

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 juin 2013

SEROPLEX 5 mg, comprimé pelliculé

B/14 (CIP : 3400936428973)

B/28 (CIP : 3400935993519)

SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 3400935993748)

SEROPLEX 15 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 3400935993977)

SEROPLEX 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28 (CIP : 3400935994110)

SEROPLEX 20 mg/ml solution buvable en gouttes

B/1 15 ml (CIP : 3400938204599)

Laboratoire LUNDBECK

DCI	escitalopram
Code ATC (2013)	N06AB10 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu à la demande de la Commission de la transparence (conformément à l'article R 163-21 du CSS)
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. - Traitement du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale). - Traitement du trouble anxiété généralisée. - Traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (reconnaissance mutuelle)	SEROPLEX 5 mg, comprimé pelliculé : 21/08/2002 SEROPLEX 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimé pelliculé sécable : 21/08/2002 SEROPLEX 20 mg/ml, solution buvable en gouttes : 26/11/2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	N : Système nerveux central N06 : Psychoanaleptiques N06A : Antidépresseurs N06AB : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB10 : Escitalopram
----------------	---

02 CONTEXTE

Escitalopram (SEROPLEX) est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine commercialisé par les laboratoires LUNDBECK. Il s'agit de l'énantiomère S du citalopram (SEROPRAM).

SEROPLEX est commercialisé en France depuis 2005. Il est actuellement remboursable dans ses cinq indications : le traitement des épisodes dépressifs majeurs et quatre indications dans les troubles anxieux (le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie, le traitement du trouble anxiété sociale, le traitement du trouble anxiété généralisée, le traitement des troubles obsessionnels compulsifs).

SEROPLEX a un service médical rendu (SMR) important pour l'ensemble des indications à l'exception du trouble anxiété sociale pour lequel le SMR est modéré.

La Commission de la transparence a octroyé une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport au SEROPRAM dans l'indication « Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) » (avis du 13 octobre 2004) et a conclu à une absence d'ASMR dans les autres indications (avis du 13 octobre 2004 et avis du 19 mars 2008).

Au vu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission souhaite réévaluer le SMR et l'ASMR de SEROPLEX dans ses indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.
- Traitement du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale).
- Traitement du trouble anxiété généralisée.
- Traitement des troubles obsessionnels compulsifs. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités.

Les troubles anxieux désignent un ensemble d'affections caractérisées par une anxiété excessive ou persistante. Il existe plusieurs formes de troubles anxieux (le trouble obsessionnel compulsif, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, les phobies simples ou spécifiques, la phobie sociale, le trouble anxieux généralisé, l'état de stress post-traumatique). Le chevauchement entre les différents troubles anxieux et une comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques (notamment troubles dépressifs) sont fréquents.

Les conséquences les plus graves des troubles dépressifs et anxieux sont la tentative de suicide et le suicide.

Vingt-trois antidépresseurs sont actuellement commercialisés en France. Tous ont une indication dans le traitement des « épisodes dépressifs majeurs, c'est-à-dire caractérisés ».

Depuis les années 2000, plusieurs antidépresseurs ont obtenu des indications dans les troubles anxieux (cf. chapitre 06).

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	13 octobre 2004 (inscription sécurité sociale et collectivités)
Indications	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.
SMR	Important
ASMR	SEROPLEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en termes d'efficacité par rapport au SEROPRAM dans l'indication « Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ».
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis	19 mars 2008 (inscription dans une extension d'indication)
Extension d'indication	Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale)
SMR	Modéré
ASMR	Dans l'indication trouble anxiété sociale (Phobie sociale), SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres traitements médicamenteux disponibles.
Etudes demandées	Une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de SEROPLEX dans le trouble anxiété sociale (ou phobie sociale).

Date de l'avis	19 mars 2008 (inscription dans une extension d'indication)
Extension d'indication	Traitement du trouble anxiété généralisée
SMR	Important
ASMR	Dans l'indication trouble anxiété généralisée, SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres traitements médicamenteux disponibles.
Etudes demandées	Une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de SEROPLEX dans l'anxiété généralisée.

