

AVIS DE LA COMMISSION

13 octobre 2004

SEROPLEX 5 mg, comprimé pelliculé

B/14, B/100

SEROPLEX 10 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28, B/100

SEROPLEX 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/28, B/100

Laboratoires LUNDBECK

Escitalopram

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 21 août 2002, 18 mars 2004

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Escitalopram

1.2. Originalité

L'escitalopram est l'énantiomère S du citalopram.

1.3. Indications

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

1.4. Posologie

La sécurité n'a pas été démontrée à des posologies supérieures à 20 mg par jour.

SEROPLEX est administré en une seule prise journalière pendant les repas ou à distance de ceux-ci.

Épisodes dépressifs majeurs

La posologie usuelle est de 10 mg par jour. Une augmentation pourra se faire jusqu'à 20 mg par jour, dose maximale, en fonction de la réponse thérapeutique individuelle.

Généralement, l'effet antidépresseur est obtenu après 2 à 4 semaines de traitement. Après la disparition des symptômes, la poursuite du traitement pendant au moins 6 mois est nécessaire à la consolidation de l'effet thérapeutique.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Une posologie initiale de 5 mg par jour est recommandée au cours de la première semaine de traitement, avant une augmentation à 10 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour.

L'efficacité maximale est atteinte après environ 3 mois de traitement. Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois.

Personnes âgées de plus de 65 ans

Une posologie initiale correspondant à la moitié de la posologie habituellement recommandée et une diminution de la posologie maximale devront être envisagées.

Enfant et adolescent (< 18 ans)

L'escitalopram n'est pas recommandé car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées dans ces populations.

Insuffisance rénale

Aucune précaution particulière n'est à observer 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. En fonction de la réponse thérapeutique du patient, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour.

Métaboliseurs lents CYP2C19

Chez les patients connus pour être 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, la posologie pourra être augmentée à 10 mg par jour.

Arrêt du traitement

Lors de l'arrêt du traitement par SEROPLEX, la posologie sera réduite progressivement pendant une à deux semaines afin d'éviter d'éventuelles réactions de sevrage.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N Système nerveux
06 Psychoanaleptique
A Antidépresseur
X Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
10 Escitalopram

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

Citalopram - SEROPRAM 20 mg et ses génériques
Fluoxétine - PROZAC 20 mg et ses génériques
Fluvoxamine - FLOXYFRAL 50 mg et 100 mg et ses génériques
Paroxétine - DEROXAT 20 mg et ses génériques, DIVARIUS 20 mg
Mirtazapine - NORSET 15 mg
Sertraline - ZOLOFT 50 mg
Venlafaxine - EFFEXOR 25 mg et 50 mg et EFFEXOR LP 37,5 mg

Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

Citalopram - SEROPRAM 20 mg et ses génériques
Paroxétine - DEROXAT 20 mg et ses génériques, DIVARIUS 20 mg

2.2.2 Évaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement (base Taxe 2002)
DEROXAT 20 mg

Les plus économiques en coût de traitement
Épisodes dépressifs majeurs :
FLUVOXAMINE EG
FLUVOXAMINE MERCK

FLUVOXAMINE TEVA
 Trouble panique :
 Génériques du citalopram

Le dernier inscrit
 CITALOPRAM LUNDBECK (JO 14.01.2004)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antidépresseurs : imipraminiques et IMAO

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Traitement des épisodes dépressifs majeurs

Neufs études comparatives ont été déposées par le laboratoire dans cette indication :

- 5 études versus placebo et/ou citalopram
- 4 études versus autres comparateurs actifs (venlafaxine, paroxétine, fluoxétine)

3.1.1 Comparaison versus placebo et/ou citalopram

Quatre études randomisées, double-aveugle versus citalopram ont été réalisées chez des patients ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV¹ avec un score MADRS supérieur ou égal à 22 à l'inclusion.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score MADRS² à 8 semaines par rapport à l'inclusion.

