

# Effet de l'eskétagamine en pulvérisation nasale sur les symptômes dépressifs chez des adultes présentant un épisode dépressif caractérisé sévère : analyse post hoc des études ASPIRE I et ASPIRE II

Abigail I. Nash<sup>1</sup>, Jennifer B. Dwyer<sup>2</sup>, Ibrahim Turkoz<sup>3</sup>, John Verbanac<sup>1</sup>, Lewis Manera<sup>1</sup>, Dawn F. Ionescu<sup>4</sup>, Dong-Jing Fu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Janssen Scientific Affairs, LLC, Titusville, NJ, États-Unis ; <sup>2</sup>Child Study Center and Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University, New Haven, CT, États-Unis ; <sup>3</sup>Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, États-Unis ; <sup>4</sup>Janssen Research & Development, LLC, La Jolla, CA, États-Unis

## INTRODUCTION

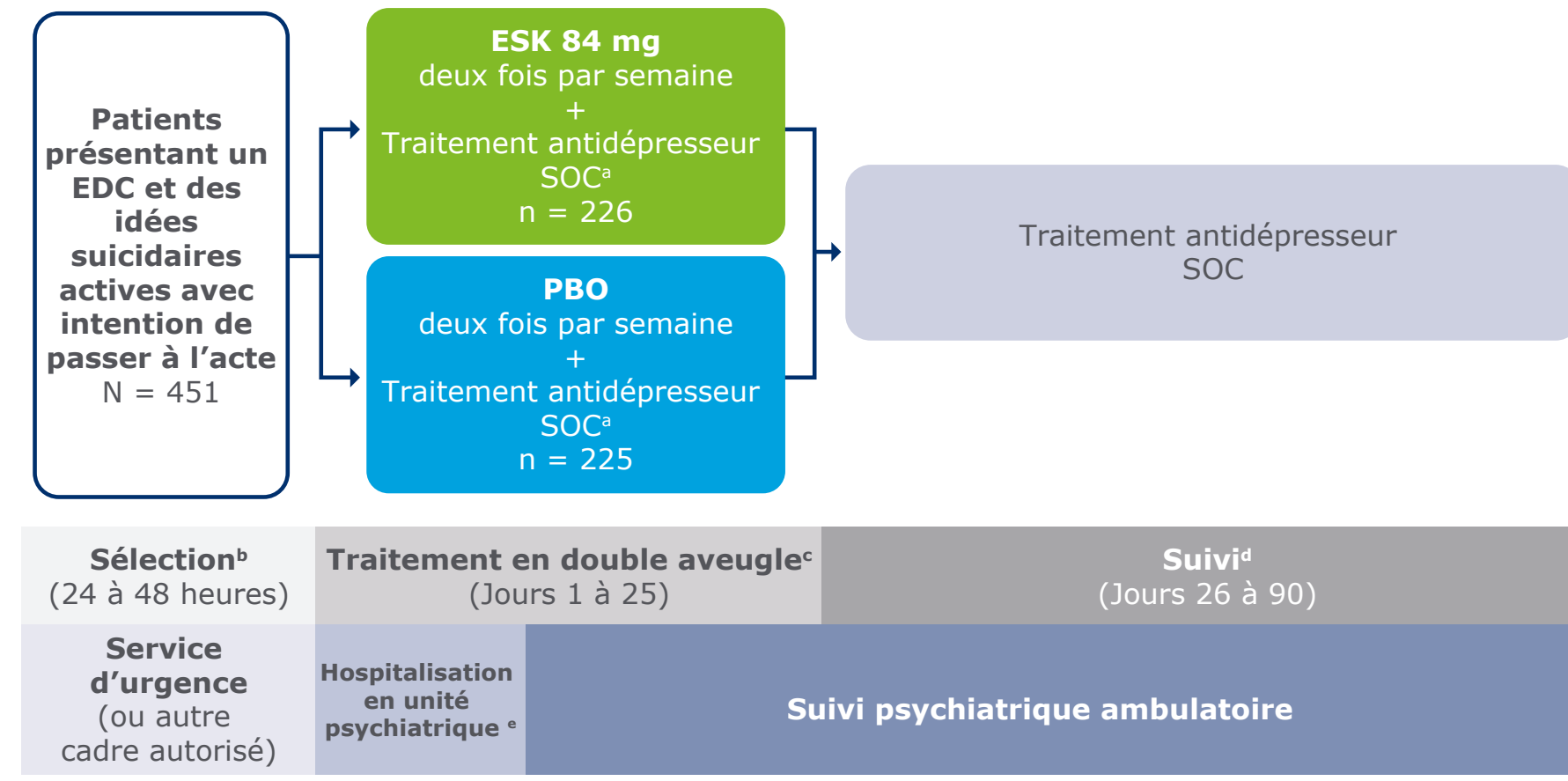
- ASPIRE I et ASPIRE II étaient 2 études internationales, de phase 3, en double aveugle, contrôlées par placebo, conçues de manière identique (NCT03091912, NCT0309133), menées pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'eskétagamine en pulvérisation nasale (ESK) et celles d'un placebo en pulvérisation nasale (PBO), administrés dans le contexte d'un traitement standard (standard of care, SOC) (c'est-à-dire, hospitalisation et instauration ou optimisation d'un traitement antidépresseur), chez des adultes présentant un épisode dépressif caractérisé (EDC) et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte<sup>1,2</sup>.
- Les résultats de ces études ont appuyé la récente approbation de l'ESK par la Food and Drug Administration aux États-Unis pour le traitement des symptômes dépressifs chez les adultes présentant un EDC et des idées ou des comportements suicidaires aigus<sup>3</sup>.
- Le programme international de phase 3 incluait des patients présentant un EDC modéré à sévère (défini comme un score total sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg [Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS] > 28) à l'inclusion<sup>1,2</sup>. Nous avons effectué une analyse post hoc des données groupées des études ASPIRE I et ASPIRE II pour mieux comprendre l'effet rapide de l'association ESK + SOC par rapport à l'association PBO + SOC sur les symptômes dépressifs de patients présentant un EDC sévère à l'inclusion.
- La sévérité de l'EDC peut être définie sur le plan clinique par la fréquence des symptômes, leur sévérité, le degré d'altération fonctionnelle et la qualité de vie<sup>4</sup>. Un score total MADRS > 34 est le seuil proposé pour l'EDC sévère<sup>5</sup>.
- Cette analyse post hoc a été réalisée pour évaluer l'effet de l'association ESK + SOC par rapport à celui de l'association PBO + SOC sur les variations du score total MADRS, de l'impression clinique globale de sévérité du risque suicidaire révisée (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality-Revised, CGI-SS-r) et de la sécurité d'emploi chez des patients présentant un EDC sévère, défini par un score total MADRS > 34 à l'inclusion.
- Nous caractérisons également le chevauchement entre les populations de patients qui remplissent les critères d'EDC sévère, définis par le score MADRS et qui remplissent également les critères de sévérité selon d'autres mesures.

