

Essais de courte durée sur l'eskétamine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé

TRANSFORM-2

TRANSFORM-1

TRANSFORM-3

Abréviations et références

L'efficacité et l'innocuité de l'eskétamine ont été évaluées dans trois études cliniques de phase III de courte durée, randomisées, menées à double insu et contrôlées par traitement actif chez des patients^{*1-3}. Les patients qui ont pris part au programme de développement clinique de phase III étaient généralement en consultation externe⁴.

Étude TRANSFORM-2¹

- Chez les patients âgés de 18 à 64 ans, on a observé une amélioration plus importante, entre le départ et le jour 28, de la moyenne du score MADRS total dans le groupe traité par l'association eskétamine et nouvel AD oral, comparativement au groupe recevant le nouvel AD oral avec un placebo en vaporisation nasale (-21,4 vs -17,0; DMMC : -4,0; IC à 95 % : -7,31 à -0,64; $p = 0,020$).
- Les EIST les plus fréquents (≥ 20 % dans l'un ou l'autre groupe) étaient la dissociation, les nausées, le vertige, la dysgueusie, les étourdissements et les céphalées.

Étude TRANSFORM-1²

- Chez les patients âgés de 18 à 64 ans, les deux groupes sous eskétamine (à 56 mg et à 84 mg) + AD ont présenté une modification cliniquement significative⁵⁻⁷ et numériquement supérieure de la variation de la moyenne du score MADRS total entre le départ et le jour 28, comparativement au groupe sous AD + placebo (-19,0 vs -18,8 vs -14,8, respectivement; DMMC [estimation médiane sans biais] par rapport au placebo : -4,1 vs -3,2, respectivement); toutefois, la signification statistique n'a pas été démontrée avec l'association eskétamine à 84 mg + AD (IC à 95 % : -6,88 à 0,45; $p = 0,088$). Par conséquent, l'association eskétamine à 56 mg + AD n'a pas pu être évaluée formellement.
- Les EIST les plus fréquents (≥ 20 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement) étaient les nausées, la dissociation, les étourdissements, le vertige, les céphalées et la somnolence.

Étude TRANSFORM-3³

- Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, le groupe sous eskétamine + AD a présenté une amélioration cliniquement significative⁵⁻⁷ et une diminution numériquement supérieure, mais pas statistiquement significative, du score MADRS total, entre le départ et le jour 28, comparativement au groupe sous AD + placebo (-10,0 vs -6,3; DMMC [estimation médiane sans biais] : -3,6; IC à 95 % : -7,2 à 0,07; $p = 0,059$).
- Les EIST les plus fréquents (≥ 20 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement) étaient les étourdissements.

* SPRAVATO® (eskétamine) est indiqué en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), pour le traitement du trouble dépressif majeur chez les adultes qui n'ont pas répondu adéquatement à au moins deux traitements distincts par des antidépresseurs différents (chacun ayant été administré à une dose et pendant une durée adéquates) durant l'épisode dépressif modéré à sévère en cours.

Essais de courte durée sur l'eskétamine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	--------------------	-------------	-------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
---------------	--	----------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Étude TRANSFORM-2¹



Étude de phase III randomisée à double insu contrôlée par traitement actif pour l'évaluation de doses variables

N = 223

Principaux critères d'inclusion¹

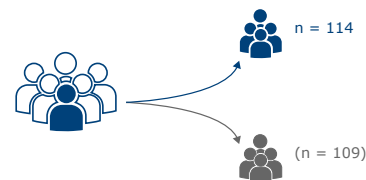
- Âge de 18 à 64 ans
- TDM non psychotique modéré à grave
- Absence de réponse à ≥ 2 AD durant l'épisode en cours
- Score IDS-C₃₀ ≥ 34

Principaux critères d'exclusion¹

- Idées ou intention d'homicide ou de suicide
- Trouble bipolaire ou de la personnalité
- Hypertension non maîtrisée
- TOC
- Absence de réponse à l'ensemble des 4 AD de l'étude ou à l'ECT
- Convulsions
- Consommation abusive de substances ou d'alcool

Méthodologie¹

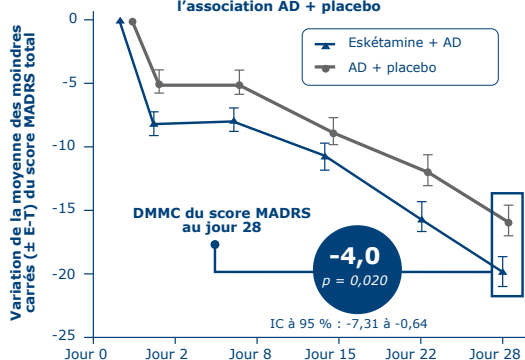
Vaporisateur nasal d'eskétamine à 56 ou 84 mg + **AD oral nouvellement instauré** (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée)



AD oral nouvellement instauré (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée) + **Placebo en vaporisation nasale**

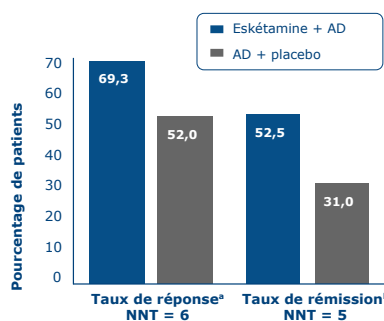
Principal critère d'évaluation de l'efficacité¹

La variation de la moyenne du score MADRS total au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, était significativement plus grande sur le plan statistique avec l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo



Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité¹

Les taux de réponse^a et de rémission^b au jour 28 étaient supérieurs avec l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo



Innocuité¹

EIST ≥ 20 %

- Dissociation
- Nausées
- Vertige
- Dysgueusie
- Étourdissements
- Maux de tête

- Observés plus fréquemment dans le groupe eskétamine + AD
- D'intensité **légère à modérée** pour la plupart, apparus peu après l'administration de la dose
- Se sont généralement **résolus** 1,5 heure après l'administration de la dose

- **Abandon du traitement en raison d'EIST :**
 - Eskétamine + AD : **7 %**
 - AD + placebo : **0,9 %**

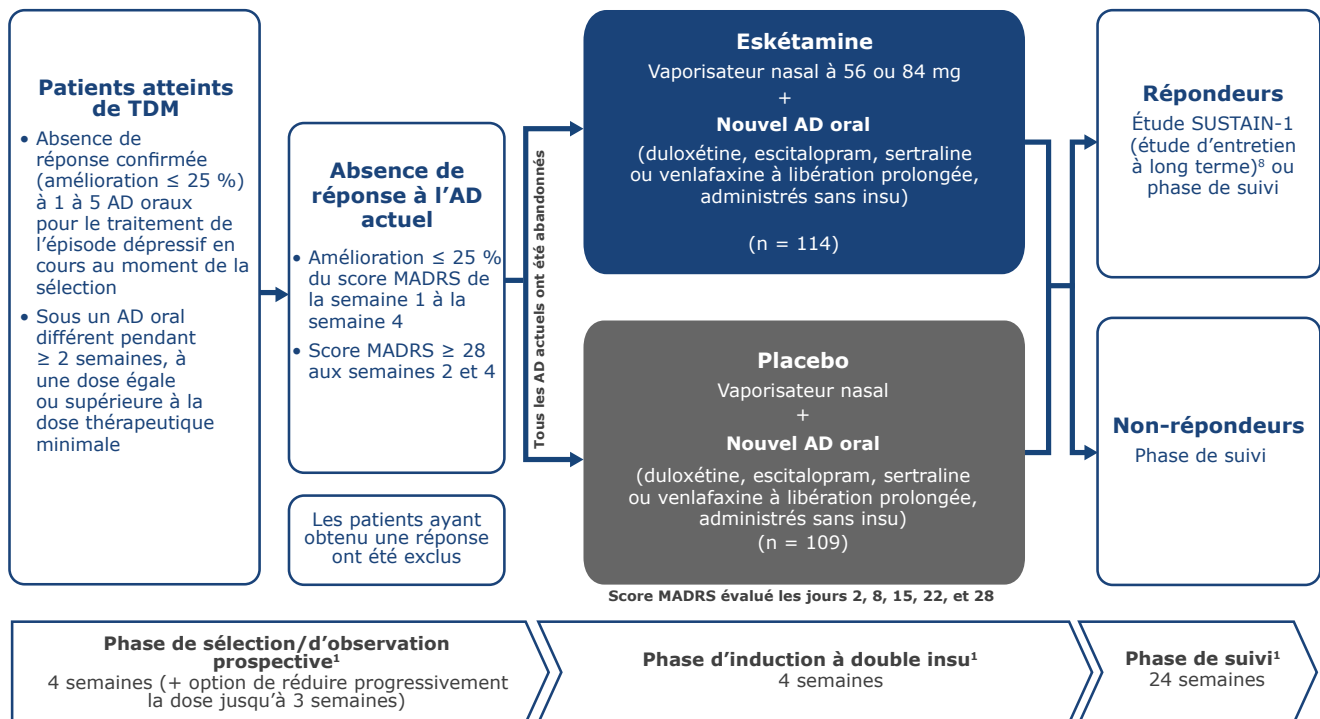
^a La réponse était définie par une réduction ≥ 50 % du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12 .

