

Roger S. McIntyre, 1,2 Mads Møller Pedersen, 3 Fatem Zahra Kadiri, 4, Michael Cronquist Christensen 3
1Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada; 2Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, Canada; 3 Lundbeck A/S, Valby, Denmark; 4 Lundbeck, Putzeaux, France

INTRODUCTION

- Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) sont souvent recommandés en première intention dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) modéré à sévère. Cependant, de nombreux patients ne présentent qu'une réponse partielle aux traitements, ce qui peut entraîner une aggravation de certains symptômes dépressifs^{1,2} et une diminution du fonctionnement au travail et dans la sphère sociale^{3,4}.
- Selon l'*American Psychological Association* (APA) et la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), le changement d'un antidépresseur à un autre est recommandé en cas de réponse partielle ou inexistante.
- La plupart des patients atteints de TDM parviennent à demeurer dans la sphère professionnelle, en dépit de leur maladie et de l'altération de leur capacité à fonctionner au quotidien.^{5,6} Ainsi, l'évaluation de la réponse au traitement par antidépresseur au sein de la population active des patients atteints de TDM est particulièrement intéressante.
- La vortioxétine est un antidépresseur qui agit par modulation de l'activité des récepteurs sérotoninergiques et inhibition du transporteur à la sérotonine. La desvenlafaxine, un métabolite actif de la venlafaxine, est un ISRN approuvé dans certains pays (c'est-à-dire l'Espagne, les États-Unis, l'Argentine, la Belgique, la Bulgarie, la République tchèque, l'Australie, la Letonie, le Mexique, la Russie, la Slovaquie, la Suède et l'Ukraine) pour le traitement du TDM chez l'adulte⁷. En plus de démontrer son efficacité sur les symptômes dépressifs⁸, la desvenlafaxine a été décrite comme étant efficace pour améliorer le fonctionnement neurocognitif, y compris les résultats se rapportant à l'activité professionnelle et la qualité de vie liée à la santé (QVLS)^{9,10}. Elle représente donc un comparateur pertinent pour cette étude, compte tenu de la sélection des paramètres analysés.

METHODE

Schéma de l'étude

- VIVRE est une étude internationale de phase 4 (NCT0448431), randomisée, en double aveugle, multicentrique, conçue pour comparer l'efficacité de la vortioxétine (dose initiale : 10 mg, avec ajustement posologique jusqu'à 20 mg / jour à la fin de la semaine 1. La dose a pu être ajustée jusqu'à la semaine 4) par rapport à la desvenlafaxine (50 mg / jour) chez des patients atteints de TDM qui présentaient une réponse partielle à un traitement par ISRS en monothérapie (Figure 1).
- A l'inclusion, les patients admissibles ont été randomisés (1:1) pour recevoir de la vortioxétine ou de la desvenlafaxine pendant 8 semaines, suivie d'une période de suivi de la rémission pendant 4 semaines.

Critères de sélection

- Femmes et hommes de 18 à 65 ans présentant un diagnostic primaire d'épisode dépressif majeur (d'une durée de 3 à 12 mois) ayant partiellement répondu au traitement par ISRS dans le cadre d'une consultation psychiatrique en ambulatoire sur des sites en Europe, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud ont été recrutés.
- Les participants éligibles devaient présenter un score de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ≥24 (dépression modérée à sévère) à l'inclusion et avaient été traités par ISRS en monothérapie à la dose approuvée pendant 26 semaines.