Résultats de l'analyse en intention de traiter des variations du score MADRS par rapport à l'état initial :

Etude	Durée	N	Placebo	Escitalopram			Citalopram		
				10 mg	10-20 mg	20 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg
N° 99 007	8	491	-9,4	-12,8*		-13,9*			-12,0*
N° 99 001	8	380	-12,0	-14,9*					
N° 99 003	8	471	-12,5		-15,3*			-14,2	
N° 99 008	8	375	-11,2		-12,9			-13,0	
N° 99 022 sous groupe [†]	24	357 170		-21,6 -20,2**			-20,6 -17,8		

* différence versus placebo ($p < 0,05$)

** différence versus citalopram ($p < 0,05$)

[†] score MADRS de base ≥ 22 et < 30

Parmi les critères secondaires des études 99 003 et 99 022, les pourcentages de patients répondeurs (réduction du score MADRS d'au moins 50%) et de patients en rémission (score MADRS final ≤ 12) ont été évalués :

1 DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

2 MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - 10 items (score 0 à 60)

Etude 99 003	Escitalopram 10-20 mg (n=155)	Citalopram 20-40 mg (n=159)	p*
Répondeurs [†] Rémissions ^{††}	61% 50%	50% 40%	< 0,05 ns
Etude 99 022	Escitalopram 10 mg (n=164)	Citalopram 20 mg (n=174)	p*
Répondeurs [†] Rémissions ^{††}	80% 76,4%	77,6% 70,7%	ns ns

* IC 95% - LOCF

† Pourcentage de patients présentant une réduction du score d'au moins 50%

†† Pourcentage de patients présentant un score MADRS final ≤ 12

L'analyse des données de l'étude 99 003 a montré un pourcentage de patients répondeurs observé sous escitalopram supérieur à celui observé sous citalopram.

Parmi les analyses en sous-groupes réalisées chez des patients présentant un épisode dépressif d'intensité sévère défini par un score MADRS supérieur ou égal à 30, seule l'analyse post hoc des données de l'étude 99 008 a montré une différence (5,4 points) entre les variations MADRS observées sous escitalopram et sous citalopram en faveur de escitalopram. Il faut noter que ces traitements n'ont pas différé du placebo dans cette étude.

Menée selon les différentes tranches d'intensité de l'échelle MADRS, l'analyse poolée des données d'efficacité de trois études comparatives escitalopram versus citalopram (n° 99 007, n° 99 003, n° 99 008) est en faveur de la supériorité de escitalopram.

Conclusion

L'analyse des données d'efficacité est en faveur de la supériorité de escitalopram par rapport au citalopram.

3.1.2 Comparaison aux autres comparateurs actifs

a. Etudes versus venlafaxine LP

L'étude 99067 de non-infériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram versus venlafaxine LP dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV avec un score MADRS minimal de 18 (après une période de pré-inclusion d'une semaine sous placebo).

La posologie initiale d'escitalopram était de 10 mg/j ; la posologie pouvait être augmentée après 2 ou 4 semaines de traitement pour atteindre une posologie maximale de 20 mg/j. La posologie initiale de venlafaxine LP était de 75 mg/j ; la posologie pouvait être augmentée après 2 ou 4 semaines de traitement pour atteindre une posologie maximale de 150 mg/j. Après 8 semaines de traitement, les posologies étaient progressivement diminuées sur une période d'une semaine.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score MADRS à 8 semaines. La borne de non-infériorité était de 3 points. Les nombres de patients répondeurs (réduction du score

MADRS d'au moins 50%) et en rémission (score MADRS final ≤ 12) et la variation du score de l'échelle HAMD-17 items¹ étaient des critères secondaires.

Parmi les critères de tolérance, les signes et symptômes survenant à l'arrêt du traitement étaient évalués à l'aide de l'échelle DESS² (43 items). Chaque item était coté 0 ou 1 (0 : symptôme non présent, inchangé ou amélioré ; 1 : symptôme aggravé ou apparu).

293 patients ambulatoires, d'âge moyen 48 ans (19 à 84 ans), ont été randomisés dans l'étude : escitalopram (n=148), venlafaxine LP (n=145). Les moyennes des scores MADRS étaient de 28,7 ($\pm 5,0$) dans le groupe escitalopram et de 29,0 dans le groupe venlafaxine LP. Les moyennes des scores de HAMD-17 étaient de 19,9 et de 20,4.

Les posologies moyennes ont été de 11,5 mg/j pour l'escitalopram et de 87,5 mg/j pour la venlafaxine LP. Les posologies ont été augmentées chez 22% des patients sous escitalopram et 24 % des patients sous venlafaxine LP.

