



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

escitalopram

SEROPLEX 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé sous présentation unitaire

Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, du trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale (phobie sociale), du trouble anxiété généralisée et des troubles obsessionnels compulsifs.

► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations en boîte de 56 comprimés sous présentation unitaire par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités SEROPLEX (escitalopram) 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, sous présentation unitaire, **en boîte de 56 comprimés pelliculés**.

Ces spécialités sont des compléments de gamme visant à remplacer les spécialités SEROPLEX (escitalopram) 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, conditionnées **en boîte de 98 comprimés pelliculés** et réservées à l'usage hospitalier dont la commercialisation va être arrêtée en raison d'une contrainte industrielle de fabrication. Les conditionnements actuellement disponibles en ville (en boîtes de 14 et de 28 comprimés) ne sont pas concernés par le présent avis.

Ces nouveaux conditionnements de SEROPLEX (escitalopram), réservés à l'usage hospitalier également, sont adaptés à la posologie, celle-ci variant de 5 mg/jour à 20 mg/jour selon l'indication concernée (cf. rubrique 02. Indications de cet avis).

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 3 juin 2015¹, la Commission a considéré que le service médical rendu par les spécialités SEROPLEX (escitalopram) restait :

- important dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, du trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété généralisée et des troubles obsessionnels compulsifs,
- modéré dans le traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

02 INDICATIONS

« Traitement des épisodes dépressifs majeurs.

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 Avis de Transparence des spécialités SEROPLEX du 03/06/2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14011_SEROPLEX_PIS_RI_Avis2_CT14011.pdf (consulté en ligne le 17/11/2021).

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités SEROPLEX (escitalopram) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, du trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale (phobie sociale), du trouble anxiété généralisée et des troubles obsessionnels compulsifs.

La prise en charge des épisodes dépressifs majeurs et des troubles anxieux repose en première intention sur des mesures non médicamenteuses, qui peuvent être associées à un traitement pharmacologique selon l'intensité du tableau clinique^{2,3}.

03.1 Médicaments

3.1.1 Episodes dépressifs majeurs²

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)						
SEROPRAM (citalopram) LUNDBECK SAS et ses génériques	Oui	- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
PROZAC 20 mg (fluoxétine) PFIZER et ses génériques	Oui	Adulte : - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs. Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent : Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non-réponse à	09/11/2017 (RI)	Important chez l'adulte dans les épisodes majeurs dépressifs et les troubles obsessionnels compulsifs. Modéré dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez l'adolescent de 12 ans et plus, en association à une psychothérapie et après	Sans objet	Oui

² HAS. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 2017.

³ HAS. Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves. 2007.

		l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.		échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.		
FLOXYFRAL (fluvoxamine) MYLAN MEDICAL SAS et ses génériques	Oui	- Episode dépressif majeur. - Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEROXAT (paroxétine) GLAXOSMITHKLINE et ses génériques	Oui	- Episode dépressif majeur. - Troubles Obsessionnels Compulsifs. - Trouble Panique avec ou sans agoraphobie.	22/02/2017 (RI)	Important dans les épisodes majeurs dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs, la prévention des trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété généralisée et l'état de stress post-traumatique.	Sans objet	Oui
DIVARIUS (mésilate de paroxétine) CHIESI et ses génériques	Oui	- Trouble Anxiété Sociale/Phobie sociale. - Trouble Anxiété Généralisée. - Etat de stress Post-Traumatique.	07/02/2018 (RI)			Oui
ZOLOFT 25 mg et 50 mg (sertraline) PFIZER PFE France et ses génériques	Oui	- Episodes dépressifs majeurs. - Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs. - Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. - Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. - Trouble Anxiété Sociale. - Etat de stress post-traumatique (ESPT).	19/02/2014 (inscription 50 mg) 20/03/2013 (RI et inscription)	Modéré dans le trouble anxiété sociale (phobie sociale).	ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites.	Oui
					ASMR V Dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale et l'état de stress post-traumatique par rapport aux autres médicaments disponibles.	
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradréline (IRSN)						
CYMBALTA 30 mg et 60 mg (duloxétine) ELI LILLY et ses génériques	Non	- Traitement du trouble dépressif majeur. - Traitement du trouble anxiété généralisée.	02/03/2016 (RI)	Important dans le traitement du trouble dépressif majeur et dans la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EFFEXOR LP uniquement).	Sans objet	Oui
EFFEXOR LP 37,5 mg et 75 mg (venlafaxine) PFIZER PFE FRANCE	Non	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs. - Prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.	21/06/2017 (RI)	Modéré dans le traitement du trouble anxiété généralisée.	Sans objet	Oui

