

Esketamina per al tractament de la depressió major resistent al tractament

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Servei Català de la Salut

1 de desembre de 2022

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Albert Boada, Ana M. de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Dani Ferrández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, M. Ángeles Hortelano, Susana Lastra, Rosa Madrideo, Andrea Molina, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Luisa Baladón (psiquiatra, CSMA, Hospital de Dia i SRC del Garraf).
- Experts clínics externs: Mikel Urretavizcaya (Servei de Psiquiatria, Hospital Universitari de Bellvitge), Narcís Cardoner (Servei de Psiquiatria, Hospital Parc Taulí) i Júlia Vendrell (Servei de Psiquiatria, Hospital de la Vall d'Hebron).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives, Agnès Montoya i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Esketamina per al tractament de la depressió major resistent al tractament. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2023.**

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacologia-farmacoteraputica/programa-harmonitzacio-farmacoteraputica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

Índex	3
1 Punts clau	4
2 Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
3 Àrea descriptiva del medicament.....	7
4 Evidència disponible.....	10
5 Avaluació de l'eficàcia	10
6 Avaluació de la seguretat	18
7 Validesa interna i aplicabilitat	27
8 Àrea econòmica	29
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	31
Bibliografia	33

1 Punts clau

- L'esketamina és un modulador no competitiu i no selectiu del receptor del glutamat. La seva acció antidepressiva està mediada per l'antagonisme del receptor NMDA (N-metil-D-aspartat). Ha estat autoritzada en combinació amb un antidepressiu (AD) inhibidor de la recaptació de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN), per al tractament d'adults amb trastorn depressiu major resistent al tractament (DRT), que no han respost almenys a dos tractaments diferents amb AD en l'episodi depressiu moderat o greu actual.
- S'administra per via nasal, mitjançant un polvoritzador d'un sol ús que administra 28 mg en dues polvoritzacions (una per fossa nasal). L'administració la realitza el mateix pacient amb supervisió directa de personal sanitari. Tant l'administració com el període posterior d'observació s'han de fer en un entorn clínic adequat.
- Les dades sobre la seva eficàcia i seguretat a curt termini provenen de 3 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de 4 setmanes de durada en els quals s'avalua l'eficàcia d'esketamina intranasal comparada amb un placebo intranasal, tots dos afegits a un AD de nou inici. Dos dels estudis es van fer en pacients adults menors de 65 anys i un tercer estudi es va fer en pacients de 65 anys o més.
- Els resultats d'un dels estudis amb dosis flexibles d'esketamina mostren un benefici de l'esketamina en comparació amb placebo de 3,5 punts en el canvi respecte a la basal en la puntuació de l'escala MADRS a la setmana 4. Aquestes diferències s'han considerat rellevants.
- L'estudi en el qual es van comparar dues dosis fixes d'esketamina (56 i 84 mg) amb placebo es va considerar negatiu atès que la primera comparació en la jerarquia (canvis en la MADRS a la setmana 4 entre esketamina 84 mg i placebo) no va ser estadísticament significativa.
- L'estudi en població ≥ 65 anys no va detectar diferències estadísticament significatives entre esketamina i placebo. Tanmateix, en una subanàlisi que va excloure els pacients ≥ 75 anys es va observar una diferència en el canvi de la MADRS de 5,2 punts a favor de l'esketamina.
- A llarg termini, l'esketamina s'ha estudiat en un assaig en prevenció de recaigudes de retirada aleatoritzada i en un estudi de seguretat de disseny obert sense grup control de 52 setmanes de durada.
- En l'estudi en prevenció de recaigudes en pacients que havien presentat resposta o remissió després d'un tractament amb esketamina, la recaiguda va ser més freqüent i es va produir més ràpid entre els pacients als quals se'ls retirava el tractament en comparació amb els que seguien el tractament amb esketamina.
- L'eficàcia d'esketamina per prevenir el suïcidi o per reduir la ideació o les conductes suïcides no ha estat demostrada. Tot i que es van excloure dels assaigs els pacients amb risc imminent de suïcidi (ideació suïcida amb intent en els 6 mesos previs o comportament suïcida en els darrers 12 mesos), al voltant del 10-25% tenia antecedents d'autòlisi.
- La majoria dels esdeveniments adversos es van notificar després de l'administració de la dosi, van ser lleus o moderats i es van resoldre el mateix dia. Els més freqüents van ser el mareig, les nàusees, la cefalea, la disgèusia, la somnolència, la dissociació, la hipoestèsia, el vertigen i l'ansietat.
- Es va observar un augment transitori i generalment asimptomàtic de la pressió arterial

després de l'administració d'esketamina, amb el màxim al voltant dels 40 minuts i de durada d'1-2 hores. En menys d'un 5% dels pacients es van notificar augments de la PAS \geq 180 mmHg o PAD \geq 110 mmHg.

- Atès que no s'ha pogut descartar que l'esketamina tingui potencial d'abús, s'han de controlar els circuits de dispensació i administració d'esketamina.
- No es disposa de comparacions directes d'esketamina amb altres alternatives per al tractament de la DRT diferents al canvi de l'AD.
- El preu del tractament amb esketamina està especificat a l'informe tècnic del CAMAPCE (vegeu l'apartat 8). Els càlculs s'han realitzat amb el preu notificat al catàleg de prestacions farmacèutiques.
- El finançament en el Sistema Nacional de Salut d'esketamina per al tractament de la depressió major resistent al tractament està restringit en combinació amb un ISRS o IRSN, en adults (18-74 anys) amb trastorn depressiu major resistent al tractament, que no han respost almenys a tres estratègies diferents amb antidepressius, sent al menys una d'elles una estratègia de combinació o potenciació, en l'episodi depressiu greu actual.

2 Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La depressió major (DM) es caracteritza per un conjunt de símptomes de predomini afectiu com la tristesa, la manca d'interès i de capacitat de sentir plaer, els sentiments de culpa i la baixa autoestima que també s'acompanyen de símptomes somàtics com alteracions del son, de la gana, cansament i manca de concentració.¹ És la malaltia psiquiàtrica més freqüent i una causa molt important de discapacitat, degut al seu impacte en el funcionament social i laboral, la salut física i la mortalitat dels pacients que la pateixen.^{2,3} Segons l'Enquesta de salut de Catalunya de l'any 2019, un 7,2% de la població de 15 anys i més pateix DM (4,7% dels homes i 9,6% de les dones). Aquest percentatge augmenta amb l'edat, sobretot a partir dels 75 anys, on el percentatge d'afectació és del 12,1%.⁴

Els episodis depressius es classifiquen com a lleus, moderats o greus depenent del nombre, tipus i intensitat dels símptomes i del grau de deteriorament funcional. Per a l'avaluació de la presència i intensitat dels símptomes i del grau de deteriorament funcional s'utilitzen escales validades com la *Montgomery Ashberg Depression Rating Scale* (MARDS), l'escala de depressió de Hamilton (HAM-D) o la *Shehan Disability Scale* (SDS).

El coneixement del mecanisme exacte pel qual es produeix la depressió és incomplet, en part per l'heterogeneïtat d'aquest, que segurament implica diferents etiologies i factors desencadenants. Els mecanismes que es postulen actualment són la hipòtesi monoaminèrgica, la desregulació de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-suprarenal i els factors genètics i ambientals. Altres possibles factors contribuents inclouen la neurogènesi, els factors immunològics, els nivells elevats de factor alliberador de corticotropina (CRF) i les alteracions dels sistemes de segon missatger.⁵

2.2. Tractament de la malaltia

Els principals objectius del tractament del pacient amb DM són aconseguir la remissió completa i la prevenció de recurrències. Addicionalment, el tractament també s'adreça a reduir el risc de suïcidi.^{1,6}

El pilar del tractament de la depressió són les intervencions psicològiques i els fàrmacs antidepressius (AD).^{1,3,6}

En pacients amb DM lleu i sense altres factors de risc de depressió, es recomana la teràpia amb mesures no farmacològiques, que inclouen programes d'exercici físic, autoajuda guiada i teràpia psicològica de baixa intensitat, entre d'altres. En la DM moderada o greu, s'hi ha d'afegir un tractament amb fàrmacs AD. Les guies de maneig clínic del nostre entorn recomanen els AD inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) com a primera elecció, preferentment combinats amb intervencions psicològiques. Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient, s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent o a un AD de diferent grup farmacològic (preferentment un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina [IRSN]).^{1,3,6}

Tot i així, fins a un terç dels pacients no responen al tractament.⁷ La manca de resposta pot ser deguda a la intolerància al fàrmac prescrit o a la manca d'adherència al tractament, però també a la resistència al tractament quan s'ha administrat a les dosis i durada adequades.⁷ El terme

depressió resistent al tractament (DRT) i la seva definició han estat molt controvertits atesa la variabilitat a l'hora de definir la resposta al tractament i al nombre de tractaments considerats. Una de les definicions que compta amb una major acceptació és la que requereix el fracàs al tractament amb dos AD diferents, a les dosis adequades i amb la durada òptima (definida com a 4-6 setmanes a partir que s'assoleix la dosi terapèutica).⁸ D'altra banda, la guia del NICE proposa utilitzar per a aquests casos el terme "depressió que no respon adequadament al tractament".³

En el que sí que coincideixen les diferents recomanacions és en les estratègies de maneig d'aquests pacients, que inclouen el canvi d'AD (*switching*), la combinació de dos AD i la potenciació amb altres fàrmacs no AD. Tot i que hi ha poca evidència que doni suport a l'ús d'aquestes estratègies, el canvi de l'AD, ja sigui per un del mateix grup farmacològic o per un d'un altre grup, és l'estratègia més recomanada i la que seria més eficaç, mentre que la combinació de més d'un AD i la potenciació amb altres fàrmacs tindrien una eficàcia menor, juntament amb un risc augmentat d'efectes adversos.^{3,6,8,9} Una altra opció de tractament que es pot oferir al pacient és la teràpia electroconvulsiva, tot i que aquesta s'ha de reservar per a casos greus pels riscos que comporta d'alteracions cognitives. Actualment, no hi ha cap medicament amb la indicació específica de tractament de la DRT. Tot i que les guies del tractament de la depressió no la recomanen, la ketamina, un anestèsic intravenós, ha estat utilitzat fora d'indicació en algunes ocasions en el tractament de la depressió, atès que s'han publicat alguns estudis que donarien suport a seva l'eficàcia.¹⁰ Esketamina és l'enantiòmer S de la ketamina i ha estat desenvolupat per a l'administració per via intranasal per al tractament de la DRT i per al tractament a curt termini d'adults amb un episodi de DM de moderat a greu, per a la ràpida reducció dels símptomes depressius, els quals, d'acord amb el criteri clínic, constitueixen una emergència psiquiàtrica. Aquesta darrera indicació ha tingut una resolució negativa de finançament.