125 patients (86%) ont terminé la période double aveugle dans le groupe escitalopram et 124 patients (87%) dans le groupe venlafaxine LP.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (au moins une évaluation du score MADRS sous traitement) :

Critères d'efficacité	Escitalopram (n=146)	Venlafaxine LP (n=142)	p (IC 95%)
Variation score MADRS*	-18,2	-18,9	0,423 (-1,12 - 2,65)*
Répondeurs [†] (%)	113 (77,4%)	113 (79,6%)	0,67 (-11,7 - 7,3)
Rémissions ^{††} (%)	102 (69,9%)	99 (69,7%)	1 (-10,5 - 10,8)
Variation score HAMD-17*	-12,5	-12,9	0,31 (-1,08 - 1,70)**

* ajustement sur le score initial, LOCF

† Nombre de patients présentant une réduction du score d'au moins 50% (%)

†† Nombre de patients présentant un score MADRS final ≤ 12 (%)

L'analyse post-hoc des patients ayant un score de base MADRS inférieur ou égal à 30 ne montre pas de différence entre les deux groupes de traitements. Les pourcentages de répondeurs ont été de 87% (47/54) sous escitalopram et de 87,9% (51/58) sous venlafaxine LP ; les pourcentages de patients en rémission ont été de 70,4% et de 67,2%.

L'analyse per protocole montre des résultats similaires. Les variations du score MADRS sont de -20,1 sous escitalopram (n=132) et de -20,4 sous venlafaxine LP (n=124). Les pourcentages de répondeurs ont été de 83% dans le groupe escitalopram et de 86% dans le groupe venlafaxine LP ; les pourcentages de rémissions ont été respectivement de 75% et de 74%.

21/146 patients (14,4%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe escitalopram, 19/143 patients (13,3%) dans le groupe venlafaxine LP.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été : événements indésirables (7,5% versus 11,2%), manque d'efficacité (2,7% versus 0%).

1 HAMD-17 : Hamilton Rating Scale for Depression (17 items) - Echelle de sévérité de la dépression - score de 0 à 53

2 DESS : Discontinuation Emergent Signs and Symptoms - 43 items

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable ont été : nausées et insomnie dans le groupe escitalopram, nausées et sueurs dans le groupe venlafaxine LP.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 98 patients (67%) du groupe escitalopram et 102 patients (71%) du groupe venlafaxine LP : nausées (17,1% versus 26,6%), sueurs (6,2% versus 12,6%), céphalées (12,3% versus 9,1%).

Trois événements indésirables graves, considérés comme possiblement liés au traitement ont été rapportés dans le groupe venlafaxine LP.

La moyenne des scores à l'échelle DESS à la fin de la période d'arrêt du traitement a été de $5,06 \pm 7,33$ dans le groupe venlafaxine LP (n=124) et de $2,34 \pm 3,84$ dans le groupe escitalopram (n=125).

Un score total à l'échelle DESS supérieure ou égal à 4 à la fin de la période d'arrêt du traitement a été observée chez 31,5% des patients sous venlafaxine LP et chez 15,2% des patients sous escitalopram.

Parmi les 43 items étudiés, 14 symptômes ont été observés plus fréquemment dans le groupe venlafaxine LP que dans le groupe escitalopram à la fin de la période d'arrêt du traitement.

Conclusion

Le traitement par escitalopram a été comparé à la venlafaxine LP sur une période de 8 semaines chez des patients présentant un épisode dépressif majeur. La variation moyenne du score MADRS observée dans le groupe escitalopram n'a pas été inférieure à celle observée sous venlafaxine LP.

Les signes et symptômes survenant à l'arrêt du traitement, évalués à l'aide de l'échelle DESS, ont été moins fréquents dans le groupe escitalopram que dans le groupe venlafaxine LP.

Le traitement des épisodes dépressifs majeurs nécessite généralement une prescription médicamenteuse de plusieurs mois afin de consolider l'effet thérapeutique et de prévenir les risques de rechutes ; l'arrêt de traitement a été précoce dans cette étude.

Au delà d'un traitement de 6 semaines, il est recommandé de procéder à une diminution progressive de la posologie de venlafaxine LP sur une période d'au moins 2 semaines afin de prévenir la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage ; la décroissance des posologies a été réalisée ici sur une période courte d'une semaine.

L'étude SCT-MD-12 de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram versus venlafaxine LP dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV avec un score HAMD-17 items minimal de 20 (après une période de pré-inclusion d'une semaine sous placebo).

La posologie initiale d'escitalopram a été de 10 mg/j ; la posologie a été augmentée pour atteindre 20 mg/j après 8 jours de traitement.

La posologie initiale de venlafaxine LP a été de 75 mg/j ; la posologie a été augmentée progressivement pour atteindre 150 mg/j après 4 jours et 225 mg/j après 8 jours de traitement.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score MADRS à 8 semaines. Les nombres de patients répondeurs (réduction du score MADRS d'au moins 50%) et en rémission (score

MADRS final ≤ 12) et les variations du score de l'échelle HAMD-17 items étaient des critères secondaires.

