

Etude KetaPal

Evaluation de la co prescription initiale Kétamine/Milnacipran dans la dépression en situation palliative

Sylvie Charle – Coordinatrice de Recherche Clinique

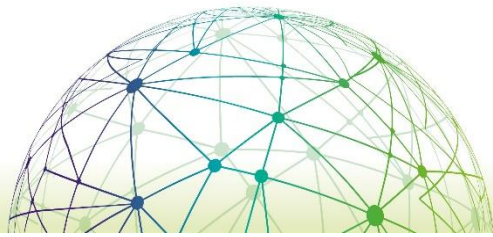
Julie Fulcrand – Pharmacien Clinicien Centre Hospitalier de Valenciennes





DÉMARCHES REGLEMENTAIRES

- Financement : PHRC-I 2013
- Assurance : 20/10/2014
- ANSM : 06/08/2015, prorogation acquise
- CPP : 08/09/2015
- Conventions tripartites
- **Centre coordonnateur : CH Valenciennes – Dr Antoine LEMAIRE**
- Promoteur : CHRU de Lille (N° promotion: 2014_22)
- **Première inclusion : 08/09/2016**



CONTEXTE & BUT

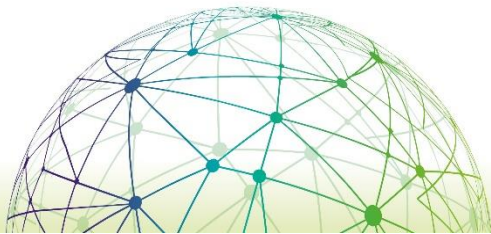
Prise en charge en soins palliatifs :

- améliorer la qualité de vie de patients souffrant de pathologies sévères
- prévenir et soulager l'ensemble des souffrances du patient tant physique que mentale
- Kétamine habituellement indiquée comme antalgique

Dépression en Soins Palliatifs :

- Fréquente
- Traitements antidépresseurs efficaces mais délai d'action de plusieurs semaines
- Délai non adéquat avec ce type de prise en charge

L'objectif de cette étude est de montrer que l'ajout de la kétamine (une seule perfusion de 40 minutes) peut réduire le délai avant l'efficacité de l'antidépresseur, voire augmenter l'amélioration des symptômes de la dépression.



MÉTHODOLOGIE

- Etude multicentrique, régionale, thérapeutique, contrôlée, randomisée, en double aveugle
- Patients randomisés par bloc de 4, en deux groupes :
 - 1 - milnacipran + kétamine
 - 2 - milnacipran + placebo
- Formation des investigateurs : méthodologie et périodicité des évaluations, formation aux échelles



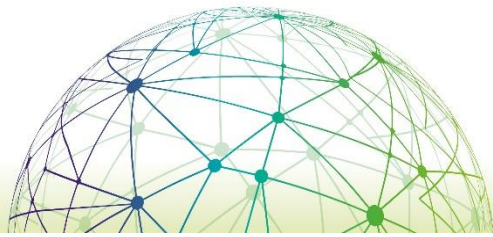
OBJECTIFS

Objectif principal:

- Montrer une amélioration rapide du syndrome dépressif par l'association de la kétamine à un traitement antidépresseur conventionnel pour les patients en situation palliative : Réduction plus importante du score d'intensité des symptômes dépressifs (mesurés par la MADRS) à 24 heures dans le groupe kétamine par rapport au groupe contrôle (placebo).

Objectif secondaire:

- Préciser les modalités de réponse antidépressive : Nombre de patients répondeurs, Nombre de patients en rémission, Quantifier les symptômes dépressifs par auto-évaluation
- Evaluer l'amélioration du fonctionnement global et de la qualité de vie
- Evaluer la diminution des intentions suicidaires et des demandes d'euthanasie secondaires au syndrome dépressif.



