

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE
L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

ESKÉTAMINE (SPRAVATO — JANSSEN)

Indication : Le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'eskétamine dans le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version : 1.0
Date de publication : Décembre 2020
Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

ESKÉTAMINE (SPRAVATO — JANSSEN)

Indication : Le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) recommande de ne pas rembourser l'eskétamine dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez l'adulte.

Motifs de la recommandation

1. Les résultats de deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de quatre semaines (TRD3001 et TRD3002) et d'une étude sur le sevrage, également randomisée (TRD3003), ne montrent pas de bénéfice statistiquement significatif et constant du traitement par l'eskétamine en combinaison avec un traitement antidépresseur oral nouvellement amorcé, comparativement à un placebo en combinaison avec un antidépresseur oral nouvellement amorcé, dans la population correspondant à l'indication. Les ECR examinés comportent plusieurs limites importantes qui, collectivement, engendrent une forte incertitude au regard de l'ampleur de l'effet du traitement par l'eskétamine. Un seul des deux ECR avec phase d'induction de quatre semaines montre une différence statistiquement significative entre les groupes de l'eskétamine et du placebo quant au principal critère d'évaluation; il n'y a pas de comparaisons directes entre l'eskétamine et d'autres traitements antidépresseurs connus et efficaces; les patients admis aux essais ont commencé à prendre un nouvel antidépresseur oral au même moment que l'eskétamine; des biais non résolus persistent quant à la levée possible de l'insu dans les essais; les ECR sont de courte durée par rapport à la durée du TDM; et toutes les études ont recruté une population sélectionnée selon certaines caractéristiques. En raison de ces limites, le CCEM considère que l'ampleur de l'effet bénéfique du traitement par l'eskétamine dans la pratique clinique est incertaine et pourrait être inférieure aux effets estimés du traitement dans les trois ECR.
2. Ces ECR ne sont pas conçus et n'ont pas la puissance statistique requise pour évaluer plusieurs des résultats auxquels les patients accordent de l'importance comme l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, l'amélioration de l'exécution des activités quotidiennes ou du fonctionnement, la réduction du risque suicidaire ainsi que la diminution du nombre d'hospitalisations ou de visites au service des urgences.
3. Il est difficile de savoir s'il est possible de généraliser les résultats de ces études à la population canadienne, car la population de patients ayant participé aux essais ne reflète pas celle à qui l'on prescrirait probablement l'eskétamine dans la pratique clinique canadienne. En effet, on utilise généralement l'eskétamine plus tard dans le parcours thérapeutique du patient, lorsque celui-ci n'a pas obtenu de réponse à au plus deux antidépresseurs oraux, alors que dans les essais retenus, la plupart des patients avaient obtenu une réponse inadéquate à deux antidépresseurs oraux.
4. L'importance relative globale et à long terme des bénéfices et des effets néfastes potentiels du traitement par l'eskétamine est très incertaine en raison de la portée limitée des données cliniques. Une proportion accrue de patients traités par l'eskétamine dans les ECR ont présenté des événements indésirables apparus au traitement, comparativement au groupe ayant reçu le placebo.

Points de discussion

- Il est manifestement nécessaire de disposer de traitements efficaces et sûrs pour traiter les patients qui n'obtiennent pas de réponse adéquate à des essais séquentiels de traitements antidépresseurs optimisés. Le CCEM n'est toutefois pas en mesure de confirmer que l'eskétamine comble ce besoin chez les patients pour qui la réponse à au moins deux traitements par des antidépresseurs différents n'est pas adéquate. Cela s'explique en partie par l'incertitude associée à l'importance de l'effet bénéfique de l'eskétamine dans les populations étudiées, dans l'ensemble, ainsi que par le manque de données permettant de déterminer chez quels patients l'eskétamine est le plus susceptible d'exercer un effet bénéfique.
- La revue systématique de l'ACMTS porte sur un troisième ECR contrôlé par placebo et comportant une phase d'induction de quatre semaines, l'étude TRD3005, qui a été menée chez des patients âgés de 65 ans ou plus. Santé Canada a conclu que l'étude n'avait pas établi la supériorité de l'eskétamine par rapport au placebo en ce qui a trait au principal critère d'évaluation et n'avait donc pas démontré l'efficacité du traitement. Par conséquent, l'emploi de l'eskétamine n'est pas recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus.
- Le CCEM exprime des préoccupations concernant le risque pour un patient de recevoir l'eskétamine de façon inopportune avant d'autres traitements qui pourraient mieux convenir, comme l'intensification des traitements administrés par voie orale et des

