

L'Éskétamine améliore le fonctionnement chez les patients souffrant de DRT

Reif A,¹ Mulhern-Haughey S,² von Holt C,³ Godinov Y,⁴ AH Young,^{5,6} Wicart C⁷

Initialement présenté lors du sommet sur la psychiatrie (Psychiatry Summit 2023) | Girne, Chypre | du 18 au 21 mai

¹Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany; ²Janssen EMEA, Dublin, Ireland; ³Janssen EMEA, Neuss, Germany; ⁴Janssen EMEA, Sofia, Bulgaria; ⁵Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, Department of Psychological Medicine, London, United Kingdom; ⁶South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Bethlem Royal Hospital, Beckenham, United Kingdom; ⁷Janssen France

CONTEXTE

- La dépression résistante au traitement (DRT ; communément définie comme une non-réponse à ≥ 2 traitements consécutifs antérieurs à une posologie et durée adéquates dans l'épisode dépressif actuel) a un impact négatif sur le fonctionnement et la productivité des patients.^{1,2}
- Dans l'étude ESCAPE-TRD (NCT04338321), une proportion significativement plus importante de patients atteints de DRT ont obtenu une rémission à la semaine 8, et n'ont présenté aucune rechute jusqu'à la semaine 32 après la rémission à la semaine 8, avec l'éskétamine en solution pour pulvérisation nasale (PN) par rapport à la potentialisation par quétiapine à libération prolongée (LP).³

OBJECTIF

- Rapporter les effets de l'éskétamine PN par rapport à la quétiapine LP, les deux en association avec un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSN), sur le fonctionnement et la productivité sur 32 semaines chez des patients atteints de DRT.

MÉTHODES

- Dans l'essai de phase IIIb ESCAPE-TRD, les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 (stratifiés par âge [18 à < 64 ans ; 65 à < 75 ans] et nombre d'échecs de traitement antérieurs [2 ; ≥ 3]) pour recevoir de l'éskétamine PN ou de la quétiapine LP, administrée selon le RCP, en parallèle à un ISRS/IRSN en cours (Figure 1).⁴⁻⁶

Rémission fonctionnelle

- La variation par rapport à la valeur d'inclusion (CfB) au fil du temps du score total sur l'échelle d'invalidité de Sheehan (SDS) a été comparée entre les bras en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec le traitement, l'âge, le nombre d'échecs de traitement antérieurs, le temps, la durée par traitement et la valeur SDS à l'inclusion comme covariables.
- Les taux de rémission fonctionnelle (score total SDS ≤ 6) ont été comparés à l'aide de Test du Chi2 de Cochran-Mantel-Haenszel ajustés pour l'âge/les échecs de traitement antérieurs.
- Le délai jusqu'à la rémission fonctionnelle a été estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Le risque relatif (RR), les intervalles de confiance (IC) à 95 % et la valeur de p correspondante ont été estimés à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox ajusté en fonction de l'âge/échecs de traitement antérieurs. Les patients arrêtant le traitement de l'étude ont été censurés à un moment infini (arbitrairement grand) et on a supposé qu'ils n'atteindraient jamais à la rémission.

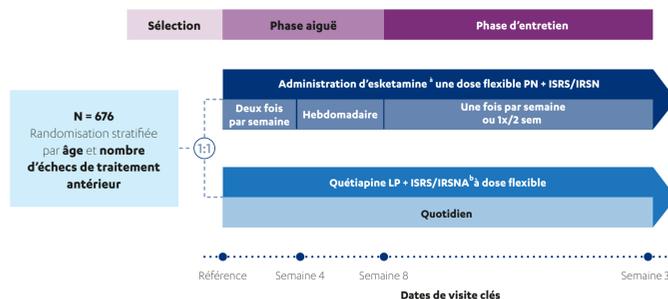
Diminution de l'activité et de la productivité au travail

- La CfB au fil du temps (MMRM avec traitement, l'âge, le nombre d'échecs de traitement antérieurs, le temps, la durée par traitement et la valeur à l'inclusion comme covariables) dans les domaines de l'absentéisme, du présentéisme, de la perte de productivité au travail et de la déficience d'activité quotidienne ont également été évalués.
- Seules les données issues des visites sous traitement ont été utilisées pour ces analyses ; les valeurs de p rapportées sont nominales et ne sont pas ajustées pour des analyses multiples.