## MÉTHODES

### Plan de l'étude

- Les essais ASPIRE I et ASPIRE II incluaient des patients âgés de 18 à 64 ans présentant un EDC, confirmé par le mini-entretien neuropsychiatrique international et par un score total MADRS minimum > 28 à l'inclusion. Les patients ont été affectés de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir l'ESK 84 mg ou un PBO deux fois par semaine pendant 4 semaines ; les deux groupes ont également reçu un traitement antidépresseur SOC (Figure 1).

Figure 1. Plan de l'étude



ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard. Le traitement antidépresseur standard (antidépresseur en monothérapie ou antidépresseur potentialisé) était laissé à l'appréciation de l'investigateur et était instauré ou optimisé avant la randomisation. La sélection a été effectuée dans les 48 heures précédant la dose intranasale du Jour 1 et, lorsque cela était possible, dans les 24 heures. Les séances de traitement se déroulaient deux fois par semaine, avec une administration aux Jours 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 et 25. L'ESK et le PBO étaient arrêtés et le SOC était poursuivi à la discrétion de l'investigateur ; la fréquence des visites de traitement a diminué au cours du suivi. L'hospitalisation psychiatrique était recommandée pendant 5 jours dans la plupart des pays (et pendant 14 jours dans les pays de l'Union européenne pour l'étude ASPIRE II) ; la sortie de l'hôpital avant 5 jours était discutée et approuvée par le moniteur médical du promoteur.

