--------|-----------|-----------|-----------------------------------|

| | | |
|---------------------|------------------------|------------|
| Abréviations | Recherche documentaire | Références |
|---------------------|------------------------|------------|

| | | | |
|----------------|--|---------------------------|---|
| AD | Antidépresseur | IDS-C₃₀ | <i>Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated – 30-item</i> (inventaire des symptômes dépressifs évalués par le clinicien comportant 30 éléments) |
| BL | Baseline | IRSN | Inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline |
| BPIC-SS | <i>Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score</i> (score de douleur à la vessie ou de symptômes de cystite interstitielle) | ISRS | Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine |
| BPRS+ | <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> (échelle abrégée d'évaluation psychiatrique) | IU | Infection urinaire |
| CADSS | <i>Clinician-Assessed Dissociative Symptom Scale</i> (échelle d'évaluation par le clinicien des symptômes dissociatifs) | IVRS | Infection des voies respiratoires supérieures |
| C-SSRS | <i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (échelle d'évaluation de la gravité du risque de suicide) | LP | Libération prolongée |
| DRT | Dépression réfractaire au traitement | MADRS | <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> (échelle de dépression Montgomery-Åsberg) |
| DSM-5 | Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e éd. | MCV | Maladie cardiovasculaire |
| ECG | Électrocardiogramme | MGH-ATRQ | <i>Massachusetts General Hospital – Antidepressant Treatment Response Questionnaire</i> (questionnaire sur la réponse au traitement antidépresseur du Massachusetts General Hospital) |
| ECT | Électroconvulsivothérapie | MINI | <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> |
| EI | Événement indésirable | MOAA/S | <i>Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation</i> (évaluation modifiée de l'observateur de la vigilance et de la sédation) |
| EIG | EI grave | NE | Non estimable |
| EIST | Effets indésirables survenus en cours de traitement | NNT | Nombre nécessaire à traiter |
| E-T | Erreur-type | PWC-20 | <i>Physician Withdrawal Checklist, 20-Item</i> (liste de contrôle des symptômes de sevrage à l'intention des médecins à 20 points) |
| É-T | Écart-type | RRI | Rapport des risques instantanés |
| HVLT-R | <i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> (test d'apprentissage verbal de Hopkins révisé) | TDM | Trouble dépressif majeur |
| IC | Intervalle de confiance | TOC | Trouble obsessionnel compulsif |

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------------|-------------------------------|------------|-----------------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Abréviations | Recherche documentaire | Références | |

Le 11 mai 2020, on a réalisé une recherche documentaire à ce sujet dans les bases de données MEDLINE®, BIOSIS®, DERWENT® et EMBASE® (et/ou dans d'autres ressources, y compris des bases de données internes et externes).

Nous vous remercions de votre intérêt pour SPRAVATO® (eskétamine). Les renseignements sont présentés en réponse à votre demande. Ils sont tirés des références citées, mais ne visent pas à remplacer la lecture de ces références. Ces renseignements ne sont pas destinés à promouvoir l'usage de notre produit de toute autre manière que celle décrite dans la monographie. Veuillez consulter la monographie de SPRAVATO® en ligne à l'adresse <http://www.janssen.com/canada/fr/products> pour obtenir les renseignements posologiques complets.

Pour toute question, veuillez communiquer avec le Service de l'information médicale de Janssen, au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781, ou à l'adresse : <http://www.JanssenMedicalInformation.ca/fr>

Eskétamine

Essais de longue durée

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

| | | | |
|--------------|------------------------|------------|----------------------------|
| Résumé | SUSTAIN-1 | SUSTAIN-2 | Abréviations et références |
| Abréviations | Recherche documentaire | Références | |

1. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, *et al.* Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):893-903.
2. Wajs E, Aluisio L, Holder R, *et al.* Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891.
3. Données internes. Esketamine. Communications par courriel.
4. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, *et al.* Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):428-438.
5. Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, *et al.* Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616-630.
6. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, *et al.* Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM 3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121-141.
7. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, *et al.* Protocol ESKETINTRD3003: phase 3 amendment 4: a randomized, double-blind, multicenter, active-controlled study of intranasal esketamine plus an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):893-903.
8. Données internes. Esketamine. Clinical Study Report ESKETINTRD3003. Janssen Research & Development, LLC. EDMS-ERI-149282394. 2018.
9. Food and Drug Administration. Document d'information de la FDA pour la réunion du 12 février 2019 des comités consultatifs Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) et Drug Safety and Risk Management (DSaRM) concernant l'efficacité, l'innocuité et le profil risques-bénéfices de la présentation de nouveau médicament (PNM) 211243 (eskétamine à 28 mg en dispositif de vaporisation nasale à usage unique) envoyée par Janssen Pharmaceuticals, Inc. pour le traitement de la dépression réfractaire au traitement. En ligne à l'adresse : <https://www.fda.gov/media/121376/download>. Consulté le 7 mai 2019.