



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mars 2008

SEROPLEX 5 mg, comprimé

Boîte de 14 comprimés (CIP : 364 289-7)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 563 706-7)

SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 28 comprimés (CIP : 359 937-4)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 563 707-3)

SEROPLEX 20 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 28 comprimés (CIP : 359 941-1)

Boîte de 100 comprimés (CIP : 563 710-4)

Laboratoires Lundbeck SAS

Escitalopram

Liste I

Code ATC : N06AB10

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

21 août 2002 : comprimés 5 mg, 10 mg et 20 mg

3 juin 2004 : extension d'indication « traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale) »

21 novembre 2005 : extension d'indication « traitement du trouble anxiété généralisée »

13 juillet 2007 : extension d'indication « traitement des troubles obsessionnels compulsifs »

Motif de la demande : inscription sur la liste sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « traitement des troubles obsessionnels compulsifs ».

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Escitalopram

1.2. Indications

« 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 »

1.3. Posologie

« La sécurité à des posologies supérieures à 20 mg par jour n'a pas été démontrée. L'escitalopram est administré en une seule prise journalière pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

Troubles obsessionnels compulsifs : la posologie initiale est de 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Les TOC constituant une pathologie d'évolution chronique, les patients doivent être traités pendant une période suffisante pour assurer la disparition des symptômes. Le bénéfice du traitement et la posologie devront être réévalués à intervalles réguliers.

Personnes âgées de plus de 65 ans : une posologie initiale correspondant à la moitié de la posologie habituellement recommandée et une posologie maximale plus faible devront être envisagées.

Enfant et adolescent (< 18 ans) : l'escitalopram est déconseillé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{CR} inférieure à 30 ml/min).

Insuffisance hépatique : une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour. La vigilance est de mise chez les patients présentant une fonction hépatique sévèrement réduite et l'augmentation posologique sera particulièrement prudente.

Métaboliseurs lents du CYP2C19 : chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP2C19, une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée pendant les deux premières semaines de traitement. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour.

Symptômes observés lors de l'arrêt du traitement : l'arrêt brutal doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par escitalopram, la posologie sera réduite progressivement sur une période

d'au moins une à deux semaines afin de diminuer le risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite pourra être envisagé. Le médecin pourra ultérieurement reprendre la décroissance posologique, mais de façon plus progressive. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

N : Système nerveux
N06 : Psychoanaleptiques
N06A : Antidépresseurs
N06AB : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
N06AB10 : Escitalopram

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine indiqués dans le « Traitement des troubles obsessionnels compulsifs » :

- Fluoxétine : PROZAC 20 mg comprimé dispersible sécable, PROZAC 20 mg gélule, PROZAC 20 mg/5 ml solution buvable et ses génériques
- Fluvoxamine : FLOXYFRAL 50 mg, 100 mg, comprimés et ses génériques
- Paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé, DEROXAT 20 mg/ml solution buvable et ses génériques, DIVARIUS 20 mg comprimé.
- Sertraline : ZOLOFT 50 mg gélule (chez l'adulte et l'enfant de 6 à 17 ans) et ses génériques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Clomipramine : ANAFRANIL 10 mg, 25 mg, 75 mg comprimés, 25 mg/2 ml solution injectable et ses génériques.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier 2 études cliniques évaluées par l'EMA :

- Une étude *versus* placebo, avec un bras comparateur actif paroxétine, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram chez des sujets atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (étude 10205) ;
- Une étude *versus* placebo qui a évalué l'efficacité de l'escitalopram dans la prévention des rechutes chez des sujets atteints de TOC (étude 10193) ;

3.1. Etude 10205

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo, avec un bras comparateur actif paroxétine 40 mg/jour, dont l'objectif a été l'évaluation de l'efficacité de l'escitalopram 10 mg/jour ou 20 mg/jour chez des sujets ambulatoires atteints de TOC sur une période de 12 semaines de traitement.

Critères d'inclusion : les patients devaient être atteints de TOC selon les critères du DSM-IV, avoir un score total sur l'échelle de Yale – Brown¹ (Y-BOCS) \geq 20, et un diagnostic de TOC depuis au moins un an, stable depuis au moins 6 mois ;

Les patients pour lesquels un état dépressif associé au TOC était diagnostiqué devaient être exclus de l'étude (score sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) \geq 22).

Critère principal d'efficacité : évolution du score sur l'échelle Y-BOCS entre l'inclusion et 12 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- évolution du score Y-BOCS entre l'inclusion et 24 semaines de traitement ;
- taux de patients pour lesquels une réduction de 25 % du score sur l'échelle Y-BOCS a été observée à 12 et à 24 semaines de traitement.