interventions non pharmacologiques. Les régimes d'assurance médicaments auront probablement des défis à relever au moment de déterminer si une personne a reçu un traitement adéquat par des antidépresseurs différents ou d'autres traitements avant l'instauration de l'eskétamine. Les données issues des ECR examinés ne permettent pas de déterminer si les doses de l'antidépresseur oral administré avant ou en même temps que l'eskétamine étaient optimisées ni si la durée du traitement était suffisante pour améliorer les symptômes de dépression des patients.

- Le CCEM considère que les patients admis aux ECR représentent une population répondant à des critères très sélectifs. Les patients qui présentent un trouble psychiatrique comorbide ou un trouble lié à l'usage de substances psychoactives ou qui ont récemment présenté un risque suicidaire pourraient ne pas être de bons candidats au traitement par l'eskétamine dans la mesure où les personnes répondant à ces critères ont été exclues des essais. Toutefois, dans la pratique clinique, les patients qui sont réfractaires à plusieurs antidépresseurs peuvent également avoir reçu un diagnostic de trouble psychiatrique comorbide, de trouble lié à l'usage de substances psychoactives, ou avoir manifesté récemment des idées ou comportements suicidaires.
- Dans les études TRD3001 et TRD3002, les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un recevant l'eskétamine et l'autre, le placebo, pendant quatre semaines après l'instauration d'un nouvel antidépresseur oral. Le CCEM note que le fait, pour un patient, de devoir commencer deux nouveaux traitements presque au même moment, à savoir l'eskétamine et un nouvel antidépresseur oral, lorsqu'il n'a pas répondu au traitement antidépresseur antérieur, n'est pas conforme aux pratiques cliniques généralement acceptées, où l'administration simultanée de deux nouveaux médicaments n'est pas typique. En outre, une durée de traitement par un antidépresseur oral de quatre semaines est probablement insuffisante pour obtenir des effets bénéfiques sur la dépression. Compte tenu de cette lacune méthodologique, il est difficile de déterminer l'ampleur du bénéfice associé à l'un ou l'autre des nouveaux traitements amorcés, et d'établir si les événements indésirables qui y sont associés sont dus à l'un des deux médicaments ou au fait qu'ils ont été administrés en concomitance.
- Le CCEM note que le promoteur a pris certaines mesures pour maintenir le double insu durant les essais (p. ex., ajout d'un agent amérisant au placebo, évaluateurs à distance des résultats). Cependant, les répercussions potentielles de la levée de l'insu que pourraient entraîner la survenue d'effets aigus connus de l'eskétamine, comme la sédation, les nausées ou les changements cardiovasculaires, n'ont pas été examinées. De plus, l'importance de cette éventuelle levée de l'insu n'a pas été évaluée. Le CCEM partage l'avis de l'ACMTS ainsi que d'autres organisations d'évaluation des technologies de la santé (NICE, ICER) et d'organismes de réglementation (Santé Canada, EMA, FDA), selon lequel un biais concernant la levée possible de l'insu subsiste dans les essais sur l'eskétamine. La levée de l'insu est particulièrement préoccupante étant donné la mesure subjective d'un des critères d'évaluation (score à l'échelle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS]).
- Les données probantes existantes ne permettent pas de déterminer la posologie et la durée optimales du traitement par l'eskétamine. Quant aux données à plus long terme, qui proviennent principalement de deux études de prolongation ouvertes et non comparatives, elles sont limitées et ne répondent pas de manière adéquate à ces questions. Ce manque de clarté a des répercussions sur l'importance relative à long terme des bénéfices et des effets néfastes du traitement par l'eskétamine, de même que sur son coût.
- Ne disposant pas de données comparant l'eskétamine à d'autres comparateurs pertinents, le CCEM n'a pas pu établir si l'eskétamine était supérieure ou comparable aux traitements actuels du TDM, ou si elle ne présentait pas d'avantage sur le plan clinique ou économique. De même, les études n'ont pas été conçues pour déterminer si l'administration de l'eskétamine devrait précéder des essais de traitement par des antidépresseurs administrés en combinaison ou d'augmentation de l'effet des antidépresseurs par d'autres médicaments (comme les médicaments antipsychotiques, le lithium, la bupirone ou les stimulants), ou des interventions non pharmacologiques.
- Le CCEM considère que le temps que les patients doivent consacrer à l'administration de l'eskétamine (p. ex., rester en observation pendant 2 heures et s'abstenir de conduire pendant 24 heures) peut représenter un obstacle, en particulier pour ceux devant se rendre dans un centre où l'administration du traitement pourra être supervisée par un professionnel de la santé. Les effets du fardeau du traitement sur les résultats et l'observance thérapeutiques ne sont pas clairement établis dans les études examinées.