RÉSULTATS

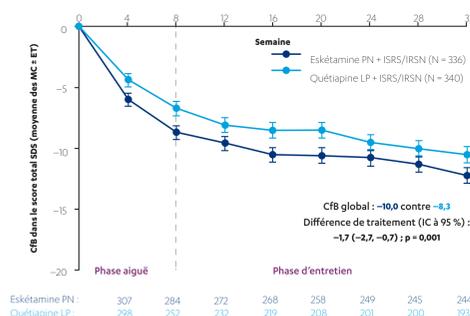
- À l'entrée dans l'étude, 336 patients ont été randomisés pour recevoir l'éskétamine PN et 340 pour recevoir la quétiapine LP ; les scores SDS totaux et WPAl:D à l'inclusion dans l'étude étaient similaires dans chaque bras (Tableau 1).
- Le score total SDS a diminué au fil du temps dans les deux bras ; le CfB était plus élevé avec l'éskétamine PN qu'avec la quétiapine LP entre le Jour 29 (Semaine 4) et la Semaine 32 (Figure 2).
 - La CfB globale jusqu'à la semaine 32 était significativement plus élevée avec l'éskétamine PN qu'avec la quétiapine LP (-10,0 contre -8,3 ; différence de traitement [IC à 95 %] : -1,7 [-2,7, -0,7] ; p = 0,001 ; Figure 2).
- Les taux de rémission fonctionnelle, en utilisant le SDS, ont augmenté au fil du temps dans les deux bras, avec des rapports de cotes (RC) en faveur de l'éskétamine PN par rapport à la quétiapine LP aux semaines 16, 20, 24 et 32.
 - L'éskétamine PN a augmenté la proportion de patients obtenant une rémission fonctionnelle, menant à une augmentation relative de 88,1% du risque de rémission fonctionnelle à la Semaine 32 (Taux de rémission fonctionnelle à la Semaine 32 : 38,1% contre 25,0% ; RC [IC à 95 %] : 1,88 [1,33, 2,66] ; p < 0,001 ; Figure 3).
- L'éskétamine PN a significativement raccourci le délai jusqu'à rémission fonctionnelle par rapport à la quétiapine LP, les patients traités par eskétamine LP étant 1,8 fois plus susceptibles d'atteindre une rémission fonctionnelle à n'importe quel point donné par rapport à la quétiapine LP (RR [IC à 95 %] : 1,82 [1,42, 2,34] ; p < 0,001 ; Figure 4).
- Les scores WPAl:D ont diminué au fil du temps dans les deux bras.
 - La CfB globale était significativement plus importante avec l'éskétamine PN qu'avec la quétiapine LP dans les quatre domaines (absentéisme : -20,7 contre -15,1, p = 0,042 ; présentéisme : -32,2 contre -22,7, p < 0,001 ; perte de productivité au travail : -35,7 contre -24,6, p < 0,001 ; déficience d'activité quotidienne : -33,3 contre -28,7, p = 0,009 ; Figure 5).

FIGURE 1. Design de l'étude



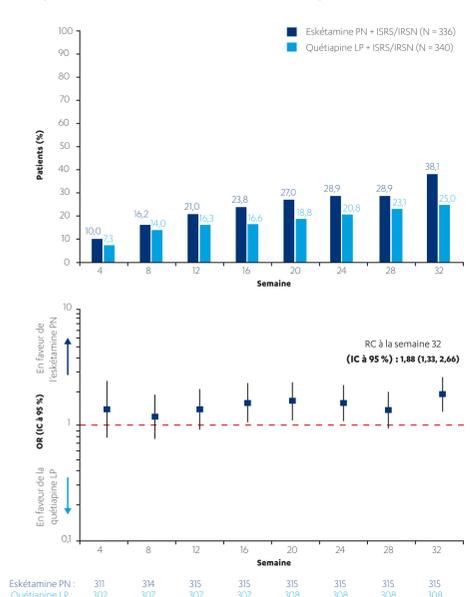
*L'éskétamine PN a été administrée deux fois par semaine (56 mg le Jour 1, augmentée à 56/84 mg à partir du Jour 4) des Semaines 1 à 4, toutes les semaines (56/84 mg) des Semaines 5 à 8 et toutes les semaines ou 1 fois toutes les 2 semaines (56/84 mg) des Semaines 9 à 32, toutes en plus d'un traitement par ISRS/IRSN en cours ayant induit une non-réponse à l'inclusion. La quétiapine LP a été administrée quotidiennement, d'abord à 50 mg, puis tirée jusqu'à 150 mg à la fin de la Semaine 2. La quétiapine LP a ensuite été administrée de manière flexible (150 à 300 mg) des Semaines 3 à 32, en plus d'un ISRS/IRSN en cours qui a induit une non-réponse à l'entrée dans l'étude.

FIGURE 2. Variation du score total SDS au fil du temps (MMRM)



Ensemble d'analyse complet : comprend tous les patients randomisés. Données présentées sous forme de variation moyenne des MC (± ET) du score total SDS par rapport à l'inclusion. Les moyennes des MC, l'ET, l'IC à 95 % et la valeur de p correspondante ont été estimés à l'aide d'un modèle ANCOVA à effets mixtes à mesures répétées avec le traitement, l'âge, le nombre d'échecs de traitement antérieurs, le temps, la durée par traitement et la valeur SDS à l'inclusion comme covariables. Modélisé avec une structure de covariance non structurée.

FIGURE 3. Taux de rémission fonctionnelle au fil du temps (LOCF, dernière observation reportée)



Ensemble d'analyse complet : comprend tous les patients randomisés. La rémission fonctionnelle était définie comme un score total SDS ≤ 6. Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients à chaque point temporel, en utilisant la dernière observation reportée pour les données manquantes. Le RC et l'IC à 95 % étaient basés sur le Test du chi2 de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction de l'âge et du nombre total d'échecs de traitement antérieurs.

