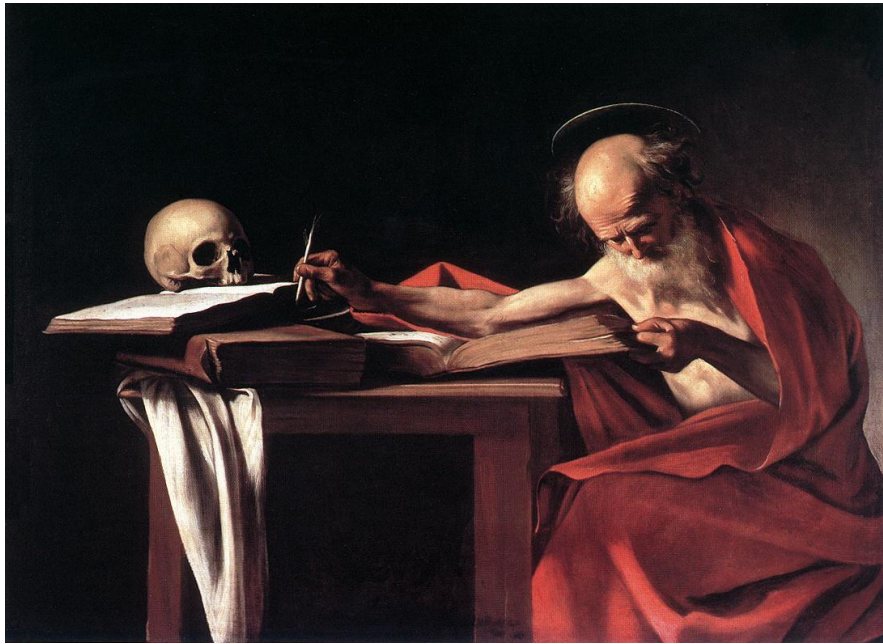


Lecture critique d'article



LECTURE

CRITIQUE





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 5, 2019

VOL. 381 NO. 10

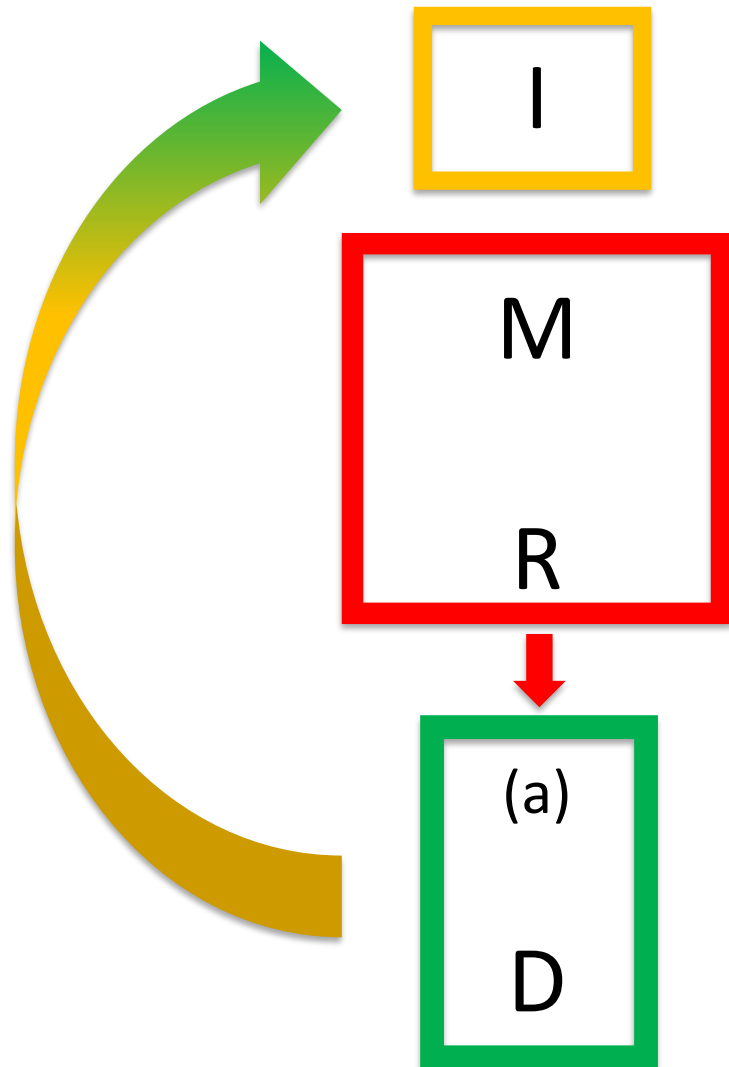
Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder

Handan Gunduz-Bruce, M.D., Christopher Silber, M.D., Inder Kaul, M.D., Anthony J. Rothschild, M.D., Robert Riesenber, M.D., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Haihong Li, Ph.D., Robert Lasser, M.D., Charles F. Zorumski, M.D., David R. Rubinow, M.D., Steven M. Paul, M.D., Jeffrey Jonas, M.D., James J. Doherty, Ph.D., and Stephen J. Kanes, M.D., Ph.D.

Impact Factor = 78 (70 au moment de la publication)

- Il est vraisemblable que cet article soit *a priori* de bonne qualité et amène des données solides et pertinentes.

Généralités



Introduction en 3 temps : Entonnoir

- Pourquoi ? c'est fréquent, c'est grave, pas ou peu de traitement, ...
- Controverse : on a des données / traitements mais contradictoires ou peu exploitables
- Question à laquelle l'étude va répondre

Matériel et Méthodes :

- Qu'est-ce qu'on va faire et comment ?
- Protocole : « plan IKEA de l'étude »

Résultats :

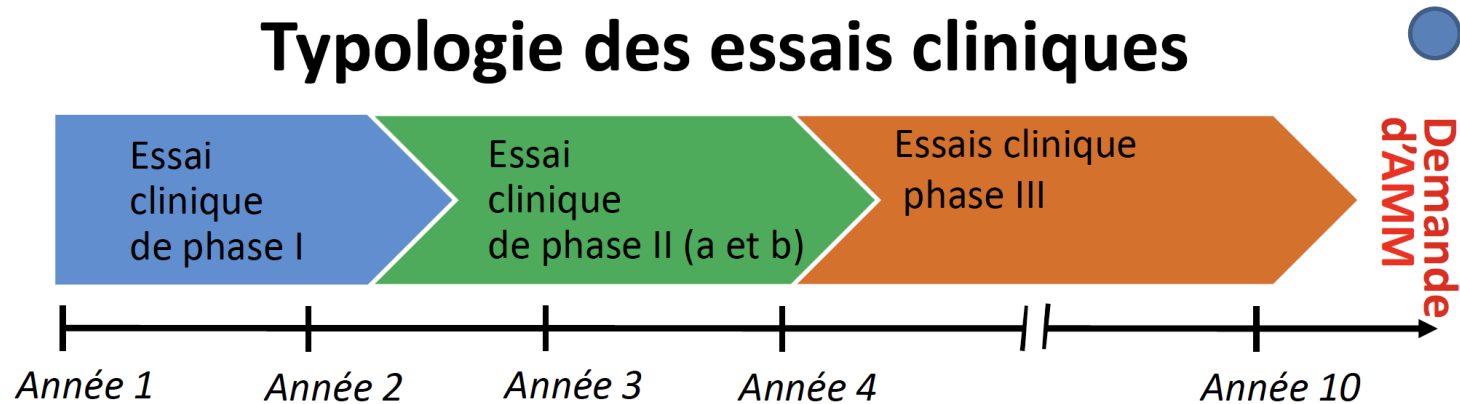
- Le produit du protocole
- Résultats bruts sans interprétation

Discussion :

- Réponses à la (et les) questions de l'introduction au regards des résultats
- Résultat principal
- Au regard du reste de la littérature
- Questions annexes (critères secondaires, physiopatho, ...)
- Forces et faiblesses (auto-critique)
- Perspectives

Question 1 : quelle phase ?

