

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
3 juin 2015****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 (2015)	N06AB10 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).</li><li>- Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.</li><li>- Traitement du trouble « anxiété sociale » (phobie sociale).</li><li>- Traitement du trouble anxiété généralisée.</li><li>- Traitement des troubles obsessionnels compulsifs.</li></ul>

## 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

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18 mai 2010.

Dans son avis du 19 mars 2008, la Commission de la transparence a souhaité la mise en place d'une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de SEROPLEX dans l'anxiété généralisée.

Le libellé de la demande était le suivant :

« La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de la spécialité SEROPLEX dans l'anxiété généralisée. Devront en particulier être décrites :

- les caractéristiques des patients traités (sexe, âge, gravité, comorbidité, traitements antérieurs y compris les thérapies comportementales et cognitives...),
- les caractéristiques des prescripteurs (généralistes, spécialistes, hospitaliers ou libéraux),
- les modalités de traitement (posologies, durée du traitement, thérapeutiques associées : traitements médicamenteux, thérapies comportementales et cognitives... ),
- la fréquence des arrêts de traitements et leurs motifs,
- l'évolution clinique des patients sous traitement.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. »

Les résultats des études mises en place par le laboratoire en réponse à cette demande sont présentés dans cet avis.

## 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 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

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

Depuis le précédent avis du 12 juin 2013, aucune donnée susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été identifiée dans la littérature.

#### 4.1.2 Troubles anxieux

Depuis le précédent avis du 12 juin 2013, aucune nouvelle donnée concernant escitalopram dans le traitement des troubles anxieux n'a été identifiée dans la littérature.

### 04.2 Effets indésirables

Depuis le précédent avis du 12 juin 2013, aucune modification concernant le profil de tolérance d'escitalopram n'a été apportée aux RCP.

### 04.3 Données d'utilisation

#### 4.3.1 Données de vente GERS

Selon les données de vente GERS, le nombre de boîtes de SEROPLEX et de ses génériques vendues en ville entre avril 2014 et mars 2015 a été de : 45 044 flacons à 20mg/mL, 2 188 071 boîtes de 5 mg, 5 056 605 boîtes de 10 mg, 1 029 512 boîtes de 15 mg et 1 730 601 boîtes de 20 mg.

#### 4.3.2 Etudes post-inscription dans le trouble anxieux généralisé

Dans son avis du 19 mars 2008, la Commission de la transparence a souhaité la mise en place d'une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de SEROPLEX dans l'anxiété généralisée.

Le libellé de la demande était le suivant :

« La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des conditions réelles d'utilisation de la spécialité SEROPLEX dans l'anxiété généralisée. Devront en particulier être décrites :

- les caractéristiques des patients traités (sexe, âge, gravité, comorbidité, traitements antérieurs y compris les thérapies comportementales et cognitives...),
- les caractéristiques des prescripteurs (généralistes, spécialistes, hospitaliers ou libéraux),
- les modalités de traitement (posologies, durée du traitement, thérapeutiques associées : traitements médicamenteux, thérapies comportementales et cognitives.. ),
- la fréquence des arrêts de traitements et leurs motifs,
- l'évolution clinique des patients sous traitement.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. »

Le laboratoire LUNDBECK a mis en place deux études :

- L'étude PARTAGE dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des patients traités par SEROPLEX pour un trouble anxieux généralisé, leur évolution clinique et les modalités du traitement,
- L'étude DIAG dont l'objectif était d'évaluer la concordance entre médecins généralistes et psychiatres sur le diagnostic de trouble anxieux généralisé.

Les résultats définitifs de ces études sont présentés ci-après.

### 4.3.2.1 Etude PARTAGE

#### a) Méthodes

L'étude PARTAGE a été réalisée à partir des bases de données IMS Health.