Date de l'avis	19 mars 2008 (inscription dans une extension d'indication)
Extension d'indication	Traitement des troubles obsessionnels compulsifs
SMR	Important
ASMR	Dans l'indication trouble obsessionnel compulsif, SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres traitements médicamenteux disponibles.
Etudes demandées	Sans objet

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs pertinents sont les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les « autres antidépresseurs » disponibles en France dans les indications d'escitalopram :

DCI	Spécialité	Titulaire de l'AMM du princeps	Répertoire des génériques	Indications	SMR
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)					
citalopram	SEROPRAM	LUNDBECK	x	EDM, trouble panique	important
fluoxétine	PROZAC	LILLY	x	EDM, TOC	important
fluvoxamine	FLOXIFRAL	ABBOTT	x	EDM, TOC	important
paroxétine	DEROXAT, DIVARIUS	GLAXOSMITHKLINE	x	EDM, trouble panique, TAG, TAS, TOC, ESPT	important sauf TAS (modéré)
sertraline	ZOLOFT	PFIZER	x	EDM, trouble panique, TAS, TOC, ESPT	important sauf TAS (modéré)
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)					
duloxétine	CYMBALTA	LILLY			important
milnacipran	IXEL	Pierre FABRE	x		important
venlafaxine	EFFEXOR, EFFEXOR LP	WYETH PHARMACEUTICALS	x	EDM, trouble panique, TAG, TAS, TOC	important sauf TAS (modéré)
« Autres » antidépresseurs					
agomélatine	VALDOXAN	SERVIER		EDM	important
miansérine	Génériques d'ATHYMIL [†]	--	x	EDM	important
mirtazapine	NORSET	SCHERING PLOUGH	x	EDM	important

EDM : épisode dépressif majeur ; TOC : trouble obsessionnel compulsif ; TAG : trouble anxiété généralisée ; TAS : trouble anxiété sociale ; ESPT : état de stress post-traumatique

Autres antidépresseurs disponibles en France dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs :

DCI	Spécialité	Titulaire de l'AMM du princeps	Répertoire des génériques	Indications	SMR
Imipraminiques					
clomipramine	ANAFRANIL	DEFIANTE FARMACEUTICA SA	x	EDM	important
amoxapine	DEFANYL	EISAI		EDM	important
amitriptyline	ELAVIL, LAROXYL	TEOFARMA/ MERCK SHARP & DOHME CHIBRET		EDM	important
maprotiline	LUDIOMIL	AMDIPHARM		EDM	important
dosulépine	PROTHIADEM	TEOFARMA		EDM	important
doxépine	QUITAXON	NEPALM		EDM	important
trimipramine	SURMONTIL	SANOFI AVENTIS		EDM	important
imipramine	TOFRANIL	AMDIPHARM		EDM	important
IMAO sélectif A					
moclobémide	MOCLAMINE	BIOCODEX		EDM	important
IMAO non sélectif					
iproniazide	MARSILID	ALKOPHARMA		EDM	important
« Autres » antidépresseurs					
tianeptine*	STABLON	SERVIER		EDM	important

[†] arrêt de commercialisation d'ATHYMIL en 2011 ; * assimilé stupéfiant (prescription sur ordonnance sécurisée, durée de prescription limitée à 28 jours)

EDM : épisode dépressif majeur

07.1 Efficacité

7.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2008, quatre méta-analyses ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'escitalopram dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte ont été identifiées :

- Cipriani *et al.*, dans une méta-analyse de la Cochrane de 2009 a comparé l'efficacité et la tolérance d'escitalopram à celles des autres antidépresseurs dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur¹ ;
- Cipriani *et al.*, 2009 ont comparé l'efficacité et l'acceptabilité de 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (dont escitalopram) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur² ;
- Gartlehner *et al.*, 2011 ont comparé l'efficacité et la tolérance de 13 antidépresseurs de « nouvelle génération » (dont escitalopram) dans le traitement de l'épisode dépressif majeur^{3,4} ;
- Le NICE a réévalué en 2010 l'efficacité et la tolérance relative des antidépresseurs dans le cadre de la mise à jour du guide de recommandations sur la dépression⁵.