Essais de courte durée sur l'eskétamine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation	

- L'étude TRANSFORM-2 (NCT02418585) était une étude multicentrique de phase III, randomisée selon un rapport 1:1, contrôlée par traitement actif, menée en double insu dans 39 établissements de 5 pays pour évaluer des doses variables¹.



Essais de courte durée sur l'eskétamine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation	

Critères d'inclusion ¹	Critères d'exclusion ¹
<ul style="list-style-type: none"> • Âge de 18 à 64 ans • Un seul épisode de TDM (≥ 2 ans) ou TDM récurrent sans caractéristiques psychotiques (selon le DSM-5 et l'évaluation clinique) confirmé par l'entretien MINI • Score IDS-C₃₀ ≥ 34 • Absence de réponse à ≥ 1 mais ≤ 5 AD oraux administrés à une dose adéquate, sur une durée suffisante et avec une bonne observance durant l'épisode du TDM en cours, et sous un AD oral différent pendant ≥ 2 semaines avant l'étude, à une dose égale ou supérieure à la dose thérapeutique minimale • L'épisode du TDM en cours, la gravité des symptômes dépressifs et la réponse à l'AD doivent être confirmés au moyen d'une évaluation de la qualification indépendante du site 	<ul style="list-style-type: none"> • Idées ou intention d'homicide ou idées suicidaires avec une certaine intention de passer à l'acte au cours des 6 derniers mois, selon le jugement de l'investigateur ou le score C-SSRS • Diagnostic d'épisode actuel ou antérieur (selon le DSM-5) de trouble psychotique ou de TDM avec psychose; de troubles bipolaires et connexes; de TOC; de trouble du spectre autistique; de déficience intellectuelle; ou de trouble de la personnalité limite, de la personnalité antisociale, de la personnalité histrionique ou de la personnalité narcissique • Antécédents d'hypertension non maîtrisée, de convulsions, ou de troubles modérés ou graves liés à l'utilisation de substances ou d'alcool (selon les critères du DSM-5) au cours des 6 derniers mois • Absence de réponse, durant l'épisode du TDM en cours, à l'eskétamine ou à la kétamine, à l'ensemble des 4 options thérapeutiques AD orales, ou à un cycle d'ECT administrée adéquatement • Stimulation du nerf vague ou stimulation cérébrale profonde reçue durant l'épisode en cours

Essais de courte durée sur l'eskétagine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation	

Principal critère d'évaluation de l'efficacité¹

- Variation du score MADRS total entre le début (jour 1) et la fin de l'étude (jour 28)

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité clés¹

- Début rapide d'une réponse clinique soutenue
 - Défini comme une amélioration $\geq 50\%$ du score MADRS total au jour 2 qui s'est poursuivie jusqu'au jour 28, avec 1 variation (c.-à-d. amélioration $\geq 25\%$ au jour 8, 15 ou 22)
- Variation du score SDS au jour 28 par rapport aux valeurs initiales
- Variation du score QSP-9 total au jour 28 par rapport aux valeurs initiales

Autres critères d'évaluation secondaires¹

- Proportion de patients ayant obtenu une réponse (réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale du score MDARS total) et de patients en rémission (score MADRS total ≤ 12) au jour 28
- Rangs de variation du score CGI-S

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité

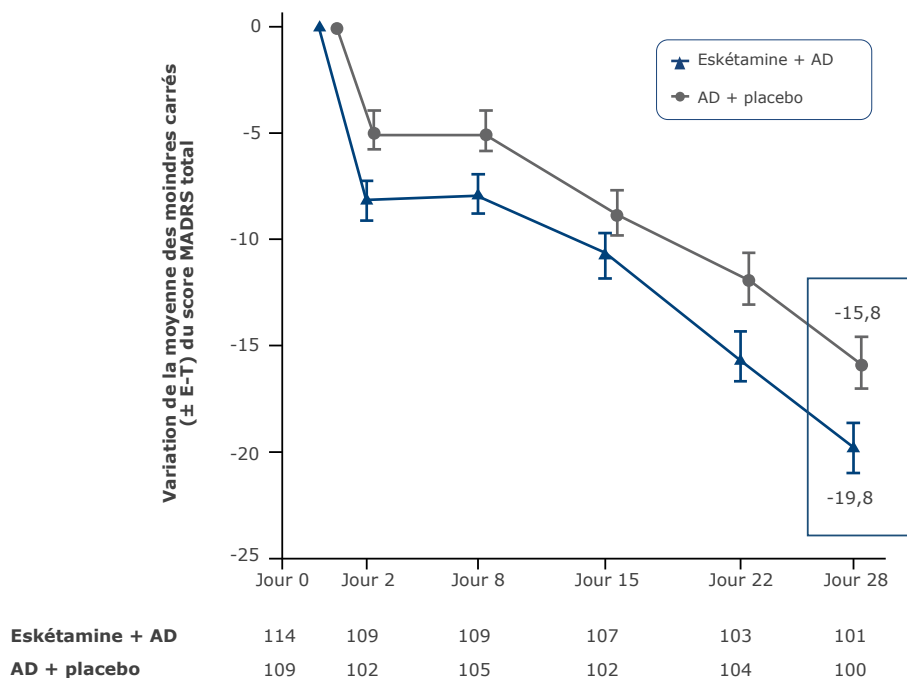
- Dans l'ensemble, 223 patients ont été randomisés et ont reçu les médicaments à l'étude¹.
- Les caractéristiques démographiques et initiales étaient semblables dans tous les groupes de traitement¹.

	Eskétamine + AD (n = 114)	AD + Placebo (n = 109)
Âge moyen, ans (É-T)	44,9 (12,58)	46,4 (11,14)
Femmes, n (%)	75 (65,8)	63 (57,8)
Race, n (%)		
Noire ou afro-américaine	6 (5,3)	5 (4,6)
Blanche	106 (93,0)	102 (93,6)
Autre	2 (1,8)	2 (1,8)
Durée de l'épisode en cours (semaines), moyenne (É-T)	111,4 (124,28)	118,0 (187,37)
Score MADRS moyen (É-T)	37,0 (5,69)	37,3 (5,66)
Nombre d'AD antérieurs, ^a n (%)		
1-2	78 (68,4)	72 (66,1)
≥ 3	36 (31,6)	37 (39,9)
Classe d'AD oral, n (%)		
IRSN	77 (67,5)	75 (68,8)
ISRS	37 (32,5)	34 (31,2)
^a Pris pendant ≥ 6 semaines, et absence de réponse (définie comme une amélioration ≤ 25 %) pendant l'épisode en cours, en plus de 1 AD prospectif.		

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
Principal critère d'évaluation de l'efficacité		Critères d'évaluation secondaires clés		

- **La variation de la moyenne du score MADRS total** au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, était significativement plus grande avec l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo¹.



- **Variation moyenne au jour 28 par rapport aux valeurs initiales¹**
 - Eskétamine (à 56 ou 84 mg) + AD : -21,4
 - AD + placebo : -17,0
- **Différence moyenne selon la méthode des moindres carrés au jour 28 par rapport aux valeurs initiales¹**
 - Eskétamine (à 56 ou 84 mg) + AD : -19,8
 - AD + placebo : -15,8
- **DMMC entre les groupes de traitement¹**
 - -4,0 (IC à 95 % : -7,31 à -0,64); $p = 0,020$

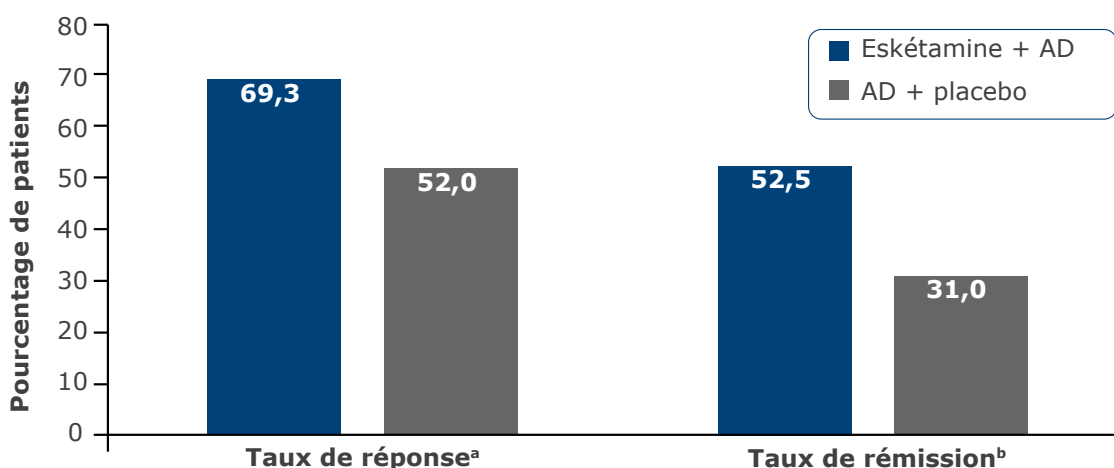
Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Principal critère d'évaluation de l'efficacité		Critères d'évaluation secondaires clés	

- La proportion de patients chez qui une **réponse clinique soutenue est apparue rapidement** était plus grande dans le groupe eskétamine + AD vs le groupe AD + placebo¹.
 - Étant donné que la différence n'était pas statistiquement significative, les variations des scores SNS et PHQ-9 totaux au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, ne pouvaient pas être évaluées formellement.

