

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(juillet 2007)

SEROPLEX, toutes formes
SIPRALEX, toutes formes

INTRODUCTION

Le 13 juillet 2007 une extension d'indication aux *Troubles obsessionnels compulsifs* chez l'adulte a été octroyée aux laboratoires Lundbeck pour les spécialités Seroplex® et Sipralex®, toutes formes pharmaceutiques. Le principe actif de ces médicaments est l'escitalopram, qui est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la re-capture de la sérotonine. Seroplex® et Sipralex® sont également indiqués chez l'adulte dans le traitement de l'*Episode dépressif majeur*, du *Trouble Panique* avec ou sans agoraphobie, du *Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)* et du *Trouble Anxieux généralisé*.

Les formes *comprimé* de ces spécialités détiennent une autorisation de mise sur le marché en France depuis le 21 août 2002, les formes *solution buvable*, depuis le 2 septembre 2004.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Comme il s'agit d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'escitalopram.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Comme il s'agit d'une extension d'indication sans modification significative de dose, de durée de traitement, ou de population de patients en terme d'âge, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'escitalopram.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée principalement sur les résultats de deux études d'efficacité et de sécurité d'emploi dans les *Troubles Obsessionnels Compulsifs*. Les deux essais ont été conduits chez des patients adultes suivis en ambulatoire, présentant les critères diagnostiques de *Trouble obsessionnel compulsif* suivant le DSM-IV-TR. Chez les patients inclus, le trouble devait évoluer depuis au moins 1 an, et être stable depuis au moins 6 mois.

Dans les deux études, le score total sur l'échelle de Yale-Brown (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale ou Y-BOCS)^{*} devait être > ou = 20 à l'inclusion. Cette échelle était utilisée pour l'évaluation du critère primaire d'efficacité dans les deux études.

Dans les deux études cliniques, l'existence d'une dépression associée était un critère d'exclusion : ainsi, le score total sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) devait être < 22 à l'inclusion.

3.1. Efficacité

3.1.1 Recherche de dose / Efficacité à court terme

La première étude est un essai multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo, en double insu pour une durée totale de 24 semaines, dans lequel les patients ont été répartis en quatre groupes de

*

L'utilisation d'une échelle d'évaluation au cours d'un essai clinique permet d'évaluer l'amélioration clinique éventuelle en comparant les scores avant et après traitement. L'échelle d'évaluation de Yale Brown est l'instrument courant d'évaluation des troubles obsessionnels compulsifs (TOCs). Il s'agit d'une échelle équilibrée de 10 items (score total maximum = 40) permettant de mesurer l'intensité et de déterminer le type des symptômes du TOC.

traitement : escitalopram 10 mg/j (n = 112), escitalopram 20 mg/j, (n = 114), paroxétine 40 mg/jour (n = 116) et placebo (n = 113).

Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration du score total sur l'échelle Y-BOCS à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale, dans les groupes escitalopram et paroxétine versus placebo. La diminution moyenne du score total observée à cette date était de -9,43 points dans le groupe escitalopram 10 mg, -10,66 points dans le groupe escitalopram 20 mg et -9,92 points dans le groupe paroxétine, par rapport à -7,45 points dans le groupe placebo.

Cette diminution était statistiquement significative par rapport au groupe placebo dans les groupes escitalopram 20 mg et paroxétine 40 mg, mais n'atteignait pas le seuil de significativité dans le groupe escitalopram 10 mg ($p = 0,052$).

Les critères secondaires d'efficacité à la 12^{ème} semaine comportaient notamment :

- L'évaluation du pourcentage de répondeurs, défini sur l'échelle Y-BOCS par une amélioration d'au moins 25% du score total, et sur l'échelle CGI-I par un score $<$ ou $=$ 2. Les résultats obtenus à la 12^{ème} semaine suivant le score sur la Y-BOCS ont été de 77,2% dans le groupe escitalopram 10 mg/jour, 80% dans le groupe escitalopram 20 mg/jour et 76,7% dans le groupe paroxétine, versus 57,7% sous placebo. La différence versus placebo pour le pourcentage de répondeurs était statistiquement significative pour tous les groupes de traitement actif.
- Evaluation du pourcentage de patients en rémission. Les résultats obtenus à la 12^{ème} semaine suivant la définition sur l'échelle Y-BOCS (score total $<$ ou $=$ 10) ne montraient de différence significative versus placebo que dans le groupe escitalopram 20 mg/j. Les résultats obtenus à la 12^{ème} semaine suivant la définition sur l'échelle CGI-S (score $<$ ou $=$ 2) montraient une différence significative versus placebo dans les groupes escitalopram 20 mg/j et escitalopram 10 mg/j mais pas dans le groupe paroxétine.
- Le handicap était évalué sur l'échelle de handicap de Sheehan explorant un ou plus des trois domaines suivants : travail, vie sociale et vie familiale. Une amélioration significative du handicap était observée dans le groupe escitalopram 20 mg/j par rapport au placebo pour le domaine *Travail* et dans tous les groupes de traitement actif par rapport au placebo pour les domaines *Vie sociale* et *Vie familiale*.