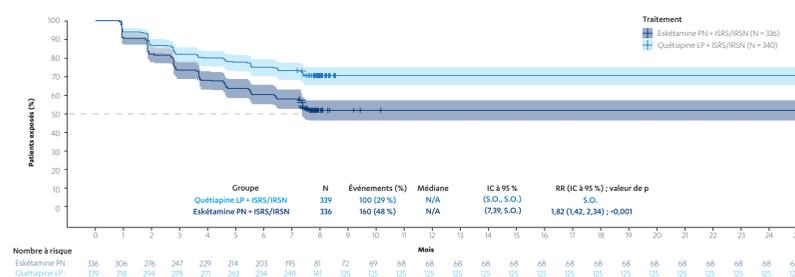
NEUROPSYCHIATRIE

TABLEAU 1. Caractéristiques à l'inclusion

Moyenne (ET), sauf indication contraire	Eskétamine PN + ISRS/IRSN N = 336	Quétiapine LP + ISRS/IRSN N = 340
Caractéristiques à l'inclusion		
Âge, années	44,3 (13,6)	45,7 (13,4)
Sexe féminin, n (%)	225 (67,0)	222 (65,3)
Nombre d'échecs de traitement antérieurs		
2	204 (60,7)	211 (62,1)
≥ 3	132 (39,3)	129 (37,9)
Antécédents psychiatriques		
Âge au moment du diagnostic, années	33,5 (11,7)	34,8 (11,7)
Nombre total d'épisodes	3,4 (2,4)	3,6 (4,1)
Durée de l'épisode actuel, semaines	68,8 (84,2)	64,6 (65,7)
Score total MADRS	31,4 (6,1 ; n = 336)	31,0 (5,8 ; n = 339)
Score total SDS	22,3 (5,0 ; n = 326)	21,8 (5,6 ; n = 333)
Score WPAl:D		
Absentéisme	43,10 (38,10 ; n = 153)	37,34 (34,69 ; n = 134)
Présentéisme	70,91 (21,61 ; n = 154)	66,05 (25,24 ; n = 152)
Perte de productivité au travail	76,76 (22,42 ; n = 154)	72,38 (26,05 ; n = 152)
Déficience de l'activité quotidienne	74,31 (16,80 ; n = 327)	72,99 (19,05 ; n = 335)

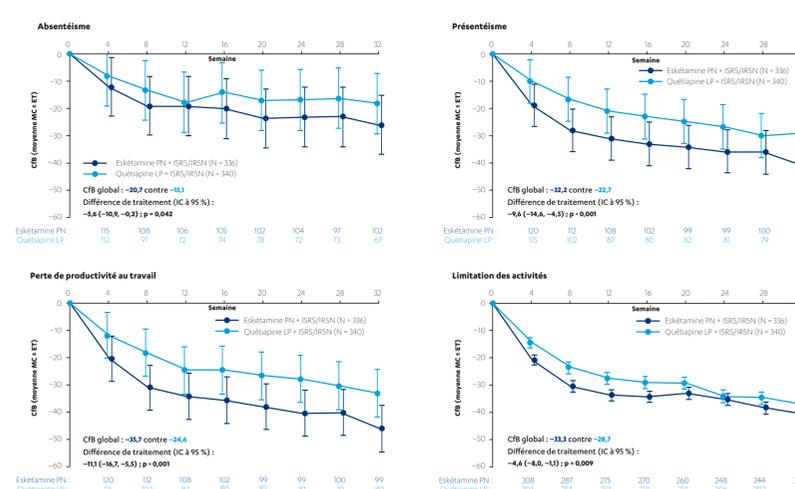
Ensemble d'analyse complet : comprend tous les patients randomisés.

FIGURE 4. Graphique de Kaplan-Meier montrant le délai jusqu'à la rémission fonctionnelle (CO)



Ensemble d'analyse complet : comprend tous les patients randomisés. La rémission fonctionnelle était définie comme un score total SDS ≤ 6. RR et IC à 95 % basés sur le modèle à risques proportionnels de Cox avec l'intervention de l'étude comme seule covariable et ajusté en fonction de l'âge et du nombre total d'échecs de traitement antérieurs, en utilisant le CO (cas observé).

FIGURE 5. Variation des scores du domaine WPAl:D au fil du temps (MMRM)



Ensemble d'analyse complet : comprend tous les patients randomisés. Données présentées comme variation moyenne des MC (± ET) du score du domaine WPAl:D par rapport à la référence. Les moyennes des MC, l'ET, l'IC à 95 % et la valeur de p bilatérale étaient basées sur un modèle mixte à mesures répétées (ANCOVA) avec le traitement, l'âge, le nombre d'échecs de traitement antérieurs, le temps, la durée par traitement et la valeur SDS à l'inclusion comme covariables. Modélisé avec une structure de covariance non structurée.

CONCLUSIONS

- Les patients recevant l'association eskétamine PN plus ISRS/IRSN ont présenté **des améliorations plus importantes du fonctionnement et de la productivité sur 32 semaines** par rapport à l'association quétiapine LP plus ISRS/IRSN.
- Le traitement par **eskétamine PN améliore considérablement l'altération fonctionnelle des patients causée par leur dépression ; en outre, les patients traités par eskétamine PN étaient à 88,1 % relativement plus susceptibles d'obtenir une rémission fonctionnelle** à la Semaine 32 que les patients traités par quétiapine LP.
- Ces résultats **viennent s'ajouter à ceux de l'analyse primaire de l'étude ESCAPE-TRD, qui a démontré la supériorité de l'eskétamine PN dans l'amélioration des symptômes dépressifs sur une période à court et à long terme**,³ et montre comment les améliorations des symptômes peuvent se traduire par **des améliorations du fonctionnement quotidien et de la productivité des patients**.