- Le CCEM note que le mésusage, l'utilisation abusive ou le détournement de l'eskétamine peuvent soulever des préoccupations. Le programme de distribution contrôlée offert par le promoteur vise à réduire le risque d'effets indésirables, comme le mésusage ou l'usage détourné, mais les détails du programme sont limités, et son efficacité réelle n'est pas démontrée.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'eskétamine en combinaison avec un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou avec un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) dans le traitement du TDM chez les adultes pour qui la réponse à au moins deux traitements par des antidépresseurs différents, à une dose appropriée et de durée suffisante dans les deux cas, n'a pas été adéquate au cours de l'épisode dépressif modéré ou grave en cours. L'eskétamine est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate. Elle est offerte sous la forme d'un dispositif de vaporisation nasale à usage unique qui délivre une dose totale de 28 mg. La dose initiale approuvée par Santé Canada est de 56 mg chez l'adulte de moins de 65 ans. Les doses subséquentes recommandées sont de 56 mg ou de 84 mg administrées deux fois par semaine pendant les quatre premières semaines, puis une fois par semaine de la 5^e à la 8^e semaine. À partir de la 9^e semaine, la dose recommandée est de 56 mg ou 84 mg une fois par semaine ou toutes les deux semaines, à la fréquence d'administration la plus basse pour maintenir la rémission ou la réponse.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par l'ACMTS : une revue systématique d'ECR portant sur l'eskétamine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires de cliniciens experts dans le traitement du TDM, et des commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Quatre groupes de défense des patients, soit la Société pour les troubles de l'humeur du Canada (STHC), l'Association canadienne pour la santé mentale (ACSM National), la Division de l'Alberta de l'ACSM (ACSM Alberta) et la Mood Disorders Association of Ontario (MDAO), ont transmis les informations fournies par les patients sous la forme de deux comptes rendus. Les informations ont été recueillies auprès de patients atteints de TDM et de leurs aidants par l'entremise de médias sociaux, de discussions en ligne, d'entrevues téléphoniques, de groupes de discussion et de sondages en ligne. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- La dépression a des répercussions négatives sur la santé émotionnelle, mentale et physique du patient, ainsi que sur sa qualité de vie et sa capacité à participer aux activités de la vie quotidienne. Certains patients indiquent faire face à de la stigmatisation et à de l'isolement social et adopter des comportements d'adaptation néfastes; ils font également état de pensées suicidaires dues à la dépression. Les relations avec la famille, les amis, les collègues et la société peuvent également en pâtir. Le fardeau financier peut être lourd, les patients étant nombreux à ne pas pouvoir travailler et à dépendre des prestations d'invalidité ou de leurs économies, à avoir un accès limité aux soutiens et aux ressources offerts par le gouvernement ou à devoir assumer les coûts élevés des traitements.
- Bien qu'il existe de nombreux traitements de la dépression, une proportion importante de patients ne répondent pas aux multiples antidépresseurs, et leurs options de traitement sont alors limitées. Les effets indésirables peuvent nuire à la qualité de vie globale du patient ainsi qu'à sa volonté et à sa capacité de rechercher de nouveaux traitements.
- Les patients atteints de dépression pharmacorésistante s'emploient à trouver de nouveaux traitements pouvant leur procurer rapidement une maîtrise durable des symptômes et améliorer leur fonctionnement quotidien et leur qualité de vie globale. L'homologation de l'eskétamine au Canada sera bien accueillie par les patients dont la dépression ne répond pas à la pharmacothérapie; toutefois, son emploi présente des défis comme le temps consacré à l'administration (qui doit se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé) et les difficultés d'accès au médicament (offre limitée et coût élevé). Un accès équitable et rapide des patients à l'éventail complet des services de soutien psychologique est primordial lorsque les médicaments utilisés seuls ne permettent pas de soulager la dépression.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois ECR à double insu de quatre semaines (études TRD3001, TRD3002 et TRD3005) et sur une étude randomisée et à double insu sur le sevrage (étude TRD3003). Ces études ont été menées chez des patients atteints de TDM modéré ou grave pour qui la réponse à au moins deux antidépresseurs, administrés à une dose appropriée et pendant une durée