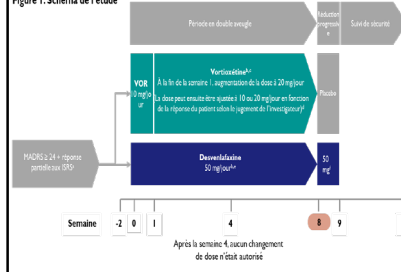
Critères d'évaluation

- L'objectif principal était l'amélioration des symptômes dépressifs, évalués par la variation du score total MADRS entre l'inclusion et la semaine 8.
- Les critères d'évaluation secondaires incluaient la variation entre l'inclusion et la semaine 8 des scores du test d'impression clinique globale de sévérité (CGI-S), du test court d'évaluation du fonctionnement (FAST) et du questionnaire de qualité de vie lié au plaisir et à la satisfaction (Q-LES-Q). Les scores FAST total et ses sous-domaines, ainsi que les scores de rémission CGI-5 et de réponse CGI-Amélioration (CGI-A), ont également été évalués.
- La sécurité et la tolérance ont été évaluées.

Analyse statistique

Le critère d'évaluation principal a été analysé à l'aide d'un modèle mixte par mesures répétées (MMRM) afin d'estimer la différence de traitement et l'IC à 95 % associé. Cela a été utilisé pour une comparaison de non-infériorité suivie d'un test de supériorité de la vortioxétine par rapport à la desvenlafaxine dans le cas où la non-infériorité aurait été établie. Les estimations négatives des différences de traitement étant définies pour indiquer un avantage de la vortioxétine, la non-infériorité devait être déclarée si la limite supérieure de l'IC ne dépassait pas 2,5 points du score MADRS.

Figure 1. Schéma de l'étude



RESULTS

Patient Disposition

- Au total, 603 patients ont été traités (vortioxétine, n = 310; desvenlafaxine, n = 293) et 602 ont fait partie de l'ensemble complet d'analyse évalué pour l'efficacité (vortioxétine, n = 309; desvenlafaxine, n = 293).
- 96 % des patients ont terminé le traitement.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

- Un total de 603 patients dont l'âge moyen (ET) était de 43,2 (12,8) ans ont été traités; 71 % étaient des femmes et 92 % étaient blancs (tableau 1).
- Les sites en Russie (25 %), en Argentine (22 %) et en Ukraine (14 %) ont recruté la majorité des patients. Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. En moyenne, les patients ont présenté 2,5 (2,1) épisodes dépressifs antérieurs et la durée moyenne de leur épisode actuel était de 23,7 (9,2) semaines.
- Les patients étaient caractérisés en fonction de leur statut professionnel : employés ou travailleurs autonomes, retraités, étudiants et chômeurs ; 60 % des patients avaient un emploi rémunéré ou étaient des travailleurs autonomes.
- Les scores total MADRS moyen à l'inclusion était de 30,7 (3,8) (pathologie modérée à sévère).
- Le score CGI-S moyen à l'inclusion et le score total FAST étaient de 4,5 (0,6) et 41,5 (12,6) respectivement, ce qui indique une sévérité de la maladie modérée à marquée et un déficit fonctionnel modéré à sévère.
- Dans l'ensemble, les patients ont signalé un faible niveau QVLS à l'inclusion, avec des scores de domaine Q-LES-Q allant de 29% à 43% et une faible satisfaction à l'égard du traitement antérieur par ISRS (40%). Les variables d'efficacité initiales pour les scores totaux FAST et Q-LES-Q sont énumérées dans le tableau 2.

Exposition à la vortioxétine

Sur 310 patients traités par vortioxétine, 275 patients ont été traités par 20 mg de vortioxétine de la semaine 1 à la semaine 8 (aucune information sur l'exposition n'étant disponible pour 4 patients supplémentaires qui sont passés de 10 mg à 20 mg à la semaine 1) et 30 patients ont eu des ajustements posologiques à 10 mg entre la semaine 1 et la semaine 4 (aucune information sur l'exposition n'étant disponible pour 1 patient).

Critère d'évaluation principal – Symptômes dépressifs évalués par le score MADRS total

- La variation entre l'inclusion et la semaine 8 du score MADRS total était de -13,61 (ET : 0,51 ; n = 295) pour la vortioxétine vs -13,14 (ES : 0,52 ; n = 286) pour la desvenlafaxine, avec une différence de -0,47 (ET : 0,58 ; IC à 95 % [-1,61, 0,67]) (Figure 2).
- La non-infériorité a été établie, avec un avantage numérique de la vortioxétine dans l'amélioration des symptômes dépressifs tels que mesurés par le MADRS.