Paramètre	Eskétamine + AD (n = 114)	AD + Placebo (n = 109)
Début rapide d'une réponse clinique soutenue, n (%)	9 (7,9)	5 (4,6)
	p = 0,321	
Variation du score SDS au jour 28 par rapport aux valeurs initiales, moyenne	-13,6	-9,4
	DMMC : -4,0	
Variation du score QSP-9 au jour 28 par rapport aux valeurs initiales, moyenne	-13,0	-10,2
	DMMC : -2,4	

- Dans les analyses a posteriori, les taux de réponse^a et de rémission^b** au jour 28 étaient supérieurs avec l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo¹
 - Le NNT pour obtenir une réponse^a était de 6, et celui pour obtenir une rémission^b était de 5



- On a observé une amélioration des **scores CGI-S** médians au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes de traitement (-2,0 dans les deux groupes)¹

^a La réponse était définie par une réduction $\geq 50\%$ du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12 .

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Innocuité	Surveillance après l'administration de la dose	Autres résultats relatifs à l'innocuité	

- Les **EI les plus fréquents** ($\geq 20\%$) dans le groupe eskétamine + AD comprenaient la dissociation, les nausées, le vertige, la dysgueusie, les étourdissements et les céphalées, tous plus fréquents que dans le groupe AD + placebo¹.
- La plupart des EI étaient d'intensité **légère à modérée**, passagers, apparus peu après l'administration de la dose et avaient disparu 1,5 heure après l'administration de la dose¹.
- Un décès survenu lors d'un accident de la route a été signalé dans le groupe eskétamine + AD; selon le jugement de l'investigateur, il était peu probablement lié au traitement¹.
- Aucun autre EI grave mortel ou non mortel lié au médicament à l'étude n'est survenu¹.
- **Abandon du traitement** en raison d'EI :¹
 - **Eskétamine + AD** : Au total, 8 patients (7 %) ont abandonné le traitement en raison d'anxiété, de dépression, de symptômes dépressifs, de crise de panique, d'intolérance au médicament, de sensation d'ébriété, d'étourdissements, de céphalée, de vertige, de nausées, d'un accident de la route ou de lésions multiples.
 - **AD + placebo** : 1 patient (0,9 %) a abandonné le traitement en raison d'une éruption cutanée généralisée.

EIST $\geq 10\%$ dans l'un ou l'autre groupe de traitement



EIST ≥ 10 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement durant la phase à double insu¹

Événement, n (%)	Eskétagine + AD (n = 114)	AD + placebo (n = 109)
Dissociation	30 (26,1)	4 (3,7)
Nausées	30 (26,1)	7 (6,4)
Vertige	30 (26,1)	3 (2,8)
Dysgueusie	28 (20,9)	13 (11,9)
Étourdissements	24 (20,9)	5 (4,6)
Céphalées	23 (20,0)	19 (17,4)
Somnolence	15 (13,0)	7 (6,4)
Vision trouble	14 (12,2)	3 (2,8)
Paresthésie	13 (11,3)	1 (0,9)
Anxiété	12 (10,4)	5 (4,6)

AD = antidépresseur; EIST = événement indésirable survenu au cours du traitement.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Innocuité	Surveillance après l'administration de la dose	Autres résultats relatifs à l'innocuité	

Surveillance après l'administration de la dose¹

• Sédation

- Le score MOAA/S était ≤ 4 à tout moment après l'administration de la dose chez 57,4 % des patients du groupe eskétamine + AD et chez 10,1 % des patients du groupe AD + placebo.
- En général, les symptômes se sont spontanément résolus, de 1 à 1,5 heure après l'administration de la dose.
- La sédation n'était pas associée à une hypoxémie.

• Augmentation transitoire de la tension artérielle

- Est survenue après chaque dose d'eskétamine et a atteint un pic 40 minutes après l'administration de la dose.
- Augmentation maximale moyenne avant l'administration jusqu'à n'importe quel moment après l'administration de la dose :

Variation de la tension artérielle	Eskétamine + AD	AD + placebo
Tension artérielle systolique, mm Hg	+11,6	+5,0
Tension artérielle diastolique, mm Hg	+8,1	+4,5

- La tension artérielle est généralement revenue aux valeurs antérieures à l'administration de la dose de 1,5 à 2 heures après l'administration de la dose.

• Symptômes dissociatifs et effets sur la perception

- Selon le score CADSS, les symptômes ont été observés peu après l'administration de la dose d'eskétamine, ont atteint un pic après 40 minutes, se sont résolus 1,5 heure après l'administration de la dose et ont été atténués par l'administration répétée de doses.
 - La variation moyenne du score CADSS entre avant et 40 minutes après l'administration de la dose était de 7,8 au jour 1 et de 3,5 au jour 25.
- La survenue ou des symptômes de psychose n'ont pas été observés.

Essais de courte durée sur l'eskétagine

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Innocuité	Surveillance après l'administration de la dose	Autres résultats relatifs à l'innocuité	

• Aptitude du patient à quitter l'hôpital¹

- L'aptitude du patient à quitter l'hôpital a été évaluée en fonction du score CGADR :

Aptitude du patient à quitter l'hôpital selon le score CGADR	Eskétagine + AD	AD + placebo
1 heure après l'administration de la dose, %	≥ 44,3	≥ 92,0
1,5 heure après l'administration de la dose, %	93,2	98,9

- Tous les patients étaient prêts à obtenir leur congé de l'hôpital au bout de 3 heures.

Autres évaluations de l'innocuité¹


• Idées suicidaires

- Selon le score C-SSRS, les idées suicidaires avaient diminué dans les deux groupes au jour 28, par rapport aux valeurs initiales.
- Des idées suicidaires apparues en cours de traitement ont été signalées chez 5,4 % des patients du groupe eskétagine + AD et 6,4 % des patients du groupe AD + placebo.
- Aucun comportement suicidaire apparu en cours de traitement n'a été observé dans l'un ou l'autre groupe.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	--------------------	-------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
---------------	--	----------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	------------

Étude TRANSFORM-1²



Étude multicentrique de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par traitement actif pour l'évaluation de doses fixes

N = 342

Principaux critères d'inclusion²

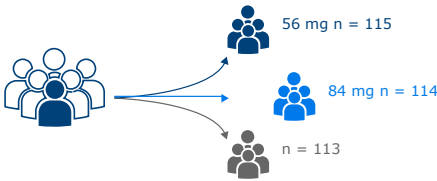
- Âge 18 à 64 ans
- TDM récurrent ou un seul épisode de TDM non psychotique (≥ 2 ans)
- Absence de réponse à ≥ 2 AD durant l'épisode en cours
- Score IDS-C₃₀ ≥ 31

Principaux critères d'exclusion²

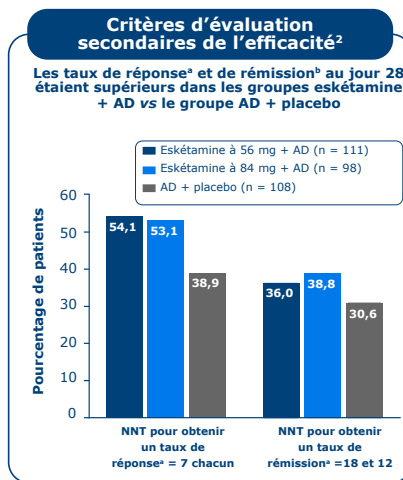
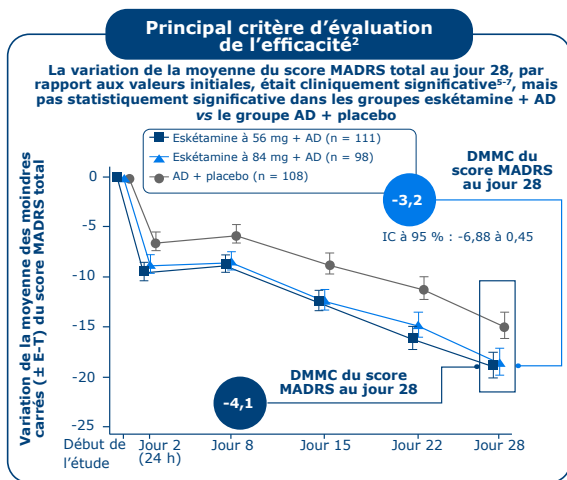
- Idées ou intention d'homicide ou de suicide
- Trouble bipolaire ou de la personnalité
- Hypertension non maîtrisée
- TOC
- Absence de réponse à l'ensemble des 4 AD de l'étude ou à l'ECT
- Convulsions
- Consommation abusive de substances ou d'alcool

Méthodologie²

Vaporisateur nasal d'eskétamine + **AD oral nouvellement instauré** (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée)



AD oral nouvellement instauré (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée) + **Placebo** en vaporisation nasale



Innocuité²

EIST ≥ 20 %

- Nausées
- Dissociation
- Étourdissements
- Vertige
- Maux de tête

• Observés plus fréquemment dans le groupe eskétamine + AD

• D'intensité **légère à modérée** pour la plupart et se sont généralement **résolus** le jour même de l'administration de la dose