L'étude PARTAGE comportait trois volets :

- Volet 1 : analyse des caractéristiques des prescripteurs de SEROPLEX à partir des délivrances en pharmacie réalisées entre le 01/09/2008 et le 31/08/2009 au sein des officines du réseau Pharmastat (13 200 pharmacies correspondant à 58 % de l'ensemble des officines en France) ;
- Volet 2 : analyse des caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une initiation d'un traitement par SEROPLEX par un médecin généraliste pour un TAG entre le 01/01/2007 et le 31/12/2007 et des caractéristiques du traitement (dose, co-prescriptions, arrêt) pendant les 12 mois qui ont suivi l'initiation à partir de la base de données Disease Analyzer (DA) ;
- Volet 3 : analyse de l'évolution clinique des patients ayant bénéficié d'une initiation de traitement par SEROPLEX par un médecin généraliste pour un TAG entre le 01/02/2010 et le 28/02/2011. Cette analyse a été réalisée à partir des données de la base DA et d'un questionnaire complété à chaque visite par les prescripteurs portant sur l'évolution clinique des patients à l'aide de l'échelle d'anxiété de Covi<sup>1</sup> et sur les raisons d'arrêt de traitement.

Compte-tenu des similitudes entre les volets 2 et 3, seul le volet 3 plus récent sera détaillé.

#### b) Résultats

##### Caractéristiques des prescripteurs (volet 1)

Entre le 01/09/2008 et le 31/08/2009, 6,46 millions de délivrances ont été incluses dans l'analyse :

- 91 % des délivrances correspondaient à des prescriptions d'origine libérale ;
- 76 % des prescripteurs libéraux étaient des médecins généralistes et 13 % des psychiatres.

##### Caractéristiques des patients, évolution clinique et modalités de traitement (volet 3)

Au total, parmi les médecins généralistes participant à l'observatoire DA, 365 ont accepté de participer à l'étude sur 923 sollicités, 151 d'entre eux ont proposé l'étude à au moins un patient. Entre le 01/02/2010 et le 28/02/2011, 403 patients identifiés comme ayant eu une initiation de traitement par SEROPLEX pour un TAG, ont accepté de participer à l'étude.

Caractéristiques des patients :

- les patients étaient majoritairement des femmes (68 %) ; l'âge moyen était de 47 ans ( $\pm$  17) ;
- 38 % avaient reçu un à plusieurs psychotropes au cours des 6 mois précédant l'initiation de SEROPLEX ;
- 14 % avaient un syndrome dépressif associé.

Modalités du traitement par SEROPLEX à l'inclusion :

- le dosage à 10 mg/jour était le plus prescrit (74 % des patients) ; 14 % des patients avaient une prescription pour un dosage  $\geq$  15 mg et 12 % un dosage à 5 mg ;
- 42 % des patients recevaient au moins un autre psychotrope en association à SEROPLEX : le plus souvent, un anxiolytique (36 % des patients) ou un hypnotique (11 % des patients) ;
- la prescription d'une psychothérapie au cours des 6 mois précédant instauration de SEROPLEX a concerné une minorité de patients (6,5 %) ;

Durée et arrêt de traitement par SEROPLEX un an après l'instauration :

- la durée de traitement était en moyenne de 5 mois ; 39 % ont été traités au moins six mois et 17 % au moins 12 mois ;
- le motif d'arrêt reporté par le médecin était le plus souvent la guérison du patient (40 % des cas).

---

<sup>1</sup> L'échelle de COVI comporte 3 items cotés de 0 à 4 pour évaluer le discours, le comportement et les plaintes somatiques du sujet anxieux.

Evolution clinique des patients sous traitement :

- au total, 132 patients ont été suivis pendant 12 mois (62 étaient encore sous traitement à 12 mois) ; le score de Covi de ces patients était de 6,5 ( $\pm 2,2$ ) à l'initiation de SEROPLEX puis de 3,1 ( $\pm 2,6$ ) après 12 mois de traitement ; l'amélioration des symptômes a été principalement observée au cours des 3 premiers mois de traitement ;
- 54% des patients avaient un Covi inférieur ou égal à 3 lors de l'arrêt de leur traitement ou en fin d'année de suivi.

#### 4.3.2.2 Etude DIAG

##### a) Méthodes

L'objectif de l'étude DIAG était d'évaluer la fiabilité du diagnostic de TAG posé par le médecin généraliste par rapport au diagnostic posé un médecin psychiatre.

L'étude a été proposée à l'ensemble des médecins généralistes du panel IMS Medical 21 ayant vu en consultation au moins un patient pour lequel ils avaient posé un diagnostic de TAG entre le 01/06/2013 et le 31/03/2014 et prescrit pour cette indication l'un des antidépresseurs suivants : escitalopram, paroxétine ou venlafaxine.