et leurs génériques		- Traitement du trouble anxieux généralisé. - Traitement du trouble anxieux sociale (phobie sociale). - Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.				
Autres antidépresseurs						
BRINTELLIX (vortioxétine) LUNDBECK SAS et ses génériques	Non	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	04/02/2015 (inscription)	Modéré	ASMR V	Oui
NORSET 15 mg (mirtazapine) ORGANON FRANCE et génériques	Non		21/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
STABLON (tianeptine) LABORATOIRES SERVIER et ses génériques	Non		05/12/2012 (réévaluation)	Important	Sans objet	Oui
VALDOXAN (agomélatine) LABORATOIRES SERVIER et ses génériques	Non		21/10/2015 (RI et réévaluation)	Faible	ASMR V	Oui
Génériques de milnacipran	Non		-	-	-	Oui
Génériques de miansérine	Non		30/05/2018 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au princeps ATHYMIL	Oui
Antidépresseurs tricycliques						
ANAFRANIL (clomipramine) ALFASIGMA FRANCE et ses génériques	Non	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEFANYL (amoxapine) EISAI	Non		22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ELAVIL (amitriptyline)	Non		30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

<i>SUBSTIPHARM</i>						
LAROXYL (amitriptyline) TEOFARMA	Non		20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LUDIOMIL (maprotiline) CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
PROTHIADEN (dosulépine) TEOFARMA	Non		20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
QUITAXON (doxépine) PROVEPHARM	Non		20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
SURMONTIL (trimipramine) SANOFI AVENTIS FRANCE	Non		20/07/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TOFRANIL (imipramine) CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES	Non		07/12/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Inhibiteurs de la monoamine oxydase A (sélectif ou non)						
MARSILID (iproniazide) EFISCIENS LIMITED	Non	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	17/09/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
MOCLAMINE (moclobémide) BIOCODEX	Non		22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

RI : renouvellement d'inscription

Les spécialités suivantes disposent actuellement d'une autorisation d'accès compassionnel : NARDELZINE et NARDIL (phenelzine, laboratoire PFIZER), TRANYLCPROMINE (tranylcypromine, laboratoire GOLDSHIELD PHARMACEUTICALS LTD), TRAZOLAN et TRITTICO (trazodone, laboratoires CONTINENTAL PHARMA INC et VIFOR SUISSE) dans le traitement de la dépression sévère après échec des autres antidépresseurs. N'étant pas indiquées au même stade de la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

La spécialité SPRAVATO (eskétamine) récemment évaluée par la Commission (avis du 24 juin 2020⁴) disposant d'une AMM dans des indications spécifiques en traitement de la dépression résistante et en traitement aigu à court terme pour la réduction rapide des symptômes dépressifs constituant une urgence psychiatrique, correspondant à des situations cliniques différentes de celle de l'AMM de SEROPLEX (escitalopram), celui-ci n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

3.1.2 Troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble « anxiété sociale », trouble anxiété généralisée et troubles obsessionnels compulsifs)³

Certains antidépresseurs précités de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de la classe des antidépresseurs tricycliques sont également recommandés dans les troubles anxieux et sont également considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (cf. tableau ci-dessus).

Les benzodiazépines anxiolytiques sont prescrites de façon ponctuelle et indiquées lorsque le contrôle rapide de l'anxiété est crucial : VERATRAN (clotiazépam), SERESTA (oxazépam), XANAX (alprazolam) et ses génériques, TEMESTA (lormétazépam) et ses génériques, LEXOMIL (bromazépam) et ses génériques, URBANYL (clobazam) , TRANXENE (clorazépate dipotassique), LYSANXIA (prazépam) et ses génériques, VALIUM (diazépam) et ses génériques et VICTAN (loflazépate d'éthyle). Néanmoins, les benzodiazépines étant des traitements de courte durée (maximum 8 à 12 semaines, phase d'arrêt progressif comprise) et ne devant pas être prescrites au long court. elles ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

03.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des troubles dépressifs majeurs et des troubles anxieux repose en premier lieu sur les mesures non médicamenteuses, à savoir sur la psychothérapie regroupant la psychothérapie dite « non structurée » (soutien psychologique, accompagnement, écoute, etc.) et la psychothérapie dite « structurée » (thérapies cognitivo-comportementales, psychothérapie analytique, psychanalyse, etc.), selon l'intensité des symptômes.