suffisante, n'a pas été adéquate au cours de l'épisode dépressif majeur en cours. Le nombre de patients inscrits aux études allait de 138 dans l'étude TRD3005 à 705 dans l'étude TRD3003, et de 59 à 115 par groupe de traitement après randomisation.

Dans les études avec phase d'induction de quatre semaines, les patients ont reçu l'eskétagamine par voie intranasale (de 28 mg à 84 mg, selon une posologie fixe ou souple) ou le placebo deux fois par semaine, en combinaison avec un traitement par ISRS ou IRSN, nouvellement amorcés et administrés par voie orale. Les études TRD3001 et TRD3002 ont recruté des adultes âgés de 18 à 64 ans alors que l'étude TRD3005 a recruté des adultes de 65 ans ou plus.

L'étude à long terme sur la prévention des rechutes (TRD3003) a inclus des adultes atteints de dépression pharmacorésistante, modérée ou grave, qui ont suivi deux phases de traitement par l'eskétagamine intranasale en combinaison avec un ISRS ou un IRSN nouvellement amorcé (phase d'induction de quatre semaines et phase d'optimisation de douze semaines). Les patients ayant obtenu une rémission stable avec l'eskétagamine intranasale (56 mg ou 84 mg une fois par semaine ou toutes les deux semaines) ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un poursuivant l'eskétagamine en combinaison avec l'antidépresseur, l'autre passant au placebo intranasal en combinaison avec l'antidépresseur dans le cadre de la phase d'entretien. Les patients ayant obtenu une réponse stable ont fait l'objet d'une randomisation séparée dans deux groupes, l'un recevant l'eskétagamine et l'autre, le placebo.

Les principales limites des ECR sont leur durée relativement courte, les écarts dans les pertes au suivi lors de la phase d'induction des études (ce qui, dans certaines analyses, pourrait avoir amplifié les effets du traitement par l'eskétagamine comparativement au placebo), et les biais de déclaration potentiels liés à la levée de l'insu entraînée par la survenue d'effets indésirables aigus connus de l'eskétagamine (p. ex., sédation, dissociation, nausées et changements cardiovasculaires). Les patients recrutés reflètent une population sélectionnée selon certaines caractéristiques; les résultats des études pourraient donc surestimer les effets bénéfiques véritables de l'eskétagamine dans la pratique réelle. Il n'existe aucune donnée directe permettant de comparer l'eskétagamine à d'autres options thérapeutiques chez les patients atteints d'un TDM qui n'ont pas obtenu de réponse adéquate à des traitements antérieurs.

Critères d'évaluation

L'ACMTS établit les critères d'évaluation à priori dans le protocole de sa revue systématique. Parmi ces critères, le Comité a examiné ceux que voici : la gravité des symptômes de la dépression (d'après l'échelle MADRS), l'incapacité (d'après l'échelle SDS [Sheehan Disability Scale]), la réponse, la rémission et la rechute. Le principal critère d'évaluation est la variation par rapport au départ du score MADRS total à quatre semaines dans les trois ECR, et le temps écoulé jusqu'à la survenue d'une rechute dans la population en rémission stable dans l'étude TRD3003.