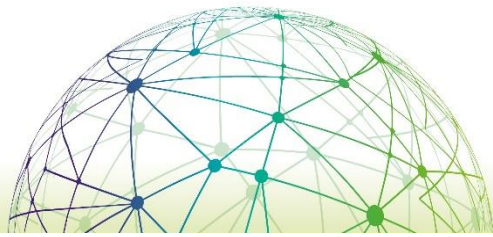
CRITÈRES D'EFFICACITE

Critère principal:

Evaluation quantitative de la symptomatologie dépressive par l'échelle de Montgomery & Asberg (Montgomery & Asberg Depression Rating Scale – MADRS) à 24 heures de l'administration du produit

Critères secondaires :

- Intensité des symptômes dépressifs en Auto-évaluation (HAD : permettant de compléter l'hétéro-questionnaire et d'évaluer les biais liés à la procédure de passation)
- Nombre de patients répondeurs et en rémission
- Indicateurs de gravité (CGI Sévérité et Amélioration), de fonctionnement global (EGF) et de qualité de vie (EUROHIS-QOL8)
- Intentionnalité suicidaire (item 10 de la MADRS)
- Désir de mort anticipée formulé par le patient sur sollicitation explicite du clinicien



OBJECTIFS D'INCLUSION

- 11 centres en région Hauts de France
- Recrutement dans des Services Spécialisés en Soins Palliatifs
 - Unités de Soins Palliatifs
 - Equipes Mobiles de Soins Palliatifs
 - Service d'oncologie médicale
- **80 patients attendus** (40 bras kétamine /40 bras placebo)
- 8 jours d'hospitalisation minimale sur 16 jours d'inclusion par patient
- **Fin des inclusions Mars 2020**



CRITERES D'INCLUSION

- Patient hospitalisé (hommes et femmes sans limite supérieure d'âge)
- Prise en charge par une unité fonctionnelle de soins palliatifs
- Porteur d'une pathologie grave et évolutive diagnostiquée
- Répondant aux critères d'épisode dépressif majeur tels que définis par le DSM dans sa version 5
- MADRS > 19 (intensité modérée à sévère)
- Sans traitement antidépresseur ou traitement antidépresseur introduit depuis plus de 4 semaines
- En capacité de recevoir une information éclairée et de donner son consentement
- Patient avec un bilan sanguin récent (**dans les deux semaines précédant l'inclusion**) comprenant une mesure de la clairance de la créatinine
- Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Patient âgé de plus de 18 ans



CRITERES DE NON-INCLUSION (1)

- Poids supérieur ou égal à 100 kg
- Phase ultime (concernant les 24 à 72h précédant le décès)
- Patient instable sur le plan cardiovasculaire, notamment HTA non contrôlée
- Insuffisance rénale sévère (clairance rénale inférieure (<) à 15 ml/min)
- Co-morbidité psychiatrique : schizophrénie et trouble schizo-affectif
- Co-morbidité neurologique : accident vasculaire cérébral (AVC) récent (de moins d'un mois), maladie de parkinson, syndrome démentiel
- Traitement par kétamine reçu dans les quatre semaines précédant l'inclusion
- Troubles du jugement, altération cognitive ou sensorielle massive ne permettant pas de recevoir une information éclairée
- Traitement antidépresseur oral introduit depuis moins de 4 semaines
- Traitement antidépresseur oral à posologie supérieure à l'AMM depuis plus de 4 semaines



CRITERES DE NON-INCLUSION (2)

- Pas de couverture par le régime de sécurité sociale
- Refus de signer le consentement
- Patient mineur ou sous tutelle
- Femmes enceintes (réalisation d'un test de grossesse urinaire avant inclusion pour les femmes en âge de procréer)
- Femmes allaitantes
- Intolérance ou allergie connue à la kétamine ou au milnacipran
- Contre-indication de l'association de la kétamine ou du milnacipran avec le traitement usuel du patient



DÉCISION D'INCLUSION

ANTIDÉPRESSEUR EN PRÉ-INCLUSION

CONDUITE À TENIR À L'INCLUSION

Antidépresseur introduit depuis moins de 4 semaines

Patient non incluable

Pas d'antidépresseur

Introduction de milnacipran en fonction de la clairance rénale : 100, 50 ou 25 mg par jour