Au stade de la prescription d'un traitement pharmacologique, les mesures non médicamenteuses doivent être poursuivies.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités SEROPLEX (escitalopram) sont les spécialités citées dans le tableau ci-dessus (selon l'indication concernée de troubles dépressifs majeurs ou de troubles anxieux) et les mesures non médicamenteuses.

⁴ Avis de la Commission de la Transparence de SPRAVATO du 24/06/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf (consulté en ligne le 01/12/2021).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Épisodes dépressifs majeurs

► 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.

► La spécialité SEROPLEX (escitalopram) est un médicament à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

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

► SEROPLEX (escitalopram) est un traitement de première intention des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Intérêt de santé publique

SEROPLEX (escitalopram) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites dans l'indication de traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

La Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement des épisodes dépressifs sévères.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des épisodes dépressifs sévères.

4.1.2 Trouble panique 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.

► La spécialité SEROPLEX (escitalopram) est un médicament à visée préventive des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

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

► SEROPLEX (escitalopram) est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Intérêt de santé publique

SEROPLEX (escitalopram) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites dans l'indication de traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

La Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

4.1.3 Trouble anxiété sociale (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.

► La spécialité SEROPLEX (escitalopram) est un médicament à visée symptomatique du trouble anxiété sociale.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SEROPLEX (escitalopram) est modeste.

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

► SEROPLEX (escitalopram) est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

Intérêt de santé publique

SEROPLEX (escitalopram) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX (escitalopram) est modéré dans le traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).

4.1.4 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.

► La spécialité SEROPLEX (escitalopram) est un médicament à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SEROPLEX (escitalopram) est important.

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

► SEROPLEX (escitalopram) est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble anxiété généralisée.

Intérêt de santé publique

SEROPLEX (escitalopram) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement du trouble anxiété généralisée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement du trouble anxiété généralisée.

4.1.5 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.

► La spécialité SEROPLEX (escitalopram) est un médicament à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SEROPLEX (escitalopram) est important.

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

► SEROPLEX (escitalopram) est une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Intérêt de santé publique

SEROPLEX (escitalopram) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par SEROPLEX (escitalopram) est important dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

05 POPULATION CIBLE

La population cible de SEROPLEX (escitalopram) correspond aux patients ayant des épisodes dépressifs majeurs et des troubles anxieux représentés par le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxiété sociale (phobie sociale), le trouble anxiété généralisée et les troubles obsessionnels compulsifs.

L'introduction des spécialités SEROPLEX (escitalopram) dans la stratégie thérapeutique du traitement des épisodes dépressifs majeurs et des troubles anxieux (trouble panique avec ou sans agoraphobie, du trouble anxiété sociale (phobie sociale), du trouble anxiété généralisée et des troubles obsessionnels compulsifs) n'est pas de nature à modifier la population cible.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement en conditions hospitalières.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 15 décembre 2021
Présentations concernées	<u>SEROPLEX 5 mg, comprimé pelliculé</u> (56 x 1) comprimés sous présentation unitaire (CIP : 34009 550 836 9 6) <u>SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé</u> (56 x 1) comprimés sous présentation unitaire (CIP : 34009 550 837 1 9) <u>SEROPLEX 15 mg, comprimé pelliculé</u> (56 x 1) comprimés sous présentation unitaire (CIP : 34009 550 837 2 6) <u>SEROPLEX 20 mg, comprimé pelliculé</u> (56 x 1) comprimés sous présentation unitaire (CIP : 34009 550 837 3 3)
Demandeur	LUNDBECK SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21/08/2002 Date des rectificatifs et teneur : 25 août 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N06AB10

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire