

Réponse à l'eskétagamine en pulvérisation nasale chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé et des idées ou un comportement suicidaires aigus sans signe de réponse précoce

Ibrahim Turkoz¹, Dong-Jing Fu^{1*}, Giacomo Salvatore^{1,2}, Gerard Sanacora², Richard Shelton³

¹Janssen Research & Development, LLC, Titusville, NJ, États-Unis ; ²Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, États-Unis ; ³Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, États-Unis

* Auteur présentateur
*Au moment de l'étude

INTRODUCTION

- L'eskétagamine en pulvérisation nasale (ESK) est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) indiqué, en association avec un antidépresseur oral, pour le traitement des adultes atteints de dépression résistante au traitement (DRT) et pour le traitement des symptômes dépressifs chez les adultes présentant un épisode dépressif caractérisé (EDC) et des idées ou un comportement suicidaire aigus¹.
 - Il est recommandé que les patients reçoivent le schéma posologique complet d'ESK, d'une durée de 4 semaines ; les signes de bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin des 4 semaines de traitement.
- Dans 2 essais pivots internationaux de phase 3 (ASPIRE I [NCT03039192] et ASPIRE II [NCT03097133]) menés pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ESK par rapport à celles d'un placebo en pulvérisation nasale (PBO) dans le contexte d'un traitement standard (standard of care, SOC) complet chez des adultes présentant un EDC et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte, un sous-ensemble de patients a obtenu une réponse totale (diminution de ≥ 50 % du score total sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery et Åsberg [Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS]) dans les 24 heures suivant l'instauration du traitement^{2,3}.
 - Bien que tous les patients inclus dans les études ASPIRE I et ASPIRE II n'aient pas présenté une réponse précoce au traitement, les résultats d'autres études menées chez des patients atteints de DRT ont montré qu'une absence de réponse au cours de la première semaine de traitement par ESK associé à un traitement antidépresseur par voie orale ne prédit pas nécessairement une absence ultérieure de réponse⁴.
- Les analyses des effets thérapeutiques de l'ESK chez des adultes présentant un EDC et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte n'ayant pas obtenu une réponse rapide n'ont pas encore été rapportées.

OBJECTIF

- Évaluer la probabilité que les patients des études ASPIRE I et ASPIRE II n'ayant pas rempli les critères de réponse au cours de la première semaine de traitement obtiennent une réponse ou une rémission après 4 semaines de traitement par ESK + SOC complet (c.-à-d., hospitalisation initiale et instauration ou optimisation d'un traitement antidépresseur) ou par PBO + SOC.