• **Abandon du traitement en raison d'EIST :**

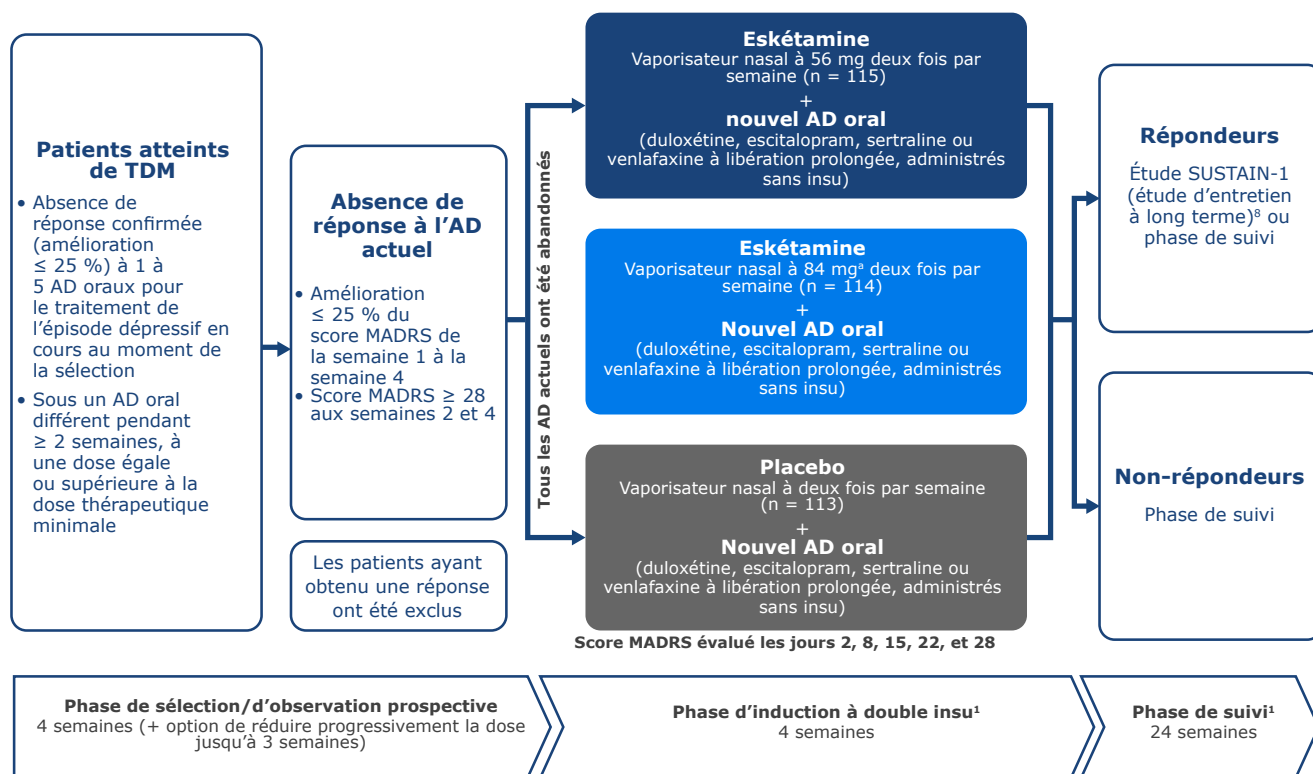
- Eskétamine à 56 mg + AD : **0,9 %**
- Eskétamine à 84 mg + AD : **6,0 %**
- AD + placebo : **1,8 %**

^a La réponse était définie par une réduction ≥ 50 % du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation		

- L'étude TRANSFORM-1 (NCT02417064) était une étude multicentrique de phase III, randomisée selon un rapport 1:1:1, contrôlée par traitement actif, menée en double insu pour l'évaluation de doses fixes².
- Une analyse intermédiaire prédéterminée a été effectuée 4 semaines après la randomisation de 121 patients pour réévaluer la taille de l'échantillon afin d'atteindre la puissance souhaitée et de réduire au minimum l'erreur de type I².



^aAfin d'améliorer la tolérabilité, les patients ont commencé par prendre une dose à 56 mg le jour 1, puis sont passés à 84 mg le jour 4.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	--------------------	-------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
--------	---	----------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	------------

Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation
-------------------------	--	-----------------------

Critères d'inclusion ²	Critères d'exclusion ²
<ul style="list-style-type: none"> • Âge de 18 à 64 ans • Un seul épisode de TDM (≥ 2 ans) ou TDM récurrent sans caractéristiques psychotiques (selon le DSM-5 et l'évaluation clinique) confirmé par l'entretien MINI • Score IDS-C³⁰ ≥ 34 • Absence de réponse (amélioration ≤ 25 %) à ≥ 1 mais ≤ 5 AD oraux administrés à une dose adéquate, sur une durée suffisante et avec une bonne observance durant l'épisode du TDM en cours, et sous un AD oral différent pendant ≥ 2 semaines avant l'étude, à une dose égale ou supérieure à la dose thérapeutique minimale • L'épisode du TDM en cours, la gravité des symptômes dépressifs et la réponse à l'AD doivent être confirmés au moyen d'une évaluation de la qualification indépendante du site 	<ul style="list-style-type: none"> • Idées ou intention d'homicide ou idées suicidaires avec une certaine intention de passer à l'acte au cours des 6 derniers mois, selon le jugement de l'investigateur ou le score C-SSRS • Diagnostic d'épisode actuel ou antérieur (selon le DSM-5) de trouble psychotique ou de TDM avec psychose; de troubles bipolaires et connexes; de TOC; de trouble du spectre autistique; de déficience intellectuelle; ou de trouble de la personnalité limite, de la personnalité antisociale, de la personnalité histrionique ou de la personnalité narcissique • Antécédents d'hypertension non maîtrisée, de convulsions ou de troubles modérés ou graves liés à l'utilisation de substances ou d'alcool (selon les critères du DSM-5) • Absence de réponse, durant l'épisode du TDM en cours, à l'eskétamine ou à la kétamine, à l'ensemble des 4 options thérapeutiques AD orales, ou à un cycle d'ECT administrée adéquatement • Stimulation du nerf vague ou stimulation cérébrale profonde reçue durant l'épisode en cours

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation		

Principal critère d'évaluation de l'efficacité²

- Variation du score MADRS total entre le début (jour 1) et la fin de la phase d'induction à double insu (jour 28)

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité clés²

- Début rapide d'une réponse clinique soutenue
 - Défini comme une amélioration $\geq 50\%$ du score MADRS total au jour 2 qui s'est poursuivie jusqu'au jour 28, avec 1 variation (c.-à-d. amélioration $\geq 25\%$ au jour 8, 15 ou 22)
- Variation du score SDS au jour 28 par rapport aux valeurs initiales
- Variation du score QSP-9 total au jour 28 par rapport aux valeurs initiales

Autres critères d'évaluation secondaires²

- Proportion de patients ayant obtenu une réponse (réduction $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale du score MDARS total) et de patients en rémission (score MADRS total ≤ 12) au jour 28

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	--------------------	-------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
--------	--	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	------------

- Au total, 346 patients ont été randomisés².
- Les caractéristiques démographiques et initiales étaient semblables dans tous les groupes de traitement².

	Eskétamine à 56 mg + AD (n = 115)	Eskétamine à 84 mg + AD (n = 114)	AD + placebo (n = 113)
Âge moyen, ans (É-T)	46,4 (11,2)	45,7 (11,1)	46,8 (11,4)
Femmes, n (%)	81 (70,4)	79 (69,3)	81 (71,7)
Race, n (%)			
Noire ou afro-américaine	7 (6,1)	7 (6,1)	5 (4,4)
Blanche	91 (79,1)	85 (74,6)	86 (76,1)
Autre	8 (7,0)	12 (10,5)	10 (8,8)
Durée de l'épisode en cours (semaines), moyenne (É-T)	202,8 (277,3)	212,7 (327,6)	193,1 (264,1)
Score MADRS moyen (É-T)	37,4 (4,8)	37,8 (5,6)	37,5 (6,2)
Nombre d'AD antérieurs, %			
1-2	79 (69,9)	59 (51,8)	67 (59,3)
≥ 3	34 (30,1)	55 (48,2)	46 (40,7)
Classe d'AD oral, n (%)			
IRSN	65 (56,5)	67 (58,8)	64 (56,6)
ISRS	50 (43,5)	47 (41,2)	49 (43,4)

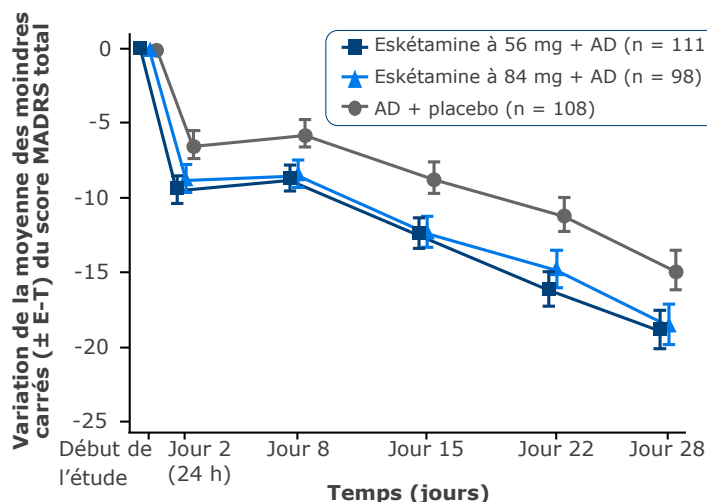
Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	--------------------	-------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
--------	--	----------------------------	--	----------------------------------	------------

Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Critères d'évaluation secondaires clés
---	--

- **La variation de la moyenne du score MADRS total** au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, n'était pas statistiquement significative; toutefois, les deux groupes eskétamine + AD présentaient une variation cliniquement significative⁵⁻⁷ et numériquement supérieure vs le groupe AD + placebo².