Le laboratoire a fourni les résultats de 11 études complémentaires, 10 études publiées^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15} et une étude non publiée [Alexopoulos, 2004]. L'ensemble de ces études ont été incluses dans les méta-analyses citées ci-dessus.

¹ Cipriani A *et al.* Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2.

² Cipriani A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *The Lancet* 2009, February 28;373:746-758.

³ Gartlehner G *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-85.

⁴ Gartlehner G *et al.* Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. www.effectivehealthcare.ahrq.gov

⁵ NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. www.nice.org.uk.

⁶ Moore *et al.* Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2005, 20:131-137.

⁷ Yevtushenko V. *et al.* Efficacy and Tolerability of Escitalopram Versus Citalopram in Major Depressive Disorder: A 6-Week, Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled study in Adult Outpatients. *Clinical therapeutics*. 2007, vol 29, n°11:2319-2332.

⁸ Khan A *et al.* Double-Blind Comparison of Escitalopram and Duloxetine in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Drug Invest* 2007 ;27(7) :481-492.

⁹ Nierenberg *et al.* Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with Major Depressive Disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007, vol23, n°2 : 401-416.

¹⁰ Mao *et al.* Escitalopram in major depressive disorder a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a chinese population. *Depression and anxiety* 2008; 25:46-54.

¹¹ Ventura *et al.* Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder : a randomized clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2007, vol23, n°2 : 245-250.

¹² Boulenger *et al.* A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxétine in severely depressed patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;Vol 22, n°7: 1331-1341.

¹³ Wade A, Gembert K., Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxétine in patients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2007, vol 23, n°7: 1605-1614.

¹⁴ Gorwood *et al.* Escitalopram Prevents Relapse in Older Patients With Major Depressive Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* July 2007 ; 15(7) :581-593.

¹⁵ Rapaport *et al.* Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 ,1 : 44-49.

7.1.1.1 Revue Cochrane, 2009¹

a) Méthodologie

Cipriani *et al.* ont comparé l'efficacité et la tolérance d'escitalopram à celle des autres antidépresseurs dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte. Les études randomisées comparant escitalopram à un autre antidépresseur dans le traitement de la dépression majeure ont été incluses.

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de répondeurs à la phase aiguë du traitement (6 à 12 semaines). Les patients répondeurs étaient les patients ayant eu une diminution d'au moins 50 % du score sur les échelles de dépression de Hamilton ou du Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ou les patients ayant été « améliorés » ou « très améliorés » sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI).

b) Résultats

Au total, 22 études randomisées ont été incluses dans la méta-analyse : 14 études comparant escitalopram à un autre ISRS (dont 6 études versus citalopram) et 8 études versus d'autres antidépresseurs de « nouvelle génération » (venlafaxine, bupropion, duloxétine). Aucune étude versus antidépresseur tricyclique ou IMAO n'a été retenue.

Escitalopram a été plus efficace que citalopram sur le pourcentage de répondeurs à la phase aiguë du traitement (6 études ; 1 823 patients ; odds ratio [OR] = 0,67 [IC 95 % 0,50 à 0,89]). Une différence en faveur d'escitalopram a été également observée comparativement à citalopram sur le pourcentage de rémission et la diminution des symptômes à la phase aiguë du traitement (6 études ; 1 823 patients ; OR = 0,57 [IC 95 % 0,36 à 0,90] ; diminution des symptômes : 5 études ; 1 392 patients ; différence moyenne standardisée - 0,17 [IC 95 % - 0,30 à 0,04]).

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre escitalopram et les autres antidépresseurs inclus dans l'analyse. Une seule différence statistique en faveur d'escitalopram a été observée comparativement à fluoxétine sur la diminution des symptômes (critère secondaire) (3 études ; 759 patients ; différence moyenne standardisée - 0,17 [IC 95 % - 0,32 à - 0,03]).

