



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 sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « traitement du trouble anxiété généralisée ».

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 des troubles obsessionnels compulsifs

Traitement du trouble anxiété généralisée »

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.

Anxiété généralisée : la posologie initiale est de 10 mg en une prise par jour. En fonction de la réponse thérapeutique individuelle, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Le traitement au long cours des patients répondeurs à la posologie de 20 mg par jour a été étudié pendant au moins 6 mois. Le bénéfice du traitement et la posologie doivent 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

Autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine indiqué dans l'anxiété généralisée :

- Paroxétine : DEROXAT 20 mg comprimé, DEROXAT 20 mg/ml solution buvable et ses génériques ; indication AMM : « Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois ».
- DIVARIUS 20 mg, comprimé.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Buspirone : BUSPAR 10 mg cp, et ses génériques

Venlafaxine : EFFEXOR LP 37,5 mg, EFFEXOR LP 75mg gél LP

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a versé au dossier 6 études cliniques évaluées par l'EMA :

- 3 études versus placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram chez des sujets atteints de trouble anxieux généralisé (études SCT-MD-05, SCT-MD-06, SCT-MD-07) ;
- 1 étude versus placebo a évalué l'efficacité de l'escitalopram dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de trouble anxieux généralisé (étude 99769) ;
- 1 étude versus paroxétine a évalué l'efficacité de l'escitalopram chez des patients atteints de trouble anxieux généralisé (étude SCT-MD-20) ;
- 1 étude de recherche de doses escitalopram (5, 10 ou 20 mg/j) *versus* placebo, non détaillée dans cet avis (étude 99815) ;
- Les études SCT-MD-05, -06, et -07 ont fait l'objet d'une phase commune d'extension en ouvert de 24 semaines, l'étude SCT-MD-17. Les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans le présent avis.

3.1. Etudes comparatives versus placebo SCT-MD-05, -06, et -07.

L'objectif et la méthodologie des 3 études ont été identiques. Ils sont détaillés dans le tableau 1 ci-dessous :

	Objectif	Méthodologie	Effectifs des études	Critère principal d'efficacité
Étude SCT-MD-05	Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'escitalopram versus placebo chez des sujets atteints de trouble anxieux généralisé.	Études randomisées en double-aveugle versus placebo. Durée des études : 8 semaines	N = 254 Escitalopram 10 mg/j ou 20 mg/j N = 126 Placebo N = 128 Population ITT = 252	Variation du score total sur l'échelle de l'anxiété Hamilton ¹ entre l'inclusion et la fin de l'étude.
Etude SCT-MD-06			N = 287 Escitalopram 10 mg/j ou 20 mg/j N = 145 Placebo N = 142 Population ITT = 281	
Etude SCT-MD-07			N = 315 Escitalopram 10 mg/j ou 20 mg/j N = 158 Placebo N = 157 Population ITT = 307	

Critères d'inclusion communs aux 3 études : les patients inclus devaient être atteints de trouble de l'anxiété généralisée selon les critères du DSM-IV, avec un score sur l'échelle de

¹ Echelle d'anxiété Hamilton : échelle de 14 items, score total compris entre 0 et 56, 56 étant le plus sévère. Chaque item est noté de 0 à 4, 0 absence de symptôme, 4 niveau sévère du symptôme.

Echelle de dépression Hamilton : échelle de 17 items, 52 étant le score le plus sévère. Selon Beck, score < 7 = absence de dépression ; de 8 à 15 : dépression mineure ; score ≥ 16 = dépression majeure

l'anxiété Hamilton ≥ 18 , un score sur l'échelle de dépression Hamilton ≤ 17 , et un score de l'échelle d'anxiété Covi² supérieur au score de l'échelle de dépression Raskin³.

Résultats d'efficacité:

Tableau 2 : résultats des études SCT-MD-05, -06, -07 (population ITT)

	Placebo			Escitalopram		
	SCT-MD-05	SCT-MD-06	SCT-MD-07	SCT-MD-05	SCT-MD-06	SCT-MD-07
Score Hamilton initial moyen	22,1 \pm 0,3	22,6 \pm 0,3	23,2 \pm 0,3	22,8 \pm 0,3	22,6 \pm 0,3	23,6 \pm 0,4
Variation en fin d'étude	-7,7 \pm 0,6	-7,6 \pm 0,5	-7,4 \pm 0,6	-9,6 \pm 0,6*	-9,2 \pm 0,5*	-11,3 \pm 0,6**

* p < 0,05 versus placebo

** p < 0,01 versus placebo

La diminution du score Hamilton a été significativement plus importante chez les patients traités par escitalopram que chez les patients traités par placebo dans les 3 études. Une comorbidité dépressive ne semble pas avoir complètement été écartée. La Commission de la transparence remarque qu'un score d'inclusion HAM-A ≥ 18 constitue un seuil relativement peu élevé.