RÉSULTATS

- Parmi les 451 patients de l'ensemble complet d'analyse de l'efficacité, 362 disposaient de données de score total MADRS avant l'administration du Jour 25 (n = 182, ESK + SOC ; n = 180, PBO + SOC).
- Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Non-répondeurs à 24 heures ^a (N = 284)		Non-répondeurs à la Semaine 1 ^b (N = 184)	
Caractéristique	ESK (n = 126)	PBO (n = 158)	ESK (n = 80)	PBO (n = 104)
Âge moyen, années (écart-type, ET)	39,3 (12,94)	39,3 (12,85)	40,4 (13,05)	38,4 (13,15)
Femmes, n (%)	74 (58,7)	92 (58,2)	45 (56,3)	63 (60,6)
Origine ethnique				
N	123	150	79	100
Blanc, n (%)	90 (73,2)	110 (73,3)	62 (78,5)	72 (72,0)
Noir/Africain Américain, n (%)	2 (1,6)	11 (7,3)	1 (1,3)	5 (5,0)
Autre, n (%)	31 (25,2)	29 (19,3)	16 (20,3)	23 (23,0)
Score total MADRS ^c , moyenne (ET)	40,5 (5,10)	40,6 (5,65)	40,5 (5,31)	40,5 (5,64)
CGI-SS- ^d				
1 = risque suicidaire incertain	3 (2,4)	6 (3,8)	2 (2,5)	3 (2,9)
2 = légèrement suicidaire	5 (4,0)	11 (7,0)	3 (3,8)	7 (6,7)
3 = modérément suicidaire	31 (24,6)	40 (25,3)	18 (22,5)	26 (25,0)
4 = considérablement suicidaire	55 (43,7)	62 (39,2)	34 (42,5)	43 (41,3)
5 = gravement suicidaire	27 (21,4)	37 (23,4)	22 (27,5)	25 (24,0)
6 = parmi les patients les plus extrêmement suicidaires	5 (4,0)	2 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)
Durée médiane de l'épisode actuel ^e				
N	107	149	70	102
Mois (intervalle)	12,6 (2 à 249)	14,8 (2 à 445)	14,3 (2 à 216)	15,8 (2 à 445)
Traitement SOC AD reçu, n (%)				
AD en monothérapie	53 (42,1)	58 (36,7)	31 (38,8)	36 (34,6)
AD + potentialisation	67 (53,2)	85 (53,8)	45 (56,3)	56 (53,8)
Nombre d'hospitalisations dues à la dépression ou à une tendance suicidaire au cours des 12 derniers mois, n (%)				
0	79 (62,7)	114 (72,2)	47 (58,8)	75 (72,1)
1	32 (25,4)	32 (20,3)	24 (30,0)	21 (20,2)
≥ 2	15 (11,9)	12 (7,6)	9 (11,3)	8 (7,7)
Patients avec antécédent de tentative de suicide ^f				
N	125	158	79	104
n (%)	80 (64,0)	101 (63,9)	49 (62,0)	68 (65,4)
Tentative de suicide au cours du dernier mois				
n (%)	40 (31,7)	39 (24,7)	23 (28,8)	23 (22,1)

AD : antidépresseur ; 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 ; ET : écart-type ; SOC : traitement standard.
^aPatients qui ne remplissaient pas les critères de réponse au Jour 1 (Jour 1 : 4 heures et 24 heures après la première dose).
^bPatients qui ne remplissaient pas les critères de réponse au Jour 1 (Jour 1 : 4 heures et 24 heures après la première dose) et au Jour 8 (après 2 doses).
^cIntervalle : 0 à 60 points (des scores plus élevés indiquent une dépression plus sévère).
^dIntervalle : 0 à 6 (un score plus élevé indique une affection plus grave) ; saisit la réponse à la question « En tenant compte de votre expérience clinique totale avec des patients suicidaires et de toutes les informations qui sont maintenant à votre disposition, dans quelle mesure ce patient est-il suicidaire à l'heure actuelle ? ».
^eMesuré à l'aide de l'outil d'évaluation des idées et comportements suicidaires (Suicidal Ideation and Behavior Assessment Tool, SIBAT).
^fMesuré à l'aide de l'outil d'évaluation des idées et comportements suicidaires (Suicidal Ideation and Behavior Assessment Tool, SIBAT).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

- Étant donné que les patients présentant un EDC et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte représentent une population de patients insuffisamment étudiée, les résultats des études ASPIRE sont des ajouts utiles à la base de connaissances thérapeutiques ; des études supplémentaires sont cependant nécessaires pour mieux traduire les résultats en pratique clinique de routine.
- Parmi les patients des études ASPIRE I et ASPIRE II présentant un EDC et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte n'ayant pas rempli les critères de réponse dans les 24 premières heures ou la première semaine de traitement, ceux recevant l'eskétagamine en pulvérisation nasale plus SOC avaient une probabilité plus élevée d'obtenir une réponse ou une rémission avant l'administration du Jour 25 que ceux recevant le

placebo en pulvérisation nasale plus SOC.

- Les taux de réponse et de rémission étaient élevés dans la population de patients gravement malades et vulnérables recevant le placebo en pulvérisation nasale plus SOC. Ces taux pourraient être attribués aux visites de traitement fréquentes et intensives et au SOC complet que tous les patients ont reçu dans les études ASPIRE.