Critères d'évaluation secondaires

Impression clinique globale

- La proportion de patients ayant atteint une rémission CGI-5 à la semaine 8 était de 32,5 % avec la vortioxétine et de 24,8 % avec la desvenlafaxine (rapport des cotes [OR] : 1,48 ; p=0,034). Nominale, un nombre significativement plus élevé de patients traités par vortioxétine ont atteint une rémission symptomatique et fonctionnelle selon le CGI-5 (score S2).
- La proportion de patients ayant atteint une réponse CGI-I (score S2) à la semaine 8 était de 65,8 % avec la vortioxétine et de 60,8 % avec la desvenlafaxine (OR : 1,24 ; p=0,217).

Fonctionnement

La vortioxétine a démontré un effet nominale significatif par rapport à la desvenlafaxine dans l'amélioration du fonctionnement quotidien (autonomie) et du fonctionnement social (compétences interpersonnelles) des patients, tels que mesurés par l'échelle FAST (Figure 3).

Qualité de vie liée à la santé

Les variations entre le début de l'étude et la semaine 8 dans les domaines du Q-LES-Q sont présentées dans la figure 4.

- Les patients étaient significativement plus satisfaits de la vortioxétine en tant que MA par rapport à la desvenlafaxine (amélioration du domaine "satisfaction de la médication" du Q-LES-Q).

Population active atteinte de TDM

- Au sein de la population active atteinte de TDM (60 % de tous les patients), la vortioxétine a eu un effet nominale significatif par rapport à la desvenlafaxine sur l'amélioration du fonctionnement global (score total FAST) et les domaines du fonctionnement quotidien et social, et sur l'atteinte de la rémission symptomatique et fonctionnelle (CGI-5).
- La proportion de patients actifs ayant atteints une rémission CGI-5 (CGI-5 S2) à la semaine 8 était de 36,2 % avec la vortioxétine vs 25,1 % avec la desvenlafaxine (OR : 1,72 ; p=0,023).
- La proportion de patients actifs ayant obtenu une réponse CGI-I (CGI-I S2) à la semaine 8 était de 66,7 % avec la vortioxétine vs 64,0 % avec la desvenlafaxine (OR : 1,13 ; p=0,598).

Analyse exploratoire

La corrélation entre les variations par rapport à l'inclusion en ce qui concerne l'autonomie (FAST) et les relations interpersonnelles (FAST) avec les variations dans la satisfaction à l'égard des médicaments et CGI-5 à la semaine 8 pour la vortioxétine et la desvenlafaxine a été observée dans les intervalles (-0,6, -0,3) et (0,3, 0,6), suggérant une force d'association de taille moyenne.

Sécurité et tolérance

- Les effets indésirables plus fréquemment observés dans les deux groupes de traitement étaient des nausées, maux de tête et vertiges. Les nausées étant rapportées plus fréquemment dans le groupe vortioxétine par rapport au groupe desvenlafaxine (20 % vs 9,2 %, respectivement).
- L'incidence des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement était respectivement de 1,9 % et 1,0 % chez les patients des groupes vortioxétine et desvenlafaxine (tableau 3).