### Évaluations

- Dans cette analyse post hoc, un sous-ensemble de patients a été identifié comme présentant un EDC sévère, défini par un score total MADRS > 34 à l'inclusion<sup>5</sup>.
- D'autres sous-ensembles de patients répondant aux critères d'EDC sévère selon d'autres mesures ont été identifiés, et le pourcentage de patients répondant aux critères d'EDC sévère à la fois selon l'échelle MADRS et selon chacune de ces autres mesures a été calculé.
- Les autres mesures de sévérité rapportées par le patient à l'inclusion étaient les suivantes :
  - Score total sur l'échelle de qualité de vie dans la dépression (Quality of Life in Depression Scale, QLDS)<sup>6</sup> > 21
  - Score total sur l'échelle de désespoir de Beck (Beck Hopelessness Scale, BHS)<sup>7</sup> > 14
- Les autres mesures de sévérité évaluées par le clinicien à l'inclusion étaient les suivantes :
  - Présence de ≥ 8 symptômes d'EDC selon le DSM-5 d'après le mini-entretien psychiatrique international pour le DSM-5<sup>8</sup>
  - Score CGI-SS-r<sup>9</sup> ≥ 4 (considérablement suicidaire)
- Toutes les échelles d'évaluation par le clinicien ont été administrées par des évaluateurs qui ont uniquement évalué l'efficacité et n'ont pas eu accès aux données de traitement ou de tolérance.

### Statistiques

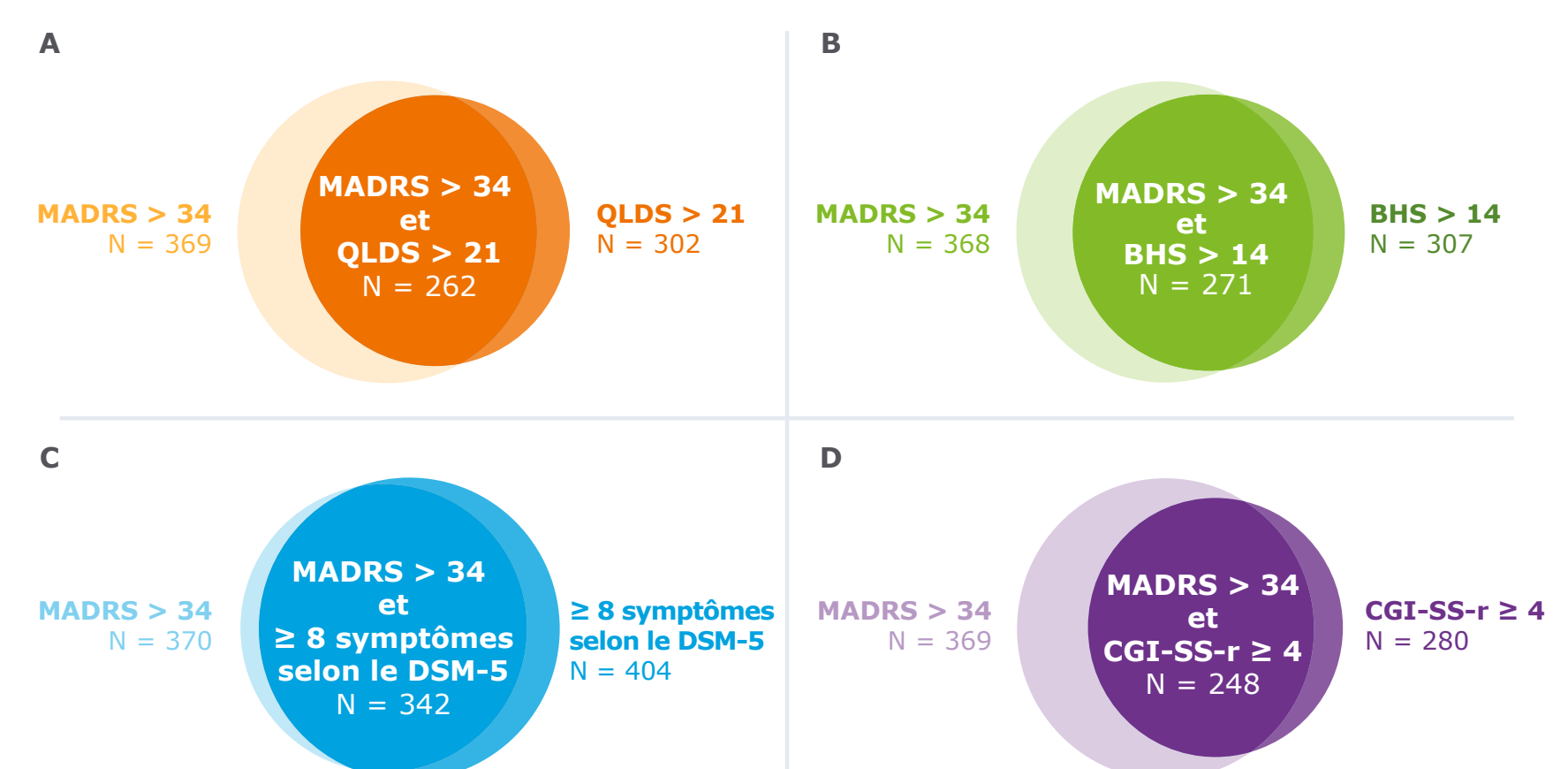
- La population complète d'analyse de l'efficacité a été utilisée dans tous les résumés ; elle comprenait tous les patients randomisés ayant reçu ≥ 1 dose de traitement à l'étude en double aveugle et disposant d'une évaluation à l'inclusion et d'une évaluation après l'inclusion pour le score total MADRS.
- Les variations du score total MADRS par rapport à l'inclusion ont été calculées 4 heures après la première dose, 24 heures après la première dose et avant la dose du Jour 25 (c.-à-d., dernier jour de la phase de traitement en double aveugle).
- Les différences de variation moyenne du score total MADRS par rapport à l'inclusion entre les groupes ont été examinées au moyen d'un modèle mixte à mesures répétées.
- Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse (c.-à-d., diminution du score total MADRS ≥ 50 % par rapport à l'inclusion), par rapport à ceux ayant obtenu une rémission (c.-à-d., score total MADRS ≤ 12), a été évalué à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel.
- Des équations d'estimation généralisées ont été utilisées pour déterminer la probabilité relative d'obtenir une amélioration cliniquement significative (diminution de ≥ 1 point) sur l'échelle CGI-SS-r<sup>9</sup> sous ESK + SOC par rapport à sous PBO + SOC.
- Aucune procédure d'ajustement pour la multiplicité n'a été effectuée.