	Nb de patients					
	Début de l'étude	Jour 2 (24 h)	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 28
Eskétamine à 56 mg + AD	115	105	114	110	107	111
Eskétamine à 84 mg + AD	114	104	107	99	96	98
AD + placebo	113	101	111	106	105	108

- **Variation moyenne au jour 28 par rapport aux valeurs initiales²**

- Eskétamine à 84 mg + AD : -18,8
- Eskétamine à 56 mg + AD : -19,0
- AD + placebo : -14,8

- **DMMC (estimation médiane sans biais) par rapport au placebo²**

- Eskétamine à 84 mg + AD : -3,2 (IC à 95 % : -6,88 à 0,45; $p = 0,088$)
- Eskétamine à 56 mg + AD : -4,1 (IC à 95 % : -7,67 à -0,49; valeur p nominale = 0,027)
- On a établi une procédure prédéfinie de tests hiérarchisés afin d'évaluer l'efficacité de l'eskétamine à 84 mg avant de procéder à l'évaluation de l'eskétamine à 56 mg. Comme la signification statistique n'a pas été démontrée, l'association eskétamine à 56 mg + AD n'a pas pu être évaluée formellement.

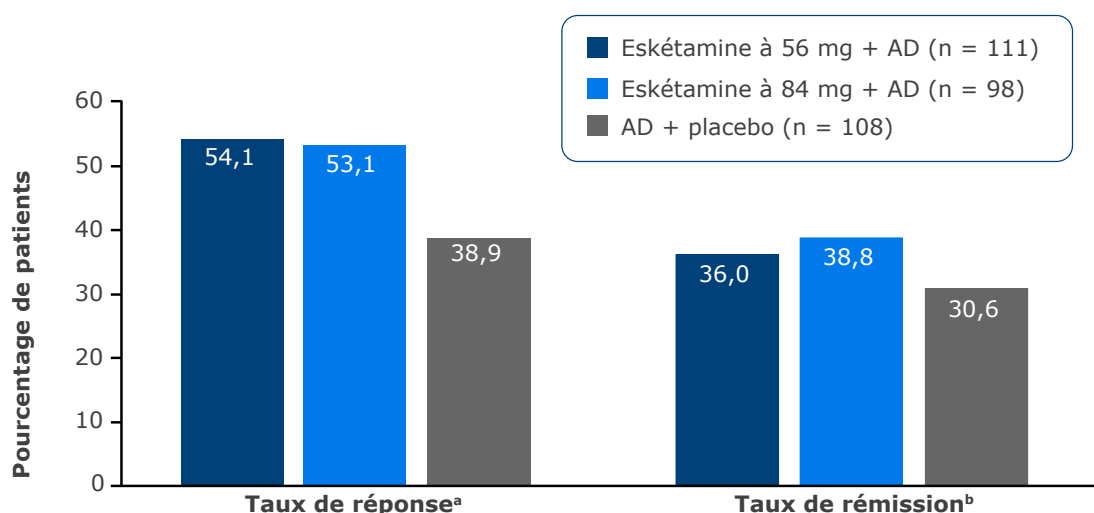
- **Les différences entre les traitements en fonction du score MADRS total** étaient plus prononcées après la réalisation de l'analyse provisoire².

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion

Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Critères d'évaluation secondaires clés
--	---

- **Les taux de réponse^a et de rémission^b** au jour 28 étaient supérieurs avec l'association eskétamine (à 56 mg et à 84 mg) + AD vs l'association AD + placebo².
 - Le NNT pour obtenir une réponse était de 7 dans les deux groupes eskétamine + AD; pour obtenir une rémission, il était de 18 et de 12, respectivement.



- Tous les critères d'évaluation secondaires clés, y compris l'apparition de la réponse clinique au jour 2, le score SDS total et le score PHQ-9 total, **favorisaient numériquement** les groupes eskétamine + AD vs le groupe AD + placebo².
- Une amélioration des **scores CGI-S** médians au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, a été observée dans les trois groupes de traitement (les deux groupes eskétamine + AD : -2,0; groupe AD + placebo : -1,0)².

^a La réponse était définie par une réduction ≥ 50 % du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12 .

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion

Innocuité	Autres résultats relatifs à l'innocuité
------------------	---

- Les **EI les plus fréquents** ($\geq 20\%$ dans l'un ou l'autre groupe de traitement) dans les groupes eskétamine + AD comprenaient les nausées, la dissociation, les étourdissements, les céphalées et la somnolence, tous plus fréquents que dans le groupe AD + placebo².
- La plupart des EI étaient d'intensité **légère à modérée**, transitoires, et se sont résolus le jour même de l'administration de la dose².
- Aucun décès n'est survenu durant l'étude².
- Deux patients du groupe eskétamine à 56 mg + AD ont présenté chacun 1 EI grave durant la phase à double insu (possiblement liée au traitement : aggravation de la dépression le jour 15; probablement liée au traitement : céphalée le jour 12)².
- Abandon du traitement en raison d'EI :²
 - **Eskétamine à 56 mg + AD** : 1 patient (0,9 %) a abandonné le traitement en raison d'une dépression.
 - **Eskétamine à 84 mg + AD** : 7 patients (6,0 %) ont abandonné le traitement en raison d'anxiété, de trouble de l'attention, d'extrasystoles, de céphalées, de manie, de mal des transports, de crise de panique, de tachycardie (n = 1 pour chaque événement) et d'étourdissements, de nausées, de vomissements (n = 2 pour chaque événement).
 - **AD + placebo** : 2 patients (1,8 %) ont abandonné le traitement en raison d'une dysfonction érectile et d'une aggravation de l'insomnie (n = 1 pour chaque événement).

EIST $\geq 10\%$ dans l'un ou l'autre groupe de traitement

Essais de courte durée sur l'eskétagamine



EIST ≥ 10 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement durant la phase à double insu²

Événement, n (%)	Eskétagamine à 56 mg + AD (n = 115)	Eskétagamine à 84 mg + AD (n = 116)	AD + placebo (n = 113)
Nausées	31 (27,0)	37 (31,9)	12 (10,6)
Dissociation	30 (26,1)	32 (27,6)	4 (3,5)
Étourdissements	32 (27,8)	26 (22,4)	10 (8,8)
Vertige	24 (20,9)	24 (20,7)	2 (1,8)
Céphalées	23 (20,0)	24 (20,7)	19 (16,8)
Somnolence	24 (20,9)	21 (18,1)	13 (11,5)
Dysgueusie	17 (14,8)	20 (17,2)	17 (15,0)
Hypoesthésie	14 (12,2)	16 (13,8)	2 (1,8)
Paresthésie	19 (16,5)	11 (9,5)	3 (2,7)
Hypoesthésie orale	16 (13,9)	12 (10,3)	2 (1,8)
Vomissements	7 (6,1)	14 (12,1)	2 (1,8)
Fatigue	12 (10,4)	8 (6,9)	5 (4,4)

AD : antidépresseur; EIST : événement indésirable survenu en cours traitement.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion
	Innocuité	Autres résultats relatifs à l'innocuité			

Surveillance après l'administration de la dose²

• Sédation

- Les effets sédatifs étaient généralement légers (score MOAA/S = 4).
- Le score MOAA/S était ≤ 3 à tout moment après l'administration de la dose chez 9,6 % des patients du groupe eskétamine à 56 mg + AD, chez 12,1 % des patients du groupe eskétamine à 84 mg + AD, et chez 0,9 % des patients du groupe AD + placebo.
- Les symptômes se sont résolus de 1 à 1,5 heure après l'administration de la dose.

• Augmentation transitoire de la tension artérielle

- Est survenue après chaque dose d'eskétamine et a atteint un pic 40 minutes après l'administration de la dose.
- Augmentation maximale moyenne avant l'administration jusqu'à n'importe quel moment après l'administration de la dose :

Variation de la tension artérielle	Eskétamine à 56 mg + AD	Eskétamine à 84 mg + AD	AD + placebo
Tension artérielle systolique, mm Hg	+14,3	+15,0	+7,2
Tension artérielle diastolique, mm Hg	+8,9	+9,4	+5,3

- La tension artérielle est généralement revenue aux valeurs antérieures à l'administration de la dose de 1,5 à 2 heures après l'administration de la dose.

• Symptômes dissociatifs et effets sur la perception

- Selon le score CADSS, les symptômes ont été observés peu après l'administration de la dose d'eskétamine, ont atteint un pic après 40 minutes, et se sont résolus 1,5 heure après l'administration de la dose.
- La survenue ou des symptômes de psychose n'ont pas été observés.