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Vortioxétine (n = 310)	Desvenlafaxine (n = 293)	Total (n = 603)
Sexe, n (%)			
Femmes	215 (69,4)	212 (72,4)	427 (70,8)
Âge			
Moyenne, années (ET)	43 (12,67)	43,5 (12,95)	43,5 (12,80)
Ethnie, n (%)			
Blanc	284 (94,4)	272 (94,8)	556 (94,6)
Précédent traitement par ISRS, n (%)			
Citalopram	26 (8,3)	24 (8,2)	50 (8,3)
Escitalopram	128 (41,0)	122 (41,5)	250 (41,3)
Paroxétine	46 (14,7)	46 (15,6)	92 (15,2)
Sertraline	112 (35,9)	102 (34,7)	214 (35,3)
Situation professionnelle, n (%)			
Emploi rémunéré / travailleur indépendant	180 (58,1)	181 (61,8)	361 (59,9)
Femmes au foyer	8 (1,9)	6 (2,0)	12 (2,0)
Retraité	30 (9,7)	31 (10,6)	61 (10,1)
Étudiants	22 (7,1)	17 (5,8)	39 (6,5)
Sans emploi	62 (20,0)	51 (17,4)	113 (18,7)
Autre	10 (3,2)	7 (2,4)	17 (2,8)
Score MADRS total (ET)	30,7 (3,7)	30,7 (3,92)	30,7 (3,81)
Score CGI-S (ET)	4,5 (0,62)	4,5 (0,62)	4,5 (0,62)

N : nombre ; ET : écart type. ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; MADRS : échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg ; CGI-S : test d'impression clinique globale de sévérité.

Tableau 2. Variables d'efficacité de base : caractéristiques de fonctionnement (FAST) et de QVLS (Q-LES-Q)

	Total (N=603)
FAST Total score, moyenne ± ET	41,5 ± 12,6
Q-LES-Q, moyenne ± ET	
Santé physique/activités	35,9 ± 12,3
Sentiments	38,6 ± 14,6
Travail	42,5 ± 24,0
Tâches ménagères	40,6 ± 15,7
Solanté/charge de travail	28,7 ± 25,1
Activités hors des temps libres	31,7 ± 22,1
Relations sociales	39,2 ± 17,0
Activités générales	38,7 ± 12,7
Satisfaction vis-à-vis des médicaments	40,2 ± 17,5
Satisfaction et contentement globaux dans la vie	30,1 ± 17,8

FAST: Functioning Assessment Short Test; HQOL: Health-related quality of life; Q-LES-Q: Quality of Life and Satisfaction Questionnaire.

Figure 2. Différence par rapport à la desvenlafaxine (IC 95 %) : changement du score MADRS total entre l'inclusion et la semaine 8 (FAS, MMRM)

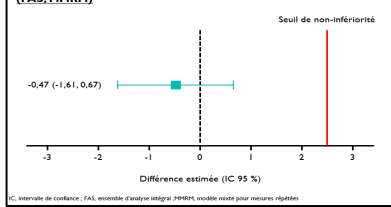


Figure 3. Variation du score FAST entre l'inclusion et la semaine 8

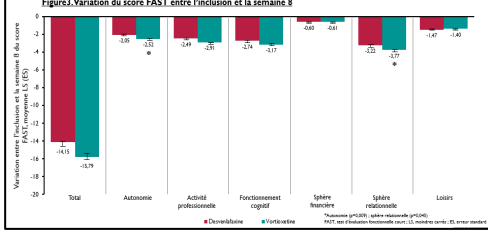
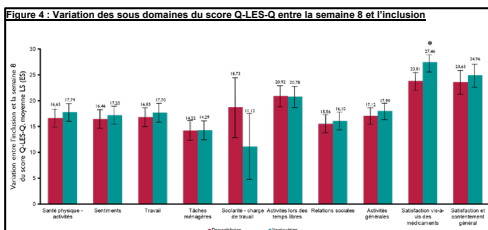


Figure 4. Variation des sous-domaines du score Q-LES-Q entre la semaine 8 et l'inclusion



Satisfaction vis-à-vis des médicaments (p=0,044) Q-LES-Q : questionnaire de qualité de vie lié au plaisir et à la satisfaction ; L : domaines ; ES : erreur standard