Antidépresseur (hors milnacipran) introduit depuis plus de 4 semaines à dose efficace

Switch vers milnacipran en fonction de la clairance rénale : 100, 50 ou 25 mg par jour

Milnacipran à dose adaptée à la clairance rénale depuis plus de 4 semaines

Poursuite à la dose adaptée à la clairance rénale de milnacipran

Milnacipran à une dose inférieure à celle recommandée en fonction de la clairance rénale depuis plus de 4 semaines (n'est pas considéré à dose efficace)

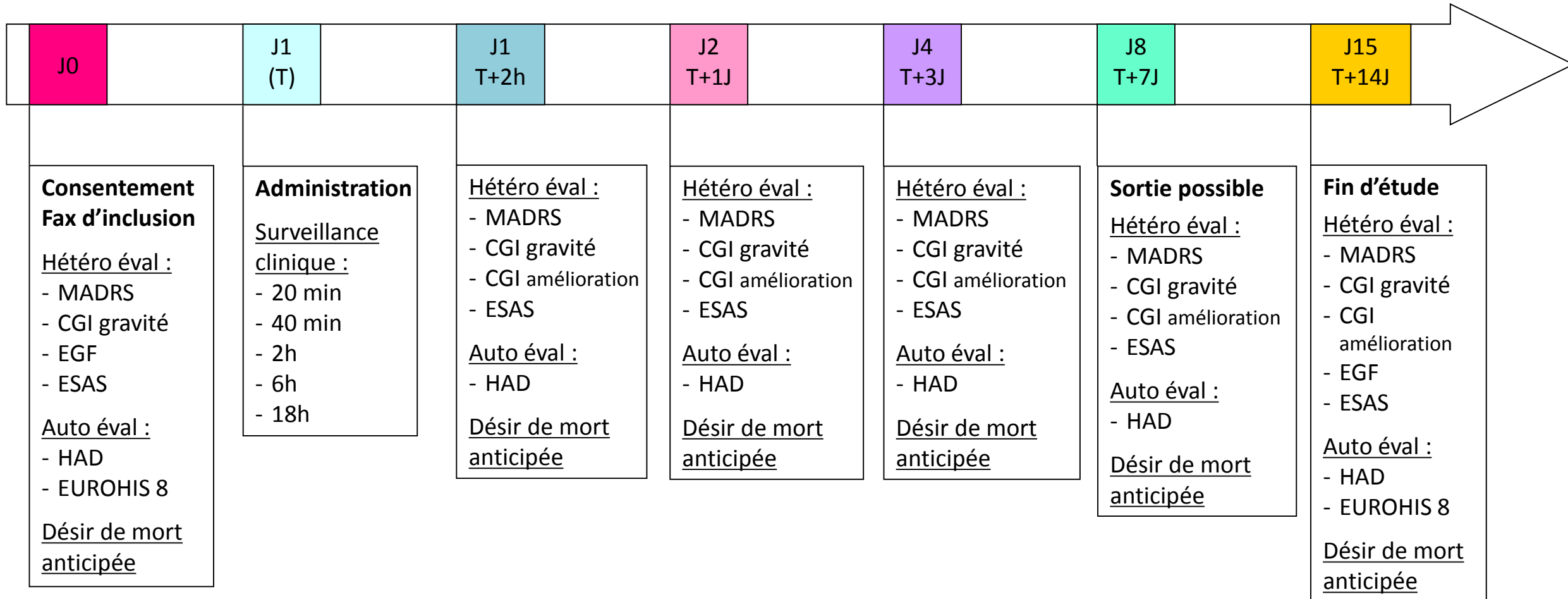
Augmentation de dose de milnacipran à la dose adaptée à la clairance rénale

Adaptation posologique à la fonction rénale du Milnacipran:

- 60 ml/min > clairance \geq 30 ml/min: 50mg / jour
- 30 ml/min > clairance \geq 15 ml/min: 25 mg/jour
- 15 ml/min > clairance: Patient non incluable