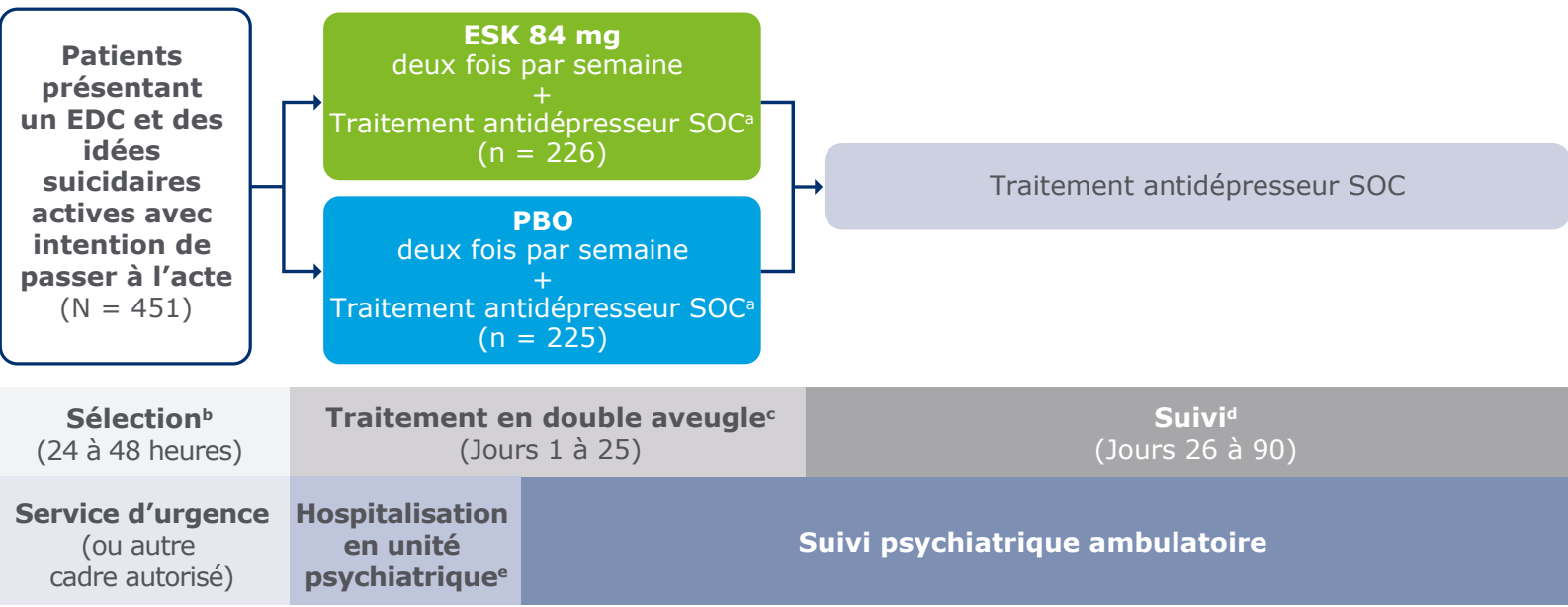
- Les résultats de cette analyse post hoc démontrent que, bien que de nombreux patients puissent présenter une amélioration cliniquement significative en un délai court, tous les patients ne répondent pas au traitement par eskétagamine en pulvérisation nasale de la même manière et le délai d'apparition de l'amélioration peut être variable.

MÉTHODES

Plan de l'étude

- Il s'agissait d'une analyse post hoc groupée de 2 études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, conçues de manière identique (ASPIRE I et ASPIRE II).
- Des patients adultes présentant un EDC modéré à sévère (score total MADRS > 28)⁵ et des idées suicidaires actives avec intention de passer à l'acte ont été affectés de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir un traitement par ESK 84 mg + SOC ou par PBO + SOC pris deux fois par semaine pendant 4 semaines (**Figure 1**).