Résultats de tolérance :

51 patients ont arrêté leur traitement en cours d'étude suite à un événement indésirable : 36 patients des groupes escitalopram versus 15 patients des groupes placebo.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (incidence ≥ 10 %) ont été : céphalée, trouble de l'éjaculation, nausée, insomnie, fatigue, somnolence, sécheresse buccale.

3.2. Etude 99769

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité de l'escitalopram dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de trouble anxiété généralisée.

Les patients étaient préalablement traités en ouvert par escitalopram 10 mg/jour la première semaine puis 20 mg/jour les semaines suivantes, pendant 12 semaines. Ensuite, les patients étaient randomisés en double aveugle versus placebo et suivis entre 26 et 78 semaines.

Critères d'inclusion : les patients inclus devaient être atteints de trouble de l'anxiété généralisée selon les critères du DSM-IV, avec un score sur l'échelle de l'anxiété Hamilton HAM-A ≥ 20 à l'inclusion, et en fin de période ouverte le score HAM-A devait être ≤ 10 .

Critère principal d'efficacité : délai d'apparition d'une rechute des patients. La rechute était définie par un score HAM-A ≥ 15 ou par une inefficacité du traitement jugée par l'investigateur.

Résultats d'efficacité : l'étude a inclus 491 patients dans la phase en ouvert et 375 d'entre eux ont été inclus dans la phase en double aveugle (groupe escitalopram n = 187, groupe placebo n = 188).

Le délai de rechute des patients traités par escitalopram (239,4 jours) a été significativement plus important que celui des patients traités par placebo (223 jours) (test du log-rank p < 0,001). Le taux de rechute des patients traités par escitalopram a été significativement moins important que celui des patients traités par placebo : 19 % versus 56 % (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

2 Echelle d'anxiété COVI : la sévérité de l'anxiété est jugée par la réponse verbale du patient, son comportement et les symptômes somatiques. Chacun de ces critères est noté de 0 à 4, 12 étant le score le plus sévère.

3 Echelle de dépression Raskin : la sévérité de la dépression est jugée par la réponse verbale du patient, son comportement et les symptômes secondaires de la dépression. Chacun de ces critères est noté de 0 à 4

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 d'une comparaison directe avec la paroxétine.

Résultats de tolérance :

Dans le groupe escitalopram, 132 patients (70,6 %) ont eu un événement indésirable possiblement lié au traitement, versus 107 patients (56,9 %) dans le groupe placebo.

Au cours de la période en double aveugle; les incidences des rhinites (17 % versus 6 %) et de la prise de poids (6 % versus 1 %) des patients traités par escitalopram ont été plus élevées que celles des patients traités par placebo ($p < 0,05$).

3.3. Étude SCT-MD-20

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus paroxétine, dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de l'escitalopram à celle de la paroxétine chez des patients atteints de trouble anxiété généralisée au cours de 24 semaines de traitement.

Critères d'inclusion : les patients inclus étaient atteints de trouble anxiété généralisée selon les critères du DSM-IV.

La posologie de l'escitalopram était de 10 mg/jour les 4 premières semaines de traitement, puis elle pouvait être augmentée à 20 mg/jour en fonction de la réponse clinique des patients.

La posologie de la paroxétine était de 20 mg/jour les 2 premières semaines de traitement, puis la posologie pouvait être augmentée de 10 mg/jour toutes les 2 semaines, sans dépasser 50 mg/jour.

Critère principal d'efficacité : Variation du score total sur l'échelle de l'anxiété Hamilton entre l'inclusion et la fin de l'étude à 24 semaines.

Résultats d'efficacité : l'étude a inclus 123 patients et la population ITT a été de 121 patients :

- groupe escitalopram : $n = 60$;
- groupe paroxétine : $n = 61$;

Tableau 3 : résultats de l'étude SCT-MD-20 (population ITT)

	Escitalopram	Paroxétine
Score HAM-A initial moyen	23,7 \pm 0,46	23,4 \pm 0,44
Score HAM-A final moyen	8,3 \pm 0,87	10,1 \pm 0,94
Variation en fin d'étude	- 15,3 \pm 0,80	-13,3 \pm 1,02
IC 95 %	1,90 [-0,54 ; 4,35] $p = 0,125$	

La différence observée en termes de variation du score HAM-A entre les patients traités par l'escitalopram et les patients traités par paroxétine n'a pas été significative.

Résultats de tolérance :

Au cours de l'étude, 51 patients ont arrêté leur traitement, soit 41,5 % des patients. Dans le groupe paroxétine, 29 patients ont arrêté leur traitement (46,8 %) versus 22 patients du groupe escitalopram (36,1 %). La principale cause de ces arrêts de traitement a été la survenue d'événements indésirables : 14 dans le groupe paroxétine (22,6 %) *versus* 4 dans le groupe escitalopram (6,6 %) ($p < 0,05$).