Tableau 3. Événements indésirables

	Vortioxétine (n = 310)	Desvenlafaxine (n = 293)
Exposition patients-années	46	44
Patients ayant des EI	143 (46,1)	116 (39,6)
Patients ayant des EIG	0	1 (0,3)
Patients ayant des EI conduisant à une sortie de l'étude	6 (1,9)	3 (1,0)
Décès	0	0
EI avec une incidence ≥ 2%		
Patients avec EI, n (%)	101 (32,6)	82 (28,0)
Nausées	62 (20,0)	27 (9,2)
Céphalées	30 (9,7)	25 (8,5)
Étourdissements	16 (5,2)	16 (5,5)
Pruirit	8 (2,6)	1 (0,3)
Somnolence	7 (2,3)	14 (4,8)
Rhinopharyngite	6 (1,9)	8 (2,7)
Sécheresse buccale	4 (1,3)	8 (2,7)

EI : événement indésirable ; EIG, événement indésirable grave

CONCLUSIONS

- Sur le critère d'évaluation principal, la non-infériorité a été établie avec un avantage numérique de la vortioxétine par rapport à la desvenlafaxine dans l'amélioration des symptômes dépressifs tels que mesurés par le MADRS.
- L'étude VIVRE a démontré une différence de traitement nominale significative en faveur de la vortioxétine par rapport à la desvenlafaxine sur plusieurs résultats cliniques pour les patients atteints de TDM, y compris la rémission symptomatique et fonctionnelle, l'amélioration du fonctionnement quotidien et social, et une plus grande satisfaction globale à l'égard du traitement.
- Les patients étaient significativement plus satisfaits de la vortioxétine en tant qu'antidépresseur par rapport à la desvenlafaxine (Q-LES-Q), malgré un plus grand nombre d'événements indésirables rapportés avec la vortioxétine (y compris les nausées).
- Chez les patients actifs atteints de TDM, des améliorations nominale significativement plus importantes ont été observées avec la vortioxétine par rapport à la desvenlafaxine en ce qui concerne le fonctionnement global, les domaines du fonctionnement quotidien et social, et l'obtention d'une rémission selon le score CGI-5.
- La vortioxétine et la desvenlafaxine ont été généralement bien tolérées chez les patients atteints de TDM.
- Au total, 275/310 (89%) de tous les patients traités sont passés de 10 mg à 20 mg de vortioxétine et sont restés sous 20 mg pendant toute la période de traitement.

DISCLOSURES
M. Cronquist Christensen, M. Møller Pedersen and F. Kadiri are employees of Lundbeck.
R.S. McIntyre has received research grants/support from CHR/SACD/National Natural Science Foundation of China (NSFC) and the Milken Institute; speaker/consultation fees from Lundbeck, Alkermes, Neurocris Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Sage Biogen, Mitsubishi Tanabe, Purdue, Pfizer, Otsuka, Takeda, Neurocris, Sunovion, Bausch Health, Assome, Novo Nordisk, Kiri, Sanofi, Eisai, Intra-Cellular, Newbridge Pharmaceuticals, Viatris, Abbvie, Astra Life Sciences, Dr. Roger McIntyre is a CEO of Bausch Health Company.
The VIVRE study was funded by H. Lundbeck A/S.
REFERENCES
1. American Psychological Association. 2019. <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Accessed May 12, 2022.
2. Subramaniam M, et al. *Comp Psychiatry*. 2019;94:15113.
3. Goodwin GM, et al. *J Affect Disord*. 2017;215:231-35.
4. McIntyre RS, et al. *Depress Anxiety*. 2013;28(1):5-27.
5. Luo Z, et al. *Ment Health Policy Econ*. 2010;13(1):39-49.
6. Sarfraz D, et al. *Ann Clin Psychiatry*. 2017;29(1):11-16.
7. Chokka N, et al. *CNS Spectr*. 2019;24(4):338-347.
8. Pfizer SMC Desvenlafaxine. Accessed May 12, 2022.
9. Lam RW, et al. *J Affect Disord*. 2016;205:59-61.
10. Endicott J, et al. *J Affect Disord*. 2014;166:307-314.