Figure 1. Plan de l'étude ASPIRE^{2,3}

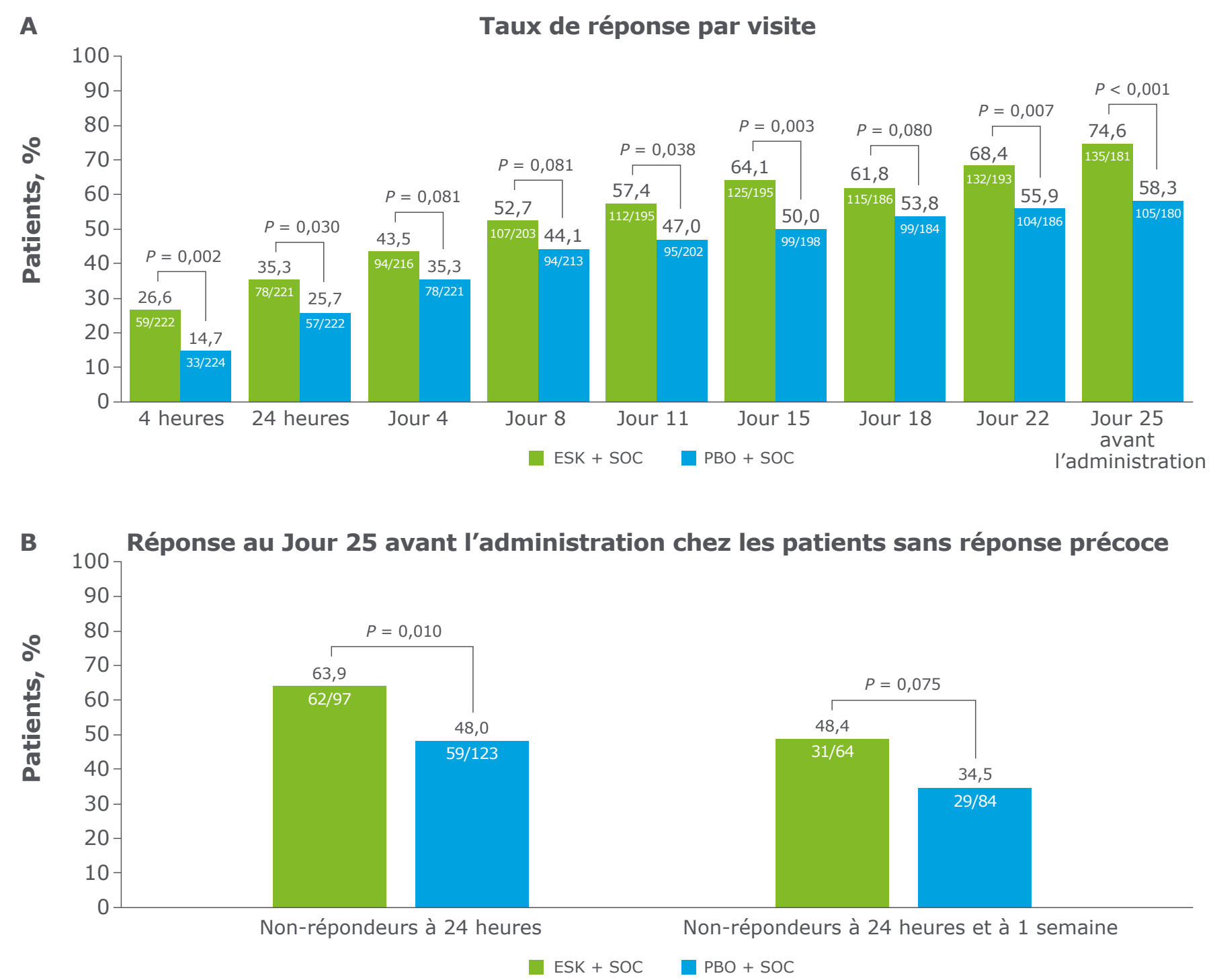


ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard.
^aLe traitement antidépresseur SOC (antidépresseur en monothérapie ou antidépresseur potentialisé) était instauré ou optimisé par l'investigateur avant la randomisation.
^bLa sélection a été effectuée dans les 48 heures précédant la dose intranasale du Jour 1 et, lorsque cela était possible, dans les 24 heures.