RÉFÉRENCES 1. Jaffe DH et al. *BMC Psych*. 2019;19:247. 2. Heerlein K et al. *J Affect Disord*. 2021;283:115-122. 3. Reif A et al. *DCPPN Congress* 2022; P-01-04. 4. Reif A et al. *ECNP* 2022; P0588. 5. European Medicines Agency. Spravato (eskétamine) Summary of Product Characteristics. 2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 17 April 2023. 6. European Medicines Agency. Serquel XR (quetiapine XR) Summary of Product Characteristics. 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/serquel-xr-associated-names-article-30-referral-annex-iii_en.pdf. Accessed: 17 April 2023. **ABBREVIATIONS** ANCOVA : analyse de covariance ; CfB : variation par rapport à la référence ; IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif ; LOCF : dernière observation reportée ; MC : moindres carrés ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg ; EDM : épisode dépressif majeur ; MMRM : modèle mixte pour mesures répétées ; N/A : sans objet ; PN : pulvérisation nasale ; CO : cas observé ; RC : rapport de cotes ; ET : écart-type ; SDS : échelle d'invalidité de Sheehan ; ET : erreur type ; IRSN : inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine ; DRT : dépression résistante au traitement ; WPAl:D : questionnaire sur la baisse de productivité au travail et la limitation des activités ; LP : libération prolongée ; EDC : épisode dépressif caractérisé. **CONTRIBUTIONS DES AUTEURS** : Contributions substantielles à la conception de l'étude, à l'acquisition, à l'analyse et à l'interprétation des données : **AR, JB, SMH, CVH, YG, AHY** ; rédaction de la publication ou révision critique du contenu intellectuel important : **AR, JB, SMH, CVH, YG, AHY** ; approbation finale de la publication : **AR, JB, SMH, CVH, YG, AHY, DIVULGATIONS** : AR a participé à des conseils consultatifs et a reçu des honoraires de conférencier au cours des trois dernières années de la part de Cyclerion, Janssen, Medice, SAGE/Biogen et Shire/Takeda ; a reçu des honoraires de conférencier de la part de Dns Fortbildningskolleg ; a reçu des subventions de recherche de Medice ; membre du conseil d'administration de DGBS, de DGPPN, de l'ECNP et de la Fondation allemande contre la dépression ; a contribué à l'élaboration de lignes directrices nationales (NVL, S3) sur la dépression majeure, le trouble bipolaire, le TDAH et le comportement suicidaire ; **JB, SMH, CVH, YG** : Employés de Janssen ; **AHY** : subventions de Janssen ; conférencier/consultant pour Allegan, AstraZeneca, Biometrics, Eli Lilly, Janssen, Johnson & Johnson, LivaNova, Lundbeck, Servier, Sumitomo Dainippon Pharma et Sunovion ; la recherche indépendante est financée par le National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London and Maudsley NHS Foundation Trust et le King's College London. Les opinions exprimées sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles du NHS, du NIHR ou du ministère de la Santé. **RECONNAISSANCE** : Cette étude a été financée par Janssen. Nous remercions les patients et leurs soignants ainsi que les investigateurs et leurs équipes qui ont contribué à cette étude. Les auteurs remercient Herkubalan Kamarov, Janssen EMEA, Bruxelles, Belgique, pour la coordination de la publication, Phoebe Kennedy, Costello Medical, Royaume-Uni, pour la rédaction médicale et l'assistance éditoriale, et l'équipe créative de Costello Medical pour l'assistance à la conception graphique. Tous les coûts associés à l'élaboration de ce poster ont été financés par Janssen.