• Aptitude du patient à quitter l'hôpital

- L'aptitude du patient à quitter l'hôpital a été évaluée en fonction du score CGADR :

Proportion de patients jugés aptes à quitter l'hôpital	Eskétamine à 56 mg + AD	Eskétamine à 84 mg + AD	AD + placebo
1 heure après l'administration de la dose, %	≥ 56	≥ 44	≥ 88
1,5 heure après l'administration de la dose, %	≥ 90	≥ 87	≥ 97

Autres évaluations de l'innocuité²

• Idées suicidaires

- Des idées suicidaires survenues au cours du traitement après le début de l'étude ont été signalées chez 10,4 % des patients du groupe eskétamine à 56 mg + AD, chez 7,1 % des patients du groupe eskétamine à 84 mg + AD et chez 11,5 % des patients du groupe AD + placebo, selon le score C-SSRS.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

	Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
Aperçu	Methodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	Discussion	

• Abandons²

- Le taux d'abandon dans le groupe eskétamine à 84 mg + AD (16,4 %) était trois fois plus élevé que dans les groupes eskétamine à 56 mg + AD (5,1 %) et AD + PBO (5,3 %).
- Parmi les 19 patients du groupe ayant reçu la dose plus élevée d'eskétamine, 11 ont arrêté le traitement le jour 1, alors qu'ils étaient sous eskétamine à 56 mg; ces retraits n'étaient pas attribuables à de nouveaux résultats liés à l'innocuité de la dose.
- Les auteurs ont noté **des facteurs qui auraient pu contribuer à l'absence de signification statistique** entre les groupes eskétamine à 84 mg + AD et AD + placebo, soit² :
 - Un taux d'abandon trois fois plus élevé dans le groupe eskétamine à 84 mg + AD et une ampleur de l'effet global inférieure à celle présumée dans le protocole.
 - Le groupe AD + placebo a connu une atténuation plus importante des symptômes dépressifs que prévu.
 - Des initiatives mises en place avant l'analyse intermédiaire et indépendantes de celle-ci afin d'améliorer la qualité de la réalisation de l'étude ont pu influencer sur les résultats des patients inscrits après l'analyse intermédiaire, ce qui s'est traduit par une plus grande différence observée entre les traitements.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	-------------	--------------------	----------------------------

Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
---------------	--	----------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Étude TRANSFORM-3³



Étude multicentrique de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par traitement actif pour l'évaluation de doses variables

N = 138

Principaux critères d'inclusion³

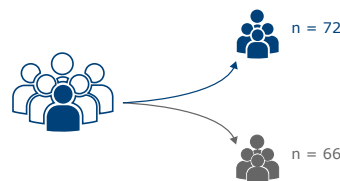
- Âge ≥ 65 ans
- TDM récurrent ou un seul épisode de TDM non psychotique (≥ 2 ans)
- Absence de réponse à ≥ 2 AD durant l'épisode en cours
- Score IDS-C₃₀ ≥ 31
- Score MMSE ≥ 25 (≥ 22 pour les sujets qui avaient moins que l'équivalent d'un diplôme d'études secondaires)

Principaux critères d'exclusion³

- Idées ou intention d'homicide ou de suicide
- Trouble bipolaire ou de la personnalité
- Hypertension non maîtrisée
- TOC
- Absence de réponse à l'ensemble des 4 AD de l'étude ou à l'ECT
- Convulsions
- Consommation abusive de substances ou d'alcool

Méthodologie³

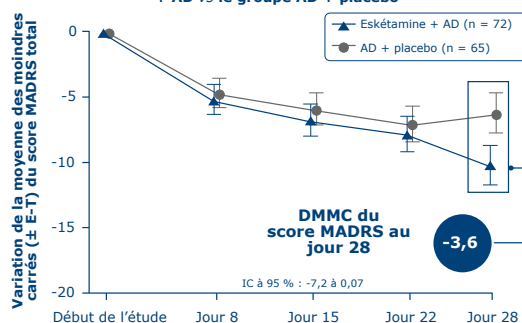
Vaporisateur nasal d'eskétamine à 28, 56 ou 84 mg + AD oral nouvellement instauré (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée)



AD oral nouvellement instauré + Placebo en vaporisation nasale (duloxétine, escitalopram, sertraline ou venlafaxine à libération prolongée)

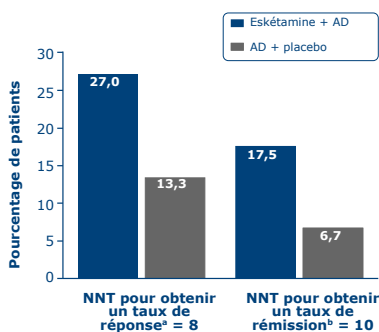
Principal critère d'évaluation de l'efficacité³

La variation de la moyenne du score MADRS total au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, était cliniquement significative^{5,7}, mais pas statistiquement significative dans les groupes eskétamine + AD vs le groupe AD + placebo



Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité³

Les taux de réponse^a et de rémission^b au jour 28 étaient supérieurs avec l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo



Innocuité³

EIST ≥ 20 %

- Observés plus fréquemment dans le groupe eskétamine + AD
- Étourdissements
- Les EILT étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée et s'étaient généralement résolus à la fin de l'étude

Abandon du traitement en raison d'EIST :

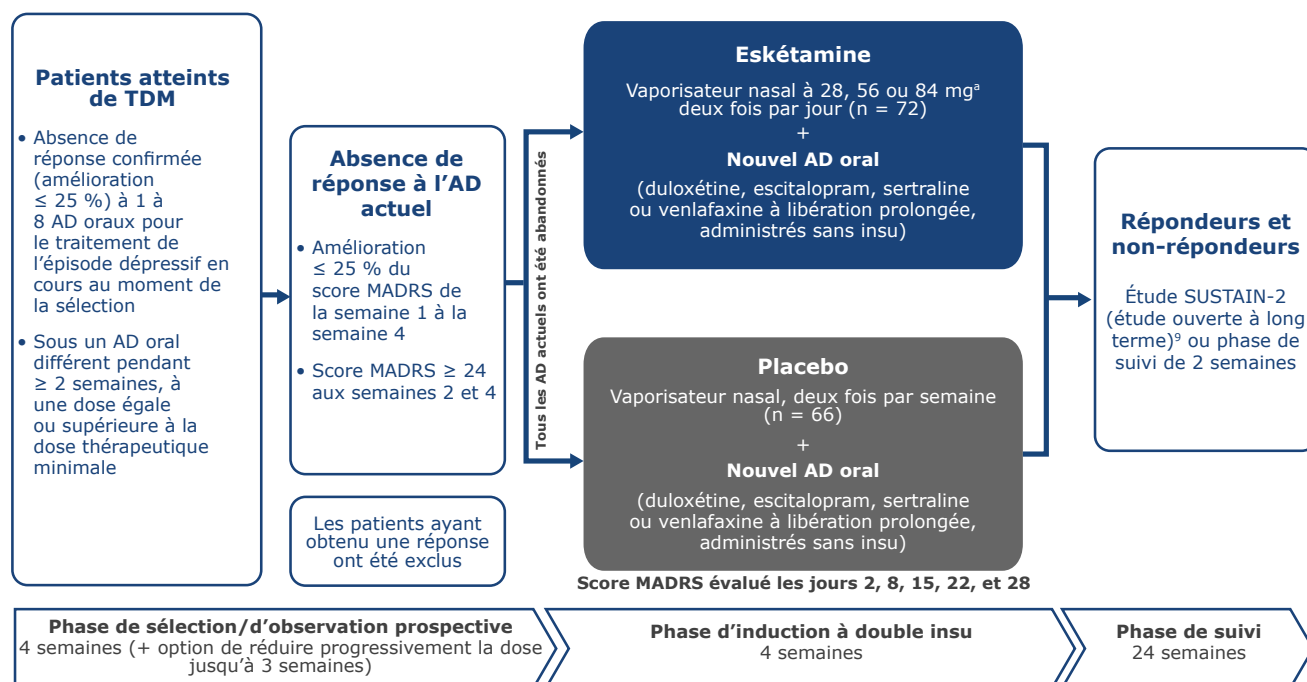
- Eskétamine + AD : 5,6 %
- AD + placebo : 1,8 %

^a La réponse était définie par une réduction ≥ 50 % du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation	

- L'étude TRANSFORM-3 (NCT02422186) était une étude multicentrique de phase III, randomisée selon un rapport 1:1, contrôlée par traitement actif, menée en double insu dans 13 pays pour l'évaluation de doses variables chez des patients âgés³.