3 Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de l'esketamina

	Esketamina
Laboratori	Janssen-Cilag International NV
Presentacions	Spravato® 28 mg solució per a polvorització nasal, 1 envàs amb polvoritzador
Excipients de declaració obligatòria	Hidròxid de sodi (E-524) Edetat de disodi
Codi ATC	N06AX27
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	04/10/2022
Condicions de dispensació	Hospitalària Es limita el finançament a: ús en combinació amb un ISRS o IRSN, en adults (18-74 anys) amb trastorn depressiu major resistent al tractament, que no han respost al menys a tres estratègies diferents amb antidepressius, sent al menys una d'elles una estratègia de combinació o potenciació, en l'episodi depressiu greu actual.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹¹ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

L'esketamina és l'enantiòmer S de la ketamina, fàrmac utilitzat per a la inducció i el manteniment de l'anestèsia per via intramuscular o intravenosa. És un modulador no competitiu i no selectiu del receptor del glutamat. La seva acció antidepressiva està mediada per l'antagonisme del receptor NMDA (N-metil-D-aspartat), la qual cosa produeix un increment transitori de l'alliberació de glutamat que incrementa l'estimulació dels receptors AMPA desencadenant increments del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF) i activació de les vies de senyalització neurotròfiques. Es creu que aquests canvis estimulen la producció de proteïnes sinàptiques i la sinaptogènesi, restaurant la funció sinàptica. També podria tenir efecte en la modulació de la neurotransmissió monoaminèrgica, ja que s'ha vist que l'administració de dosis subanestèsiques d'esketamina produeixen un augment dels nivells de dopamina al còrtex prefrontal estriat i al nucli accumbens.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS¹¹

- (21.11.2019) Tractament, en combinació amb un ISRS o un IRSN, d'adults amb trastorn depressiu major resistent al tractament, que no han respost almenys a dos tractaments diferents amb AD en l'episodi depressiu moderat o greu actual.
- (10.12.2020) Tractament agut a curt termini, en combinació amb teràpia AD oral, d'adults amb un episodi de trastorn depressiu major de moderat a greu, per a la ràpida reducció dels símptomes depressius, els quals, d'acord amb el criteri clínic, constitueixen una emergència psiquiàtrica. (*Indicació no finançada i no avaluada en aquest informe*)

FDA¹²

- (05.03.2019) Tractament de la DRT en adults, en combinació amb un AD oral.
- (03.08.2020) Tractament, en combinació amb un AD oral, dels símptomes depressius en adults amb trastorn depressiu major amb ideació o comportament suïcida agut.

3.3. Posologia i forma d'administració

L'administració la realitza el mateix pacient amb supervisió directa de personal sanitari. Tant l'administració com el període posterior d'observació s'han de fer en un entorn clínic adequat. S'administra per via nasal, mitjançant un polvoritzador nasal d'un sol ús, que administra un total de 28 mg en dues polvoritzacions (una per fossa nasal). En cas que s'utilitzin dosis majors, s'han d'utilitzar més dispositius, amb un interval de descans de 5 minuts entre l'ús de cada dispositiu.

Adults fins a 65 anys (vegeu l'apartat de poblacions especials per a informació en majors de 65 anys).

Fase d'inducció (setmanes 1 a la 4): primera dosi de 56 mg (dos dispositius) el dia 1 i dosis posteriors de 56 mg (dos dispositius) o 84 mg (tres dispositius) dos cops per setmana. Després de la fase d'inducció, s'ha d'avaluar la necessitat de continuar el tractament.

Fase de manteniment: 56 mg o 84 mg (dos o tres dispositius) un cop per setmana de les setmanes 5 a la 8. A partir de la setmana 9, 56 mg o 84 mg (dos o tres dispositius) un cop per setmana o cada dues setmanes.

Es recomana tractament fins a 6 mesos després que millorin els símptomes.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	En pacients ≥ 65 anys, la dosi inicial és de 28 mg (un dispositiu) i les dosis posteriors s'han d'augmentar en increments de 28 mg fins a 56 mg (dos dispositius) o 84 mg (tres dispositius) en funció de l'eficàcia i la tolerabilitat. La periodicitat de l'administració en funció de les setmanes és la mateixa que per a la població general.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR. No hi ha dades en pacients amb IR que requereixin diàlisi.
Insuficiència hepàtica (IH)	No s'ha d'ajustar la dosi en pacients amb disfunció hepàtica lleu o moderada (classe A i B de Child-Pugh). La dosi màxima de 84 mg s'ha d'usar amb precaució en els pacients amb disfunció hepàtica moderada. No s'ha estudiat en pacients amb disfunció hepàtica greu (classe C de Child-Pugh) i no es recomana el seu ús en aquesta població.
Embaràs i lactància	El seu ús no està indicat ni durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius, ja que no s'ha estudiat en pacients embarassades. En els estudis en animals s'ha observat que la ketamina indueix neurotoxicitat en els fetus en desenvolupament i, per tant, no es pot descartar un risc similar per esketamina. Si una dona es queda embarassada durant el tractament, aquest s'ha de suspendre i informar la pacient sobre el risc per al fetus. Es desconeix si esketamina s'excreta en la llet materna. En els estudis en animals s'ha observat que esketamina s'excreta en la llet, per tant, no es pot descartar el risc per als lactants.

3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració nasal, l'esketamina s'absorbeix ràpidament i la $C_{m\grave{a}x}$ s'assoleix als 20-40 minuts. La biodisponibilitat absoluta mitjana de la dosi de 84 mg és d'aproximadament el 48%.

El perfil farmacocinètic de l'esketamina és similar amb l'administració d'una dosi única i repetida, sense acumulació en el plasma quan esketamina s'administra dues vegades per setmana. La unió a proteïnes plasmàtiques és baixa (43-45%) i no depèn de la funció renal i hepàtica.

Esketamina es metabolitza àmpliament en el fetge. La ruta metabòlica principal és la N-desmetilació principalment per CYP2B6 i CYP3A4. L'eliminació és principalment per orina, amb molt poca proporció d'esketamina inalterada.

Després d'assolir la $C_{m\grave{a}x}$, el descens de les concentracions plasmàtiques d'esketamina és ràpid durant les primeres hores i després és més gradual. La semivida oscil·la entre 7 i 12 hores.

4 Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de març de 2021.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'esketamina en el tractament de la DRT prové de 3 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de durada curta, i de dos estudis a llarg termini.

Estudis pivot

TRANSFORM-1 (NCT02417064; EudraCT2014-004584-20):¹³ ACA, amb cegament doble, que compara el tractament amb dues dosis d'esketamina (56 i 84 mg dos cops per setmana) amb placebo, afegits a un tractament amb AD oral, de 4 setmanes de durada en pacients amb DRT.

TRANSFORM-2 (NCT02418585; EudraCT2014-004585-22):¹⁴ ACA, amb cegament doble, que compara el tractament amb dosis flexibles d'esketamina (56 o 84 mg dos cops per setmana) amb placebo, afegits a un tractament amb AD oral, de 4 setmanes de durada en pacients amb DRT.

TRANSFORM-3 (NCT02422186; EudraCT2014-004588-19):¹⁵ ACA, amb cegament doble, que compara el tractament amb dosis flexibles d'esketamina (28, 56 o 84 mg dos cops per setmana) amb placebo, afegits a un tractament amb AD oral, de 4 setmanes de durada en pacients amb DRT de 65 o més anys.

SUSTAIN-1 (NCT02493868; EudraCT2014-004586-24):¹⁶ ACA, amb cegament doble, de retirada aleatoritzada que compara esketamina amb placebo, afegits a un tractament amb AD oral, en pacients amb DRT i remissió estable després de 16 setmanes de tractament amb esketamina i un AD oral.

Estudis de suport

SUSTAIN-2 (NCT02497287; EudraCT 2014-004587-38):¹⁷ estudi obert de 52 setmanes per avaluar la seguretat a llarg termini d'esketamina en pacients amb DRT.

Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

Dold M *et al.*:¹⁸ inclou els tres estudis a curt termini i avalua la variable principal dels estudis (canvis en la MADRS) i els compara amb l'eficàcia dels antipsicòtics de segona generació en el tractament de la DRT.

5 Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1 Característiques principals dels assaigs en DRT

A les taules 3 i 4 es presenten les característiques dels estudis pivots. En tots ells els pacients iniciaven un nou AD que no haguessin pres anteriorment (l'investigador o investigadora podia triar entre duloxetina, escitalopram, sertralina o venlafaxina d'alliberació retardada), al qual

s'afegia esketamina o un placebo intranasal. L'aleatorització va ser estratificada per país i per tipus d'AD (ISRS o IRSN).

Taula 3. Característiques principals dels ACA pivot de durada curta

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament	Variable principal
TRANSFORM-1	ACA fase 3, MC, CD, grups paral·lels (1:1:1)	Edat de 18 a 64 anys TDM (criteris DSM-5) recurrent o episodi únic ≥ 2 anys de durada Gravetat moderada-greu: IDS-C30 ≥ 34 MADRS puntuació total ≥ 28	4 set	ESK 56 mg in, 2/set + AD oral [#] (N = 117) ESK 84 mg in, 2/set + AD oral [#] (N = 116) PBO in, 2/set + AD oral [#] (N = 113)	Canvis en la puntuació total de la MADRS des de la basal a la setmana 4
TRANSFORM-2	ACA fase 3, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	ESK 56 o 84 mg in, 2/set + AD oral [#] (N = 116) PBO in, 2/set + AD oral [#] (N = 111)			
TRANSFORM-3	ACA fase 3, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	Edat ≥ 65 anys TDM (criteris DSM-5) recurrent o episodi únic ≥ 2 anys de durada Gravetat moderada-greu: IDS-C30 ≥ 31 MMSE puntuació total ≥ 25 MADRS puntuació total ≥ 24 DRT*		ESK 28, 56 o 84 mg in, 2/set + AD oral [#] (N=72) PBO in, 2/set + AD oral [#] (N = 66)	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AD:** antidepressiu; **CD:** cegament doble; **DRT:** depressió resistent al tractament; **DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* - 5a edició; **ESK:** esketamina; **in:** intranasal; **IDS-C30:** *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rating*; **MADRS:** *Montgomery Ashberg Depression Rating Scale*; **MC:** multicèntric; **MMSE:** *Mini Mental State Exam*; **PBO:** placebo; **set:** setmanes; **TDM:** trastorn depressiu major.

* La DRT es va definir com la manca de resposta (millora ≤ 25% en la MADRS) com a mínim a 2 (i com a màxim a 6 en els estudis TRANSFORM-1 i 2, i a 8 en l'estudi TRANSFORM-3) tractaments amb AD orals en l'episodi actual de depressió. Els tractaments havien d'haver estat a les dosis adequades i com a mínim de 6 setmanes de durada. La manca de resposta a un dels tractaments s'havia d'observar prospectivament, durant les 6 setmanes prèvies a l'aleatorització.

AD oral: l'investigador o investigadora podia triar entre **duloxetina**, **escitalopram**, **sertralina** o **venlafaxina** d'alliberació retardada, sempre un AD al qual no hi hagués hagut manca de resposta en l'episodi actual o intolerància prèvia (episodi actual o altres). El tractament amb l'AD no va ser amb cegament.