Il n'a pas été observé de différence entre escitalopram et les autres antidépresseurs sur le pourcentage de sortie prématurée d'étude, sauf comparativement à duloxétine, les résultats ayant été en faveur d'escitalopram (3 études ; 1 120 patients ; OR = 0,62 [IC 95 % 0,38 à 0,99]).

7.1.1.2 Cipriani *et al.*, 2009²

a) Méthodologie

Cipriani *et al.* ont comparé 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, réboxétine, sertraline et venlafaxine) dans le traitement aigu de la dépression majeure chez l'adulte. Les études randomisées comparant des antidépresseurs de « nouvelle génération » dans le traitement aigu (6 à 12 semaines) de la dépression majeure ont été incluses. Les éventuels groupes placebo ont été exclus. Une méta-analyse des études de comparaison directe et une méta-analyse bayésienne en réseau ont été réalisées.

Deux critères ont été évalués :

- le pourcentage de répondeurs (critère d'efficacité) : patients avec une diminution d'au moins 50 % du score sur les échelles de dépression de Hamilton ou du MADRS ou patients ayant été « améliorés » ou « très améliorés » sur l'échelle CGI ;
- le pourcentage de sortie prématurée d'étude (critère d'acceptabilité).

b) Résultats

Au total, 117 études randomisées ont été incluses regroupant 25 928 patients. Dix-neuf études¹⁶ ont comparé escitalopram à un autre antidépresseur : bupropion (3 études), citalopram (5 études), duloxétine (3 études), fluoxétine (2 études), paroxétine (2 études), sertraline (2 études), venlafaxine (2 études).

▪ Résultats des comparaisons directes avec escitalopram

Escitalopram a été plus efficace que citalopram sur le pourcentage de répondeurs (5 études ; 1 604 patients ; OR = 1,47 [IC 95 % 1,15 à 1,90]). Escitalopram n'a pas été plus efficace que les six autres antidépresseurs auxquels il a été comparé (bupropion, duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine).

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage de sortie prématurée d'étude entre escitalopram et les antidépresseurs inclus dans la méta-analyse.

▪ Résultats de la méta-analyse en réseau

Dans le cadre de la méta-analyse bayésienne en réseau, les 12 antidépresseurs ont été comparés deux à deux sur le pourcentage de répondeurs et le pourcentage de sortie prématurée.

Quatre antidépresseurs, mirtazapine, venlafaxine, sertraline et escitalopram ont été plus efficaces que cinq autres antidépresseurs sur le pourcentage de répondeurs (duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et réboxétine). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre escitalopram et citalopram.

Les sorties prématurées d'études ont été moins fréquentes avec escitalopram, sertraline, citalopram et bupropion qu'avec les autres antidépresseurs.

Les auteurs concluent à des différences cliniquement significatives entre les antidépresseurs de « nouvelle génération » en faveur d'escitalopram et de sertraline en termes d'efficacité et d'acceptabilité. La sertraline est, selon eux, le meilleur choix pour initier le traitement d'une dépression modérée à sévère chez un adulte en raison de sa plus-value en termes d'efficacité, de tolérance et de coût.

7.1.1.3 Gartlehner *et al.*, 2011^{3,4}

a) Méthodologie

Garlehner *et al.* ont analysé l'efficacité et la tolérance de 13 antidépresseurs de « nouvelle génération » (bupropion, citalopram, desvenlafaxine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxétine, sertraline, trazodone et venlafaxine) dans le traitement aigu de la dépression majeure. Les auteurs ont recherché les études randomisées comparant deux antidépresseurs pendant au moins 6 semaines dans le traitement de la dépression majeure et les études versus placebo pour les comparaisons indirectes. Une méta-analyse bayésienne en réseau était réalisée lorsque moins de 3 études de comparaison directe étaient disponibles.

Les critères d'évaluation de l'efficacité à la phase aiguë du traitement (6 à 12 semaines) ont été le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins 50 % du score sur les échelles de dépression de Hamilton et de la MADRS) et la différence moyenne sur la diminution des symptômes.