Taux de réponse

- Dans l'ensemble, une proportion plus élevée de patients du groupe ESK + SOC que de patients du groupe PBO + SOC a obtenu une réponse lors de chaque visite (**Figure 2A**).
 - Avant l'administration du Jour 25, 74,6 % des patients (135/181) du groupe ESK + SOC et 58,3 % (105/180) de ceux du groupe PBO + SOC ont obtenu une réponse ($P < 0,001$).
- Chez les patients sans réponse précoce, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe ESK + SOC par rapport au groupe PBO + SOC a obtenu une réponse avant l'administration du Jour 25 (**Figure 2B**).

Figure 2. Taux de réponse observés (A) chez tous les patients par visite de l'étude et (B) dans un sous-ensemble de patients ne remplissant pas les critères définis dans l'étude de réponse précoce au traitement (non-répondeurs) et qui ont obtenu ultérieurement une réponse avant l'administration du Jour 25

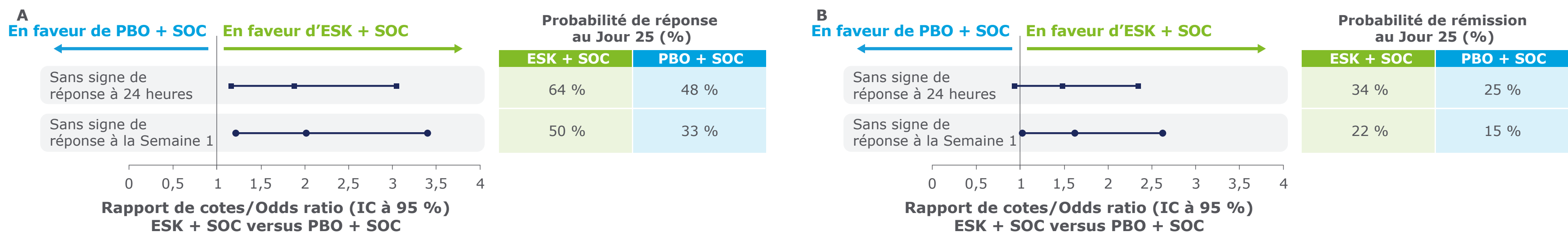


ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard.
Les valeurs à l'intérieur des barres représentent les patients dans chaque groupe/le nombre total de patients.

Plusieurs modèles logistiques de réponse et de rémission

- Les rapports de cote (Odds ratio OR) pour la réponse avant l'administration du Jour 25 sous ESK + SOC par rapport à sous PBO + SOC chez les patients sans signe de réponse à 24 heures et à la fin de la Semaine 1 sont présentés sur la **Figure 4A**.
 - Le RC chez les patients ne remplissant pas les critères de réponse à 24 heures était de 1,89 (IC à 95 % : 1,17 à 3,05 ; $P = 0,009$; probabilité de réponse : ESK, 0,64 ; PBO, 0,48)
 - Le RC chez les patients ne remplissant pas les critères de réponse à la fin de la Semaine 1 était de 2,03 (IC à 95 % : 1,22 à 3,40 ; $P = 0,007$; probabilité de réponse : ESK, 0,50 ; PBO, 0,33).
- Les RC pour la rémission avant l'administration du Jour 25 sous ESK + SOC par rapport à sous PBO + SOC chez les patients sans signe de réponse à 24 heures et à la fin de la Semaine 1 sont présentés sur la **Figure 4B**.
 - Le RC chez les patients ne remplissant pas les critères de réponse à 24 heures était de 1,48 (IC à 95 % : 0,93 à 2,35 ; $P = 0,095$; probabilité de rémission : ESK, 0,34 ; PBO, 0,25).
 - Le RC chez les patients ne remplissant pas les critères de réponse à la fin de la Semaine 1 était de 1,63 (IC à 95 % : 1,01 à 2,62 ; $P = 0,043$; probabilité de rémission : ESK, 0,22 ; PBO, 0,15).