Cet essai n'avait pas été conçu pour une comparaison directe entre les groupes escitalopram et paroxétine, mais uniquement pour une comparaison de chaque groupe de traitement au placebo. Le groupe paroxétine permet seulement d'assurer la validité interne de l'essai, mais la comparaison ne serait pas licite.

3.1.2 Données d'efficacité à 24 semaines

Cette même étude comportait aussi une évaluation à la 24^{ème} semaine de traitement :

- L'amélioration du score total sur l'échelle Y-BOCS à la 24^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale. La diminution du score total observée à cette date était de -10,59 points dans le groupe escitalopram 10 mg, -11,58 points dans le groupe escitalopram 20 mg et -11,51 points dans le groupe paroxétine, par rapport à -8,03 points dans le groupe placebo. Cette diminution était statistiquement significative par rapport au groupe placebo dans tous les groupes de traitement actif.
- Concernant l'évaluation du pourcentage de répondeurs sur l'échelle Y-BOCS (amélioration d'au moins 25% du score), les résultats obtenus à la 24^{ème} semaine ont été de 63,4% dans le groupe escitalopram 10 mg/jour, 70,2% dans le groupe escitalopram 20 mg/jour et 67,2% dans le groupe paroxétine, versus 50,4% sous placebo. La différence versus placebo pour le pourcentage de répondeurs était statistiquement significative pour tous les groupes de traitement actif.
- L'évaluation du pourcentage des patients en rémission montrait un nombre significativement supérieur au placebo dans le groupe escitalopram 20 mg/jour d'après la définition basée sur la Y-BOCS (score total $<$ ou $=$ 10) et un nombre significativement supérieur au placebo dans le groupe escitalopram 10 mg/jour d'après la définition basée sur la CGI-S (score $<$ ou $=$ 2). Le groupe paroxétine ne se différencie pas du placebo.

- Evaluation du handicap sur l'échelle de handicap de Sheehan : une amélioration significative du handicap par rapport au placebo était observée dans tous les groupes de traitement actif pour les trois domaines *Travail*, *Vie sociale* et *Vie familiale*.

3.1.3 Maintien de l'efficacité

La seconde étude du dossier est une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, de maintien d'efficacité sur 24 semaines dans les *Troubles Obsessionnels Compulsifs*, suivant un schéma de type « prévention des rechutes ». Les patients ont tout d'abord reçu un traitement par escitalopram à la posologie de 10 mg/j (n = 468) avec adaptation possible à 20 mg/j (entre la 2^{ème} et la 12^{ème} semaine) pendant une période en ouvert de 16 semaines. Les patients répondeurs (n= 320) ont alors été tirés au sort en deux groupes : un groupe escitalopram à la même dose fixe (n = 163) et un groupe placebo (n = 157) pour une période en double insu de 24 semaines de traitement. Les patients recevant 20 mg par jour lors de la phase en ouvert et randomisés dans le groupe placebo recevaient pendant la première semaine en double insu une posologie d'escitalopram de 10 mg par jour avant passage au placebo,

Le critère primaire d'efficacité était le délai de rechute du *Trouble Obsessionnel Compulsif* pendant la période de traitement en double insu, la rechute étant définie, soit par une augmentation du score total d'au moins 5 points sur l'échelle Y-BOCS, soit par un manque d'efficacité selon le jugement de l'investigateur. Le délai de rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo.

De plus, la différence entre les deux groupes pour le pourcentage de rechute était statistiquement significative en faveur de l'escitalopram, avec un pourcentage d'environ 52% dans le groupe placebo versus environ 23% dans le groupe escitalopram.

3.1.4 Etude versus comparateur actif

Aucun des deux essais ne permettait de comparaison directe (pour les données d'efficacité) entre escitalopram et un autre antidépresseur pris comme comparateur actif.