202 patients, d'âge moyen 37 ans, ont été randomisés dans l'étude : escitalopram (n=101), venlafaxine LP (n=101). Les moyennes des scores MADRS étaient de 30,7 dans le groupe escitalopram et de 29,9 dans le groupe LP. Les moyennes des scores de HAMD-17 étaient de 21,9 et de 21,3.

Les moyennes du nombre d'épisodes dépressifs antérieurs étaient de 4,9 dans le groupe escitalopram et de 6,9 dans le groupe venlafaxine LP. L'ancienneté du trouble dépressif majeur était supérieure à 5 ans chez 50% des patients.

Soixante douze patients (73,5%) ont terminé la période double aveugle dans le groupe escitalopram et 66 patients (66%) dans le groupe venlafaxine LP.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (au moins une évaluation du score MADRS sous traitement) :

Critères d'efficacité	Escitalopram (n=97)	Venlafaxine LP (n=98)	p
Variation MADRS	-15,9	-13,6	ns
Répondeurs [†]	57 (58,8%)	47 (48,0%)	
Rémissions ^{††}	49 (50,5%)	41 (41,8%)	
Variation HAMD-17	-14,9	-12,9	ns
Répondeurs [†]	59 (60,8%)	47 (48,0%)	
Rémissions [‡]	35 (36,1%)	31 (31,6%)	

[†] Nombre de patients présentant une réduction du score de 50%

^{††} Nombre de patients présentant un score MADRS final ≤ 12

[‡] Nombre de patients présentant un score HAMD-17 final ≤ 7

L'analyse post-hoc des patients ayant un score MADRS de base supérieur ou égal à 30 a montré une différence entre les deux groupes de traitement : les pourcentages de répondeurs (diminution d'au moins 50% du score MADRS) ont été de 59,7% (37/62) sous escitalopram et de 44,1% (26/59) sous venlafaxine LP. Les pourcentages de patients en rémission (score MADRS final ≤ 12) ont été de 46,8% sous escitalopram et de 28,8% sous venlafaxine LP ($p < 0,05$).

26/98 patients (26,5%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe escitalopram, 34/100 patients (34%) dans le groupe venlafaxine LP.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été : événements indésirables (4,1% versus 16,0%), perdus de vue (14,3% versus 8%) et retrait de consentement (2% versus 6%).

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous venlafaxine LP ont été : nausées (5 patients) et diminution de la libido (2 patients).

Des élévations discrètes de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées sous venlafaxine LP.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 67 patients (68,4%) du groupe escitalopram et 85 patients (85%) du groupe venlafaxine LP : nausées (6,1% versus 24%), dyséjaculation (6,7% versus 22,6%), somnolence (9,2% versus 17%), sécheresses buccale (12,2% versus 16%), céphalées (15,3% versus 14%), sueurs (5,1% versus 11%), impuissance (10% versus 1,9%).

Conclusion

Le traitement par escitalopram a été comparé à la venlafaxine LP sur une période de 8 semaines chez des patients présentant un épisode dépressif majeur. Les variations du score MADRS n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été moins fréquents sous escitalopram. Mais il est à noter que la posologie de venlafaxine LP utilisée chez tous les patients de l'étude a correspondu à la posologie indiquée dans le traitement des épisodes dépressifs sévères.

b. Etude versus paroxétine

L'étude 99505 de non-infériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram versus paroxétine dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV avec un score MADRS entre 22 et 40 (après une période de pré-inclusion d'une semaine sous placebo).

La posologie initiale d'escitalopram de 10 mg/j pouvait être doublée après 2 ou 4 semaines de traitement pour atteindre une posologie maximale de 20 mg/j. La posologie initiale de paroxétine de 20 mg/j pouvait être doublée après 2 ou 4 semaines de traitement pour atteindre une posologie maximale de 40 mg/j. Une diminution des posologies était autorisée après 4 ou 6 semaines de traitement.

Le traitement des patients présentant un score CGI-Amélioration globale¹ ≤ 2 à 8 semaines était poursuivi à la dose optimale définie au cours de la période précédente pendant une période double aveugle de 19 semaines.

Entre la 27^{ème} et la 31^{ème} semaine, les posologies étaient progressivement diminuées sur une période de deux semaines : les patients recevaient le traitement un jour sur deux pendant la première semaine (posologie alternée), puis recevaient un placebo la deuxième semaine.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score MADRS à 8 semaines. La borne de non-infériorité était de 3 points.

Parmi les critères de tolérance, les signes et symptômes survenant à l'arrêt du traitement étaient évalués à l'aide de l'échelle DESS² modifiée (47 items). Chaque item était coté 0 ou 1 (0 : symptôme non présent, inchangé ou amélioré ; 1 : symptôme aggravé ou apparu).