Figure 4. Plusieurs modèles logistiques de (A) réponse et (B) de rémission



ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard.

Remerciements

Les auteurs remercient Susanna Bae, PharmD, Lynn Brown, PhD, et Madeline Pfau, PhD (ApotheCom, États-Unis), pour leur assistance éditoriale et rédactionnelle, financée par Janssen Scientific Affairs, LLC.

Références

- SPRAVATO® (eskétagamine) pulvérisation nasale, CIII. Informations de prescription. Janssen Pharmaceutical Inc. ; Titusville, NJ, États-Unis ; 07/2020.
- Fu DJ et al. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):19m13191.
- Ionescu DF et al. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31.
- Turkoz I et al. Poster 306 présenté lors du 32e Annual Psych Congress ; du 3 au 6 octobre 2019 ; San Diego, CA, États-Unis.
- Williams JB et al. *Br J Psychiatry*. 2008;192(1):52-58.

⁵Les séances de traitement se déroulaient deux fois par semaine, avec une administration les Jours 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22 et 25.
^aL'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.
^bL'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.

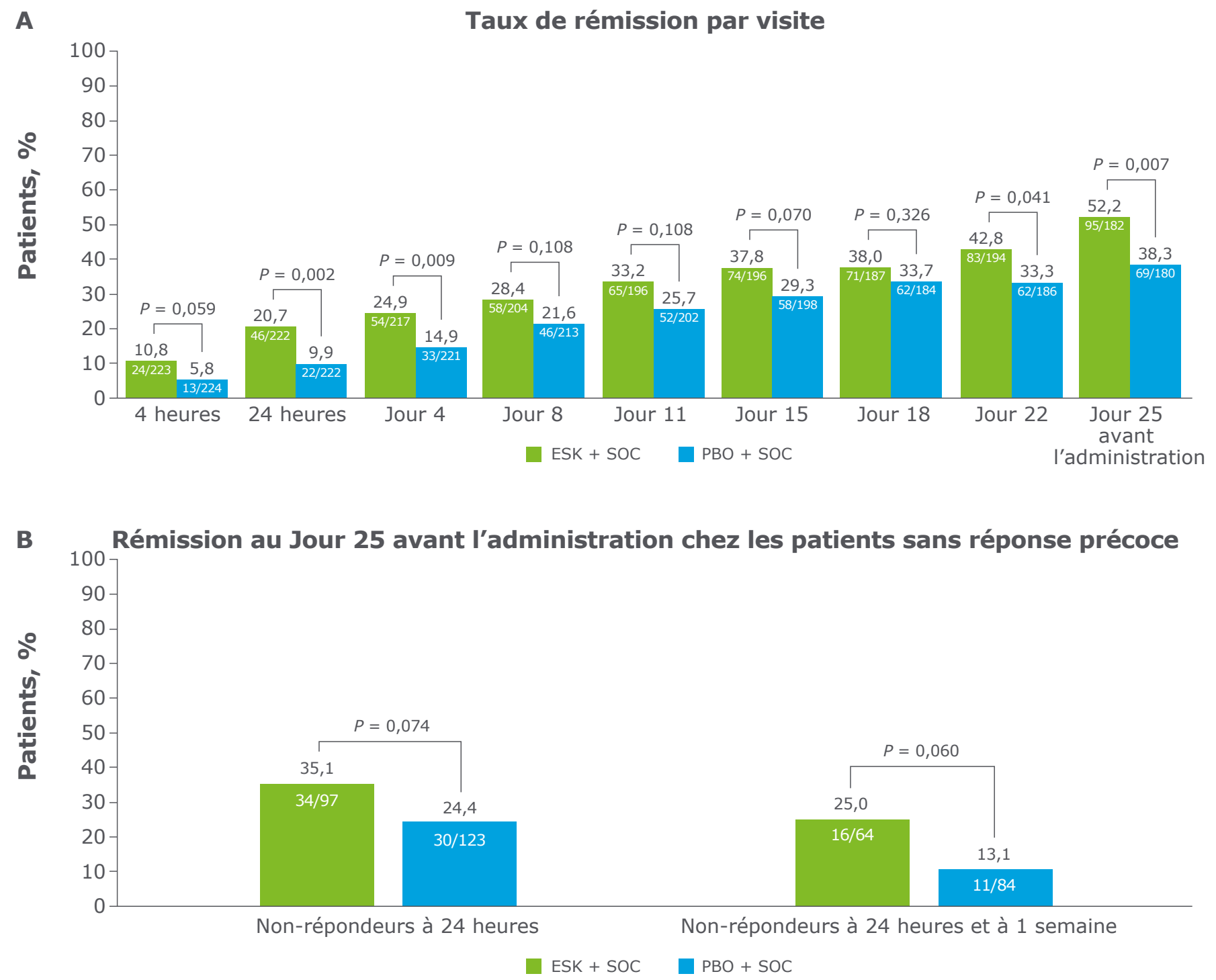
Analyses

- La réponse était définie comme une amélioration de ≥ 50 % du score total MADRS par rapport à l'inclusion.
- La rémission était définie comme un score total MADRS ≤ 12.
- La réponse précoce était définie comme une amélioration de ≥ 50 % du score total MADRS par rapport à l'inclusion :
 - à 24 heures (Jour 1 ; 4 heures et 24 heures après la première dose),
 - à la Semaine 1 (Jour 1 [4 heures et 24 heures après la première dose] et Jour 8 [après 2 doses]).
- Les taux de réponse et de rémission avant l'administration du Jour 25 ont été déterminés pour les patients qui ne répondaient pas aux critères de réponse précoce (non-répondeurs).