3.2 Sécurité d'emploi

Les données de sécurité d'emploi issues des essais cliniques menés dans les *Troubles Obsessionnels Compulsifs* chez l'adulte étaient similaires aux données issues des essais cliniques menés dans les autres indications.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de l'escitalopram dans les *Troubles Obsessionnels Compulsifs* s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (diminution significative du score sur l'échelle Y-BOCS et différence significative en termes de répondeurs versus placebo) à court terme (12 semaines) pour une posologie de 20 mg par jour, et à long terme (6 mois) pour les posologies de 10 et 20 mg par jour, ainsi que sur la base d'un maintien d'efficacité sur 6 mois versus placebo,
- d'un profil de sécurité acceptable.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à Seroplex® et Siprolex® dans le traitement des *Troubles Obsessionnels Compulsifs* de l'adulte. La posologie initiale est de 10 mg/jour. En fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance au traitement, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j. Les troubles obsessionnels compulsifs sont une pathologie d'évolution chronique, et le bénéfice du traitement devra être revu à intervalles réguliers. L'efficacité de l'escitalopram dans les *Troubles Obsessionnels Compulsifs* de l'enfant et de l'adolescent n'a pas été évaluée.

■ **Critères diagnostiques du Trouble obsessionnel-compulsif suivant le DSM-IV-TR**

A. Existence soit d'obsessions soit de compulsions :

Obsessions définies par (1), (2), (3) et (4) :

- (1) pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante
- (2) les pensées, impulsions ou représentations ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle
- (3) le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions
- (4) le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas des pensées imposées)

Compulsions définies par (1) et (2) :

- (1) comportements répétitifs (p. ex. : lavage des mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (p. ex. : prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible
- (2) les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés ; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs

B. A un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions ou les compulsions étaient excessives ou irraisonnées.

N.B. : Ceci ne s'applique pas aux enfants.

C. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (prenant plus d'une heure par jour) ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel (ou scolaire) ou ses activités ou relations sociales habituelles.

D. Si un autre Trouble de l'Axe I est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier (p. ex., préoccupation liée à la nourriture quand il s'agit d'un Trouble des conduites alimentaires ; au fait de s'arracher les cheveux en cas de Trichotillomanie ; inquiétude concernant l'apparence en cas de Peur d'une dysmorphie corporelle ; préoccupation à propos de drogues quand il s'agit d'un Trouble lié à l'utilisation d'une substance ; crainte d'avoir une maladie sévère en cas d'Hypocondrie ; préoccupation à propos de besoins sexuels impulsifs ou de fantasmes en cas de Paraphilie ; ou ruminations de culpabilité quand il s'agit d'un Trouble dépressif majeur).

E. La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. : une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni d'une affection médicale générale.

Spécifier si :

Avec peu de prise de conscience : si, la plupart du temps durant l'épisode actuel, le sujet ne reconnaît pas que les obsessions et les compulsions sont excessives ou irraisonnées.

Test du T.O.C. : Echelle de Yale-Brown

1. Temps passé aux obsessions

- 0 : nul, 0h/j
- 1 : un peu, 0 à 1h/j
- 2 : moyen, 1 à 3 h/j
- 3 : important, 3 à 8h/j
- 4 : très important ; + de 8 h/jour

2. Gêne liée aux obsessions

- 0 : nul, 0h/j
- 1 : un peu, 0 à 1h/j
- 2 : moyen, 1 à 3 h/j
- 3 : important, 3 à 8h/j
- 4 : très important ; + de 8 h/jour

3. Angoisse associée aux obsessions

- 0 : nul
- 1 : un peu
- 2 : moyen
- 3 : important
- 4 : très important

4. Résistance

De 0 (résiste complètement) à 4 (cède totalement)

5. Contrôle sur les obsessions

- 0 : contrôle total
- 1 : beaucoup de contrôle
- 2 : contrôle moyen
- 3 : peu de contrôle
- 4 : aucun contrôle

6. Temps passé aux rituels

- 0 : nul, 0h/j
- 1 : un peu, 0 à 1h/j
- 2 : moyen, 1 à 3 h/j
- 3 : important, 3 à 8h/j
- 4 : très important ; + de 8 h/jour

7. Gêne liée aux rituels

- 0 : nulle
- 1 : un peu
- 2 : moyenne
- 3 : importante
- 4 : très importante

8.angoisse si on interrompt les rituels

- 0 : nulle
- 1 : un peu
- 2 : moyenne
- 3 : importante
- 4 : très importante

9. Résistance aux rituels

De 0 (résiste complètement) à 4 (cède totalement)

10. Contrôle sur les rituels

- 0 : contrôle total
- 1 : beaucoup de contrôle
- 2 : contrôle moyen
- 3 : peu de contrôle
- 4 : aucun contrôle

Interprétation :

- **De 0 à 7** : quelques symptômes sans gravité ou pas de TOC
- **De 8 à 15** : TOC léger
- **De 16 à 23** : TOC d'intensité moyenne
- **De 24 à 31** : TOC sévère
- **De 32 à 40** : TOX extrême

Au-delà de 15 : nécessite probable du traitement