## RÉSULTATS

### Répartition

- Parmi les 456 patients inclus dans les essais ASPIRE I et ASPIRE II, 451 ont été inclus dans l'ensemble d'analyse complet. Parmi ces patients, 370 (82 %) présentant un EDC sévère à l'inclusion, défini par le score total MADRS, et ont été inclus dans cette analyse post hoc (n = 189, ESK + SOC ; n = 181, PBO + SOC).
- La plupart des patients (> 85 %) qui remplissent les critères d'EDC sévère selon les autres mesures à l'inclusion remplissaient également les critères de la définition de l'EDC sévère selon l'échelle MADRS (Figure 2).

Figure 2. Chevauchement entre les patients atteints d'une dépression sévère définie par un score total MADRS > 34 et (A) un score total QLDS > 21, (B) un score total BHS > 14, (C) la présence de ≥ 8 symptômes d'EDC selon le DSM-5 et (D) un score CGI-SS-r ≥ 4



BHS : échelle de désespoir de Beck ; CGI-SS-r : impression clinique globale de sévérité du risque suicidaire révisée ; DSM-5 : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (cinquième édition) ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; QLDS : échelle de qualité de vie dans la dépression.

### Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion

- Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient similaires à l'inclusion entre les groupes PBO + SOC et ESK + SOC (Tableau 1) ; les scores totaux MADRS moyens (écart-type, ET) à l'inclusion étaient respectivement de 42,5 (4,64) et 41,9 (4,62).