Résultats d'efficacité :

Tableau 1 : résultats de l'étude 10205

	Placebo N = 113	ESC 10 mg/j N = 112	ESC 20 mg/j N = 114	PXT 40 mg/j N = 116
Score Y-BOCS initial moyen	27,7 \pm 4,2	26,6 \pm 3,7	26,6 \pm 3,9	27,3 \pm 4,0
Variation moyenne du score Y-BOCS à 12 S	- 7,45 \pm 0,74	- 9,43 \pm 0,74 p = 0,052	- 10,66 \pm 0,74 p = 0,002	- 9,92 \pm 0,72 p = 0,014
Variation moyenne du score Y-BOCS à 24 S	- 8,03 \pm 0,88	- 10,59 \pm 0,88 p = 0,034	- 11,58 \pm 0,88 p = 0,003	- 11,51 \pm 0,86 p = 0,003
Répondeurs 25 % à 12 S*	57,7 %	77,2 % p = 0,005	80 % p = 0,001	76,7 % p = 0,008
Répondeurs 25 % à 24 S*	65,4 %	80,7 % p = 0,033	82 % p = 0,021	86,3 % p = 0,003

* LOCF : Last Observation Carried Forward

La diminution moyenne du score Y-BOCS à la 12^{ème} semaine de traitement a été significativement plus importante dans les groupes de patients traités par escitalopram 20 mg/jour et paroxétine 40 mg/jour que dans le groupe de patients traités par placebo. Le seuil de significativité n'a pas été atteint dans le groupe escitalopram 10 mg/jour.

La diminution moyenne du score Y-BOCS à la 24^{ème} semaine de traitement a été significativement plus importante dans les groupes de patients traités par escitalopram 10

¹ Echelle de Yale-Brown : 10 questions notées de 0 à 4, score total entre 0 et 40 : 5 catégories en fonction des résultats : 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) et de 32 à 40 (TOC extrême). Au delà de 15 : traitement nécessaire probable.

mg/jour et 20 mg/jour et paroxétine 40 mg/jour que dans le groupe de patients traités par placebo.

Le taux de répondeurs à la 12^{ème} semaine de traitement, définis par une réduction du score Y-BOCS de 25 %, a été significativement plus important dans tous les groupes de traitement versus les patients traités par placebo.

Le taux de répondeurs à la 24^{ème} semaine de traitement a été significativement plus importants dans tous les groupes de traitement que dans le groupe de patients traités par placebo.

Cet essai n'a 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 d'assurer la validité interne de l'essai.

Résultats de tolérance :

Des événements indésirables possiblement liés au traitement ont été observés chez :

- 70,8 % des patients du groupe escitalopram 10 mg/jour,
- 75,4 % des patients du groupe escitalopram 20 mg/jour,
- 80,3 % des patients du groupe paroxétine 40 mg/jour,
- 64 % des patients de groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les suivants :

- Groupe placebo : céphalée, insomnie et nausée
- Les incidences des nausées, de la fatigue et de la diminution de la libido ont été plus élevées dans les groupes escitalopram 20 mg et paroxétine 40 mg que dans le groupe placebo.
- Les incidences des troubles de l'éjaculation du groupe escitalopram 20 mg et de l'hyperhidrose du groupe paroxétine 40 mg ont été plus élevées que dans le groupe placebo.

3.2. Etude 10193

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'escitalopram 10 mg/jour ou 20 mg/jour dans la prévention des rechutes chez des patients ambulatoires atteints de TOC au cours de 24 semaines de traitement.

Les patients avaient été préalablement traités en ouvert par escitalopram 10 mg/jour ou 20 mg/jour pendant 16 semaines. Ensuite, les patients ont été randomisés en double aveugle *versus* placebo.

Critères d'inclusion : les patients devaient être atteints de TOC selon les critères du DSM-IV, avec un score Y-BOCS ≥ 20 à l'inclusion, un diagnostic de TOC datant d'au moins un an et stable depuis au moins 6 mois, et en fin de période ouverte le score Y-BOCS devait avoir diminué d'au moins 25 %.

Les patients pour lesquels un état dépressif associé au TOC était diagnostiqué devaient être exclus de l'étude (score sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) ≥ 22).

Critère principal d'efficacité : délai d'apparition d'une rechute des patients. La rechute a été définie par une augmentation du score Y-BOCS d'au moins 5 points ou par une inefficacité du traitement jugée par l'investigateur.

Résultats d'efficacité : l'étude a inclus 468 patients dans la phase en ouvert et 320 d'entre eux ont été inclus dans la phase en double aveugle (groupe escitalopram n = 163, groupe placebo n = 157).

Le délai de rechute des patients traités par escitalopram (0,83 an, soit environ 10 mois) a été significativement plus important que celui des patients traités par placebo (délai médian avant rechute : 0,27 an, soit environ 3 mois) ($p < 0,001$).

Le taux de rechute des patients traités par escitalopram a été significativement moins important que celui des patients traités par placebo : 23 % versus 52 % ($p < 0,001$).