Les événements indésirables dont les incidences ont été supérieures à 10 % et qui ont été 2 fois plus fréquentes dans le groupe escitalopram que dans le groupe paroxétine ont été la diarrhée (21,3 % versus 8,1 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (14,8 % versus 4,8 %).

Les événements indésirables dont les incidences ont été supérieures à 10 % et qui ont été 2 fois plus fréquentes dans le groupe paroxétine que dans le groupe escitalopram ont été les troubles de l'éjaculation chez l'homme (30 % versus 14,8 %), l'anorgasmie chez la femme

(26,2 % versus 5,9 %), la baisse de la libido (22,6 % versus 4,9 %), la constipation (14,5 % versus 1,6 %), l'augmentation de la sudation (11,3 % versus 3,3 %) et les blessures volontaires (11,3 % versus 4,9 %).

3.4. Conclusions des études

Les études SCH-MD-05, -06 et -07 ont montré l'efficacité de l'escitalopram 10 mg/jour ou 20 mg/jour sur la variation du score Hamilton anxiété, versus un traitement par placebo, chez des patients atteints de troubles de l'anxiété généralisée selon les critères du DSM-IV. La variation du score HAM-A après 8 semaines de traitement a été comprise entre -9,2 et -11,3, versus -7,4 et -7,7 dans le groupe placebo.

L'étude 99769 a montré le maintien de l'efficacité de l'escitalopram chez des patients initialement répondeurs à ce traitement avec un délai de rechute significativement plus long chez ces patients que celui observé chez des 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 : 19 % versus 56 %. La Commission de la transparence regrette l'absence d'une comparaison directe à la paroxétine, pour évaluer l'efficacité de l'escitalopram versus un comparateur actif dans la prévention des rechutes chez des patients atteints de trouble anxiété généralisée.

L'étude SCT-MD-20 a comparé l'efficacité de l'escitalopram et de la paroxétine en termes de variation du score HAM-A chez des sujets atteints de troubles de l'anxiété généralisée : après 24 semaines de traitement, la variation du score HAM-A n'a pas différé entre les 2 groupes de traitement : -15,3 dans le groupe escitalopram versus -13,3 dans le groupe paroxétine (IC 95 % : 1,90 [-0,54 ; 4,35] $p = 0,125$).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'anxiété généralisée se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Intérêt de santé publique : en termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anxiété généralisée est important, compte-tenu de la fréquence de ce trouble et de son 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 cette affection, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une priorité de santé publique.

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

La transposabilité des données des essais n'est pas assurée en raison de la difficulté à repérer le trouble (notamment en médecine générale) et en raison d'une observance vraisemblablement moindre en condition réelle qu'en situation d'essai.

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 de ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{4,5,6}

Dans la plupart des troubles anxieux, différents traitements ont fait la preuve de leur efficacité : les psychothérapies, notamment les psychothérapies cognitivo-comportementales, les antidépresseurs et l'association de ces deux modalités thérapeutiques.

L'information et l'éducation du patient, en particulier à propos des règles hygiéno-diététiques (arrêt de l'alcool, diminution de la consommation de café et de tabac, pratique régulière d'un exercice physique) sont envisagées en première intention (accord professionnel).

Les antidépresseurs ont une action préférentielle sur la symptomatologie psychique de l'anxiété.

L'escitalopram est une alternative thérapeutique médicamenteuse aux autres médicaments ayant l'AMM dans le traitement des troubles de l'anxiété généralisée : la paroxétine, la buspirone et la venlafaxine.

Le délai d'action des antidépresseurs est de 1 à 3 semaines. La réponse complète est obtenue après plusieurs semaines de traitement. La durée du traitement doit être d'au moins 6 mois (accord professionnel).

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 2006⁶, dans les pays occidentaux, le taux de prévalence annuelle du trouble anxiété généralisée est estimé à 4% dans la population générale (3% chez l'homme et 6% chez la femme).

D'après l'INSEE, la population générale française concernée par l'indication au 1er janvier 2008 était de 46 656 525.

Ainsi, la population cible de SEROPLEX dans l'indication « trouble de l'anxiété généralisée » est d'environ 1 900 000.

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 Anxiété généralisée".

La Commission de la transparence attire l'attention du CEPS sur le fait que le dossier de cette extension d'indication (AMM 2005) ne lui a été soumis qu'en 2007.

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, co-morbidité, traitements

4 Recommandations Françaises pour la pratique clinique. Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. ANAES mai 2002.

5 Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. ANAES 2001.

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

- 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.

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 %.