Garlehner *et al.* ont également comparé les antidépresseurs sur la prévention des rechutes.

b) Résultats

▪ Phase aiguë du traitement

Au total, 78 comparaisons ont été effectuées. Une différence d'efficacité a été observée pour 5 comparaisons (escitalopram > citalopram, escitalopram > duloxétine, escitalopram > fluoxétine, sertraline > fluoxétine, venlafaxine > sertraline).

¹⁶ Les études sélectionnées sont identiques à celles incluses dans la méta-analyse de la Cochrane à l'exception de deux études qui n'étaient pas publiées au moment de la réalisation de la méta-analyse (Yevtushenko *et al.*, 2007 et Mao *et al.*, 2008).

Quinze études¹⁷ comparant escitalopram à un autre antidépresseur de « nouvelle génération » ont été incluses : 10 études versus un autre ISRS (dont 5 études versus citalopram) et 5 études versus d'autres antidépresseurs de « nouvelle génération » (venlafaxine, duloxétine).

Seule la comparaison versus citalopram a été analysée en comparaison directe, les 11 autres comparaisons analysées reposent sur une approche mixte (méta-analyse bayésienne en réseau).

Escitalopram a été plus efficace que citalopram sur le pourcentage de répondeurs (6 études ; n = 1 802 ; OR = 1,47 [IC 95 % 1,07 à 2,01]). Les auteurs soulignent que cette différence relative sur le pourcentage de répondeurs correspond à une différence absolue modeste. En moyenne, 62 % des patients ayant reçu escitalopram et 56 % des patients ayant reçu citalopram étaient répondeurs.

Dans le cadre de la méta-analyse bayésienne en réseau, escitalopram a été plus efficace que duloxétine (OR = 0,74 [intervalle de crédibilité (ICR) 0,56 à 0,98]) et fluoxétine (OR = 0,66 [ICR 0,49 à 0,89]) sur le pourcentage de répondeurs. Il n'a pas été observé de différence sur le pourcentage de répondeurs pour les 8 autres comparaisons impliquant escitalopram.

▪ Prévention des rechutes

Six études randomisées comparant deux antidépresseurs sur la prévention des rechutes entre 5 mois et 4 ans et une étude observationnelle de 52 semaines ont été incluses dans cette analyse. Deux des études randomisées comportait un bras escitalopram.

Aucune différence n'a été observée entre les antidépresseurs comparés sur la prévention des rechutes.

Les auteurs concluent à l'absence de différence notable d'efficacité entre les antidépresseurs « de nouvelle génération ». Selon ces auteurs, les données actuelles ne permettent pas de recommander un antidépresseur de « nouvelle génération » plutôt qu'un autre.

7.1.1.4 NICE, 2010⁵

a) Méthodologie

En 2010, le NICE a revu l'efficacité et la tolérance relative des antidépresseurs dans le cadre de la mise à jour du guide de recommandations sur la dépression.

Une recherche des études randomisées évaluant l'efficacité d'escitalopram dans le traitement de la dépression majeure a été réalisée.

b) Résultats

▪ Résultats des comparaisons directes avec escitalopram

Au total, 21 études¹⁸ comparant escitalopram à d'autres antidépresseurs ont été incluses : 14 études versus d'autres ISRS (dont 6 études versus citalopram) et 7 études versus d'autres antidépresseurs « de seconde génération ».

Escitalopram a été comparé aux autres antidépresseurs en tant que groupe, puis à chaque antidépresseur individuellement.

Escitalopram a été plus efficace que le groupe des autres antidépresseurs sur la réponse au traitement (19 études ; n = 5 832 ; 37,7 % versus 41,4 % ; RR = 0,9 [IC 95 % 0,85 à 0,96]). Une différence en faveur d'escitalopram a également été observée sur le pourcentage de rémission, la diminution des symptômes et le pourcentage de sortie prématurée d'étude (17 études ; n = 5 206 ; 46,3 % versus 49,7 % ; RR = 0,93 [IC 95 % 0,88 à 0,98] ; diminution des symptômes : 11 études ; n = 3 009 ; différence moyenne standardisée = - 0,1 [IC 95 % - 0,17 à - 0,02] ; sorties prématurées

¹⁷ L'ensemble des études sélectionnées ont également été incluses dans la méta-analyse de la Cochrane. Cinq études incluses dans la méta-analyse de la Cochrane n'ont pas été prises en compte dans cette méta-analyse : 1 études versus fluoxétine (Kennedy 2005), 1 étude versus sertraline (Alexopoulos 2004), 3 études versus bupropion non publiées (AK130926, AK130927, SCT-MD-35).