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion

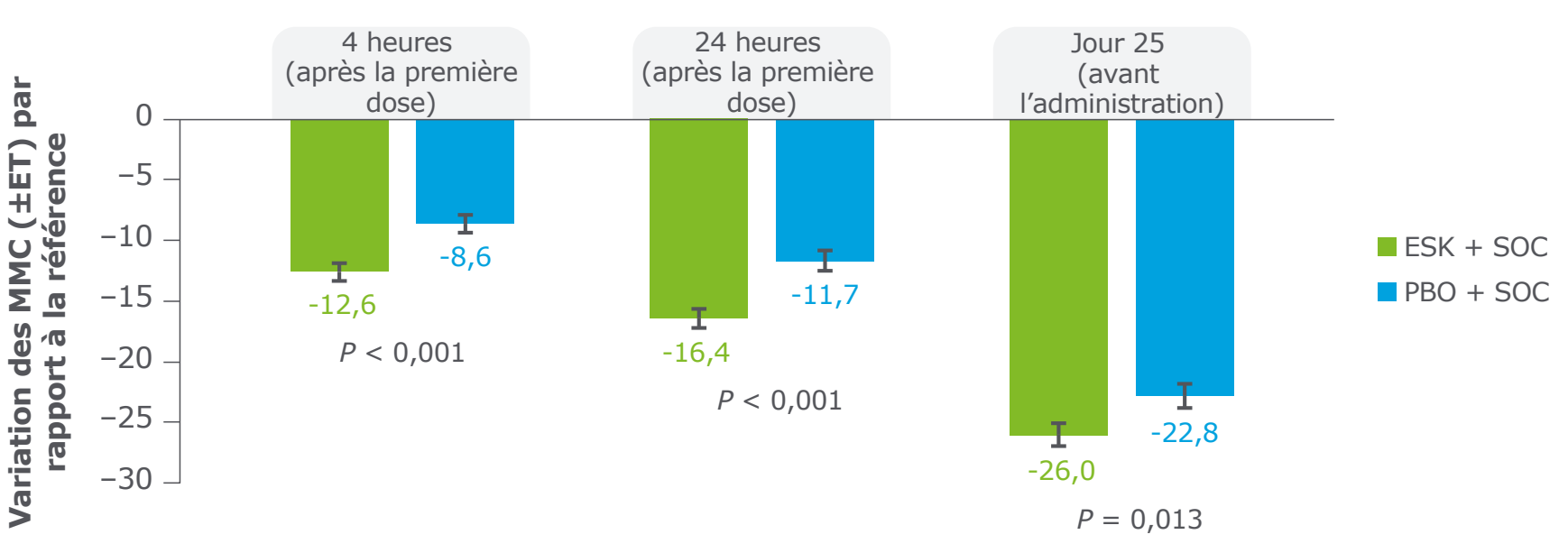
Caractéristique	PBO + SOC n = 181	ESK + SOC n = 189
Âge moyen (écart-type, ET), années	40,5 (12,83)	40,1 (12,93)
Femmes, n (%)	115 (63,5)	112 (59,3)
Origine ethnique		
N	173	183
Blanc, n (%)	132 (76,3)	138 (75,4)
Asiatique, n (%)	21 (12,1)	27 (14,8)
Noir/Africain Américain, n (%)	12 (6,9)	8 (4,4)
Autre/Non rapporté, n (%)	8 (4,6)	10 (5,5)
Score total MADRS, moyenne (ET)	42,5 (4,64)	41,9 (4,62)
CGI-SS-r		
N	181	188
0 = normal, non suicidaire, n (%)	0	0
1 = risque suicidaire incertain, n (%)	5 (2,8)	4 (2,1)
2 = légèrement suicidaire, n (%)	9 (5,0)	10 (5,3)
3 = modérément suicidaire, n (%)	43 (23,8)	50 (26,6)
4 = considérablement suicidaire, n (%)	70 (38,7)	74 (39,4)
5 = gravement suicidaire, n (%)	52 (28,7)	43 (22,9)
6 = parmi les patients les plus extrêmement suicidaires, n (%)	2 (1,1)	7 (3,7)
Score total QLDS		
N	180	189
Moyenne (ET)	22,5 (3,37)	22,6 (3,34)
Score total BHS		
N	180	188
Moyenne (ET)	16,4 (3,52)	15,9 (3,83)
Durée de l'EDC actuel, mois		
N	171	169
Médiane (intervalle)	15,3 (2 à 395)	16,9 (2 à 341)
Nb d'hospitalisations dues à la dépression ou à une tendance suicidaire au cours des 12 derniers mois, n (%)		
0	128 (70,7)	123 (65,1)
1	37 (20,4)	44 (23,3)
≥ 2	16 (8,8)	22 (11,6)
Tentative de suicide antérieure <sup>a</sup> , n (%)		
Vie entière	112 (61,9)	116 (61,7) <sup>b</sup>
Au cours du mois précédent	45 (24,9)	53 (28,0)
SOC AD reçus, n (%)		
AD en monothérapie	67 (37,0)	79 (41,8)
AD + potentialisation	97 (53,6)	103 (54,5)

AD : antidépresseur ; BHS : échelle de désespoir de Beck ; CGI-SS-r : impression clinique globale de la sévérité du risque suicidaire révisée ; ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; QLDS : échelle de qualité de vie dans la dépression ; ET : écart-type ; SOC : traitement standard.  
<sup>a</sup> Mesuré à l'aide de l'outil d'évaluation des idées et des comportements suicidaires (Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool, SIBAT).  
<sup>b</sup> N total = 188.

### MADRS

- Une diminution significativement plus importante du score total MADRS par rapport à l'inclusion a été observée dans le groupe ESK + SOC par rapport au groupe PBO + SOC, 4 heures après la première dose, 24 heures après la première dose et avant la dose du Jour 25 (Figure 3).