Les médecins psychiatres ont été sélectionnés parmi les psychiatres libéraux établie par CEGEDIM.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de vrais positifs. Les vrais positifs étaient définis comme les patients pour lesquels le diagnostic de trouble anxieux posé par le médecin généraliste était confirmé par le médecin psychiatre. Deux définitions ont été retenues :

- Définition stricte : seul le diagnostic F41.1 'Anxiété généralisée' posé par le psychiatre a été considéré comme diagnostic de TAG ;
- Définition élargie : l'ensemble des diagnostics codés F41 (« Autres troubles anxieux ») posés par le psychiatre ont été considérés comme diagnostic de TAG.

L'évaluation du diagnostic de TAG par le médecin psychiatre devait être réalisée dans le mois suivant la consultation au cours de laquelle le médecin généraliste avait posé le diagnostic.

##### b) Résultats

Sur les 611 médecins généralistes sollicités, 67 médecins ont accepté de participer et 25 ont inclus au moins un patient. Le nombre total de patients inclus a été de 58.

Sur les 82 psychiatres sollicités, 8 ont réalisé au total 37 entretiens avec des patients.

Les patients de la population analysable étaient âgés de 45,6 ans  $\pm$  14,2 ans et étaient en majorité des femmes (65,5%). Un diagnostic d'épisode dépressif était associé chez 33 %. L'antidépresseur prescrit était escitalopram (52 % ; posologie médiane : 10 mg), paroxétine ou générique (31 % ; posologie médiane : 20 mg), venlafaxine ou générique (17 % ; posologie médiane 37,5 mg).

Selon la définition stricte, le diagnostic de TAG était confirmé par le psychiatre pour 32,4 % (IC95% = [17,3% - 47,5%]) des patients ;

Selon la définition élargie, le diagnostic de trouble anxieux était confirmé par le psychiatre pour 75,7 % (IC95%= [61,9% - 89,5%]) des patients.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

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

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'appréciation de l'intensité des symptômes est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006<sup>2</sup>, 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 inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS, classe à laquelle appartient escitalopram), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ».

De façon générale, parmi ces trois classes de médicaments, les guides de pratiques (ANSM<sup>2</sup>, APA<sup>3</sup>, CANMAT<sup>4</sup>, NICE<sup>5</sup>, BAP<sup>6</sup>) ne recommandent pas un antidépresseur plutôt qu'un autre. Les antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

La prescription d'un imipraminique intervient généralement en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

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

### 4.4.2 Troubles anxieux

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble « anxiété sociale », trouble anxiété généralisée, troubles obsessionnels compulsifs)<sup>7,8,9</sup>.

Escitalopram reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse de ces troubles anxieux.

---

<sup>2</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

<sup>3</sup> American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.

<sup>4</sup> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults *Journal of Affective Disorders* 117; 2009.

<sup>5</sup> NICE Clinical Guideline CG113: generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Full Guideline. 2011. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

<sup>6</sup> British Association for Psychopharmacology (BAP). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 22(4); 2008.

<sup>7</sup> Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society. Social anxiety disorder. Recognition, assessment and treatment. London: RCP, BPS; 2013.

<sup>8</sup> British Association for Psychopharmacology, Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, *et al.* Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.

<sup>9</sup> Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16(2):77-84.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 12 juin 2013 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 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.
- ▶ Escitalopram est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'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 reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).**

#### 5.1.2 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

- ▶ Le trouble panique se caractérise par la survenue récurrente d'attaques de panique associée, entre les crises, à une crainte de la survenue de nouvelles attaques et à une préoccupation permanente quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique. Le trouble peut être associé ou non à une agoraphobie qui se définit par une anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile de s'échapper ou d'obtenir un secours en cas d'attaque de panique. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et social.
- ▶ Escitalopram est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'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 reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.**

#### 5.1.3 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.
- ▶ Escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble d'anxiété sociale.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'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 reste modéré dans le trouble anxiété sociale ou phobie sociale.**

#### 5.1.4 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.

▸ Escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

▸ Le rapport efficacité/effets indésirables d'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 reste important dans le trouble anxiété généralisée.**

#### 5.1.5 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.

▸ Escitalopram est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

▸ Le rapport efficacité/effets indésirables d'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 reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.**

## 05.2 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.