¹⁸ Les études sélectionnées sont identiques à celles incluses dans la méta-analyse de la Cochrane à l'exception d'une étude non publiée (SCT-MD-35) qui n'a pas été prise en compte.

d'étude : 17 études ; n = 4 839 ; 63,9 % versus 64,4 % ; RR = 0,94 [IC 95 % 0,91 à 0,98]). Les tailles d'effet observées étaient faibles.

En comparaison deux à deux, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre escitalopram et les autres antidépresseurs à l'exception de citalopram. Escitalopram a été plus efficace que citalopram sur l'ensemble des critères d'efficacité analysés, la réponse au traitement (5 études ; n = 1 594 ; 40,2 % versus 45,6 % ; RR = 0,85 [IC 95 % 0,76 à 0,95]), la rémission (3 études ; n = 968 ; 44,9 % versus 48,7 % ; RR = 0,92 [IC 95 % 0,8 à 1,06]) et la diminution des symptômes (4 études ; n = 1 143 ; différence moyenne standardisée - 0,2 [IC 95 % - 0,34 à - 0,06]). Les tailles d'effet observées étaient faibles.

Selon les auteurs du NICE, la revue des données cliniques d'escitalopram montre un petit avantage de ce produit sur les autres antidépresseurs, mais ils ne considèrent pas cet avantage comme cliniquement important.

Les auteurs du NICE concluent que les antidépresseurs ont globalement une efficacité similaire et que le choix de l'antidépresseur devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

7.1.2 Troubles anxieux

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, une méta-analyse a été identifiée : le NICE a évalué l'efficacité des antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux généralisés de l'adulte¹⁹.

Vingt-neuf études versus placebo ont été incluses. Les antidépresseurs évalués étaient principalement venlafaxine, duloxétine, escitalopram, sertraline et paroxétine.

Une diminution des symptômes supérieure à celle du placebo a été observée pour les 5 antidépresseurs : la différence moyenne pondérée par rapport au placebo sur le score obtenu à l'échelle d'anxiété de Hamilton était comprise entre - 0,50 (venlafaxine) et - 0,23 (paroxétine). Elle était de - 0,33 pour escitalopram (IC 95 % - 0,47 à - 0,19 ; 4 études ; n = 1 512).

Six études comparant des antidépresseurs entre eux ont été incluses : deux études comparant escitalopram à paroxétine, 1 étude sertraline versus paroxétine, 1 étude escitalopram versus venlafaxine et 2 études duloxétine versus venlafaxine.

Escitalopram a été supérieur à paroxétine sur la diminution des symptômes (2 études ; n = 523 ; différence moyenne pondérée - 0,32 [IC 95 % - 0,50 à - 0,14]).

Les auteurs concluent que les antidépresseurs ISRS et ISRN sont efficaces par rapport au placebo dans le traitement des troubles anxieux généralisés et que les données ne permettent pas conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs.

Aucune nouvelle donnée n'a été identifiée dans les autres troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble « anxiété sociale », troubles obsessionnels compulsifs).

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude publiée dans le traitement du trouble anxieux généralisé²⁰. Cette étude est incluse dans la méta-analyse du NICE.

¹⁹ NICE Clinical Guideline CG113: generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Full Guideline. 2011. www.nice.org.uk.