Taula 4. Característiques principals de l'ACA en prevenció de recaigudes

Estudi	Disseny	Població / fases	Tractament	Variable principal
SUSTAIN-1	ACA fase 3, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fase inducció</u> 4 set (ESK + AD) (oberta) - <u>Fase d'optimització</u> 12 set (ESK + AD)* - <u>Fase de manteniment</u> (cegament doble) <p>Els pacients provenien dels estudis TRANSFORM-1 i 2 o es van incloure de nou, amb els mateixos criteris d'inclusió i exclusió.</p> <p>Els pacients que provenien dels estudis TRANSFORM-1 i 2 van passar directament a la fase d'optimització.</p>	<p>Els pacients que van presentar remissió estable[#] o resposta estable^{&} al final de la fase d'optimització es van assignar aleatòriament a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguir amb el tractament amb ESK + AD - Passar a PBO + AD 	<p>Temps fins a la primera recaiguda^{\$} (L'anàlisi principal va ser amb els pacients amb remissió estable al final de la fase d'optimització)</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **AD:** antidepressiu; **CD:** cegament doble; **ESK:** esketamina; **in:** intranasal; **MC:** multicèntric; **PBO:** placebo; **set:** setmanes.

* Disseny obert per als pacients que entraven directament en l'estudi o de cegament doble per a pacients transferits dels estudis TRANSFORM-1 i 2.

Remissió estable: MADRS ≤12 com a mínim en 3 de les 4 últimes setmanes de la fase d'optimització i MADRS disponibles i ≤ 12 en les dues últimes setmanes.

& Resposta estable: reducció de com a mínim el 50% en la MADRS des d'abans de la primera dosi intranasal fins a les setmanes 11 i 12 de la fase d'optimització, sense complir els criteris de remissió estable.

\$ Recaiguda: qualsevol de les següents: a) MADRS ≥ 22 en dos avaluacions consecutives separades per 5 o 15 dies. La data de recaiguda es va considerar la data de la segona avaluació; b) hospitalització degut a empitjorament de la depressió o qualsevol altre esdeveniment clínicament rellevant que segons el criteri de l'investigador o investigadora suggereixi una recaiguda de la depressió, com per exemple intent de suïcidi, suïcidi consumat o hospitalització per tal de prevenir el suïcidi. La data de la recaiguda es va considerar la data de l'ingrés o, en cas que no hi hagi hospitalització, la data de l'esdeveniment. En cas que es donessin ambdós criteris, la data va ser la primera.

En la taula següent es mostren les escales i els qüestionaris utilitzats en els principals ACA de l'esketamina en DRT.

Taula 5. Escales i qüestionaris utilitzats per a la valoració de l'eficàcia

MADRS
<p>La <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> és una escala validada que consta de 10 ítems que avaluen els símptomes nuclears de la depressió. Es basa en la informació aportada pel pacient excepte en un ítem que es basa en les observacions de l'avaluador o avaluadora durant l'entrevista. Cada ítem es valora de 0 a 6 (0 = normal, 6 = greu) i la puntuació màxima és de 60. Segons la puntuació, la depressió es considera lleu (9-17), moderada (18-34) o greu (≥ 35). La resposta al tractament es considera una millora ≥ 50% i la remissió la puntuació per sota de 10 o 12.</p> <p>Per tal de mantenir el cegament, les avaluacions es van dur a terme de forma remota per part d'avaluadors independents.</p>
PHQ
<p>El <i>Patient Health Questionnaire</i> és un qüestionari validat que puntua de 0 a 3 (0 = mai; 3 = gairebé cada dia) 9 ítems dels criteris de trastorn depressiu major del DSM-5. La puntuació va de 0 a 27, i les puntuacions més altes indiquen una gravetat major dels símptomes.</p>
SDS

La <i>Shehan Disability Scale</i> és un qüestionari de 5 ítems que mesura les alteracions funcionals i la discapacitat que provoquen. Els primers 3 ítems fan referència a la feina/estudis, la vida social i la vida familiar/responsabilitats domèstiques, i es puntuen amb una escala de 0 a 10. Els altres dos ítems valoren els dies perduts d'escola/feina i els dies amb infraproducció. La puntuació és la suma dels tres primers ítems (0 a 30), i les puntuacions més altes indiquen major discapacitat.
GAD
<i>Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale</i> és una escala validada que mesura l'ansietat. Cadascun dels 7 ítems es puntua amb una escala de 0 a 3 (0 = mai; 3 = gairebé cada dia). La puntuació global va de 0 a 21, les puntuacions més altes indiquen una gravetat major dels símptomes.
CGI-S
Impressió clínica global de la gravetat. Mesura general de la gravetat (de 0, sense símptomes, a 7, gravetat extrema) segons la valoració del clínic.

Taula 6. Variables d'eficàcia utilitzades en els principals ACA de l'esketamina

Estudis de durada curta	Estudis a llarg termini
Variable principal	Variable principal[†]
Canvis en la puntuació total de la MADRS des de la basal a la setmana 4	Temps fins a la primera recaiguda [‡]
Variables secundàries clau	Variables secundàries
Proporció de pacients amb resposta clínica al dia 2 que es manté al dia 28*	Canvis en la puntuació total de la MADRS durant el període d'estudi
Canvis de la basal a la setmana 4 en la puntuació total del PHQ-9	Canvis en la puntuació total del PHQ-9 durant el període d'estudi
Canvis des de la basal a la setmana 4 en la puntuació total de la SDS	Canvis en la puntuació total de la SDS durant el període d'estudi
Variables secundàries	Canvis en la CGI-S durant el període d'estudi
Canvis des de la basal a la setmana 4 en la CGI-S	Canvis en la GAD-7 durant el període d'estudi
Canvis des de la basal a la setmana 4 en la GAD-7	Canvis en l'EQ-5D-5L durant el període d'estudi
Canvis des de la basal a la setmana 4 en l'EQ-5D-5L	
Proporció de pacients amb remissió a la setmana 4 [§]	
Proporció de pacients amb resposta a la setmana 4 [¥]	

Estudis de durada curta: TRANSFORM-1, 2 i 3

* Millora $\geq 50\%$ en la puntuació total de la MADRS al dia 2 i que es manté al dia 28. Es permetia que al dia 8, 15 o 22 la puntuació no assolís la resposta sempre que la millora fos almenys del 25%.

§ Puntuació total de la MADRS ≤ 12 .

¥ Reducció de la puntuació total de la MADRS des de la basal $\geq 50\%$.

† Només per a l'estudi en prevenció de recaigudes.

‡ La recaiguda es va definir com una puntuació de la MADRS ≥ 22 durant dues valoracions consecutives separades per 5-15 dies o l'hospitalització del pacient deguda a empitjorament de la depressió o intent d'autòlisi.

5.1.2 Característiques dels pacients inclosos en els estudis en DRT

Els criteris d'inclusió i exclusió inicials per als estudis pivot estudis van ser els mateixos, excepte en l'estudi en població ≥ 65 anys (TRANSFORM-3). Es requeria que els pacients complissin els criteris diagnòstics de trastorn depressiu major recurrent o episodi únic amb diagnòstic de més de dos anys i sense trets psicòtics. La puntuació de la MADRS es va avaluar de forma remota per un avaluador o avaluadora independent i en el moment de l'aleatorització havia de ser ≥ 28 als estudis TRANSFORM-1 i 2 i ≥ 24 al TRANSFORM-3, i durant el període de selecció de 4 setmanes no havia de millorar més del 25%. Els pacients havien d'haver fracassat com a mínim a 2 tractaments AD optimitzats i un d'ells es comprovava de forma prospectiva durant la fase de selecció, administrant durant 4 setmanes un AD que el pacient no hagués rebut prèviament. Per ser aleatoritzats, els pacients no podien tenir resposta a aquest AD (millora $> 25\%$ en la MADRS). Es van excloure els pacients amb risc imminent de suïcidi (ideació suïcida amb intent en els 6 mesos previs o comportament suïcida en els 12 mesos previs), diagnòstic de trastorn psicòtic o bipolar i trastorn d'abús de substàncies en els darrers 6 mesos.

Els criteris d'inclusió de l'estudi SUSTAIN-1 van ser els mateixos. Dels 297 pacients aleatoritzats a la retirada, 176 havien assolit la remissió estable (MADRS ≤ 12 durant ≥ 3 setmanes de les 4 últimes setmanes de la fase d'optimització) i 121 la resposta estable (reducció MADRS $\geq 50\%$ en les dues últimes setmanes de la fase d'optimització, però sense assolir els criteris de remissió estable).

Taula 7. Característiques basals dels pacients inclosos als ACA pivots

	TRANSFORM-1	TRANSFORM-2	TRANSFORM-3	SUSTAIN-1
Edat (anys), mitjana (DE)	46,3 (11,19)	45,7 (11,89)	70,0 (4,52)	46,1 (11,10)
Dones, (%)	70,5%	61,9%	62,0%	64,8%
Edat al diagnòstic (anys), mitjana (DE)	31,4 (12,54)	ND	ND	ND
Durada de l'episodi actual (setmanes), mitjana (DE)	202,9 (290,24)	114,6 (157,96)	215,8 (341,7)	132,2 (209,18)
AD previs (a l'entrada fase de cribratge)				ND
1 o 2	60,3%	67,3%	61,3%	
≥ 3	39,7%	32,7%	38,7%	
MADRS, mitjana (DE)	37,6 (5,51)	37,1 (5,67)	35,2 (6,16)	37,9 (5,50)
CGI-S, mitjana (DE)	5,1 (0,69)	ND	ND	ND
CGI-S 5 punts (molt malalt), (%)	57,3%	57,0%	49,6%	58,4%
PHQ-9, mitjana (DE)	20,6 (3,80)	ND	ND	ND
SDS, mitjana (DE)	24,4 (ND)	ND	22,0 (ND)	ND
SDS, discapacitat marcada o extrema	ND	85,3%	ND	ND
Antecedents d'ideació suïcida (C-SSRS)	39,6%	33,2%	31,9%	27,4%
Antecedents d'intents d'autòlisi	24,3%	10,3%	14,1%	14,9%

AD: antidepressiu; CGI-S: escala d'impressió clínica global de la gravetat; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DE: desviació estàndard; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; ND: no disponible; PHQ-9: Patient Health Questionnaire.

5.1.3 Resultats d'eficàcia

Estudis de durada curta

Variable principal

A la taula 8 es presenten els resultats de la variable principal dels ACA pivots de durada curta. Cal destacar que l'estudi TRANSFORM-1 tenia una estratègia d'anàlisi jerarquizada començant per la comparació entre la dosi alta d'esketamina i el placebo. Atès que la diferència entre el grup d'esketamina 84 mg i el grup placebo no va ser estadísticament significativa, la comparació entre la dosi de 56 mg i placebo ja no es considera i és exploratòria.

Taula 8. Resultats de la variable principal (canvis en la MADRS) dels ACA pivots de durada curta

Estudi	Grup de tractament	n	Canvi des de la basal fins al dia 28; mediana (DE)	Diferència vs. PBO [§] (IC 95%), p
TRANSFORM-1	ESK 84 mg + AD oral	114	-16,1 (14,6)	-1,2 (-4,66, 2,32) p = 0,513
	ESK 56 mg + AD oral	115	-18,4 (14,1)	-4,3 (-7,79,-0,80) NA
	Polvoritzador nasal PBO + AD oral	113	-14,2 (15,1)	--
TRANSFORM-2	ESK 56 o 84 mg + AD oral	114	-19,0 (13,5)	-3,5 (-6,70, -0,27) p = 0,017
	Polvoritzador nasal PBO + AD oral	109	-15,6 (14,1)	--
TRANSFORM-3	ESK 28, 56 o 84 mg + AD oral	72	-10,1 (1,7)	-3,2 (-6,85, 0,36) 0,039*
	Polvoritzador nasal PBO + AD oral	65	-6,8 (1,7)	--

AD: antidepressiu; **DE:** desviació estàndard; **ESK:** esketamina; **IC:** interval de confiança; **NA:** no aplica; **ND:** no disponible; **PBO:** placebo.