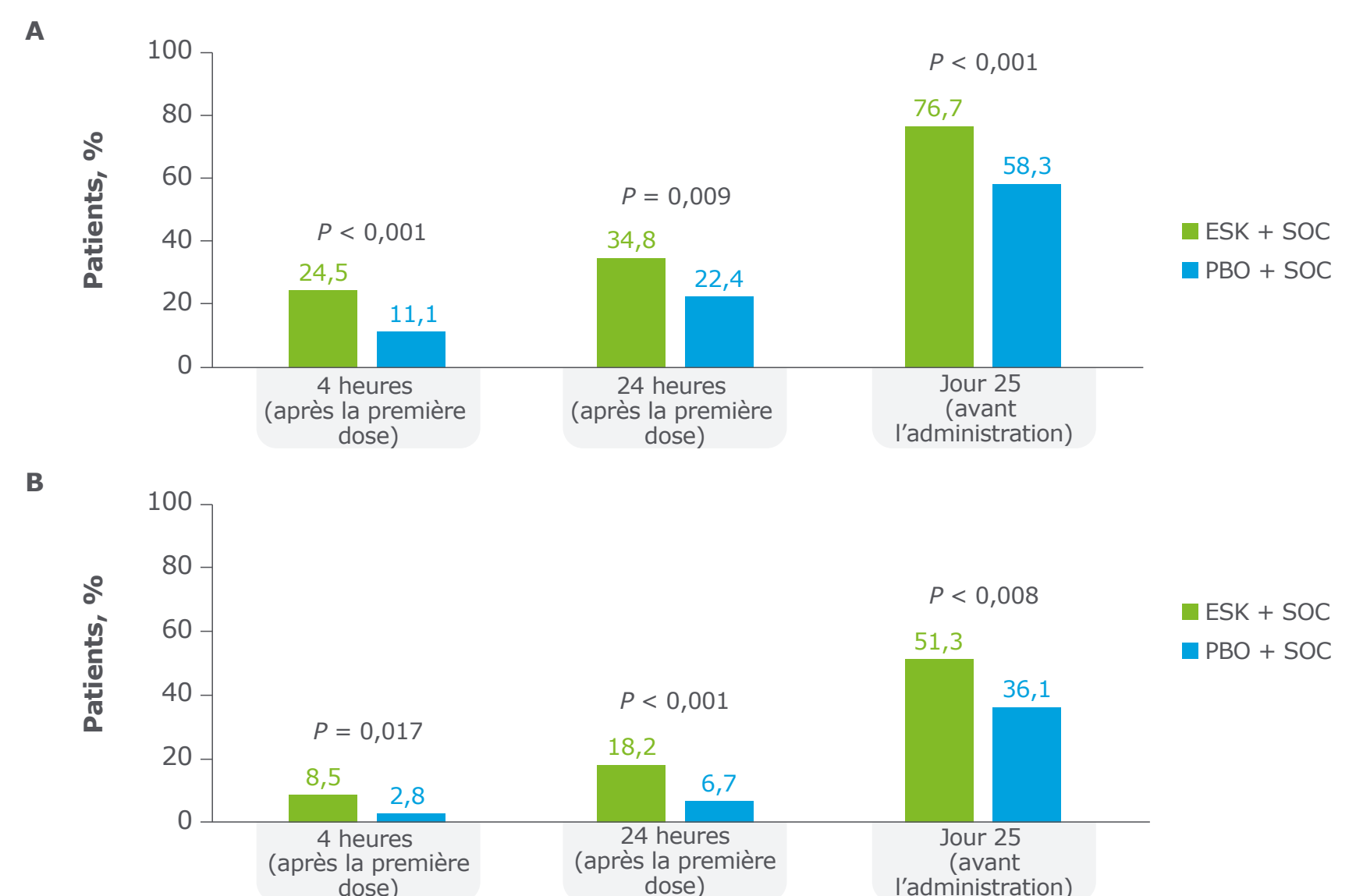
Figure 3. Variation de la MMC du score total MADRS par rapport à l'inclusion 4 heures après la première dose, 24 heures après la première dose et avant la dose du Jour 25



ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; MMC : moyenne des moindres carrés ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; ES : erreur standard ; SOC : traitement standard. Une diminution du score total indique une amélioration. La MMC est la moyenne ajustée issue du modèle mixte à mesures répétées.

- Un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe ESK + SOC que dans le groupe PBO + SOC a obtenu une réponse (réduction du score total MADRS de ≥ 50 %) ou une rémission (score total MADRS ≤ 12) 4 heures après la première dose, 24 heures après la première dose et avant la dose du Jour 25 (Figure 4).