Typologie des essais cliniques



Phase I :

- Durée moyenne : 1,5 an
- 20 à 80 volontaires sains
- Evaluation de l'action du candidat médicament sur l'organisme (tolérance/toxicité = pharmacodynamie) et de l'action de l'organisme sur le candidat médicament (=pharmacocinétique)
- ***Pas de phase I chez l'enfant***

Phase II :

- Durée moyenne : 2 ans
- 100 à 300 volontaires malades
- Evaluation à petite échelle de l'action du candidat médicament sur l'organisme en termes d'efficacité et de tolérance

Phase III :

- Durée moyenne : 3,5 ans
- 1000 à 3000 volontaires malades
- Evaluation à grande échelle de l'action du candidat médicament sur l'organisme en termes d'efficacité et d'effets indésirables

Phase IV : pharmacovigilance

- Effets indésirables rares
- Populations particulières

Questions 2 et 3 : quoi et pourquoi ?

ANTIDEPRESSANTS THAT PRIMARILY ENHANCE monoaminergic neurotransmission involving serotonin or norepinephrine are used in the treatment of major depressive disorder, and their clinical effects are generally evident in 4 to 8 weeks.^{1,2} One hypothesis for the mechanism of depression implicates deficits in γ -aminobutyric acid (GABA) and downstream alterations in monoaminergic neurotransmission.⁴ This hypothesis is supported by evidence that reduced GABA levels have been observed in plasma, cerebrospinal fluid,^{5,7} and cortical brain tissues⁸⁻¹¹ of patients with depression. In addition, reduced expression of GABA-synthesizing enzymes in the brain tissue of persons who have died by suicide,^{12,13} a reduced number of GABAergic interneurons in the brain tissue of patients with depression,¹⁴ and reduced mRNA for GABA type A (GABA_A) $\alpha 4$ and δ subunits (which encode extrasynaptic GABA_A receptors) in the brain tissue of persons with depression who have died by suicide¹⁵ have been observed.

Neurosteroids, which are synthesized from cholesterol in the brain, are potent modulators of GABA and glutamate.¹⁶ Despite their steroid structure, their target activity and pharmacologic characteristics are distinct from those of glucocorticoids and differ in both genomic and nongenomic effects.^{17,18} Preclinical studies have shown that the naturally occurring neurosteroid allopregnanolone is a positive allosteric modulator of synaptic and extrasynaptic GABA_A receptors that affects both phasic and tonic inhibition of neurons.^{16,19} In rodents, allopregnanolone is synthesized locally in the brain in response to acute stressors.¹⁹⁻²¹ With experimental chronic stress, however, levels of allopregnanolone in the brain decrease, and behavioral changes normalize after treatments that increase allopregnanolone levels.^{19,22,23}

Reduced levels of allopregnanolone in the cerebrospinal fluid normalize after successful treatment of depression with antidepressants.²⁴ Placebo-controlled trials in patients with postpartum depression have shown efficacy of a 60-hour infusion of brexanolone, an intravenous formulation of allopregnanolone, which supports the hypothesis of GABAergic dysfunction in that form of depression.^{25,26}

SAGE-217 — an oral, synthetic neurosteroid and positive allosteric modulator of GABA_A receptors — has shown anticonvulsant, anxiolytic,

and sedative properties in studies of seizure in rodent models.²⁷⁻²⁹ A functional assay measuring both agonistic and antagonistic effects of SAGE-217 has indicated no activity on a panel of 22 nuclear hormone receptors.³⁰

Studies of single ascending and multiple ascending doses in healthy volunteers have shown that SAGE-217 has a plasma half-life of 16 to 23 hours, which is compatible with once-daily dosing; sedation is the most common adverse event.^{31,32} We previously conducted an open-label, uncontrolled pilot trial of SAGE-217 involving patients with major depressive disorder who were treated for 14 days. The results suggested that SAGE-217, like intravenous brexanolone (with which it shares a similar molecular pharmacology profile), may be associated with a rapid onset of action.³³ Here we report the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. The protocol of the current trial (which also contains the protocol of the open-label pilot trial) and the statistical analysis plan are available with the full text of this article at NEJM.org. The results of the pilot trial are provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org. The pilot trial and the current placebo-controlled trial recruited different patients.