§ Els resultats corresponen a l'anàlisi ANCOVA, *baseline observation carried forward* (BOCF), en la qual se substitueixen els valors no disponibles en una observació pels valors basals.

* Valor de p unilateral (diferències no estadísticament significatives).

Variabls secundàries

A la taula 9 es mostren els resultats de les variables secundàries clau dels estudis TRANSFORM-1, 2 i 3. En consonància amb la variable principal, no es van detectar diferències estadísticament significatives per a cap de les variables secundàries clau per a la dosi de 84 mg en l'estudi TRANSFORM-1. En canvi, sí que se'n van observar per a la dosi de 56 mg, tot i que aquestes comparacions no es tenen en compte en trobar-se per sota de les comparacions per la dosi de 84 mg en la jerarquia d'anàlisi. En l'estudi TRANSFORM-2, les diferències en els canvis en la PHQ-9 i la SDS van ser estadísticament significatives, mentre que no ho va ser la diferència en el percentatge de responsius al dia 2.

Taula 9. Resultats de les variables secundàries clau dels estudis TRANSFORM-1, 2 i 3

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 84 mg + AD oral	ESK 56 mg + AD oral	PBO + AD oral	ESK 56 o 84 mg + AD oral	PBO + AD oral	ESK 28, 56 o 84 mg + AD oral	PBO + AD oral
Pacients amb resposta clínica al dia 2 que es manté al dia 28, %	8,8%	10,4%	1,8%	7,9%	4,6%		
p	0,082	0,019		0,161			
Canvis en la puntuació total del PHQ-9, mitjana (DE)	-10,9 (7,8)	-10,9 (8,3)	-8,9 (8,4)	-12,2 (6,9)	-10,1 (7,9)	-6,7	-3,9
Diferència (IC 95%)	-1,9 (-3,9; 0,1)	-2,5 (-4,5; -0,5)		-2,2 (-3,9; -0,40)		-2,7 (-3,9; -0,4)	
p	0,062	0,013		0,008		0,02	
Canvis en la puntuació total de la SDS, mitjana (DE)	-10,2 (10,0)	-10,7 (9,4)	-8,1 (9,6)	-12,5 (8,8)	-9,3 (8,4)	-6,7	-3,8
Diferència (IC95%)	-1,7 (-4,4; 0,9)	-2,7 (-5,3; -0,01)		-3,5 (-5,9; -1,2)		-2,8 (-6,4; 0,8)	
p	0,190	0,051		0,002		0,119	

AD: antidepressiu; **DE:** desviació estàndard; **ESK:** esketamina; **IC:** interval de confiança; **OR:** oportunitat relativa (*odds ratio*); **PBO:** placebo; **PHQ-9:** *Patient Health Questionnaire*; **SDS:** *Shehan Disability Scale*.

Anàlisi de subgrups

Es va fer una anàlisi conjunta dels estudis TRANSFORM-1 i 2 a partir del qual es van dur a terme les anàlisis de subgrups, segons edat, sexe, puntuació basal de la MADRS, nombre d'AD previs, alteració funcional (segons la puntuació de la SDS), país, regió i tipus d'AD prescrit de base. Els resultats van ser consistents amb l'anàlisi principal i no es van observar diferències en els resultats dels subgrups.

En l'estudi TRANSFORM-3, l'anàlisi en el grup de pacients entre 65 i 74 anys (n = 114) va mostrar que la diferència en el canvi de la MADRS va ser de -5,2 punts (IC 95%: -9,13 a -1,26) entre el grup d'esketamina i el placebo. Tanmateix, en els pacients ≥ 75 anys (n = 21) no va haver-hi diferències entre grups.

Estudis a llarg termini

Estudi en prevenció de recaigudes (SUSTAIN-1)

Tant entre els pacients que van entrar al període de manteniment amb remissió estable com en els que van entrar amb resposta estable, els pacients tractats amb esketamina van tardar més a recaure i el percentatge de pacients que van recaure durant el període de manteniment va ser major entre els pacients del grup placebo (vegeu la taula 10).

Taula 10. Resultats de l'estudi SUSTAIN-1

	Pacients amb remissió estable*# (n = 176)		Pacients amb resposta estable& (n = 121)	
	ESK + AD oral	PBO + AD oral	ESK + AD oral	PBO + AD oral
% recaigudes (fase de manteniment)	26,7%	45,3%	25,8%	57,6%
Temps fins a la recaiguda (dies)				
Percentil 25 (IC 95%)	153,0 (105,0-225,0)	33,3 (22,0-48,0)	217,0 (56,0-635,0)	24,0 (17,0-46,0)
Mediana (IC 95%)	NA	273,0 (97,0-NA)	635,0 (264,0-635,0)	88,0 (46,0-196,0)
Percentil 75 (IC 95%)	NA	NA	635,0 (NA)	NA
HR (IC 95%)	0,49 (0,29-0,84)		0,30 (0,16-0,55)	
p	0,003		< 0,001	

AD: antidepressiu; **ESK:** esketamina; **HR:** quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*); **IC:** interval de confiança; **NA:** no avaluable; **PBO:** placebo.

* Anàlisi principal.

Remissió estable: MADRS ≤ 12 com a mínim en 3 de les 4 últimes setmanes de la fase d'optimització i MADRS disponibles i ≤ 12 en les dues últimes setmanes.

& Resposta estable: reducció de com a mínim el 50% en la MADRS des d'abans de la primera dosi intranasal fins a les setmanes 11 i 12 de la fase d'optimització, sense complir els criteris de remissió estable.

Variables secundàries

Després de la retirada aleatoritzada, es va observar que els pacients que seguien en tractament tenien al llarg del temps menys empitjorament en les puntuacions de la MADRS (mitjana de l'augment de 4,4 punts per a esketamina i d'11,4 punts per a placebo, diferència -7,4 punts, $p < 0,0001$). Per a la SDS i la PHQ-9 es van observar resultats similars, tant en els pacients que estaven en remissió estable com en els que estaven amb resposta estable a l'inici de la fase de manteniment.

Estudi de seguiment obert (SUSTAIN-2)

Aquest estudi no comparatiu d'un any de seguiment va incloure pacients que provenien dels altres estudis o pacients que entraven *de novo*. Tot i que l'objectiu principal va ser la seguretat, també es va mesurar la resposta. Els resultats mostren una millora important de la MADRS durant la primera fase de tractament de 4 setmanes (-16,4 punts; DE: 8,8), que després es va mantenir durant la resta de l'estudi fins a les 52 setmanes.

5.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

La revisió de Dold *et al.* consta de diferents metaanàlisis: una metaanàlisi dels tres estudis de durada curta, una metaanàlisi conjunta per a tots estudis amb antipsicòtics de segona generació i una metaanàlisi per a cadascun d'ells amb l'objectiu d'estimar l'efecte dels diferents antipsicòtics de segona generació per separat i tots junts. Els resultats mostren que la diferència entre esketamina i placebo en el canvi de la MADRS és de 4,1 punts, mentre que per a tots els antipsicòtics de segona generació en conjunt la mitjana de la diferència és de 2,05 punts. Segons el fàrmac, l'aripiprazole i l'olanzapina serien els que tindrien un major efecte (2,5 i 3,2 punts,

respectivament), mentre que per a la risperidona no es van veure diferències respecte al placebo.

6 Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

La base de dades de seguretat disponible en el moment de l'aprovació de la indicació en DRT va ser de 1.708 pacients, tractats almenys amb una dosi d'esketamina, provinents de 6 estudis fase 2 i fase 3 ja finalitzats. L'exposició acumulada per a esketamina en aquests estudis va ser de 611 pacients-any i per a placebo de 108 pacients-any.

A la taula 11 es mostren els percentatges de pacients que van presentar EA en cadascun dels estudis.

Taula 11. Esdeveniments adversos en els estudis d'esketamina

Estudi	Tractament	N	EA
TRANSFORM-1 i 2	ESK 56 -84 mg	346	301 (87,0%)
	Placebo	222	143 (64,4%)
TRANSFORM-3	ESK 28-84 mg	72	51 (70,8%)
	Placebo	65	39 (60,0%)
SUSTAIN-1 (FM)	ESK 56-84 mg	152	125 (82,2%)
	Placebo	145	66 (45,5%)
SUSTAIN-2 (FI, FO i FM)	ESK 28-84 mg	802	723 (90,1%)

EA: esdeveniment advers; ESK: esketamina; FI: fase d'inducció; FM: fase de manteniment; FO: fase d'optimització.

La majoria dels EA es van notificar després de l'administració de la dosi, van ser lleus o moderats, i es van resoldre el mateix dia. Els EA van ser consistents amb els ja coneguts de la ketamina (trastorns psiquiàtrics, gastrointestinals o cardiovasculars) o derivats del seu potencial anestèsic (sedació, somnolència i sensació de borratxera).

6.1.1 Esdeveniments adversos més freqüents

Els EA que es van comunicar més freqüentment en els ACA a curt termini en pacients de 18 a 64 anys van ser els trastorns del sistema nerviós, seguits dels gastrointestinals i els psiquiàtrics (vegeu la taula 12). Vegeu l'apartat de seguretat en poblacions especials per a informació sobre els pacients \geq 65 anys (TRANSFORM-3).

En l'anàlisi agrupada dels estudis a **curt termini** TRANSFORM-1 i 2 es van observar EA intensos en un 14,7% i un 5% dels pacients tractats amb esketamina i placebo, respectivament. La freqüència amb la qual es van presentar alguns dels EA intensos es mostra a la taula 12. Pel que fa al grup placebo, no va haver-hi cap AE intens que es presentés en més d'un 1% dels pacients.