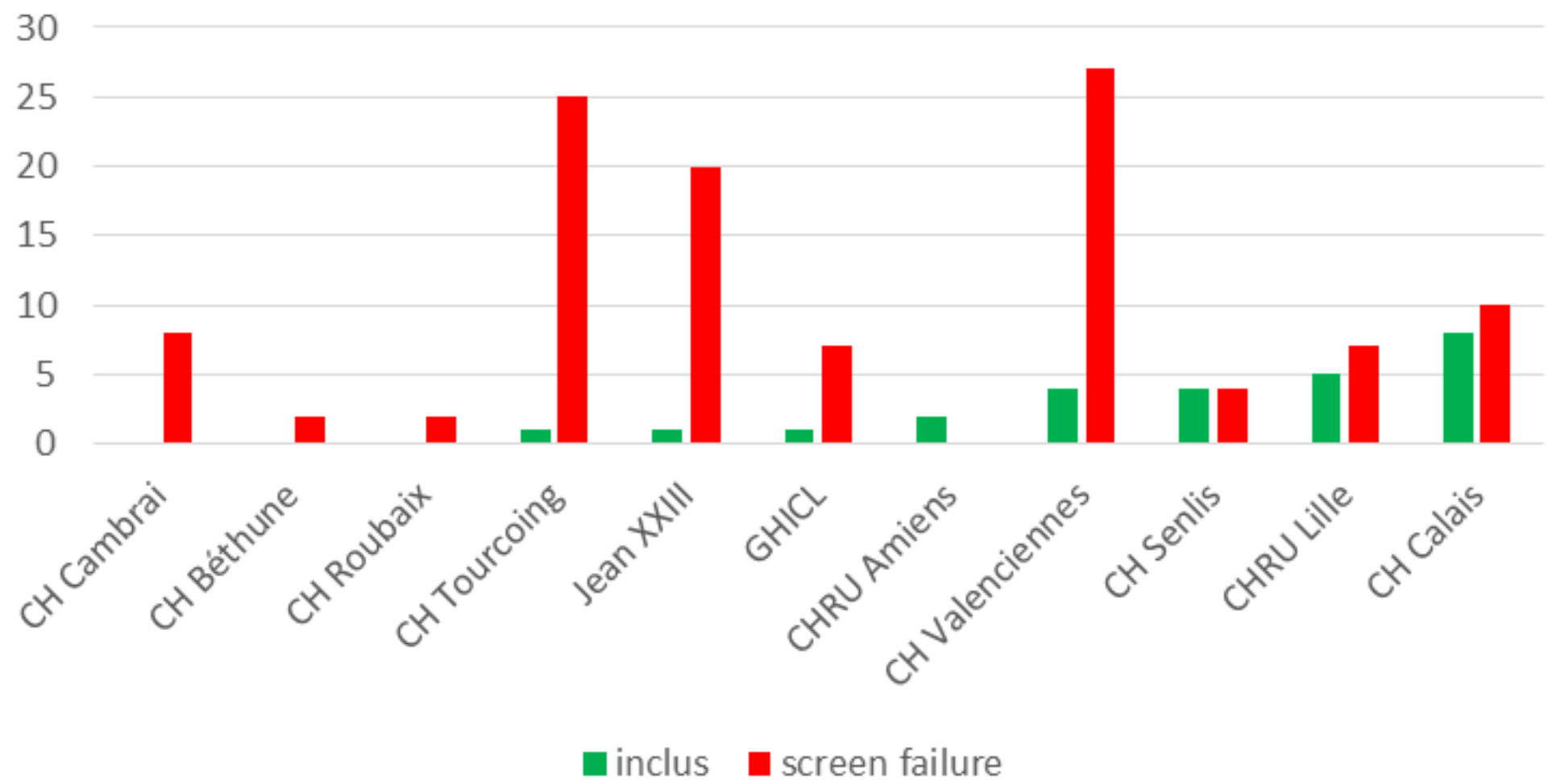


SCHÉMA DE L'ÉTUDE





Nombre de patients par centre





QUESTIONS ?