325 patients, d'âge moyen 45 ans (18 à 85 ans), ont été randomisés dans l'étude : escitalopram (n=166), paroxétine (n=159). Les moyennes des scores MADRS était de 29,6 dans le groupe escitalopram et de 29,7 dans le groupe paroxétine. Les moyennes des scores de HAMD-17 étaient de 11,43 et de 10,67.

Cent trente patients (78,8%) ont terminé la période double aveugle de 27 semaines de traitement dans le groupe escitalopram et 104 patients (65,8%) dans le groupe paroxétine.

Résultats de l'analyse en intention de traiter à 8 semaines (au moins une évaluation du score MADRS sous traitement) :

1 CGI : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7, 4 représente le degré moyen

2 DESS modifiée : Discontinuation Emergent Signs and Symptoms modifiée - 47 items au lieu de 43.

Critère d'efficacité	Escitalopram (n=165)	Paroxétine (n=156)	p (IC 95%)
Variation score MADRS*	-17,16	-18,31	0,163 (-2,79 - 0,47)*
Répondeurs [†] (%)	112 (67,9%)	111 (71,2%)	0,546 (-6,8 - 13,3)
Variation score HAMD-17	-3,96	-4,41	-

* Δ équivalence = 3 points, ajustement sur le score initial, LOCF

† Nombre de patients présentant une réduction du score d'au moins 50% (%)

L'analyse per protocole montre des résultats similaires. Les variations du score MADRS sont de -17,9 sous escitalopram (n=157) et de -19,2 sous paroxétine (n=148). Les pourcentages de répondeurs ont été de 70% dans le groupe escitalopram et 74% dans le groupe paroxétine ; les pourcentages de rémissions ont été respectivement de 59% et de 64%.

Résultats de l'analyse en intention de traiter à 27 semaines (au moins une évaluation du score MADRS sous traitement) :

Critère d'efficacité	Escitalopram (n=165)	Paroxétine (n=156)	p (IC 95%)
Variation score MADRS*	-21,70	-20,33	0,152 (-0,51 - 3,25)*
Répondeurs [†] (%)	140 (84,8%)	123 (78,8%)	0,192 (-14,4 - 2,4)
Rémissions ^{††} (%)	130 (78,8%)	119 (76,3%)	0,596 (-11,6 - 6,6)
Variation score HAMD-17	-5,58	-5,13	-

* Δ équivalence = 3 points, ajustement sur le score initial, LOCF

† Nombre de patients présentant une réduction du score d'au moins 50%

†† Nombre de patients présentant un score MADRS final ≤ 12

L'analyse per protocole a montré des résultats similaires.

Une analyse post-hoc des patients ayant un score MADRS de base supérieure ou égal à 30 montre une différence entre les deux groupes de traitement à 27 semaines : les pourcentages de répondeurs (diminution d'au moins 50% du score MADRS) ont été de 84,8% sous escitalopram et de 78,8% sous paroxétine. Les pourcentages de patients en rémission (score MADRS final ≤ 12) ont été de 78,8% et de 76,3%.

35/165 patients (21,2%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe escitalopram, 54/158 patients (34,2%) dans le groupe paroxétine.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été : événements indésirables (9,1% versus 11,4%), manque d'efficacité (3,6% versus 10,1%).

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous escitalopram ont été : anxiété, céphalées, paresthésies, dépression, labilité émotionnelle.

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous paroxétine ont été : anxiété, dépression, tentative de suicide, nausées.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 135 patients (81,8%) du groupe escitalopram et 131 des patients (82,9%) du groupe paroxétine : céphalées (21,2% versus 15,2%), nausées (13,3% versus 15,8%), diarrhée (11,5% versus 7,6%), rhinite (11,5% versus 10,8%), vertiges (8,5% versus 10,1%).

Deux événements indésirables graves, considérés comme possiblement liés au traitement ont été rapportés dans le groupe escitalopram. Quatre tentatives de suicide ont été rapportées sous paroxétine, une tentative de suicide sous escitalopram.

La moyenne des scores de l'échelle DESS modifiée à la fin de la semaine de posologie alternée a été de $2,16 \pm 3,81$ dans le groupe paroxétine (n=115) et de $0,97 \pm 2,02$ dans le groupe escitalopram (n=133).

Un score total à l'échelle DESS modifiée supérieure ou égal à 4 à la fin de la période de posologie alternée a été observée chez 14,9% des patients sous paroxétine et chez 5,3% des patients sous escitalopram.