METHODS

TRIAL DESIGN AND OVERSIGHT

This phase 2 trial was conducted at eight sites in the United States from April 2017 through October 2017. A list of sites and principal investigators is provided in the Supplementary Appendix. Approval was obtained from the institutional review board at each site, and written informed consent was obtained from each patient. Sage Therapeutics designed the trial, provided the SAGE-217 and placebo, collected and analyzed the data, and paid for professional writing assistance. The qualification process for end-point raters and administration of assessments were overseen by Bracket Global (Wayne, PA) (details are provided in the Supplementary Appendix). Confidentiality agreements exist between the authors and Sage Therapeutics. All the authors vouch for the accuracy and completeness of the data and analyses, the fidelity of the trial to the protocol, and the completeness of reporting of adverse events.

T1. Les ATD classiques (IRS/Na) mettent 4 à 8 semaines à agir. Le GABA a une implication dans la physiopathologie de l'EDM.

T2. On a des données sur l'effet des neurostéroïdes sur l'activité GABA.

T3. Le SAGE-217 est-il efficace chez les patients présentant un EDM ?

Q2. :

Evaluation de l'efficacité du SAGE-217 administré durant 14 jours chez les patients présentant un EDM ?

Q3. :

- les ATD classiques ont un long délai d'action
- Ouverture vers d'autres modalités thérapeutiques que les ISRS/Na

Question 4 : pas de test sur les pop.?

Table 1. Characteristics of the Patients.*

Characteristic	SAGE-217 Group (N=45)	Placebo Group (N=44)
Age — yr	49.1±13.6	38.3±12.2
Male sex — no. (%)	20 (44)	14 (32)
Race or ethnic group — no. (%)†		
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	1 (2)	0
Black	36 (80)	28 (64)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0
White	7 (16)	16 (36)
Other	1 (2)	0
Body-mass index‡	30.0±6.3	29.9±5.2
Baseline HAM-D score§	25.2±2.6	25.7±2.4
Use of antidepressants at baseline — no. (%)	12 (27)	10 (23)
Median duration of depression (IQR) — days	97 (63–161)	146 (86–204)

* Plus-minus values are means ±SD. IQR denotes interquartile range.

† Race was reported by the patients.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ Scores on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) range from 0 to 52, with higher scores indicating more severe depression.

- Essai **RANDOMISE**
- Donc la différence ici **est liée au hasard !**
- On la constate et on en tient compte dans l'interprétation

Question : à quoi servent les biostatistiques en recherche clinique ?

- Pouvoir dire qu'une **différence observée** (avec un risque d'erreur fixé) n'est **pas liée au hasard**

Question 5 : principale conclusion ?

EFFICACY

The mean HAM-D score at baseline was 25.2 in the SAGE-217 group and 25.7 in the placebo group. On day 15, the least-squares mean change from baseline in HAM-D score was -17.4 ± 1.3 points in the SAGE-217 group and -10.3 ± 1.3 points in the placebo group (least-squares mean difference in change, -7.0 ; 95% confidence interval [CI], -10.2 to -3.9 ; $P < 0.001$) (Table 2). Results