- L'échelle MADRS est un instrument utilisé par le médecin pour mesurer la gravité des symptômes de la dépression. Cette échelle évalue la tristesse apparente, la tristesse rapportée, la tension interne, le sommeil, l'appétit, la concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir (niveau d'intérêt), les pensées pessimistes et les pensées suicidaires. Elle permet d'établir un score de 0 à 60, un score plus élevé indiquant des symptômes plus graves. La validité de cette échelle est appuyée par des données probantes, la différence minimale d'importance clinique (DMIC) étant de 2 chez les patients atteints d'un TDM.
 - La réponse était définie comme une réduction égale ou supérieure à 50 % du score total à l'échelle MADRS, et la rémission était définie comme un score total à l'échelle MADRS inférieur ou égal à 12.
 - La rechute était définie comme un score total à l'échelle MADRS égal ou supérieur à 22 points lors de deux évaluations consécutives ou une hospitalisation pour aggravation de la dépression, ou tout autre événement cliniquement pertinent indiquant une rechute de la dépression d'après le jugement du clinicien (p. ex., tentative de suicide, suicide ou hospitalisation pour prévenir le suicide).
- L'échelle SDS est une échelle à trois items que les patients utilisent pour noter dans quelle mesure leurs symptômes perturbent leur vie professionnelle, sociale ou leurs loisirs, ainsi que leur vie à la maison ou leurs responsabilités familiales (0 indique aucune incapacité; 10 indique une incapacité extrême). Les scores totaux vont de 0 à 30, les scores plus élevés témoignant d'une incapacité plus grave. La DMIC est inconnue.
- Bien que la qualité de vie liée à la santé et le risque suicidaire soient considérés comme les principaux critères d'évaluation de l'efficacité auxquels les patients accordent de l'importance, les études retenues, compte tenu de leur conception et de leur puissance insuffisante, ne peuvent évaluer ces critères.

Efficacité

Dans l'une des trois études avec phase d'induction de quatre semaines (étude TRD3002), on rapporte des différences statistiquement significatives en faveur de l'eskétamine, par rapport au placebo, pour ce qui est de la variation des scores totaux à l'échelle MADRS depuis le départ, avec une différence entre les moyennes des moindres carrés (MMC) de -4,0 points (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -7,3 à -0,6; valeur p unilatérale de 0,010). La différence moyenne est supérieure à la DMIC pour les scores obtenus à l'échelle MADRS, ce qui signifie, selon les experts consultés aux fins de la présente revue, signifie qu'elle est pertinente sur le plan clinique. Les deux autres études avec phase d'induction rapportent des variations des scores totaux à l'échelle MADRS depuis le départ qui sont comparables dans leur ampleur et leur tendance, mais pour lesquels l'IC à 95 % inclut la valeur nulle. Dans l'étude TRD3001, la différence entre les MMC est de -3,2 points (IC à 95 % de -6,9 à 0,5; valeur p unilatérale de 0,044; valeur non significative) entre l'eskétamine à 84 mg et le placebo, et de -4,1 points (IC à 95 % de -7,7 à -0,5; signification non analysée) pour l'eskétamine à 56 mg, par rapport au placebo. Dans l'étude TRD3005, qui portait sur des patients de 65 ans ou plus, la différence entre les MMC entre l'eskétamine et le placebo pour ce qui est de la variation du score à l'échelle MADRS depuis le départ est de -3,6 points (IC à 95 % de -7,2 à 0,07), ce qui, avec une valeur p unilatérale de 0,029, n'est pas statistiquement significatif.

Les résultats des études concernant les mesures de l'incapacité, fondées sur la variation du score à l'échelle SDS depuis le départ, ont une portée limitée en raison de la quantité de données manquantes (de 20 % à 25 %), et de l'incertitude associée à la validité de la DMIC pour ce score. Dans l'étude TRD3001, on ne rapporte pas de différences statistiquement significatives entre l'eskétamine et le placebo; et dans l'étude TRD3003, la signification statistique de la variation du score à l'échelle SDS n'a pas été analysée en raison de l'échec d'un critère d'évaluation préalable dans l'analyse statistique hiérarchique.