Figure 4. Proportion de patients obtenant (A) une réponse ou (B) une rémission 4 heures après la première dose, 24 heures après la première dose et avant la dose du Jour 25

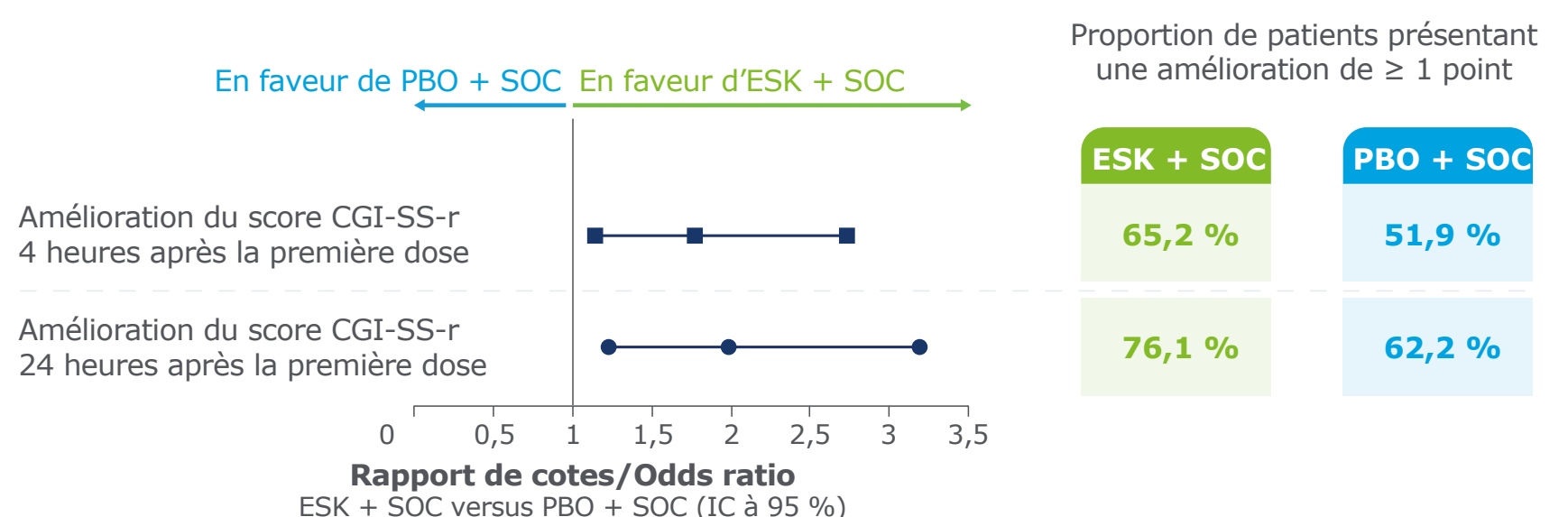


ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard. La réponse était définie comme une variation du score total MADRS de ≥ 50 %. La rémission était définie comme un score total MADRS ≤ 12.

### CGI-SS-r

- Les patients du groupe ESK + SOC avaient 78 % de chances de plus de présenter une diminution de ≥ 1 point du score CGI-SS-r 4 heures après la première dose (rapport de cotes : 1,78 [IC à 95 % : 1,15 à 2,74] ; P = 0,009) et 99 % de chances de plus 24 heures après la première dose (rapport de cotes : 1,99 [IC à 95 % : 1,24 à 3,20] ; P = 0,005) que les patients du groupe PBO + SOC (Figure 5).

Figure 5. Rapport de cotes (Odds ratios, OR) et IC à 95 % pour une amélioration de ≥ 1 point du score CGI-SS-r 4 heures après la première dose et 24 heures après la première dose



CGI-SS-r : impression clinique globale de la sévérité du risque suicidaire révisée ; IC : intervalle de confiance ; ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard. L'échelle CGI-SS-r évalue la tendance suicidaire sur une échelle à 7 points : 0 = normal, aucun risque suicidaire ; 1 = risque suicidaire incertain ; 2 = légèrement suicidaire ; 3 = modérément suicidaire ; 4 = considérablement suicidaire ; 5 = gravement suicidaire ; 6 = parmi les patients les plus extrêmement suicidaires.  
 Les rapports de cotes avec des IC à 95 % n'incluant pas 1 correspondent à P valeur bilatérale < 0,05.

### Tolérance

- Le profil de sécurité d'emploi de l'ESK chez les patients présentant un EDC sévère à l'inclusion était pertinent avec le profil de sécurité d'emploi connu de l'ESK<sup>1</sup> ; aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié (Tableau 2).
- Aucun événement indésirable apparu sous traitement (EIAI) et entraînant le décès n'est survenu pendant la phase de traitement en double aveugle.