DISCUSSION

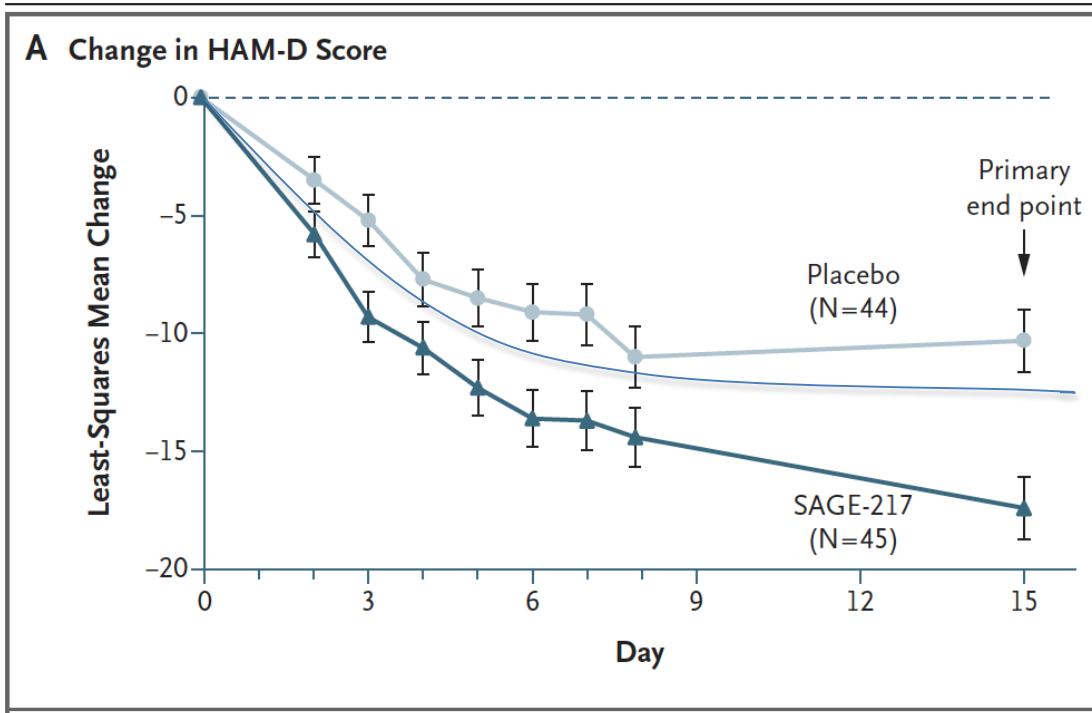
Among patients with moderate-to-severe major depressive disorder, treatment with SAGE-217 for 14 days resulted in a reduction in depressive symptoms, as assessed on the basis of the change in the HAM-D score from baseline to day 15 and of changes in secondary end-point assessments that also were generally in the same direction as those of the primary outcome. The trial was not

Le SAGE-217 est **significativement plus efficace** que le placebo sur la réduction des scores à HAM-D

- Dans la dépression modérée à sévère
- Durant les 14 premiers jours
- Dans la population de l'étude (critères d'exclusion)

Plus efficace qu'un ATD classique ?
On ne sait pas...

Question 6 : courbe effet placebo

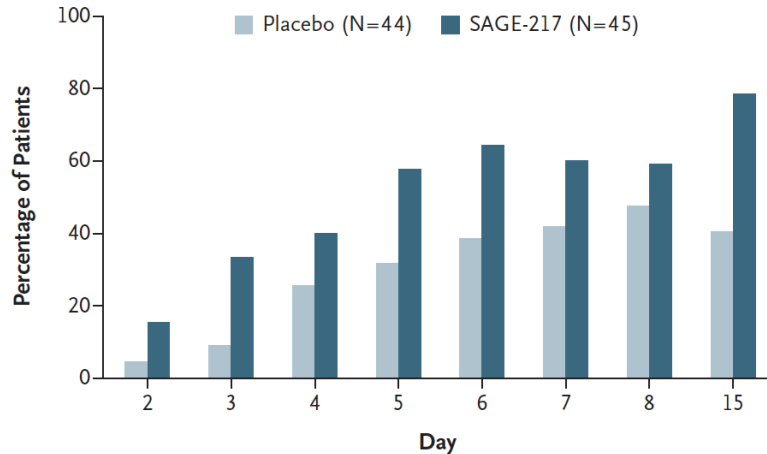


Deux phases :