Dans les études sur le traitement d'induction, la proportion de patients satisfaisant aux critères de réponse ou de rémission dans les groupes de l'eskétamine était légèrement plus élevée que dans ceux du placebo, mais aucune comparaison entre groupes n'a été effectuée. Deux études sur le traitement d'induction qui visaient à évaluer la possibilité d'obtenir une réponse rapide au traitement rapportent l'apparition d'une réponse clinique au jour 2 et son maintien jusqu'au jour 28. Dans l'étude TRD3002, 8 % des patients dans le groupe de l'eskétamine et 5 % dans celui du placebo ont obtenu un début de réponse au jour 2, sans que la différence entre les groupes ne soit statistiquement significative. Dans l'étude TRD3001, 10 % et 9 % des patients dans les groupes de l'eskétamine, contre 2 % dans celui du placebo, ont rempli les critères d'obtention d'une réponse clinique au jour 2. Les différences entre les groupes sont associées à de larges IC à 95 %, qui ne permettent pas de tirer de conclusions en raison de l'échec d'un critère d'évaluation préalable dans l'analyse statistique hiérarchique.

Parmi les patients en rémission stable à la fin de la période d'optimisation de l'étude TRD3003, 39 (45 %) ont présenté une rechute après le passage au placebo, par rapport à 24 (27 %) parmi ceux ayant poursuivi le traitement par l'eskétamine. Les rechutes sont apparues plus tard dans le groupe de l'eskétamine que dans celui du placebo, avec un rapport de risque de 0,49 (IC à 95 % de 0,29 à 0,84; $p = 0,003$). Parmi les patients ayant obtenu une réponse stable, ceux qui ont poursuivi le traitement par l'eskétamine ont rechuté plus tard que ceux qui sont passés au placebo, avec un rapport de risque de 0,30 (IC à 95 % de 0,16 à 0,55; $p < 0,001$).

Effets néfastes (innocuité)

Dans toutes les études examinées, les patients traités par l'eskétamine (de 71 % à 89 %) ont été plus nombreux à signaler des événements indésirables que ceux ayant reçu le placebo (de 46 % à 68 %). Les événements indésirables le plus souvent rapportés avec l'eskétamine sont la dissociation, les étourdissements, les vertiges, les nausées, la dysgueusie, la somnolence et la hausse de la pression artérielle.

Le pourcentage de patients qui ont arrêté le traitement intranasal par le médicament à l'étude en raison d'événements indésirables varie de 1 % à 7 % dans les groupes traités par l'eskétamine et de 1 % à 3 % dans ceux ayant reçu le placebo. Dans les quatre études, on note des événements indésirables graves chez 0 % à 4 % des patients traités par l'eskétamine, et chez 0 % à 3 % des patients ayant reçu le placebo. L'aggravation de la dépression, l'anxiété, l'idéation suicidaire, la hausse de la pression artérielle, la crise hypertensive, l'hémorragie cérébrale, les étourdissements, les vertiges et la sédation figurent parmi les événements indésirables graves rapportés.

Le promoteur signale trois décès par suicide parmi les patients atteints d'une dépression résistante à l'eskétamine durant les études de phase II et de phase III (2,9 événements pour 1 000 années-personnes). On ne rapporte aucun suicide chez les patients ayant reçu le placebo (100 années-personnes).

Les données à plus long terme sur l'innocuité comparative de l'eskétamine sont limitées.

Étant donné les effets indésirables cognitifs et hémodynamiques, et le risque d'usage abusif de l'eskétamine, le médicament sera offert par l'intermédiaire d'un programme de distribution contrôlée, et son administration sera supervisée par un professionnel de la santé possédant l'expérience et l'équipement nécessaires pour prendre en charge des événements indésirables comme la dépression respiratoire ou les événements cardiovasculaires.

Comparaisons de traitements indirectes

Aucune comparaison de traitements indirecte de qualité méthodologique adéquate n'a été relevée dans la documentation ou fournie par le promoteur.

