



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 15 DECEMBRE 2021

*vortioxétine*

**BRINTELLIX 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé (unidose)**

**Mise à disposition de nouvelles présentations**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations en boîte de 56 comprimés 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 BRINTELLIX (vortioxétine) 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, sous présentation unidose **en boîte de 56 comprimés pelliculés**, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Ces spécialités sont des compléments de gamme visant à remplacer les spécialités BRINTELLIX (vortioxétine) 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg, conditionnées en boîte de 98 comprimés 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 boîte de 28 comprimés) ne sont pas concernés par le présent avis.

Ces nouveaux conditionnements de BRINTELLIX (vortioxétine), réservés à l'usage hospitalier également, sont adaptés à la posologie recommandée dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte, celle-ci variant de 5 mg/jour à 20 mg/jour.

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 4 février 2015<sup>1</sup>, la Commission a octroyé aux spécialités BRINTELLIX (vortioxétine) un service médical rendu modéré et une ASMR V dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

## 02 INDICATION

---

**« BRINTELLIX est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. »**

---

<sup>1</sup> Avis de Transparence des spécialités BRINTELLIX du 04/02/2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/brintellix\\_pic\\_ins\\_avis3modifiele31032015\\_ct13896.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/brintellix_pic_ins_avis3modifiele31032015_ct13896.pdf) (consulté en ligne le 22/11/2021).

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités BRINTELLIX (vortioxétine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

La prise en charge des épisodes dépressifs majeurs repose en première intention sur des mesures non médicamenteuses, qui peuvent être associées à un traitement pharmacologique selon l'intensité du tableau clinique<sup>2</sup>.

### 03.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)</b>						
SEROPLEX (escitalopram) LUNDBECK SAS et ses génériques	Non	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.	03/06/2015 (RI)	Modéré dans le trouble anxiété sociale (phobie sociale)  Important dans les épisodes majeurs dépressifs, les troubles obsessionnels compulsifs, la prévention des trouble panique avec ou sans agoraphobie et le trouble anxiété généralisée.	Sans objet	Oui
SEROPRAM (citalopram) LUNDBECK SAS et ses génériques	Non	- 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	Non	Adulte : - Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). - Troubles obsessionnels compulsifs.	09/11/2017 (RI)	Important chez l'adulte dans les épisodes majeurs dépressifs et les troubles obsessionnels compulsifs.	Sans objet	Oui

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

		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 l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.		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 échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.		
FLOXYFRAL (fluvoxamine) MYLAN MEDICAL SAS et ses génériques	Non	- Episode dépressif majeur. - Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEROXAT (paroxétine) GLAXOSMITHKLINE et ses génériques	Non	- Episode dépressif majeur. - Troubles Obsessionnels Compulsifs. - Trouble Panique avec ou sans agoraphobie.	22/02/2017 (RI)	Modéré dans le trouble anxiété sociale (phobie sociale)	Sans objet	Oui
DIVARIUS (mésilate de paroxétine) CHIESI et ses génériques	Non	- Trouble Anxiété Sociale/Phobie sociale. - Trouble Anxiété Généralisée. - Etat de stress Post-Traumatique.	07/02/2018 (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.		Oui
ZOLOFT 25 mg et 50 mg (sertraline) PFIZER PFE France et ses génériques	Non	- Episodes dépressifs majeurs. - Prévention des récives 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)		ASMR V par rapport aux autres présentations déjà inscrites.  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.	Oui
<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)</b>						
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 récives des épisodes	Sans objet	Oui

EFFEXOR LP 37,5 mg et 75 mg (venlafaxine) <i>PFIZER PFE FRANCE</i> et leurs génériques	Non	- Traitement des épisodes dépressifs majeurs. - Prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. - Traitement du trouble anxieux généralisé. - Traitement du trouble anxieux sociale (phobie sociale). - Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.	21/06/2017 (RI)	dépressifs majeurs (EFFEXOR LP uniquement).  Modéré dans le traitement du trouble anxieux généralisé.	Sans objet	Oui
<b>Autres antidépresseurs</b>						
NORSET 15 mg (mirtazapine) <i>ORGANON FRANCE</i> et génériques	Non	Traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte.	21/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
STABLON (tianeptine) <i>LABORATOIRES SERVIER</i> et ses génériques	Non		05/12/2012 (réévaluation)	Important	Sans objet	Oui
VALDOXAN (agomélatine) <i>LABORATOIRES SERVIER</i> 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
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>						
ANAFRANIL (clomipramine) <i>ALFASIGMA FRANCE</i> et ses génériques	Non	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEFANYL (amoxapine) <i>EISAI</i>	Non		22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

ELAVIL (amitriptyline) SUBSTIPHARM	Non		30/11/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
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
<b>Inhibiteurs de la monoamine oxydase A (sélectifs ou non)</b>						
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), TRANYLCYPROMINE (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 2020<sup>3</sup>) 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 BRINTELLIX (vortioxétine), celui-ci n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

## 03.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge des troubles dépressifs majeurs 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 BRINTELLIX (vortioxétine) sont les spécialités citées dans le tableau ci-dessus et les mesures non médicamenteuses.**

## 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

► 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 BRINTELLIX (vortioxétine) est un médicament à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de BRINTELLIX (vortioxétine) est modéré 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.

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

#### **Intérêt de santé publique**

BRINTELLIX (vortioxétine) 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.

---

<sup>3</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf) (consulté en ligne le 01/12/2021).

La Commission considère que le service médical rendu par BRINTELLIX (vortioxétine) est modéré dans les épisodes dépressifs sévères (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans épisodes dépressifs sévères (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

## 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 à aux présentations déjà inscrites.

## 05 POPULATION CIBLE

---

La population cible de BRINTELLIX (vortioxétine) correspond aux patients adultes ayant des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

L'introduction des spécialités BRINTELLIX (vortioxétine) dans la stratégie thérapeutique du traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) 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

---

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 08/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 15 décembre 2021
<b>Présentations concernées</b>	<u>BRINTELLIX 5 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 56x1 (unidose) (CIP : 34009 550 830 16) <u>BRINTELLIX 10 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 56x1 (unidose) (CIP : 34009 550 830 23) <u>BRINTELLIX 15 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 56x1 (unidose) (CIP : 34009 550 830 30) <u>BRINTELLIX 20 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 56x1 (unidose) (CIP : 34009 550 830 47)
<b>Demandeur</b>	LUNDBECK SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 18/12/2013 Date des rectificatifs et teneur : 08/09/2021
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	N06AX26

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