Taula 12. Esdeveniments adversos més freqüents observats en els estudis TRANSFORM-1 i 2

	TRANSFORM-1 i 2	
	ESK + AD oral (N = 346) EA / EA intensos	PBO + AD oral (N = 222)
Trastorns del sistema nerviós	220 (63,6%)	86 (38,7%)
Mareig	82 (23,7%) / < 2%	15 (6,8%)
Cefalea	70 (20,2%) / < 2%	38 (17,1%)
Disgèusia	65 (18,8%) / < 2%	30 (13,5%)
Somnolència	60 (17,3%)	20 (9,0%)
Parestèsia	43 (12,4%)	4 (1,8%)
Hipoestèsia	38 (11%)	3 (1,4%)
Mareig postural	22 (6,4%)	1 (0,5%)
Sedació	19 (5,5%)	2 (0,9%)
Letargia	13 (3,8%)	1 (0,5%)
Tremolor	12 (3,5%)	2 (0,9%)
Deteriorament cognitiu	11 (3,2%)	2 (0,9%)
Trastorns gastrointestinals	167 (48,3%)	52 (23,4%)
Nàusees	98 (28,3%) / < 2%	19 (8,6%)
Hipoestèsia oral	37 (10,7%)	3 (1,4%)
Vòmits	32 (9,2%) / < 2%	4 (1,8%)
Diarrea	23 (6,6%)	13 (5,9%)
Boca seca	19 (5,5%)	7 (3,2%)
Parestèsia oral	19 (5,5%)	3 (1,4%)
Trastorns psiquiàtrics	160 (46,2%)	43 (19,4%)
Dissociació	92 (26,6%) / 3,8%	8 (3,6%)
Ansietat	31 (9,0%)	12 (5,4%)
Insomni	29 (8,4%)	16 (7,2%)
Eufòria	15 (4,3%)	2 (0,9%)
Altres		
Vertigen	78 (22,5%) / 2,9%	5 (2,3%)
Fatiga	25 (7,2%) / < 2%	11 (5,0%)
Sensació d'embriaguesa	19 (5,5%)	1 (0,5%)
Irritació de gola	23 (6,6%)	9 (4,1%)
Malestar nasal	17 (4,9%)	9 (4,1%)
Visió borrosa	31 (9,0%)	3 (1,4%)
Increment en la pressió arterial	30 (8,7%)	5 (2,3%)
Pol·laciúria	11 (3,2%)	1 (0,5%)

AD: antidepressiu; EA: esdeveniment advers; ESK: esketamina; PBO: placebo.

En els estudis a llarg termini els EA més freqüents en els pacients tractats amb esketamina van ser:

Estudi de prevenció de recaigudes SUSTAIN-1

- Fase d'inducció ($\geq 10\%$ de subjectes): vertigen, marejos, nàusees, disgèusia, dissociació, somnolència, cefalea, parestèsia, visió borrosa i sedació.
- Fase d'optimització ($\geq 10\%$ de subjectes): vertigen, disgèusia, dissociació, somnolència, marejos, cefalea i nàusees.
- Fase de manteniment ($\geq 10\%$ de subjectes): disgèusia, vertigen, dissociació, somnolència, marejos, cefalea, nàusees, visió borrosa i hipoestèsia oral.

Estudi de seguretat a llarg termini SUSTAIN -2

- Fase d'inducció: marejos (29,3%), dissociació (23,4%), nàusees (20,2%), cefalea (17,6%), somnolència (12,1%) i hipoestèsia (10,1%).
- Fase d'optimització i manteniment: marejos (22,4%), cefalea (18,9%), dissociació (18,7%), somnolència (14,1%), nàusees (13,9%) i infecció vírica de les vies respiratòries superiors (11,6%).

En l'estudi de prevenció de recaigudes SUSTAIN-1, un 10,1% dels pacients van presentar almenys un AE intens en la fase d'inducció, i un 7,5% en la fase d'optimització. Durant la fase de manteniment, aquests es van presentar en un 7,9% i un 4,1% dels pacients del grup d'esketamina i placebo, respectivament. La somnolència, la sedació, la disgèusia, la cefalea, el vertigen i la dissociació intensos van ser alguns dels EA més freqüents entre els pacients tractats amb esketamina en les diferents fases de l'estudi. En el grup placebo es va notificar depressió intensa en un 2,1% i cefalea intensa en un 1,4% dels pacients.

En l'estudi de seguretat a llarg termini SUSTAIN-2, un 14,7% dels participants van presentar almenys un EA intens, tant a la fase d'inducció com a la d'optimització i manteniment (8,2% i 10,3%, respectivament).

6.1.2 Esdeveniments adversos d'especial interès

Idees i comportaments suïcides: es van avaluar mitjançant la C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*). En global, els EA relacionats amb idees i comportaments suïcides van ser poc freqüents (~1% a 5%) i la majoria dels casos notificats van ser d'ideació suïcida. En els estudis de fase 3, la incidència d'aquests EA va ser similar per als grups d'esketamina i placebo (TRANSFORM-1 i 2: 0,9% vs. 0,9%; TRANSFORM-3: 1,4% vs. 0%; fase de manteniment amb cegament doble de l'estudi SUSTAIN-1: 2,0% vs. 0,7%). En l'estudi de seguretat no controlat a llarg termini (SUSTAIN-2), es van notificar EA relacionats amb el suïcidi en el 5,2% dels pacients al llarg de l'estudi.

Dissociació / canvis en la percepció: els estats de dissociació i els canvis en la percepció van ser avaluats mitjançant la CADSS (*Clinician Administered Dissociative States Scale*). Va ser l'EA més comú, i va ser reportat pel 12,5%-27,6% dels pacients tractats amb esketamina i en tots els estudis comparatius va ser més freqüent en el grup d'esketamina que en el grup placebo (vegeu la taula 12). Menys del 4% van ser intensos i en cap cas greus. L'evolució en la puntuació de la CADSS al llarg del tractament va seguir un patró amb un pic als 40 minuts després de l'administració i va retornar als nivells basals després d'1,5 hores. La mitjana dels valors màxims no va superar la puntuació de 10 (rang de l'escala de 0 a 92). Cal destacar que, amb les dosis consecutives, el valor del pic assolit als 40 minuts va anar decreixent.

Síntomes psicòtics: es van avaluar mitjançant una subescala de la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*; rang de 0 a 24) que avalua 4 símptomes positius (suspició, al·lucinacions, contingut del pensament inusual i desorganització conceptual). Als 40 minuts postadministració, es va observar un lleuger increment de la mitjana de la puntuació de la BPRS+ en el grup tractat amb esketamina + AD, però que es va mantenir sempre per sota d'1,2 en totes les avaluacions en els estudis a curt termini. En tots els estudis, el percentatge de pacients amb una puntuació ≥ 3 en la BPRS+ va ser major en el grup de tractament amb esketamina davant del grup placebo. Aquest efecte va revertir generalment després d'1,5 hores. D'altra banda, no es van observar episodis de psicosi durant els estudis de fase 2 i 3.

Anxietat: els símptomes d'anxietat, en general, van aparèixer més freqüentment en els grups de tractament amb esketamina en els estudis TRANSFORM-1 i 2. En contraposició, en l'estudi en majors de 65 anys (TRANSFORM-3), l'anxietat va ser menys freqüent en el grup d'esketamina enfront de placebo. La necessitat de tractament de rescat i la discontinuació del tractament de l'estudi a causa de l'anxietat i els nivells intensos d'anxietat van tenir taxes d'incidència baixes en tots els estudis.

Hipomania i mania: en dos pacients tractats amb esketamina es va notificar un EA de mania durant els estudis de fase 2 i 3. No es va notificar cap episodi d'hipomania.

Mareig i vertigen transitoris: es va observar una taxa més elevada d'aquests símptomes en el grup tractament enfront del placebo en tots els estudis controlats. Tanmateix, la intensitat va ser baixa o moderada i l'aparició va ser transitòria, i es va resoldre el mateix dia de l'administració en la majoria de casos. Es va observar que la freqüència amb la qual van aparèixer aquests símptomes va anar disminuint amb el temps de tractament.

Somnolència/sedació: es van mesurar mitjançant la MOAA/S (*Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation*) i van ser dos dels símptomes més comuns, 12,1%-21,1% i 4,2%-10,1%, respectivament, i van aparèixer amb més freqüència en el grup de pacients tractats amb esketamina comparat amb el grup placebo (vegeu la taula 12). No obstant això, en general van ser d'intensitat baixa i moderada i es van resoldre poc després de l'administració.

Efectes sobre la cognició: van ser estudiats mitjançant 2 tests estandarditzats, el CogState, per documentar canvis en múltiples dominis cognitius, i el HVLt-R, per mesurar l'aprenentatge verbal i la memòria. En els estudis de durada curta, en comparació amb la puntuació basal, es va observar per als dos tests o bé una lleugera millora o una estabilitat al final de l'estudi i durant el període de seguiment. En l'estudi SUSTAIN-2, de seguiment a llarg termini, en general, el rendiment mitjà en les proves de temps d'atenció / reacció i els dominis cognitius de nivell superior van romandre estables o van mostrar una lleugera millora respecte a la basal en tots els subjectes inclosos, tant en els pacients < 65 anys com en els ≥ 65 anys. No es va notificar cap EA relacionat amb un empitjorament cognitiu.

Cistitis intersticial i símptomes del tracte urinari inferior: atès que a la literatura s'han descrit casos de símptomes del tracte urinari relacionats amb cistitis intersticial amb el consum recreatiu de la ketamina, els estudis van incloure el monitoratge basat en el BPI-SS (*Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score*). No es va detectar cap cas de cistitis intersticial en cap estudi. No obstant això, els símptomes en el tracte urinari, com la pol·laciúria, la disúria, la urgència miccional, la nictúria i la cistitis van ser notificats més sovint en el grup tractament en comparació amb el grup placebo.

Símptomes gastrointestinals de nàusees i vòmits postdosi: les nàusees i els vòmits van ser els símptomes més freqüents i la incidència en tots els estudis comparatius va ser superior en el grup tractat amb esketamina respecte al placebo (vegeu la taula 12). En l'estudi de seguretat a llarg termini, es van notificar nàusees i vòmits en el 25,1% i el 10,8% dels subjectes, respectivament, en les dues fases de l'estudi. Aquests van ser principalment lleus o moderats, i transitoris, ocorrent sempre el dia de l'administració, amb una mitjana de duració que no va sobrepassar l'hora en la majoria dels pacients. Cal destacar que es va restringir la ingesta d'aliments 2 hores i la de begudes 30 min abans de l'administració del fàrmac.

Potencial d'abús: és considerat un risc identificat important. L'esketamina és activa en el SNC i, com a antagonista dels receptors de NMDA, indueix efectes psicoactius, motius per als quals té un ús potencial com a droga recreativa. Durant el desenvolupament clínic d'esketamina no es va reportar cap EA de sobredosi o abús del fàrmac. D'altra banda, la meitat dels pacients adults tractats van reportar almenys 1 EA que suggeria un potencial d'abús (esdeveniments postdosificació de mareig, somnolència i dissociació). Altres esdeveniments també associats al potencial d'abús van ser eufòria, sensació d'embriaguesa o sensació anormal, però van ser notificats molt menys freqüentment (d'1,9% a 3,4%). Generalment, tots aquests esdeveniments van ser transitoris, i es van resoldre el mateix dia d'administració, i no limitants. Cal destacar que no es va reportar cap comportament que indiqués una cerca activa del fàrmac durant els estudis, com per exemple, trucades sol·licitant augmentar la freqüència de les sessions d'administració. Per tal d'evitar aquest potencial d'abús, s'han establert una sèrie de mesures, com que l'administració ha de ser sempre supervisada per professionals sanitaris i l'establiment del mateix programa de control que per a la ketamina. A més, el dispositiu d'administració està dissenyat amb unes característiques que impedeixen la manipulació indeguda del contingut o bé una dosificació incorrecta.