Les patients inclus dans la phase en double aveugle versus placebo étaient issus d'une phase ouverte de traitement par escitalopram. Les patients non équilibrés au cours de cette période ouverte ont été exclus de l'étude, donc tous les patients inclus dans la phase de double aveugle étaient répondeurs à l'escitalopram.

La Commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe entre escitalopram et paroxétine.

Résultats de tolérance :

Dans le groupe escitalopram, 70 patients (42,7 %) ont eu un événement indésirable possiblement lié au traitement, versus 82 patients (51,9 %) dans le groupe placebo.

Au cours de la période en double aveugle, aucun des événements indésirables possiblement liés au traitement et d'une incidence \geq à 2 % n'a été significativement plus élevé dans le groupe escitalopram que dans le groupe placebo.

3.3. Conclusions

L'étude 10205 a montré l'efficacité de l'escitalopram 20 mg/jour *versus* placebo sur la variation du score Y-BOCS après 12 semaines de traitement chez des patients atteints de TOC : - 10,66 dans le groupe escitalopram 20 mg/jour versus -7,45 dans le groupe placebo ($p=0,002$). Le seuil de significativité versus placebo n'a pas été atteint dans le groupe escitalopram 10 mg/jour après 12 semaines de traitement. La Commission de la transparence note que ce seuil a été atteint après 24 semaines de traitement (critère secondaire d'efficacité).

La Commission de la transparence regrette l'absence de comparaison directe avec la paroxétine. Le bras paroxétine de cette étude est un bras comparateur actif mais ne permet pas de conclure sur la comparaison entre les deux traitements actifs.

L'étude 10193 a montré le maintien de l'efficacité de l'escitalopram chez des patients atteints de TOC et traités pendant 24 semaines, et initialement répondeurs à ce traitement, avec un délai de rechute significativement plus long chez ces patients que celui observé chez les patients traités par placebo, également initialement répondeurs à l'escitalopram. Le taux de rechute des patients traités par escitalopram a été significativement moins important que celui des patients traités par placebo : 23 % versus 52%.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance ou de déficience. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel, ses activités ou relations sociales habituelles, ou ses relations avec les autres.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques des troubles obsessionnels compulsifs.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 24 semaines de traitement est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Intérêt de santé publique : en termes de santé publique, le fardeau représenté par les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) est important compte-tenu de leur fréquence et de leur retentissement.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes (autres antidépresseurs et thérapie comportementale et cognitive notamment). S'il est intéressant de disposer d'une alternative supplémentaire pour les formes handicapantes de ces troubles, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une priorité de santé publique.

Compte tenu de l'existence de ces autres thérapeutiques et au vu des données sur les essais cliniques (uniquement versus placebo), il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité SEROPLEX.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SEROPLEX dans cette indication.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3}

Dans la plupart des troubles anxieux, différents traitements ont fait la preuve de leur efficacité : les psychothérapies, notamment les psychothérapies cognitivo-

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

3 HAS mai 2005. troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle.

comportementales, les antidépresseurs et l'association de ces deux modalités thérapeutiques.

Les antidépresseurs sont plus efficaces sur les pensées obsédantes que sur les compulsions.

L'escitalopram est une alternative thérapeutique médicamenteuse aux autres antidépresseurs ayant l'AMM dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs : clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont recommandés en première intention (grade A). La clomipramine est recommandée en seconde intention, pour des raisons de tolérance (grade A).

Par rapport aux troubles dépressifs, les posologies efficaces dans le traitement du TOC peuvent être plus élevées.

Le délai d'action des antidépresseurs est plus long (de l'ordre de 4 à 8 semaines) que celui observé dans les troubles dépressifs. De même, le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale est plus long (10 à 12 semaines). Ainsi, le traitement doit-il être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité.

La durée du traitement doit être suffisamment prolongée, souvent supérieure à un an. Elle est d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement.

La comorbidité avec un épisode dépressif majeur et l'existence d'un trouble de la personnalité sont des facteurs de risque de non-réponse au traitement antidépresseur dans le TOC.

4.4. Population cible

La population cible de SEROPLEX est difficile à estimer car les données disponibles sont insuffisantes en ce qui concerne :

- le nombre de personnes justifiant d'un traitement médicamenteux pour les pathologies anxieuses.
- le degré de superposition des populations des cinq indications.

Selon les recommandations de l'Afssaps 2006², la prévalence du TOC se situe entre 1,9 % et 3,2 % dans la population générale.

D'après l'INSEE, la population générale française âgée de plus de 18 ans et concernée par l'indication au 1^{er} janvier 2008 était de 46 656 525.

Ainsi, la population cible de SEROPLEX dans l'indication « trouble obsessionnel compulsif » est comprise entre environ 900 000 et 1 490 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "Trouble obsessionnel compulsif".

4.5.1 Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

4.5.2 Taux de remboursement

65 %.