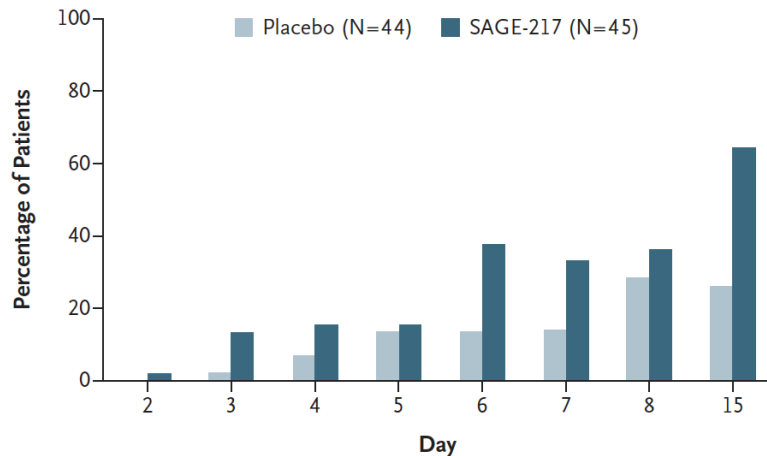
- Réduction du score, même si moindre que SAGE-217 durant les premiers jours
 - Puis stagnation voire... alors que le SAGE-217 poursuit la décroissance du score
 - En lien avec le « nursing » de l'évaluation ?
- Intérêt de comparer avec un ATD classique

Question 7 : différence réponse / rémission?

B Reduction of More Than 50% in HAM-D Score



C HAM-D Score of 7 or Lower



- **Réponse** : le produit (défini par un pourcentage de réduction) a une efficacité
- **Rémission** : les malades sont asymptomatiques (ou presque)
- Tous les malades qui ont une réponse n'ont pas forcément de rémission (réponse incomplète) ... parfois il suffit d'attendre un peu.
- Taux de Répondeurs > Taux de Rémission
- Concept de **réponse partielle** : entre 25 et 50% de diminution

Question 8 : pas de test stat (encore)?

Table 2. Primary and Secondary End Points Assessed at Day 15.*

End Point	SAGE-217 Group (N=45)	Placebo Group (N=44)	Difference	Odds Ratio	95% CI	P Value
Primary end point: change from baseline in HAM-D score†	-17.4±1.3	-10.3±1.3	-7.0±1.6		-10.2 to -3.9	<0.001
Secondary end points						
Reduction of >50% from baseline in HAM-D score — % of patients	79	41		9.6	2.9 to 31.6	
HAM-D score ≤7 — % of patients	64	26		5.3	2.1 to 13.3	
Change from baseline in Bech-6 score‡	-40.7±3.3	-25.7±3.4	-15.1±4.1		-23.3 to -6.8	
Change from baseline in MADRS score§	-22.5±1.9	-15.0±1.9	-7.6±2.4		-12.3 to -2.8	
Change from baseline in HAM-A score¶	-13.2±1.1	-8.6±1.1	-4.6±1.3		-7.3 to -2.0	
CGI-I score of 1 or 2 — % of patients	79	45		8.6	2.5 to 29.5	

- L'étude **n'est pas *designé*** pour les critères secondaires mais pour le critère principal donc tests stats pas « légitimes »

On regarde les valeurs et les IC qui donnent des tendances :

« The differences in secondary end points were generally in the same direction as those of the primary end point. »