Efectes de retirada: els efectes de retirada es van avaluar mitjançant el PWC 20 (*Physician Withdrawal Checklist*) després d'una i dues setmanes de discontinuació en els estudis comparatius, i també després de 4 setmanes en l'estudi obert a llarg termini. Els símptomes que es van notificar (nova aparició o empitjorament de símptomes ja existents) van estar relacionats amb la simptomatologia depressiva i l'ansietat i, per tant, no hi va haver una evidència clara que l'esketamina produeixi símptomes de retirada diferents a la reaparició de la simptomatologia depressiva.

Seguretat cardiovascular:

- Pressió arterial: es va observar un augment transitori i generalment asimptomàtic de la pressió arterial sistòlica (PAS) i diastòlica (PAD) després de l'administració d'esketamina. En menys d'un 5% dels pacients tractats amb esketamina als estudis de fase 3 es van notificar augments de la PAS ≥ 180 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg. En canvi, en l'estudi en població major de 65 anys, la taxa va ser d'un 11,1%. Cal destacar que la incidència va ser més alta entre els pacients amb antecedents d'hipertensió.
- Freqüència cardíaca: al voltant d'un 9% dels pacients, i de manera similar en ambdós grups de tractament, van experimentar augments en la freqüència cardíaca ≥ 15 bpm. Aquesta troballa no es va considerar clínicament rellevant.
- Electrocardiograma (ECG): no es van observar canvis significatius en l'ECG.
- EA relacionats amb la seguretat cardiovascular: els EA relacionats amb l'increment de la freqüència cardíaca van ser molt poc freqüents ($< 2\%$), en contraposició als relacionats amb la pressió arterial, que es van notificar més sovint, i sempre van ser més freqüents en el grup d'esketamina. Entre els pacients tractats amb esketamina, menys d'un 0,2% dels EA relacionats amb la pressió arterial van ser intensos (a excepció de l'estudi TRANSFORM-3 en què ho van ser l'1,4%) i tan sols en casos aïllats van ser greus. A més, la majoria d'aquests esdeveniments es van resoldre espontàniament el mateix dia de l'administració. Cal destacar que mitjançant una anàlisi de subgrups, es va identificar una relació entre pacients amb risc cardiovascular (IMC ≥ 30 kg/m², diabetis *mellitus*, hipertensió o hipercolesterolèmia) i una freqüència major dels EA mencionats. Tot i que es va considerar que els esdeveniments cardiovasculars tenien poc impacte en la relació benefici-risc, es va concloure que l'impacte

individual podria ser elevat.

Tolerabilitat nasal i sentit de l'olfacte: no hi ha resultats que indiquin impacte en l'anatomia nasal o en l'olfacte, a excepció d'algunes anormalitats lleus que no van incrementar-se amb l'administració continuada.

6.1.3 Esdeveniments adversos greus

En els estudis de durada curta, 6 pacients dels grups de tractament d'esketamina van presentar algun EA greu i 4 d'ells es van considerar com a mínim possiblement relacionats amb el tractament de l'estudi. En els grups placebo se'n van comunicar 3 i només un es va considerar relacionat. Durant la fase de retirada aleatoritzada de l'estudi SUSTAIN-1, 4 pacients en el grup esketamina i 1 en el grup placebo van presentar un EA greu tot i que cap es va considerar relacionat amb el tractament. Per últim, en l'estudi de seguiment obert, un 6,9% dels pacients van presentar un EA greu i un 0,5% un EA greu relacionat amb el tractament.

Els EA greus més freqüentment notificats van ser els relacionats amb trastorns psiquiàtrics i es van relacionar amb la malaltia de base.

En els estudis a curt termini, els EA greus possiblement relacionats amb el tractament van incloure: depressió, cefalea, augment de la pressió arterial i trastorn d'ansietat, tot afectant un subjecte diferent cadascú. Pel que fa als estudis a llarg termini, va haver-hi 6 subjectes amb desorientació, idees suïcides, sedació, inestabilitat del sistema nerviós autonòmic i convulsions parcials simples, ictus lacunar o hipotèrmia (SUSTAIN-1) i 4 subjectes afectats per deliri, ansietat i al·lucinacions o ideació suïcida i intent suïcida (SUSTAIN-2).

Cal destacar que no es va observar relació entre la dosi i els EA greus ocorreguts.

6.1.4 Morts

Fins a la data de tall de l'anàlisi presentada a l'EMA (31.12.2018), s'havien enregistrat un total de 7 morts en la població dels estudis analitzada: 4 en els estudis de fase 2 i 3, i 3 en un estudi no controlat a llarg termini que encara estava en curs (TRD3008 – SUSTAIN-3). Totes les morts es van produir en el grup de pacients tractats amb esketamina juntament amb AD. D'aquestes, només en dues es va considerar que tenien una relació dubtosa amb el tractament (degudes a una fallada cardiorespiratòria aguda i a un infart de miocardi), mentre que les altres no es van relacionar amb aquest.

Entre les 7 morts, va haver-hi 3 suïcidis que es van produir en els estudis oberts sense grup control i no es van relacionar amb el tractament amb esketamina. Aquests van tenir un temps de latència de 4, 12 i 20 dies des de l'última dosi d'esketamina.

6.1.5 Discontinuacions per esdeveniments adversos

Les discontinuacions per EA van ser poc freqüents en tots els estudis.

En els estudis controlats, el nombre de discontinuacions a causa d'EA va ser superior en el grup de tractament que en el control (4,6% vs. 1,4%, respectivament, en els estudis TRANSFORM-1 i 2, 5,6% vs. 3,1% en l'estudi TRANSFORM-3) Les discontinuacions van ser més freqüents en l'estudi obert de llarga durada (9,5% en el SUSTAIN-2).

Les discontinuacions van ser generalment més freqüents a l'inici del tractament, fet que s'observa tant en les 2 primeres setmanes dels estudis TRANSFORM-1 i 2, com en la fase d'optimització dels estudis de llarga durada (SUSTAIN-1 i 2).

Els EA que van induir a la discontinuació del tractament en ≥ 2 pacients van ser (per ordre de freqüència): ansietat, depressió, increment de la pressió arterial, mareig, idees suïcides, dissociació, nàusees, vòmits, mal de cap, debilitat muscular, vertigen, hipertensió, atacs de pànic i sedació. Cal destacar que no es va estudiar la relació entre discontinuacions i la dosi administrada.

6.2. Seguretat en poblacions especials

Població ≥ 65 anys

L'estudi a curt termini TRANSFORM-3 es va dur a terme en pacients ≥ 65 anys, dels quals un gran nombre van participar posteriorment en els estudis a llarg termini. En total, la població ≥ 65 anys inclosa va ser de 194 pacients, dels quals uns 25 eren ≥ 75 anys.

Cal destacar que, de manera global, la freqüència i el patró dels EA no revelen diferències clínicament rellevants entre pacients < 65 anys i pacients ≥ 65 anys i que no s'ha detectat cap relació entre els esdeveniments i la dosi administrada.

6.3. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)¹¹ per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu, a ketamina, o a algun dels excipients.
- Pacients en els quals l'augment de la pressió arterial o de la pressió intracranial suposi un risc greu:
 - Pacients amb vasculopatia aneurismàtica (inclosa la de vasos intracrànials, toràcics o de l'aorta abdominal o de les artèries perifèriques).
 - Pacients amb antecedents d'hemorràgia intracerebral.
 - Esdeveniment cardiovascular recent (en les 6 setmanes prèvies), inclòs l'infart de miocardi.

Precaucions

Suïcidi/ideació suïcida o empitjorament clínic: la depressió s'associa amb un major risc de pensaments suïcides, autolesions i suïcidi. Aquest risc persisteix fins que es produeix una remissió significativa. L'experiència clínic general indica que el risc de suïcidi pot augmentar en les primeres fases de la recuperació. L'eficàcia d'esketamina per prevenir el suïcidi o per reduir la ideació o les conductes suïcides no ha estat demostrada. Durant el tractament, s'han de vigilar especialment els pacients amb antecedents d'episodis relacionats amb suïcidi, ja que tenen un risc major de pensaments suïcides o intents de suïcidi.

Deteriorament neuropsiquiàtric i motor: en els assaigs clínics s'ha comunicat somnolència, sedació, símptomes dissociatius, alteracions de la percepció i altres que poden alterar el rendiment neuropsiquiàtric i motor. En cadascuna de les sessions de tractament els pacients han d'estar supervisats per personal sanitari.

Depressió respiratòria: s'han descrit casos de depressió respiratòria amb l'administració intravenosa ràpida de dosis altes d'esketamina o ketamina. En els assaigs clínics amb administració intranasal d'esketamina, no s'han observat casos de depressió respiratòria, tot i que s'han notificat casos rars de sedació profunda. L'ús de depressors del SNC concomitants pot augmentar aquest risc de sedació.

Efecte sobre la pressió arterial: després de l'administració intranasal d'esketamina s'han observat augments transitoris de la PAS i/o PAD, amb el seu màxim al voltant dels 40 minuts i que duren aproximadament 1-2 hores. Per això, esketamina està contraindicada en pacients en els quals l'augment de la pressió arterial suposi un risc greu i s'ha de valorar el benefici-risc en aquells pacients amb la pressió arterial elevada abans de l'administració. La pressió arterial s'ha de monitorar després de l'administració, aproximadament als 40 minuts i, després, quan estigui clínicament indicat, fins que es normalitzin els valors.

Pacients amb malalties cardiovasculars o respiratòries clínicament significatives o inestables: en aquests casos, si es valora que els beneficis d'esketamina superen els riscos, l'administració s'ha de fer en un entorn on es disposi d'un equip de reanimació adequat.

Abús de drogues, dependència, abstinència: esketamina pot ser objecte d'abús i ús il·lícit. Les persones amb antecedents d'abús de drogues o dependència poden tenir un risc major d'abús i mal ús d'esketamina. Abans de prescriure esketamina s'ha de valorar aquest risc i vigilar l'aparició de comportaments o situacions d'abús i mal ús inclòs el comportament de cerca de drogues durant el tractament.

Altres precaucions:

- Presència o antecedents de psicosi, mania o trastorn bipolar;
- Hipertiroïdisme no controlat;
- Antecedents de lesió cerebral, encefalopatia hipertensiva, teràpia intratecal amb derivacions ventriculars o qualsevol altra condició associada amb augment de la pressió intracranial.

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys): els pacients d'edat avançada poden tenir un risc més alt de caigudes i s'han de monitorar estretament.

Alteració hepàtica greu: no es recomana l'administració d'esketamina en pacients amb insuficiència hepàtica grau Child-Pugh C atès l'augment de l'exposició i la manca d'experiència clínica. S'han comunicat casos d'hepatotoxicitat amb l'ús crònic de ketamina i, per tant, no es pot descartar aquest efecte amb l'esketamina.

Símptomes del tracte urinari: es recomana monitorar els símptomes del tracte urinari atès que se n'han comunicat casos amb l'ús d'esketamina.

Interaccions

L'ús concomitant d'esketamina amb depressors del SNC (benzodiazepines, opioides, alcohol) pot incrementar la sedació. Els pacients que prenen aquestes medicacions junt amb esketamina s'han de monitorar.