Parmi les 47 items étudiés, 5 symptômes ont été observés plus fréquemment dans le groupe paroxétine que dans le groupe escitalopram à la fin de la période de posologie alternée.

Conclusion

Le traitement par escitalopram a été comparé au traitement par paroxétine sur une période de 27 semaines chez des patients présentant un épisode dépressif majeur. La variation moyenne du score MADRS observée dans le groupe escitalopram n'a pas été inférieure à celle observée sous paroxétine.

Les signes et symptômes survenant à l'arrêt du traitement, évalués à l'aide de l'échelle DESS modifiée, ont été moins fréquents dans le groupe escitalopram que dans le groupe paroxétine.

Au delà d'un traitement de 6 semaines, il est recommandé de diminuer la posologie de paroxétine sur une période d'au moins 2 semaines afin de prévenir la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage ; la décroissance des posologies a été réalisée ici sur une période courte d'une semaine.

c. Etude versus fluoxétine chez le sujet âgé

L'étude 99024 de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram et de la fluoxétine versus placebo dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV et score MADRS entre 22 et 40 (après une période de pré-inclusion d'une semaine sous placebo). Les patients avaient un score MMSE¹ supérieur ou égal à 22.

Les posologies des traitements étaient fixes : escitalopram 10 mg/j, fluoxétine 20 mg/j.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score MADRS à 8 semaines.

518 patients, d'âge moyen 75 ans (65 à 93 ans), ont été randomisés en trois groupes : placebo (n=180), escitalopram (n=174), fluoxétine (n=164). Les moyennes des scores MADRS étaient de 28,6 dans le groupe placebo, de 28,2 dans le groupe escitalopram et de 28,5 dans le groupe fluoxétine.

Cent soixante patients (88,9%) ont terminé la période double aveugle de 8 semaines de traitement dans le groupe placebo, 144 patients (83,2%) dans le groupe escitalopram et 122 patients (74,4%) dans le groupe fluoxétine.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (au moins une évaluation du score MADRS sous traitement) :

1 MMSE : Mini Mental State Examination

Critères d'efficacité	Placebo (n=180)	Escitalopram (n=170)	p*	Fluoxétine (n=164)	p*
Variation score MADRS	-13,28	-13,25	ns	-10,55	< 0,01
Répondeurs [†] (%)	85 (47)	79 (46,5)		61 (37)	
Rémissions ^{††} (%)	75 (42)	68 (40)		50 (30,5)	

* Différence versus placebo - IC 95%, ajustement sur le score initial, LOCF

† Nombre de patients présentant une réduction du score d'au moins 50% (%)

†† Nombre de patients présentant un score MADRS final ≤ 12 (%)

20/180 patients (11,1%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 29/173 patients (16,8%) dans le groupe escitalopram et 42/164 (25,6%) dans le groupe fluoxétine.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été respectivement dans les trois groupes : événements indésirables (2,8%, 9,8% et 12,2%), manque d'efficacité (4,4%, 1,7% et 1,8%), retrait de consentement (3,3%, 2,3% et 7,3%).

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous escitalopram ont été : nausées (7 patients) et céphalées.

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous fluoxétine ont été : nausées, douleurs abdominales, anxiété.

Des événements indésirables ont été rapportés chez 96 patients (53,3%) du groupe placebo, 88 patients (50,9%) du groupe escitalopram et 93 patients (56,7%) du groupe fluoxétine : nausées (1,7%, 6,9% et 7,3%), douleurs abdominales (3,9%, 6,4% et 6,1%), céphalées (8,3%, 5,2% et 4,3%), hypertension (6,1%, 2,3% et 2,4%) et diarrhée (5,0%, 1,7% et 4,9%).

Un événement indésirable grave, considéré comme possiblement lié au traitement a été rapporté dans le groupe fluoxétine.

Conclusion

Le traitement par escitalopram a été comparé au placebo sur une période de 8 semaines chez des patients présentant un épisode dépressif majeur. Les variations du score MADRS n'ont pas été différentes entre les deux groupes de traitements.

La diminution des scores MADRS observée sous fluoxétine a été inférieure à celle observée sous placebo.

3.2. Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie

Une étude comparative a été déposée par le laboratoire dans cette indication.

L'étude SCT-MD-04 de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram et du citalopram versus placebo dans le traitement du trouble panique.

A l'inclusion, les patients avaient présenté un minimum de 4 attaques de paniques définies selon les critères DSM-IV avec au moins une attaque inattendue dans les 4 semaines précédant la période de pré-inclusion et au moins 3 attaques au cours de la période de pré-inclusion de deux semaines sous placebo. Le score HAMD était inférieur à 18.