²⁰ Lenze EJ *et al.* Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder. JAMA. 2009;301(3) :295-303.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Revue de la littérature de Gartlehner *et al.*, 2011^{3,4}

Gartlehner *et al.*, 2011 ont évalué la tolérance des antidépresseurs « de nouvelle génération ». Ils ont pris en compte les études randomisées et les études observationnelles avec un effectif d'au moins 1 000 patients et un suivi d'au moins 12 semaines.

Au total, 143 études ont été incluses dont 92 études randomisées comparant deux antidépresseurs.

En moyenne, 63 % des patients ont eu au moins un événement indésirable. Les événements les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : diarrhées, étourdissements, sécheresse buccale, fatigue, céphalées, nausées, troubles sexuels, hypersudation, tremblements, et prise de poids. Selon les auteurs, les événements rapportés pour les différents antidépresseurs « de nouvelle génération » étaient semblables mais la fréquence de ces événements pouvait différer.

Treize études ont évalué le risque de pensée ou comportement suicidaire. Les données disponibles n'ont pas permis d'identifier de différence entre les antidépresseurs de « nouvelle génération » sur ce risque.

7.2.2 Rectificatifs d'AMM intervenus depuis 2008

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2008, le RCP d'escitalopram a fait l'objet de plusieurs ajouts et précisions concernant la tolérance des ISRS.

Date	Rectificatifs d'AMM
22/08/2008	Ajout d'une mise en garde concernant l'augmentation du risque suicidaire chez les adultes jeunes de moins de 25 ans traités par antidépresseur (rubrique 4.4). Ajout des effets indésirables suivants : idées suicidaires, comportement suicidaire (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8).
17/10/2011	Ajout d'une mention sur le risque de développement d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né : « des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. » (rubrique 4.6). Ajout des effets indésirables suivants : anorexie, agitation psychomotrice/akathisie, allongement de l'intervalle QT (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8). Ajout d'une mention sur le risque augmenté de fractures osseuses chez la personne âgée recevant des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques (rubrique 4.8).
24/04/2012	Ajout d'une contre-indication chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (rubrique 4.3). Ajout de précisions sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (rubrique 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1). Ajout des effets indésirables suivants : arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8).
26/11/2012	Ajout d'une mention sur la qualité du sperme « les données chez l'animal ont montré que le citalopram pourrait affecter la qualité du sperme. Des cas rapportés chez l'homme traité par ISRS ont montré que l'effet sur la qualité du sperme était réversible. L'impact sur la fécondité humaine n'a pas été observé à ce jour. » (rubrique 4.6).

07.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), le nombre de prescriptions d'escitalopram comprimé et solution buvable a été estimé à 5 637 392.

07.4 Résumé & discussion

7.4.1 Episodes dépressifs majeurs

Depuis 2008, quatre méta-analyses ont évalué l'efficacité comparative d'escitalopram dans le traitement de la dépression majeure chez l'adulte^{1,2,3,4,5}.

Dans le traitement à court terme :

Les méta-analyses ont inclus entre 15 et 22 études comparant escitalopram à d'autres antidépresseurs pendant 6 à 12 semaines. Citalopram était l'antidépresseur de comparaison dans 6 études.

Dans les méta-analyses par comparaison directe, escitalopram :

- a été plus efficace que citalopram sur le pourcentage de répondeurs au traitement (diminution d'au moins 50 % du score des échelles de dépression de Hamilton et de la MADRS ou amélioration sur l'échelle CGI). La différence d'efficacité observée entre les deux médicaments a été jugée modeste par Gartlehner *et al.* et les auteurs du NICE.
- non différent des autres antidépresseurs auxquels il a été comparé.

Dans la méta-analyse en réseau (comparaisons directes + indirectes) de Cipriani *et al.*, quatre antidépresseurs, mirtazapine, venlafaxine, sertraline et escitalopram ont été plus efficaces que cinq autres (duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et réboxétine) sur le pourcentage de répondeurs au traitement. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre escitalopram et citalopram. Les auteurs concluent à une différence cliniquement significative en termes d'efficacité et d'acceptabilité entre les antidépresseurs en faveur d'escitalopram et de sertraline.