^a Tous les patients commençaient par l'eskétamine à 28 mg ou le placebo le jour 1; la deuxième dose (jour 4) d'eskétamine était à 28 mg ou à 56 mg; toutes les doses suivantes étaient à 28, 56 ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérabilité. L'augmentation de la dose d'eskétamine n'était pas permise après le jour 15.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation	

Critères d'inclusion ³	Critères d'exclusion ³
<ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 65 ans • Un seul épisode de TDM (\geq 2 ans) ou TDM récurrent sans caractéristiques psychotiques (selon le DSM-5 et l'évaluation clinique) confirmé par l'entretien MINI • Score IDS-C₃₀ \geq 31 • Score MMSE total \geq 25 (\geq 22 pour les sujets qui avaient moins que l'équivalent d'un diplôme d'études secondaires) • Absence de réponse à \geq 1 AD, mais \leq 8 AD durant l'épisode dépressif en cours au début de la phase de sélection et d'observation prospective • Absence de réponse à \geq 2 AD avant la randomisation • Patient stable sur le plan médical, d'après les épreuves de laboratoire effectuées durant la phase de sélection et d'observation 	<ul style="list-style-type: none"> • Idées ou intention d'homicide ou idées suicidaires avec une certaine intention de passer à l'acte au cours des 6 derniers mois, selon le jugement de l'investigateur ou le score C-SSRS • Diagnostic d'épisode actuel ou antérieur (selon le DSM-5) de trouble psychotique ou de TDM avec psychose; de troubles bipolaires et connexes; de TOC; de trouble du spectre autistique; de déficience intellectuelle; ou de trouble de la personnalité limite, de la personnalité antisociale, de la personnalité histrionique ou de la personnalité narcissique • Antécédents d'hypertension non maîtrisée, de convulsions ou de troubles modérés ou graves liés à l'utilisation de substances ou d'alcool (selon les critères du DSM-5) • Absence de réponse, durant l'épisode du TDM en cours, à l'eskétamine ou à la kétamine, à l'ensemble des 4 options thérapeutiques AD orales, ou à un cycle d'ECT administrée adéquatement • Stimulation du nerf vague ou stimulation cérébrale profonde reçue durant l'épisode en cours

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

	Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références	
	Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité	
		Méthodologie de l'étude	Principaux critères d'admissibilité	Critères d'évaluation		

Principal critère d'évaluation de l'efficacité³

- Variation du score MADRS total entre le début (jour 1) et la fin de l'étude (jour 28)

Autres critères d'évaluation de l'efficacité³

- Taux de réponse et de rémission au jour 28
- Variation du score CGI-S total au jour 28 par rapport aux valeurs initiales
- Variation du score SDS total au jour 28 par rapport aux valeurs initiales
- Variation du score QSP-9 total au jour 28 par rapport aux valeurs initiales

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité

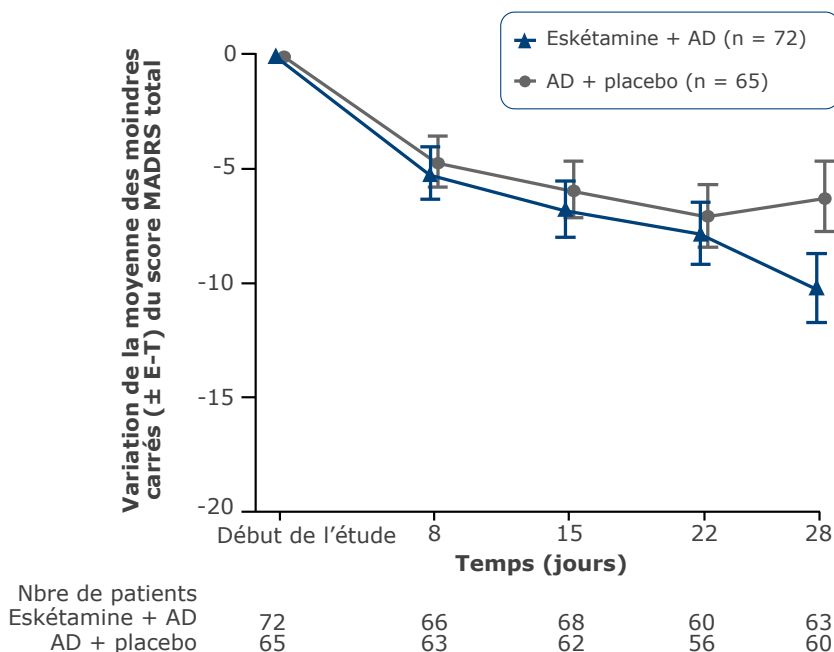
- Au total, 138 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement³.
- Les caractéristiques démographiques et initiales étaient semblables dans tous les groupes de traitement³.

	Eskétamine + AD (n = 72)	AD + placebo (n = 65)
Âge moyen, ans (É-T)	70,6 (4,79)	69,4 (4,15)
Catégorie d'âge de 65 à 74 ans, n (%)	59 (81,9)	57 (87,7)
Femmes, n (%)	45 (62,5)	40 (61,5)
Race, n (%)		
Blanche	66 (91,7)	64 (98,5)
Multiples	4 (5,6)	0 (0)
Score IDS-C ₃₀ total lors de la sélection, moyenne	44,2	43,1
Durée de l'épisode en cours (semaines), moyenne (É-T)	163,1 (277,04)	274,1 (395,47)
Score MADRS initial, moyenne	35,5	34,8
Nombre d'AD antérieurs, n (%)		
1	15 (20,8)	6 (9,2)
2	31 (43,1)	32 (49,2)
3	13 (18,1)	17 (26,2)
4	12 (16,7)	4 (6,2)
≥ 5	1 (1,4)	6 (9,2)
Classe d'AD oral, n (%)		
IRSN	31 (43,1)	30 (46,2)
ISRS	41 (56,9)	35 (53,8)

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Critères d'évaluation secondaires clés	Analyses <i>a posteriori</i> supplémentaires	

- Bien qu'elle n'ait pas été statistiquement significative, **la variation de la moyenne du score MADRS total** au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, était cliniquement significative⁵⁻⁷ et numériquement supérieure avec l'association eskétamine (à 28, 56 ou 84 mg) + AD vs l'association AD + placebo³.



- **Variation moyenne au jour 28 par rapport aux valeurs initiales³**

- Eskétamine + AD : -10,0
- AD + placebo : -6,3

- **DMMC (estimation médiane sans biais) par rapport au placebo³**

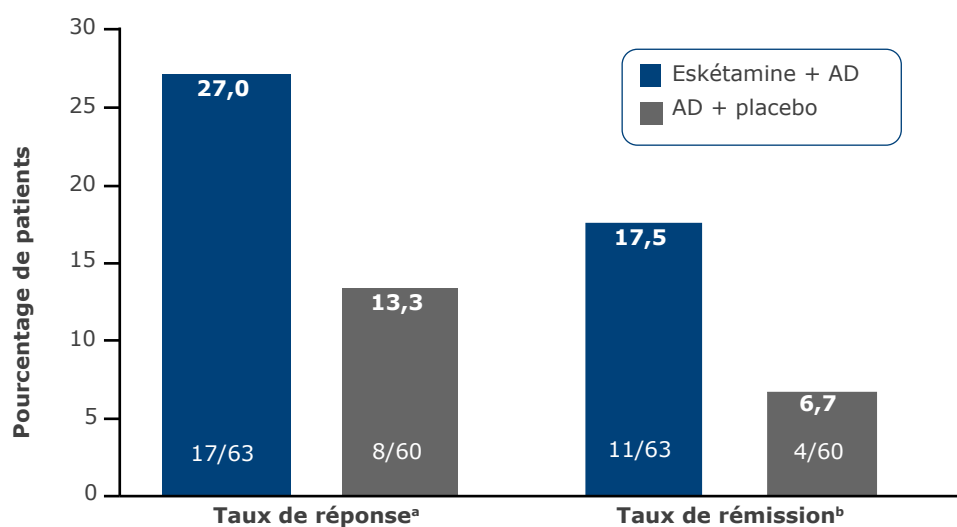
- -3,6 (IC à 95 % : -7,2 à 0,07); $p = 0,059$

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Critères d'évaluation secondaires clés	Analyses <i>a posteriori</i> supplémentaires	

• **Les taux de réponse^a et de rémission^b** au jour 28 étaient supérieurs avec l'association eskétamine (à 28 mg, 56 mg et 84 mg) + AD vs l'association AD + placebo³.

○ Le NNT pour obtenir une réponse était de 8, et celui pour obtenir une rémission était de 10.



• Tous les critères d'évaluation secondaires clés, y compris le score CGI-S, le score SDS total et le score PHQ-9 total, **favorisaient numériquement** le groupe eskétamine + AD vs le groupe AD + placebo³.

• On a observé une amélioration numérique des **scores CGI-S** médians au jour 28, par rapport aux valeurs initiales, dans les deux groupes de traitement (eskétamine + AD : -1,0; AD + placebo : 0)³.

^a La réponse était définie par une réduction $\geq 50\%$ du score MADRS total par rapport aux valeurs initiales; ^b La rémission était définie par un score MADRS ≤ 12 .