- Les taux de réponse et de rémission observés avant l'administration du Jour 25 ont été comparés entre les groupes ESK + SOC et PBO + SOC à l'aide de tests de Cochran-Mantel-Haenszel, en contrôlant le facteur de randomisation (monothérapie ou association à un traitement de potentialisation) et l'identifiant de l'étude.
- Plusieurs modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer la probabilité que les patients obtiennent une réponse ou une rémission avant l'administration du Jour 25 si les critères de réponse précoce n'avaient pas été remplis ; les rapports de cotes (Odds ratio OR) et les IC à 95 % ont été calculés.

Taux de rémission

- Des résultats similaires en faveur du traitement par ESK + SOC ont été observés pour les taux globaux de rémission à chaque visite (**Figure 3A**) ; 52,2 % (95/182) des patients du groupe ESK + SOC et 38,3 % (69/180) de ceux du groupe PBO + SOC ont obtenu une rémission ($P = 0,007$) avant l'administration du Jour 25.
- Chez les patients ne remplissant pas les critères de réponse précoce, davantage de patients du groupe ESK + SOC que de patients du groupe PBO + SOC ont obtenu une rémission avant l'administration du Jour 25 (**Figure 3B**).

Figure 3. Taux de rémission observés (A) chez tous les patients par visite de l'étude et (B) dans un sous-ensemble de patients ne remplissant pas les critères définis dans l'étude de réponse précoce (non-répondeurs) et qui ont ensuite obtenu une rémission avant l'administration du Jour 25



ESK : eskétagamine en pulvérisation nasale ; PBO : placebo en pulvérisation nasale ; SOC : traitement standard.
Les valeurs à l'intérieur des barres représentent les patients dans chaque groupe/le nombre total de patients.

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 réunion annuelle (virtuelle) 2021 de l'American Psychiatric Association ; du 1er au 3 mars 2021. Tous les droits d'auteur demeurent ceux du titulaire des droits d'auteur.
<https://bit.ly/3rubXQb> (cette URL est sensible à la casse)