Les posologies initiales étaient de 5 mg/j d'escitalopram et de 10 mg/j de citalopram; les posologies étaient doublées après une semaine de traitement. Après 4 semaines, les posologies pouvaient être augmentées pour atteindre les posologies maximales de 20 mg/j

d'escitalopram et de 40 mg/j de citalopram. Une diminution des posologies était autorisée après cette période de titration.

Le critère principal d'efficacité était la différence de fréquence des attaques de panique définies par la PAAS¹ après 10 semaines de traitement par rapport à l'état initial.

380 patients, d'âge moyen 38 ans (de 18 à 81 ans), ont été randomisés en trois groupes : placebo (n=125), escitalopram (n=129), citalopram (n=126). Les moyennes des fréquences d'attaques de panique étaient de 5,1 dans le groupe placebo, de 5,0 dans le groupe escitalopram et de 4,9 dans le groupe citalopram.

Les moyennes des scores P&A² étaient de 25,0 dans le groupe placebo, de 25,0 dans le groupe escitalopram et de 24,6 dans le groupe citalopram.

60,5% des patients ont terminé la période double aveugle de 10 semaines de traitement dans le groupe placebo, 75,8% dans le groupe escitalopram et 68,1% dans le groupe citalopram.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (au moins une évaluation du score PAAS sous traitement) :

Critères d'efficacité	Placebo (n=114)	Escitalopram (n=125)	Citalopram (n=112)
Fréquence des attaques (PAAS)**	-1,32	-1,62*	-1,42
Rémissions [†] (%)	35,1	47,2	33,9
Sévérité des attaques (P&A)	-4,01	-8,66	-7,29

* Différence versus placebo, LOCF

** Transformation logarithmique des données

† Patients n'ayant pas présenté d'attaque de panique

47/119 patients (39,5%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 31/128 patients (24,2%) dans le groupe escitalopram et 38/119 (31,9%) dans le groupe citalopram.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents ont été respectivement dans les trois groupes : événements indésirables (7,6%, 6,3% et 8,4%), manque d'efficacité (8,4%, 3,9% et 5,0%).

Des événements indésirables ont été rapportés chez 94 patients (79%) du groupe placebo, 104 patients (81,3%) du groupe escitalopram et 107 patients (79,0%) du groupe citalopram : céphalées (15%, 15,6% et 24,4%), nausées (12,6%, 12,5% et 17,6%), insomnie (14,3%, 14,1% et 16,8%), sécheresse buccale (4,2%, 7,8% et 14,3%), somnolence (5,9%, 7,8% et 13,4%), fatigue (9,2%, 12,5% et 8,4%).

Deux événements indésirables graves, considérés comme possiblement liés au traitement ont été rapportés dans le groupe placebo.

Conclusion

Les traitements par escitalopram et citalopram ont été comparés au placebo sur une période de 10 semaines chez des patients présentant un trouble panique.

1 PAAS : Modified Sheehan Panic and Anticipatory Anxiety Scale

2 P&A : Panic and Agoraphobia Scale

L'analyse des données a montré une réduction de la fréquence des attaques de panique observée sous escitalopram supérieure à celle observée sous placebo. Le citalopram n'a pas différé du placebo.

3.3. Conclusion

Menée selon les différentes tranches d'intensité des échelles de dépression, l'analyse poolée de données comparatives escitalopram versus citalopram renforce l'établissement de la supériorité d'efficacité du escitalopram par rapport au racémique.

Deux études de non-infériorité ont comparé l'escitalopram versus un ISRS¹ et un ISRSNA². L'efficacité de l'escitalopram n'a pas été inférieure à celles de la venlafaxine LP (75-150 mg/j) et de la paroxétine (20-40 mg/j).

La supériorité d'efficacité de l'escitalopram versus comparateur (venlafaxine LP 225 mg/j, paroxétine 20-40 mg/j) observée dans un sous-groupe de patients présentant un score MADRS initial supérieur à 30 est d'interprétation difficile. En effet la définition des formes sévères d'épisodes dépressifs majeurs ne peut être basée sur un critère unique et devrait comporter l'association de plusieurs critères de sévérité. Aucune étude spécifique d'efficacité de l'escitalopram dans les formes sévères de dépression n'a été fournie.