Quan esketamina s'administra juntament amb psicoestimulants (amfetamines, metilfenidat, modafinil) o altres fàrmacs que puguin augmentar la pressió arterial (derivats de xantines, ergometrina, hormones tiroïdals, vasopressina o IMAO) s'ha de monitorar la pressió arterial.

6.4. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos de l'esketamina inclou el riscs següents:

Taula 13. Pla de gestió de riscos de l'esketamina

Risc important
Potencial d'abús Estats transitoris de dissociació i trastorns de percepció Alteracions de la consciència Augment de la pressió arterial
Risc potencial
Trastorns cognitius i alteracions de la memòria (ús a llarg termini) Cistitis intersticial (ús a llarg termini)
Manca d'informació
Ús durant l'embaràs

A més de les mesures rutinàries de minimització del risc, es van establir mesures addicionals que consisteixen en:

- Una guia per als professionals de la salut.
- Una guia per al pacient.
- Un programa d'accés controlat.
- Una llista de criteris per considerar que el pacient pot marxar després de l'administració supervisada d'esketamina.

Les activitats addicionals de farmacovigilància consisteixen en:

- Una enquesta per avaluar l'efectivitat dels materials addicionals per a la minimització dels riscos.
- Un estudi obert de seguretat a llarg termini (SUSTAIN-3).
- Avaluacions periòdiques a partir del registre de medicacions psiquiàtriques i embaràs.

7 Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis que donen suport a l'autorització reguladora d'esketamina són 3 ACA de 4 setmanes de durada en els quals s'avalua l'eficàcia d'esketamina intranasal comparada amb un placebo intranasal, tots dos afegits a un AD de nou inici. Dos dels estudis, amb disseny molt similar, es van fer en pacients adults menors de 65 anys i, un tercer estudi, també de característiques similars, es va fer en pacients de 65 anys o més. La durada dels estudis TRANSFORM-1, 2 i 3 és el punt més qüestionable ja que, si bé s'adeqüen a les recomanacions de la guia de l'EMA (EMA/CHMP/185423/2010 Rev1), 4 setmanes de tractament es considera un temps molt limitat. Malgrat que per al mecanisme d'acció de l'esketamina s'espera observar l'activitat del tractament aviat després de l'inici, el tractament amb AD sovint requereix fins a 6 o 8 setmanes per assolir el màxim de la seva eficàcia, si bé és cert que amb 3 setmanes, davant la manca de resposta, ja es podria considerar que el tractament no és efectiu. Més enllà de les 4 setmanes només es disposa dels resultats d'un estudi en prevenció de recaigudes amb retirada aleatoritzada i d'un estudi obert sense comparador, tots dos amb seguiment fins a 52 setmanes. Aquest fet fa difícil valorar si la diferència en la millora observada en els estudis es deu tan sols a una resposta més ràpida al tractament amb esketamina + AD o si existeix un millor resultat a llarg termini.

Les variables utilitzades en aquests estudis es corresponen amb les recomanades per les guies i es considera que són adequades. Com a variable principal s'ha utilitzat el canvi en la MADRS, però també s'han inclòs mesures de funcionalitat (com el SDS), d'ansietat (GAD) i de qualitat de vida (EQ-5D). També s'han dut a terme anàlisis de responsius basats en la puntuació de la MADRS distingint entre pacients responsius i pacients amb remissió. Tot i que els estudis van ser de cegament doble, s'ha de tenir en compte que els efectes característics que apareixen precoçment després de l'administració de l'esketamina, com la dissociació, el mareig i la sedació, poden haver desemmascarat el tractament que rebia el pacient. En aquest sentit, les avaluacions de la MADRS es van fer de forma remota per un avaluador o avaluadora amb cegament i poden haver mitigat, en part, aquest problema.

En l'avaluació de l'eficàcia no s'han inclòs mesures relacionades amb la ideació suïcida. Atès que aquest és un dels punts importants en els pacients amb DRT (fins a un 39% dels pacients en l'estudi TRANSFORM-1 tenien antecedent d'ideació i un 24% d'intents) hauria estat desitjable poder valorar l'impacte del tractament de l'esketamina en aquest aspecte.

Quant als resultats d'eficàcia a curt termini, l'estudi TRANSFORM-1, en el qual es van comparar dues dosis fixes d'esketamina (56 i 84 mg) amb placebo, es va considerar negatiu atès que la primera comparació en la jerarquia (canvis en la MADRS entre esketamina 84 mg i placebo) no va ser estadísticament significativa. En canvi, en l'estudi TRANSFORM-2, que va comparar dosis flexibles d'esketamina amb placebo, afegits a un AD, va haver-hi diferències estadísticament significatives en la variable principal i la diferència entre tots dos tractaments va ser de 3,5 punts, per sobre dels 2 punts que alguns autors consideren clínicament rellevants. Les variables secundàries en aquest estudi van ser en general coherents amb els resultats de la variable principal. L'estudi TRANSFORM-3 en pacients ≥ 65 anys també es va considerar negatiu, tot i que quan es va analitzar només la població fins a 74 anys les diferències entre esketamina i placebo van ser estadísticament significatives. Un dels punts a destacar d'aquests estudis és l'elevada resposta observada als pacients del braç comparador. Això es pot explicar per diferents motius. S'ha de tenir en compte que una de les estratègies per tractar la DRT és el canvi d'AD i, per tant, s'espera que en aquests pacients en què s'inicia un nou AD, es produeixi un grau de resposta. A més, els pacients van ser sotmesos a un seguiment molt estret amb visites molt

freqüents, donat que l'administració del tractament intranasal es feia de forma supervisada als centres. Tot això pot haver condicionat que la resposta observada al braç de placebo intranasal + AD oral hagi estat més alta de l'esperada.

L'estudi de manteniment (SUSTAIN-1) va demostrar que, entre els pacients que havien presentat resposta o remissió després d'un tractament amb esketamina, els que seguien en tractament presentaven unes taxes de recaigudes menors i trigaven més a recaure que aquells als quals se'ls retirava el tractament. Aquests resultats confirmen que en aquells pacients que han presentat resposta, si es continua el tractament amb esketamina, l'eficàcia es manté al llarg del temps. Tanmateix, no es pot descartar que la ràpida recaiguda en els pacients que passen a ser tractats amb placebo després d'una bona resposta al tractament amb esketamina pugui estar relacionada amb un fenomen de rebot en retirar l'esketamina, tot i que, fins al dia d'avui, no hi ha una evidència clara que l'esketamina produeixi símptomes de retirada diferents a la reaparició de la simptomatologia depressiva. En aquest estudi també s'ha de tenir en compte la possibilitat que els efectes transitoris característics de l'esketamina hagin fet que es desvetllés el cegament en aquells pacients que passaven a rebre placebo. Per tot això, la interpretació dels resultats d'aquest estudi s'ha de fer amb cautela, ja que s'apliquen a un subgrup de pacients seleccionats (els pacients que responen amb el tractament amb esketamina) i podrien estar sotmesos a biaixos.

No es disposa de comparacions directes amb altres alternatives diferents al canvi de l'AD. Els resultats d'una metaanàlisi de l'eficàcia del tractament de la DRT amb antipsicòtics de segona generació van mostrar que la magnitud de l'efecte de l'augmentació amb diferents antipsicòtics de segona generació va ser menor que l'observada amb el tractament a curt termini amb esketamina. En línia amb el que s'ha comentat, aquesta metaanàlisi també va deixar palès que la resposta dels grups control en els estudis d'esketamina era molt superior a l'observada en altres estudis.

Els pacients que s'han inclòs als estudis són greus segons les puntuacions de l'escala MADRS (35-38 punts al basal). A més, s'ha comprovat de forma prospectiva la resistència a l'últim tractament AD (es requeria resistència documentada com a mínim a un tractament AD a l'entrada en l'estudi i la comprovació de forma prospectiva de resistència com a mínim a un segon AD). Així doncs, el gruix de pacients presentaven resistència a 2 o 3 AD. Tot i això, la durada mitjana de l'episodi actual va ser entre 2 i 4 anys depenent dels estudis i molt variable, amb rangs que van de 12 setmanes fins a més de 5 anys. Com a limitació, es desconeix si els diferents AD eren de la mateixa família o de diferents famílies i si els pacients havien rebut altres estratègies de tractament, com la combinació de dos AD o la potenciació amb altres fàrmacs.

Cal destacar que es van excloure pacients amb comorbiditats psiquiàtriques, aquells amb ideació suïcida amb comportament suïcida actual o recent (últims 6 mesos) i els que havien tingut comportament suïcida en els darrers 12 mesos (sí que es permetia l'entrada de pacients amb diferents graus d'ideació suïcida i, de fet, molts dels pacients inclosos en tenien història prèvia). Aquests criteris fan que l'extrapolació dels resultats a un grup de pacients que es podrien considerar encara més greus que els estudiats sigui limitada. La població de 65 anys o més va estar poc representada en els estudis d'esketamina. Tanmateix, es va dur a terme un estudi específic en aquest grup d'edat que va incloure 138 pacients, però els resultats globals d'aquest assaig no van ser estadísticament significatius. En el subgrup de 64 a 74 anys sí que hi va haver diferències estadísticament significatives, mentre que en el grup de pacients més grans de 74 anys no.

Com a resum de l'eficàcia, les diferències observades en l'estudi TRANSFORM-2 es consideren rellevants, la qual cosa posa de manifest que esketamina pot tenir un paper en el tractament de la DRT. No obstant això, el fet que aquests resultats no es poguessin replicar en l'estudi TRANSFORM-1, la durada curta dels estudis (4 setmanes) i l'exclusió de pacients amb comorbiditats (incloent-hi la ideació suïcida i l'intent de suïcidi recent) fa que hi hagi incerteses en quina és la magnitud real de l'eficàcia i quina població és la que se'n pot beneficiar. La manca de comparacions amb altres alternatives també fa difícil posicionar esketamina. D'altra banda, la manca de consens en la definició de DRT fa que s'hagi de definir molt bé quina és la població a la qual va adreçada el tractament, ja que el terme DRT és molt general.

Pel que fa a la seguretat, s'ha dut a terme un monitoratge estret dels pacients inclosos als estudis per tal de caracteritzar aquells efectes adversos que s'havien identificat per a l'esketamina en estudis previs i aquells ben coneguts per a la ketamina. L'aspecte de seguretat més rellevant és l'aparició de dissociació, canvis en la percepció i símptomes psicòtics que, tal com s'havia previst, van aparèixer més freqüentment en els pacients tractats amb esketamina. Tanmateix, aquests efectes van ser transitoris, d'intensitat moderada en la majoria de casos i van anar disminuint en les successives administracions. Això, però, fa que sigui necessària l'administració en un entorn controlat. La sedació, els trastorns gastrointestinals i els efectes sobre la pressió arterial també van ser transitoris. Tot i així, en el cas de l'augment de la pressió arterial, s'ha de valorar el risc de forma individualitzada en els pacients amb factors de risc CV. Tot i que no s'ha pogut confirmar que esketamina tingui potencial d'abús, el fet que la ketamina sí que en tingui fa que s'hagin de controlar els circuits de dispensació i administració.