Coût et rapport coût/efficacité

L'eskétamine est offerte en solution intranasale à 28 mg, au prix soumis de 273 \$ la dose. Chez l'adulte, la dose initiale d'eskétamine recommandée, en combinaison avec un antidépresseur administré par voie orale, est de 56 mg (deux dispositifs contenant 28 mg), suivie de doses de 56 mg ou 84 mg, administrées deux fois par semaine pendant les quatre premières semaines, puis une fois par semaine de la 5^e à la 8^e semaine. À partir de la 9^e semaine, la dose recommandée est de 56 mg ou 84 mg, une fois par semaine ou toutes les deux semaines, à la fréquence d'administration la plus basse pour maintenir la réponse ou la rémission. À la posologie recommandée, le coût annuel de l'eskétamine varie de 18 546 \$ à 45 591 \$ pour la première année, et de 14 196 \$ à 42 588 \$ pour les années suivantes.

Le promoteur a présenté une analyse coût/utilité comparant l'eskétamine administrée en combinaison avec un antidépresseur oral à un antidépresseur oral administré en monothérapie. Le scénario de référence du promoteur prend la perspective d'un payeur de soins de santé public au Canada et utilise un horizon temporel de cinq ans. Les patients entrent dans le modèle au stade où leur dépression devient résistante au traitement, ce qui comprend la phase aiguë du traitement (semaines 1 à 4), la phase précoce du traitement d'entretien (semaines 5 à 8), la phase tardive du traitement d'entretien (semaines 9 à 40) et la phase de rétablissement (semaine 41 et au-delà). Ils peuvent ensuite passer à l'un des quatre états de santé suivants : échec du traitement avec maintien dans l'épisode dépressif en cours et mise en route du traitement suivant, obtention d'une réponse ou d'une rémission d'après le score MADRS, arrêt du traitement ou décès. Les patients peuvent encore voir leur score MADRS s'améliorer ou se dégrader, et présenter une amélioration (rémission ou rétablissement) ou une détérioration (perte de réponse, rechute ou récurrence) de leur état de santé. Les effets du traitement sont tirés des essais cliniques TRANSFORM-2 et SUSTAIN-1.

Voici les aspects, qui de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- Les taux de réponse et de rémission obtenus avec l'antidépresseur oral administré en monothérapie sont ajustés de manière inappropriée selon l'hypothèse qu'une hausse du nombre de consultations médicales entraînerait un effet élevé du placebo.
- L'hypothèse sous-tendant que les patients qui parviennent à se rétablir et à se maintenir dans cet état arrêtent le traitement par l'eskétamine car leurs résultats s'améliorent reste à démontrer dans la pratique clinique actuelle.
- L'inclusion de la mortalité liée au suicide est entachée d'incertitude compte tenu des observations cliniques, et l'inclusion combinée de la mortalité liée au suicide et de la mortalité toutes causes confondues peut conduire à une surestimation de la mortalité dans le modèle.
- Le maintien à long terme de l'effet du traitement par l'eskétamine en combinaison avec un antidépresseur oral est incertain, car les données cliniques actuelles ne portent que sur une durée maximale de 91 semaines.

Le scénario de référence de l'ACMTS reflète les changements apportés aux paramètres suivants : l'application de taux de réponse et de rémission non ajustés pour le comparateur (antidépresseur oral); la suppression des taux d'abandon dans le cas du rétablissement avec le traitement par l'eskétamine en combinaison avec l'antidépresseur oral; et la suppression de la mortalité toutes causes confondues. L'ACMTS a relevé plusieurs limites dans la structure du modèle qu'elle n'a pu résoudre (p. ex., la baisse de

l'effet du traitement et l'incidence des réponses partielles). De même, elle n'a pas été en mesure d'inclure des comparateurs pertinents comme la kétamine par voie intraveineuse ou des traitements d'appoint en raison du manque de données cliniques.

Dans le scénario de référence de l'ACMTS, l'eskétamine administrée en combinaison avec un antidépresseur oral est associée à un rapport cout/efficacité différentiel (RCED) de 125 376 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), par rapport à l'antidépresseur oral administré en monothérapie. Par conséquent, pour un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ gagnée, une réduction de prix d'environ 60 % est nécessaire pour que le traitement par l'eskétamine en combinaison avec un antidépresseur oral soit considéré comme rentable. Aucune des analyses de scénarios reflétant des taux d'abandon différents attribuables au rétablissement ou à la rémission ne prévoit de RCED inférieur à 50 000 \$ par AVAQ.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 juin 2020 (premier examen)

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 9 décembre 2020 (reconsidération)

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.