- Les IC sont larges... car patients « relativement » peu nombreux

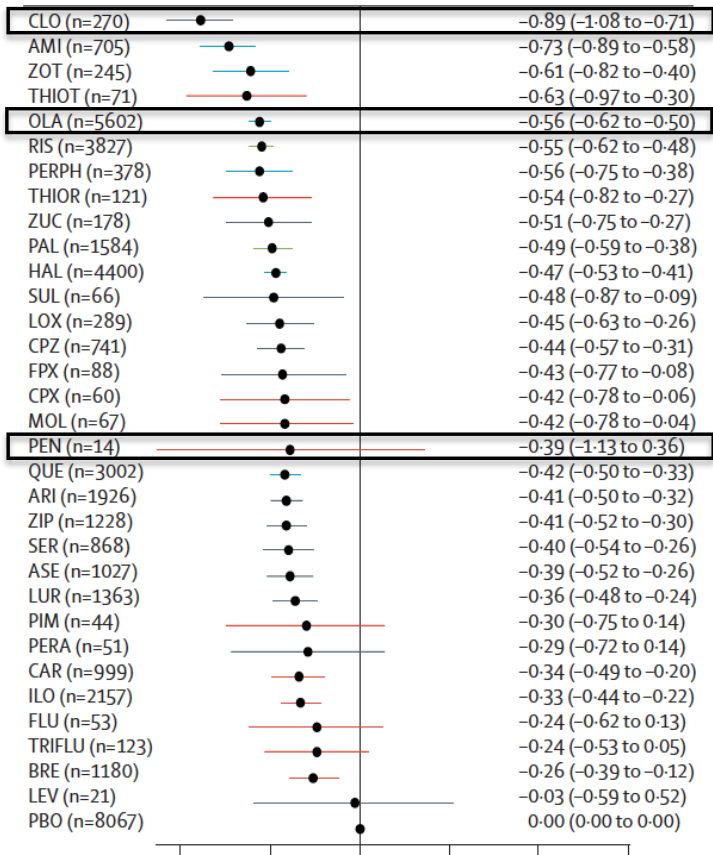
Question 8 : pas de test stat (encore)?

Interpréter les intervalles de confiance

— High — Moderate — Low — Very low

A Overall change in symptoms (N_T=218 [54%], n_T=40815 [76%])

SMD (95% CrI)



Question 9 : tolérance vs. placebo ?

Table 3. Adverse Events during the Treatment Period.*

Variable	SAGE-217 Group (N=45)	Placebo Group (N=44)	Total (N=89)
	<i>number (percent)</i>		
Patients with a serious adverse event†	0	0	0
Patients with a severe adverse event‡	0	0	0
Patients with at least one adverse event	24 (53)	20 (45)	44 (49)
Adverse events reported in 3 or more patients			
Headache	8 (18)	7 (16)	15 (17)
Dizziness	5 (11)	1 (2)	6 (7)
Nausea	5 (11)	1 (2)	6 (7)
Somnolence	3 (7)	1 (2)	4 (4)
Dry mouth	2 (4)	2 (5)	4 (4)
Sedation	2 (4)	2 (5)	4 (4)
Chromaturia	1 (2)	4 (9)	5 (6)
Decreased appetite	1 (2)	2 (5)	3 (3)
Insomnia	1 (2)	2 (5)	3 (3)
Pruritus	1 (2)	2 (5)	3 (3)
Diarrhea	0	3 (7)	3 (3)
Irritability	0	3 (7)	3 (3)

Regarder les pourcentages :

- Un peu plus dans le groupe SAGE-217
- **Surtout** : somnolence, vertiges, céphalées, nausées > placebo
- Anorexie, insomnie et irritabilité sont des symptômes de dépression
- Les effets sérieux et sévères ne sont pas constatés... mais ils sont généralement peu fréquents ; difficile de conclure en ces conditions

Question 10 : perspectives ?

- **À la place d'un ATD classique ou complémentaire ?**
- Si le SAGE-217 semble offrir une **action antidépressive rapide**, pour l'instant pas ou peu d'information sur une efficacité à moyen et long terme
- De même, à ce stade la **sécurité d'usage n'est pas démontrée**, nécessité de données sur pop. plus larges (ethnies multiples), particulières (sujets âgés, comorbides, polymédiqués, ...) et avec une durée d'exposition plus longue.
- Intérêt **d'une phase III** (et si AMM d'une phase IV de pharmacovigilance)
- *Intérêt comme starter d'un traitement ATD classique pour en améliorer l'efficacité et augmenter le nombre de patients répondeurs ?*

Des questions ?

edouard.laforgue@chu-nantes.fr