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Principal critère d'évaluation de l'efficacité	Critères d'évaluation secondaires clés	Analyses a posteriori supplémentaires	

- D'autres analyses de l'efficacité ont révélé que les patients âgés de 65 à 74 ans du groupe eskétamine + AD présentaient une **amélioration plus importante du score MADRS total** que ceux âgés de 75 ans et plus (DMMC : -4,9; valeur *p* nominale = 0,017 vs -0,4; valeur *p* nominale = 0,930)³.
- Dans une analyse *a posteriori*, les patients du groupe eskétamine + AD dont la dépression était apparue plus tôt (< 55 ans) présentait une **amélioration plus grande du score MADRS total** que ceux chez qui elle était apparue plus tard (≥ 55 ans) (DMMC : -6,1; valeur *p* nominale = 0,006 vs 3,1; valeur *p* nominale = 0,407)³.
- Lors d'une analyse intermédiaire réalisée pendant l'étude, plus de patients ont été évalués après l'analyse intermédiaire (stade 2, n = 86) qu'avant l'analyse intermédiaire (stade 1, n = 51), ce qui a entraîné une différence entre les deux phases, en ce qui a trait au traitement. Une analyse non pondérée a révélé une DMMC de -4,0 (IC à 95 % : -7,71 à -0,25) entre l'association eskétamine + AD vs l'association AD + placebo³.
- L'ajustement de la dose s'est fait plus lentement dans cette étude, comparativement aux autres études. Le pourcentage de patients du stade 1 et du stade 2 qui recevaient 84 mg au jour 25 était de 52,2 % et de 71,8 %, respectivement³.
- Les patients de cette étude pouvaient participer à une étude ouverte sur l'innocuité et l'efficacité à long terme⁹. Au total, 111 des 138 patients ont participé à cette étude; 88 étaient des non-répondeurs qui ont reçu un traitement d'induction additionnel de 4 semaines. Les scores MADRS totaux ont continué à diminuer chez 93 % de ces non-répondeurs³.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
		Innocuité	Autres résultats relatifs à l'innocuité	

- L'**EI le plus fréquent** ($\geq 20\%$) dans le groupe eskétamine + AD était les étourdissements, observés à une plus grande fréquence que dans le groupe AD + placebo³.
- La plupart des EI étaient d'intensité **légère à modérée** et se sont résolus le jour même de l'administration de la dose³.
- Aucun décès n'est survenu durant l'étude³.
- Trois patients du groupe eskétamine + AD (anxiété, hausse de la tension artérielle, fracture de la hanche) et deux patients du groupe AD + placebo (altération de la démarche, étourdissements) ont présenté un EI grave pendant la phase à double insu⁴.
- **Abandon du traitement** en raison de ≥ 1 EIST³ :
 - **Eskétamine + AD** : 4 (5,6 %)
 - **AD + placebo** : 2 (3,1 %)

EIST $\geq 10\%$ dans l'un ou l'autre groupe de traitement



EIST ≥ 10 % dans l'un ou l'autre groupe de traitement durant la phase à double insu³

Événement, n (%)	Eskétagamine + AD (n = 72)	AD + placebo (n = 65)
Étourdissements	15 (20,8)	5 (7,7)
Nausées	13 (18,1)	3 (4,6)
Augmentation de la tension artérielle	9 (12,5)	3 (4,6)
Fatigue	9 (12,5)	5 (7,7)
Céphalées	9 (12,5)	2 (3,1)
Dissociation	9 (12,5)	1 (1,5)
Vertige	8 (11,1)	2 (3,1)

AD : antidépresseur; EIST : événement indésirable survenu en cours traitement.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Aperçu	Méthodologie et critères d'évaluation des études	Caractéristiques initiales	Résultats relatifs à l'efficacité	Résultats relatifs à l'innocuité
	Innocuité	Autres résultats relatifs à l'innocuité		

Surveillance après l'administration de la dose³

• Sédation

- Un score MOAA/S ≤ 3 à tout moment après administration de la dose a été signalé chez $\leq 3,4$ % des patients du groupe eskétamine + AD, chaque jour de traitement.

• Augmentation transitoire de la tension artérielle

- Est survenue après chaque dose d'eskétamine et a atteint un pic 40 minutes après l'administration de la dose.
- Augmentation maximale moyenne avant l'administration jusqu'à n'importe quel moment après l'administration de la dose :

Variation de la tension artérielle	Eskétamine + AD	AD + placebo
Tension artérielle systolique, mm Hg	+16,0	+11,1
Tension artérielle diastolique, mm Hg	+9,5	+6,8

- En général, la tension artérielle est revenue aux valeurs d'avant l'administration de la dose.

• Symptômes dissociatifs et effets sur la perception

- Selon le score CADSS, les symptômes ont été observés peu après l'administration de la dose d'eskétamine, ont atteint un pic après 40 minutes, et se sont généralement résolus 1,5 heure après l'administration de la dose.

• Aptitude du patient à quitter l'hôpital

- L'aptitude du patient à quitter l'hôpital a été évaluée en fonction du score CGADR :

Proportion de patients jugés aptes à quitter l'hôpital	Eskétamine + AD	AD + placebo
1 heure après l'administration de la dose, %	50	85
1,5 heure après l'administration de la dose, %	90	95

- Tous les patients étaient prêts à obtenir leur congé de l'hôpital au bout de 3 heures dans le groupe eskétamine + AD, et de 3,25 heures dans le groupe AD + placebo.

Autres évaluations de l'innocuité³

• Idées suicidaires

- Les idées suicidaires, évaluées au moyen de l'échelle C-SSRS, avaient diminué au jour 28, par rapport aux valeurs initiales.
- Des idées suicidaires survenues au cours du traitement, après le début de celui-ci, ont été signalées chez 11,4 % des patients du groupe eskétamine + AD et chez 13,8 % des patients du groupe AD + placebo, selon le score C-SSRS.
- Aucune tentative de suicide ni aucun comportement suicidaire n'ont été observés.

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
--------	-------------	-------------	-------------	-----------------------------------

Abréviations	Recherche documentaire	Références
---------------------	------------------------	------------

Abréviations

AD	antidépresseur	IC	Intervalle de confiance
CADSS	Clinician-Assessed Dissociative Symptom Scale (échelle d'évaluation par le clinicien des symptômes dissociatifs)	IDS-C30	Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician Rated – 30-item (inventaire des symptômes dépressifs évalués par le clinicien comportant 30 éléments)
CÉS	Erreur-type	IRSN	Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline
CGADR	Clinical Global Assessment of Discharge Readiness (évaluation clinique globale de l'aptitude du patient à quitter l'hôpital)	ISRS	Inhibiteur sélectif du re-captage de la sérotonine
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity (impression clinique globale – gravité)	LP	libération prolongée
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale (échelle d'évaluation de la gravité du risque de suicide)	MC	moindres carrés
DMMC	Différence moyenne selon la méthode des moindres carrés	MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
DRT	dépression réfractaire au traitement	MMSE	Mini-examen de l'état mental
DSM-5	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e éd.	MOAA/S	Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation (évaluation modifiée de l'observateur de la vigilance et de la sédation)
Échelle MADRS	Échelle de dépression Montgomery-Asberg	MS	Écart-type
EI	Événement indésirable	NNT	Nombre nécessaire à traiter
EIG	EI grave	QSP-9	Patient Health Questionnaire – 9-Item (questionnaire sur la santé du patient comportant 9 éléments)
EIST	Effets indésirables survenus en cours de traitement	SDS	échelle d'invalidité de Sheehan
Électroconvulsivothérapie	Électroconvulsivothérapie	TDM	trouble dépressif majeur
HS	leurs études secondaires	TOC	Trouble obsessionnel compulsif

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Abréviations	Recherche documentaire	Références		

Recherche documentaire

Une recherche documentaire dans les bases de données MEDLINE® et EMBASE® (et/ou dans d'autres ressources, notamment des bases de données internes/externes) se rapportant à ce sujet a été effectuée le 23 mars 2020.

Cette réponse comporte un résumé des études de phase III de courte durée sur le TDM. Les études de phase II¹⁰ ne sont pas incluses dans cette réponse scientifique.

Nous vous remercions de votre intérêt pour SPRAVATO® (eskétamine). Les renseignements sont présentés en réponse à votre demande. Ils sont tirés des références citées, mais ne visent pas à remplacer la lecture de ces références. Ces renseignements ne sont pas censés promouvoir l'utilisation de notre produit d'une façon qui n'est pas conforme à celle décrite dans la monographie. Veuillez consulter la monographie de SPRAVATO® en ligne à l'adresse <http://www.janssen.com/canada/fr/products> pour obtenir les renseignements posologiques complets.

Pour toute question, veuillez communiquer avec le Service de l'information médicale de Janssen, au :

1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781, ou à l'adresse : <http://www.JanssenMedicalInformation.ca/fr>

Ce PDF comprend des éléments interactifs auxquels vous pouvez accéder en cliquant sur les onglets sous le titre du document, des boîtes rectangulaires bleues qui ouvrent des fenêtres contextuelles supplémentaires et des boutons de navigation près des numéros de page.

Résumé	TRANSFORM-2	TRANSFORM-1	TRANSFORM-3	Abréviations et références
Abréviations	Recherche documentaire	Références		

Références

1. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, *et al.* Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176(6):428-438.
2. Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, *et al.* Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(10):616-630.
3. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, *et al.* Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM 3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(2):121-141.
4. Données internes. Esketamine. Internal Communication.
5. Kim J, Farchione T, Potter A, *et al.* Esketamine for treatment-resistant depression - first FDA-approved antidepressant in a new class. [Publié en ligne le 22 mai 2019]. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMp1903305.
6. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol.* 2009;24(3):111-118.
7. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, *et al.* A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-482.
8. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, *et al.* Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. [Publié en ligne avant impression, 5 juin 2019]. *JAMA Psychiatry.* doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1189.
9. Wajs E, Aluisio L, Holder R, *et al.* Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):e1-e10. doi: 10.4088/JCP.4019m12891.
10. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, *et al.* Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: results of a double-blind, doubly-randomized, placebo-controlled study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):139-148.