Gartlehner *et al.* ont conduit une méta-analyse en réseau en utilisant une approche semblable à celle de Cipriani *et al.*. Les auteurs concluent à l'absence de différence notable d'efficacité entre les antidépresseurs étudiés (bupropion, citalopram, desvenlafaxine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxétine, sertraline, trazodone et venlafaxine).

Sur la prévention des rechutes :

Les données d'efficacité à plus long terme sur la prévention des rechutes sont limitées. Gartlehner *et al.*, ont identifié six études ayant comparé l'efficacité des antidépresseurs de « nouvelle génération » sur la prévention des rechutes dont deux incluaient un bras escitalopram. Aucune différence d'efficacité entre les antidépresseurs n'a été observée.

Selon Gartlehner *et al.*, les données ne permettent pas de recommander un antidépresseur de « nouvelle génération » plutôt qu'un autre. Selon le NICE, les antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix de l'antidépresseur devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

Le profil de tolérance d'escitalopram ne se différencie pas de celui des autres ISRS. Les événements les plus fréquemment rapportés dans les études sont : diarrhées, étourdissements, sécheresse buccale, fatigue, céphalées, nausées, troubles sexuels, hypersudation, tremblements, et prise de poids.

7.4.2 Troubles anxieux

Dans le trouble anxieux généralisé, depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, une méta-analyse du NICE a inclus 6 études comparant divers antidépresseurs dont escitalopram

versus paroxétine (2 études) et versus venlafaxine (1 étude). Escitalopram a été supérieur à paroxétine sur la diminution des symptômes. Les auteurs concluent que les données ne permettent pas conclure à une différence d'efficacité entre les antidépresseurs.

Aucune donnée nouvelle n'a été identifiée dans les autres troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble anxiété sociale, troubles obsessionnels compulsifs).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006²¹, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance un ISRS (classe à laquelle appartient escitalopram), un IRSN ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

Le NICE recommande en première intention un traitement par un générique d'ISRS sans recommander un ISRS plutôt qu'un autre⁵.

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs et ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge psychothérapique. Les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs ne correspondant pas à un épisode dépressif majeur.

Escitalopram reste une option thérapeutique de première intention des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

08.2 Troubles anxieux

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006²¹, la prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementales (TCC) et/ou les antidépresseurs. Des symptômes anxieux isolés ou ne correspondant pas à un trouble anxieux caractérisé, les phobies simples et l'agoraphobie isolée ne sont pas des indications à un traitement antidépresseur. Parmi les antidépresseurs ayant une AMM dans les troubles anxieux (cf. chapitre 06), aucun antidépresseur n'est recommandé plutôt qu'un autre.

Escitalopram reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale, du trouble anxiété généralisée et des troubles obsessionnels compulsifs.

²¹ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

9.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

L'escitalopram, au même titre que les autres ISRS, est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX comprimé et suspension buvable reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

9.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et ses relations sociales.

L'escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX comprimé et suspension buvable reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.

9.1.3 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses relations sociales.

L'escitalopram est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX comprimé et suspension buvable reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

9.1.4 Trouble anxiété sociale ou phobie sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. Limitée à deux ou trois situations courantes, la phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance.

L'escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble d'anxiété sociale.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est modeste.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble d'anxiété sociale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX comprimé et suspension buvable reste modéré dans le trouble anxiété sociale ou phobie sociale.

9.1.5 Trouble anxiété généralisée

Le trouble anxiété généralisée se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses relations sociales.

L'escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble anxieux généralisé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX comprimé et suspension buvable reste important dans le trouble anxiété généralisée.

09.2 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données à court et à long termes comparant escitalopram aux autres ISRS, IRSN et « autres antidépresseurs », SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à ces antidépresseurs dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).

L'amélioration du service médical rendu de SEROPLEX dans les autres indications (traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie, traitement du trouble anxiété sociale, traitement du trouble anxiété généralisée, traitement des troubles obsessionnels compulsifs) n'est pas modifié : SEROPLEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres traitements médicamenteux disponibles.

09.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.