Com a resum de la seguretat, el perfil de reaccions adverses de l'esketamina és coherent amb el seu mecanisme d'acció i amb el ja conegut per a la ketamina. Els seus efectes a curt termini estan força ben caracteritzats i són manejables amb la implantació de mesures específiques de control durant i immediatament després de l'administració. Manca encara informació dels efectes a llarg termini, tot i que el laboratori comercialitzador té estudis addicionals en marxa.

8 Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

El cost del tractament amb esketamina serà molt variable depenent de la dosi utilitzada, la freqüència d'administració i la durada del tractament. A la taula següent es presenten el màxim i el mínim. El tractament consta d'una fase d'inducció durant la qual s'administra el medicament amb més freqüència i, durant la fase de manteniment les administracions poden arribar a espaiar-se fins a 2 setmanes. La dosis i pauta es tria depenent de la resposta i de la tolerabilitat.

Després de la fase d'inducció de 4 setmanes s'ha d'avaluar la necessitat de seguir amb el tractament. Segons les dades dels assaigs clínics, menys d'un 10% respondrien i podrien seguir el tractament de manteniment (segons el criteri de discontinuació: "manca de resposta al tractament, definida com una reducció de com a mínim el 50% en la MADRS, al finalitzar la fase d'inducció (quatre setmanes)"). Un cop assolida la resposta es recomana seguir el tractament fins a 6 mesos.

	Nombre de dispositius (mínim – màxim)	Cost (mínim – màxim)
Fase d'inducció (D1, setmana 1 a 4)	18 – 26	4.329 – 6.253 €
Fase de manteniment setmana 5 a 8	8 – 12	1.924 – 2.886 €
Fase de manteniment setmana 9 en endavant (x 4 setmanes)	4 – 12	962 – 2.886 €
Tractament de 8 mesos de durada	50 – 110	12.025 – 26.455 €
Tractament de 12 mesos de durada	66 – 158	15.873 – 37.999 €

Taula 14. Cost d'altres d'AD disponibles*

	ISRS	IRSN	Altres
Presentació	Citalopram 20 mg Escitalopram 10 mg Fluoxetina 20 mg Paroxetina 20 mg Sertralina 50 mg	Venlafaxina 75 mg Desvenlafaxina 50 mg Duloxetina 60 mg	Mirtazapina 30 mg Vortioxetina 10 mg
Cost tractament any[§]	72,59 €	210,32 €	309,17 €

DDD: dosi diària definida; **IRSN:** inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina; **ISRS:** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina; **REF:** referència.

* S'inclouen els tractaments AD utilitzats més freqüentment en el tractament de la depressió.

§ Calculat a partir de la mitjana del cost dels diferents fàrmacs del grup. Cost en €, calculat a partir dels preus consultats al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre de 2022.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

A partir de les dades de prevalença de DRT moderada i greu, es calcula que a Catalunya hi ha al voltant de 32.000 pacients. D'aquests, no tots serien candidats, atès que es requereix que el pacient hagi rebut com a mínim 4 tractament per a l'episodi depressiu actual. Segons les dades del fitxer de prestacions, actualment hi ha a Catalunya 36.799 pacients als quals, en els darrers 16 mesos, se'ls han prescrit 3 o més AD diferents i 8.004 als quals se'ls han prescrit 4 o més AD. Per tant, la població susceptible de ser tractada podria estar al voltant d'aquest nombre de pacients, malgrat que és molt difícil estimar quins d'aquests pacients tenen realment DRT, ja que no disposem de dades clíniques. A més, el nombre podria variar molt segons la disponibilitat dels centres per administrar l'esketamina.

Tanmateix, la resolució de finançament estableix un sostre de despesa i per tant l'impacte pressupostari estarà condicionat a aquest.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental (2019)⁸

Aquesta guia basada en consens d'experts fa recomanacions per al tractament de la DRT. Les estratègies que recomana són el canvi d'AD, la combinació de dos AD i les estratègies de potenciació (aquestes dues últimes només recomanades quan hi ha hagut resposta parcial). La teràpia electroconvulsiva es recomana després d'haver fracassat a tres tractaments AD.

La guia no fa referència al tractament amb ketamina o esketamina.

The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in adults (actualització 2020)³

Aquesta guia dedica un capítol a la depressió que no respon adequadament al tractament. Segons la revisió de l'evidència, aquesta és força dèbil per a totes les estratègies de tractament que es proposen (augmentar la dosi d'AD, canvi a un altre AD, combinació d'AD i potenciació amb altres fàrmacs). D'entre les estratègies revisades, recomana el canvi a un altre AD i la potenciació amb liti, un segon AD o un antipsicòtic, tot i que la magnitud de l'efecte pot ser modesta a canvi del risc d'efectes adversos. La teràpia electroconvulsiva la recomana com a última opció.

La guia no fa referència al tractament amb ketamina o esketamina.

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults (2014)⁶

Davant la manca de resposta es recomana el canvi d'AD, la combinació de dos AD o la potenciació amb liti o antipsicòtics (en el nostre medi només aprovada la quetiapina per a aquesta indicació). No recomana la potenciació amb altres grups farmacològics per manca d'evidència.

La guia no fa referència al tractament amb ketamina o esketamina.

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (2014)¹

Davant d'un malalt que no millora amb el tractament AD inicial, es recomana revisar el diagnòstic i verificar el compliment del tractament. En pacients que després de 3-4 setmanes només presenten una resposta parcial, es recomana esperar l'evolució clínica fins a les 8 setmanes o augmentar la dosi fins a la màxima terapèutica. Si hi ha manca de resposta a les 3-4 setmanes es recomana canviar d'AD (mateixa família o diferent), combinació d'AD o potenciació amb liti o antipsicòtics. No hi ha dades suficients per recomanar la potenciació amb altres tipus de fàrmacs. La teràpia electroconvulsiva s'hauria de considerar com a alternativa en pacients amb depressió greu, sobretot si hi ha la necessitat de resposta ràpida pel risc de suïcidi, deteriorament físic greu o quan ja han fracassat totes les altres estratègies.

La guia no fa referència al tractament amb ketamina o esketamina.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder (2016)

Aquesta guia basada en consens d'experts recomana que en pacients amb depressions cròniques o resistents es consideri un abordatge crònic amb un menor èmfasi en la remissió dels símptomes i un major èmfasi en les millores funcionals i de qualitat de vida. Recomana que en pacients que no presenten millora després de 2-4 setmanes, la decisió entre l'estratègia de canvi d'AD i l'estratègia d'afegir-hi un tractament

adjunt (antipsicòtics principalment) s'hauria d'individualitzar en funció de factors clínics.

En el moment d'elaboració de les guies el tractament amb esketamina o ketamina es considerava experimental.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 15. Recomanacions d'altres organismes sobre l'esketamina

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹⁹	Anglaterra	10.11.2022. No es recomana la seva utilització atesa la incertesa sobre la magnitud del seu benefici, l'absència de dades comparatives amb altres alternatives de tractament i la manca d'evidència sobre la seva eficàcia a llarg termini i en variables rellevants, com la qualitat de vida. A més, s'indica que no és cost-efectiva d'acord amb els líndars emprats habitualment. El NICE ha emès el seu posicionament en dues ocasions: 28.02.2020 i 02.09.2020. En data 01.04.2021 s'ha informat que el laboratori comercialitzador ha sol·licitat un període addicional per presentar noves propostes al NICE.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ²⁰	Escòcia	07.09.2020: recomana el seu finançament en la indicació autoritzada vinculat a un acord de risc compartit presentat pel laboratori comercialitzador.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²¹	Canadà	29.04.2021: recomana no finançar ateses les incerteses sobre la seva eficàcia i la manca d'evidència a llarg termini i en variables rellevants, com la qualitat de vida.
Haute Autorité de Santé (HAS) ²²	França	07.07.2020: opinió favorable per al finançament, en combinació amb un ISRS o un IRSN, en pacients adults menors de 65 anys per al tractament d'episodis depressius que no han respost a almenys dos AD diferents durant l'últim episodi depressiu greu, i en cas de contraindicació o resistència a la teràpia electroconvulsiva o per a pacients que no hi tinguin accés o que la rebutgin.

AD: antidepressiu; **IRSN:** inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina; **ISRS:** inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina.

Informe de posicionament terapèutic

Informe de Posicionamiento Terapéutico de esketamina (Spravato®) en trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento -

Spravato® és el primer medicament autoritzat en aquesta indicació a Europa. Manquen dades comparatives directes amb altres alternatives utilitzades en el tractament de la DRT, com la combinació d'antidepressius, la potenciació amb medicaments no antidepressius (com liti, alguns antipsicòtics o ketamina), psicoteràpia en combinació amb AD, o la teràpia electroconvulsiva.

L'evidència que dona suport a l'autorització d'aquesta indicació per a esketamina intranassal és limitada, amb poques dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini sense estudis comparatius directes amb les opcions utilitzades actualment per a la DRT, encara que aquestes no disposin de la indicació per a la DRT. L'absència de dades en la població exclosa dels estudis (en especial les persones amb risc de suïcidi), així com l'absència de variables que permetin avaluar resultats en la taxa de suïcidis, genera incertesa en el possible ús en aquest grup. En aquest context, esketamina intranassal es posiciona com una opció terapèutica en el tractament de la DRT moderada a greu.

Bibliografia

1. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t) [Internet]. [consulta: 30 abril 2021]. Disponible a: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
2. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019;9.
3. National Institute for health and Care Excellence (NICE). The treatment and management of depression in adults (updated edition) [NG90] [Internet]. [consulta: 6 abril 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/evidence/full-guideline-pdf-4840934509>
4. Medina A, Mompert A, Pérez del Campo A, Schiaffino A. L'estat de salut, els comportaments relacionats amb la salut i l'ús de serveis sanitaris a Catalunya. Resum executiu dels principals resultats de l'ESCA del 2019 [Internet]. 2020. p. 18. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/documents/2019/resum-executiu_ESCA-2019.pdf
5. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79-90.
6. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica [Internet]. 2014 [consulta: 6 abril 2021]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Depressio_majior/Pauta_Depressio-Major_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf
7. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019.
8. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the foundation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-12.
9. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540-60.
10. Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martín-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. 2018;32:411-20.
11. Ficha técnica de Spravato® (esketamina). Janssen-Cilag International NV. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [consulta: 6 abril 2021]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191410001/FT_1191410001.pdf
12. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information Spravato (esketamine) [Internet]. [consulta: 6 abril 2021]. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf
13. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, 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;22:616-30.
14. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, 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;176:428-38.
15. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, 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;28:121-41.
16. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, 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;76:893-903.
17. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly EJ, Lane R, Lim P, 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.
18. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23:440-5.
19. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Esketamine for treatment-resistant depression [Internet]. 2021 [consulta: 13 maig 2021]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10371/documents>
20. Scottish Medicines Consortium. Esketamine 28mg nasal spray, solution (Spravato®). [Internet]. [consulta: 13 maig 2021]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5353/esketamine-spravato-final-august-2020docx-for-website.pdf>
21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final): esketamine (Spravato) [Internet]. [consulta: 13 maig 2021]. Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0621_Spravato_-_CDEC_Final_Recommendation_December_18%2C_2020_for_posting.pdf
22. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee. Opinion. Spravato. [Internet]. [consulta: 13 maig 2021]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191469/fr/spravato-esketamine