Les signes et symptômes survenus à l'arrêt du traitement ont été moins fréquents sous escitalopram que sous venlafaxine LP et sous paroxétine. Il faut noter que la décroissance des posologies a été réalisée sur une semaine, alors qu'il est habituellement préconisé d'effectuer l'arrêt d'un traitement antidépresseur tel que la venlafaxine LP ou la paroxétine progressivement, sur une période minimale de 2 semaines, afin d'éviter d'éventuelles réactions de sevrage.

Dans l'étude comparative versus venlafaxine LP, la décision d'arrêt du traitement a été précoce (8 semaines) puisque la durée habituelle de traitement d'un épisode dépressif est de plusieurs mois.

Le traitement par escitalopram a été évalué pendant une période de 10 semaines dans le trouble panique. La réduction de la fréquence des attaques de panique observée sous escitalopram a été supérieure à celle observée sous placebo.

L'efficacité et la tolérance de l'escitalopram n'ont pas été évaluées à long terme (au moins 6 mois de traitement) chez ces patients.

Les événements indésirables rapportés sous escitalopram au cours des études fournies sont ceux habituellement décrits sous ISRS.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 même en cas de sévérité légère, il existe une souffrance et/ou une altération du fonctionnement social ou professionnel. Les

1 Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

2 Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide ou le suicide.

Ces spécialités sont des traitements à visée curative de l'épisode dépressif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Il n'existe pas d'impact de santé publique attendu.

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

Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. L'évolution du trouble est habituellement chronique (manifestations épisodiques entrecoupées de rémission ou symptomatologie continue). Les craintes portant sur une nouvelle attaque ou ses implications sont souvent associées au développement d'un comportement d'évitement qui peut avoir les critères d'une agoraphobie.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique du trouble panique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 10 semaines de traitement est important.

Il n'existe pas d'impact de santé publique attendu.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

SEROPLEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure de niveau IV en termes d'efficacité par rapport au SEROPRAM dans l'indication "Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)".

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dépression

La plupart des dépressions peuvent être prises en charge en ambulatoire. En cas de risque suicidaire élevé ou de dépression sévère, les diverses recommandations internationales proposent de recourir d'urgence à un avis spécialisé.

Dans les dépressions légères à modérées, en ambulatoire, il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace.

Les ISRS, ISRSNA et autres antidépresseurs non imipraminiques non IMAO obéissent le mieux à ces exigences.

Une psychothérapie cognitivo-comportementale peut être préconisée.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté six mois à un an après obtention de la rémission clinique. La réduction de posologie doit se faire très progressivement, sur plusieurs semaines.

La stratégie à utiliser en cas de résistance comprend l'ajustement de la posologie, le changement d'antidépresseur, le recours à d'autres thérapeutiques (adjonction d'un thymo-régulateur, électro-convulsivo-thérapie).

Trouble panique

Le traitement est le plus souvent ambulatoire, l'hospitalisation est réservée aux formes sévères associées à un risque suicidaire, à une co-morbidité dépressive ou à un alcoolisme ou une toxicomanie.

Les approches thérapeutiques du trouble panique incluent la thérapie cognitive et comportementale et les traitements médicamenteux. Les deux types de traitements peuvent être associés.

Quatre classes de médicaments ont validé leur efficacité : les ISRS, les tricycliques, les benzodiazépines et les IMAO. Les ISRS sont considérés comme le traitement de choix en première intention dans la prévention des attaques de panique.

En cas d'attaque de panique sévère, ou d'un niveau élevé d'anxiété anticipatoire, l'association d'une benzodiazépine peut être utile en début de traitement.

La réponse au traitement doit être jugée sur une période de 8 à 12 semaines. Il convient d'arrêter ce traitement après 12 à 24 mois de traitement continu chez un patient répondeur. En l'absence de réponse thérapeutique, la posologie peut être augmentée. En seconde intention, un changement d'antidépresseur peut être envisagée.

4.4. Population cible

La prévalence à un an des épisodes dépressifs caractérisés dans la population générale peut être estimée à environ 5%¹.

En 2003, le nombre de personnes âgées de plus de 18 ans a été estimé à 45,4 millions. L'extrapolation des données de prévalence à la population française permet d'estimer à 2,3 millions le nombre de patients adultes présentant un épisode dépressif majeur.

Les taux de prévalence sur un an du trouble panique sont compris entre 0,5 et 1,5 %².

En 2003, le nombre de personnes âgées de plus de 18 ans est estimé à 45,4 millions. L'extrapolation des données de prévalence issues du DSM-IV-R à la population française permet d'estimer entre 226 000 et 680 000 le nombre de patients adultes présentant un trouble panique.

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.

1 Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire, ANAES 2002

2 DSM-IV - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%