Tableau 2. Résumé de la sécurité d'emploi et des EIAI les plus fréquents

	PBO + SOC N = 181	ESK + SOC N = 189
EIAI, n (%)	137 (75,7)	173 (91,5)
EIAI graves	10 (5,5)	8 (4,2)
EIAI entraînant l'arrêt du traitement	8 (4,4)	10 (5,3)
EIAI les plus fréquents <sup>a</sup> , n (%)		
Étourdissements	27 (14,9)	79 (41,8)
Dissociation	11 (6,1)	70 (37,0)
Nausées	26 (14,4)	51 (27,0)
Dysgueusie	25 (13,8)	40 (21,2)
Maux de tête	38 (21,0)	39 (20,6)
Somnolence	17 (9,4)	39 (20,6)
Vomissements	10 (5,5)	25 (13,2)
Vision trouble	10 (5,5)	24 (12,7)
Parésthésie	6 (3,3)	22 (11,6)
Augmentation de la pression artérielle	7 (3,9)	19 (10,1)

ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard ; EIAI : événement indésirable apparu sous traitement.  
<sup>a</sup> EIAI survenant chez ≥ 10 % des patients dans tout groupe.

## CONCLUSIONS

- Les patients présentant un EDC sévère, défini par un score total MADRS > 34, ont démontré une amélioration significative des symptômes dépressifs lorsqu'ils étaient traités par eskétagamine en pulvérisation nasale associée à un SOC par rapport à un placebo en pulvérisation nasale associé à un SOC, dès 4 heures après la première dose d'eskétagamine en pulvérisation nasale.
- L'amélioration des symptômes dépressifs s'est poursuivie en faveur du traitement par eskétagamine en pulvérisation nasale jusqu'à la fin de la phase de traitement en double aveugle de 4 semaines.
- La définition de l'EDC sévère basée sur l'échelle MADRS (score total > 34) s'appliquait à la majorité des patients (≥ 85 %) dont le statut était également considéré sévère par d'autres mesures, notamment des évaluations réalisées par le patient et par le clinicien.
- Les événements indésirables rapportés chez les patients présentant un EDC sévère sont pertinents avec le profil de sécurité d'emploi connu de l'eskétagamine en pulvérisation nasale.
- Les résultats de cette analyse post hoc suggèrent que l'eskétagamine en pulvérisation nasale est un traitement rapidement efficace qui assure une amélioration continue des symptômes dépressifs jusqu'à 25 jours après la première dose chez les adultes présentant un EDC sévère et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte.

## Références

- Fu DJ et al. *J Clin Psychiatry*. 2020;81:19m13191.
- Ionescu DF et al. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;pyaa068.
- SPRAVATO® (eskétagamine) pulvérisation nasale, CIL 07/2020. Janssen Pharmaceutical Inc., Titusville, NJ, États-Unis.
- Zimmerman M et al. *World Psychiatry*. 2018;17:258-275.
- Snath RP et al. *Br J Psychiatry*. 1986;148:599-601.
- Tuyman-Qua H et al. *Eur Psychiatry*. 1997;12:199-202.
- Beck AT, Steer RA. *Manual for the Beck Hopelessness Scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
- Hasin DS et al. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:336-346.
- Posner K et al. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266-1277.
- Leucht S et al. *J Affect Disord*. 2017;210:387-393.

## Remerciements

Les auteurs remercient Madeline Pfau, PhD (ApotheCom, New York, NY, États-Unis) et Lynn Brown, PhD (ApotheCom, Yardley, PA, États-Unis), pour leurs services éditoriaux et rédactionnels, financés par Janssen Scientific Affairs, LLC.

## Déclarations d'intérêts

AIN, JV et LM sont employés de Janssen Scientific Affairs, LLC et détiennent des actions de Johnson & Johnson, Inc. IT, DFI et DJF sont des employés de Janssen Research & Development, LLC et détiennent des actions de Johnson & Johnson, Inc. JBD perçoit des honoraires de conseil d'Axsome Therapeutics et un soutien à la recherche de la Klingenstein Third Generation Foundation, de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, de la Brain and Behavior Foundation et du National Institute of Mental Health.

Une version électronique du poster peut être consultée en scannant le code QR.



Le code QR vise à fournir des informations scientifiques pour une utilisation strictement personnelle. Le fichier PDF ne doit en aucune manière être modifié ou reproduit. Il s'agit de reproductions électroniques de posters présentés lors de la 59e réunion annuelle (virtuelle) de l'American College of Neuropsychopharmacology, du 6 au 9 décembre 2020. Tous les droits d'auteur demeurent ceux du titulaire des droits d'auteur. Cette page ne sera pas disponible au-delà du 9 janvier 2021.

<https://bit.ly/34TPsKa> (cette URL est sensible à la casse)