

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

SEROPLEX, SIPRALEX,

INTRODUCTION

Le 21/11/2005 une extension d'indication au *Trouble anxieux généralisé* chez l'adulte a été octroyée aux laboratoires Lundbeck pour les spécialités Seroplex® et Sipralext®, toutes formes pharmaceutiques. Le principe actif de ces médicaments est l'escitalopram, qui est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. Il est rappelé que la terminologie *Trouble Anxieux généralisé* est bien définie et correspond à une pathologie précise (cf. Annexe), qui doit être distinguée d'une plainte anxieuse non pathologique. Le traitement médicamenteux n'est indiqué que si les symptômes entraînent une souffrance marquée ou qu'ils perturbent de façon importante les activités professionnelles et sociales.

Seroplex® et Sipralext® sont également indiqués chez l'adulte dans le traitement de l'*Episode dépressif majeur*, du *Trouble Panique* avec ou sans agoraphobie, et du *Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)*.

Les formes comprimé de ces spécialités détiennent une autorisation de mise sur le marché en France depuis le 21 août 2002, les formes solution buvable, depuis le 2 septembre 2004.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Comme il s'agit d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'escitalopram.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Comme il s'agit d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'escitalopram.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée principalement sur les résultats de six études d'efficacité et de sécurité d'emploi dans le *Trouble Anxieux généralisé*. Ces six études étaient complétées par une septième étude, extension sur 24 semaines des trois études contrôlées versus placebo, conduites sur 8 semaines. Les six essais ont été conduits chez des patients adultes suivis en ambulatoire, présentant les critères diagnostiques d'anxiété généralisée suivant le DSM IV ou le DSM-IV-TR.

Dans trois études, le score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton devait être ≥ 18 à l'inclusion, tandis que dans les trois autres ce score devait être ≥ 20 ; le score total moyen à l'inclusion avoisinait 24 dans les six études. Cette échelle validée et reconnue dans le *Trouble Anxieux généralisé* était utilisée pour l'évaluation du critère primaire d'efficacité dans les études à court terme.

Dans ces études cliniques, l'existence d'une dépression associée était un critère d'exclusion : dans quatre études, le score total sur l'échelle de dépression de Hamilton devait être ≤ 17 à l'inclusion, et le score à l'échelle d'anxiété de Covi devait être supérieur au score sur l'échelle de dépression de Raskin à cette même date. Dans les deux études restantes, le score total sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg devait être ≤ 16 à l'inclusion.

3.1. Efficacité

3.1.1 Recherche de dose

Le dossier comporte une étude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double insu pour une durée totale de 12 semaines, dans laquelle les patients ont été répartis en cinq groupes de traitement : escitalopram 5 mg/j (n = 134), escitalopram 10 mg/j (n = 136), escitalopram 20 mg/j (n = 133), paroxétine 20 mg/jour (n = 140) et placebo (n = 139).

Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale, dans les groupes escitalopram et paroxétine versus placebo. La diminution du score total observée à cette date était de -15,49 points dans le groupe escitalopram 5 mg, -16,76 points dans le groupe escitalopram 10 mg, -16,35 points dans le groupe escitalopram 20 mg et -14,71 points dans le groupe paroxétine, par rapport à -14,20 points dans le groupe placebo.

Cette diminution était statistiquement significative par rapport au groupe placebo dans les groupes escitalopram 10 et 20 mg, mais pas dans le groupe escitalopram 5 mg, ni dans le groupe paroxétine.

Les critères secondaires d'efficacité comportaient notamment l'évaluation du pourcentage de répondeurs, défini sur l'échelle d'anxiété de Hamilton comme une amélioration d'au moins 50% du score. Les résultats obtenus ont été (d'environ) 69% de répondeurs dans le groupe escitalopram 5 mg/jour, 72% dans le groupe escitalopram 10 mg/jour, 71% dans le groupe escitalopram 20 mg/jour et 60% dans le groupe paroxétine, versus 62% sous placebo. La différence versus placebo pour le pourcentage de répondeurs n'était pas statistiquement significative.

Cet essai ne prévoyait pas de comparaison entre les groupes escitalopram et paroxétine, mais uniquement une comparaison de chaque groupe de traitement au placebo.

3.1.2 Autres données à court terme

Le dossier comportait trois autres essais à court terme. Ces trois essais suivaient le même schéma méthodologique : essais multicentriques, randomisés, en double insu, contrôlés versus placebo, conduits sur 8 semaines. Au terme des 8 semaines de traitement en double insu, les patients pouvaient participer à une période de prolongation de suivi en ouvert pendant 24 semaines.

Chaque étude comportait deux groupes de traitement : dans un groupe, les patients recevaient une dose initiale d'escitalopram de 10 mg/j, avec une augmentation posologique éventuelle à 20 mg/j après 4 semaines de traitement en cas de non-réponse clinique. Dans l'autre groupe, les patients recevaient un placebo.

Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton à la 8^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale, dans le groupe escitalopram versus le groupe placebo.

Sur ce critère, les résultats étaient statistiquement significatifs en faveur du groupe escitalopram versus placebo dans les trois essais :

- Dans le 1^{er} essai, l'amélioration moyenne du score total était d'environ -10 points dans le groupe escitalopram (n = 124) contre environ -8 points dans le groupe placebo (n = 128), soit une différence moyenne de 2 points.
- Dans le 2^{ème} essai, l'amélioration moyenne du score total était d'environ -9 points dans le groupe escitalopram (n = 143) contre environ -8 points dans le groupe placebo (n = 138), soit une différence moyenne de 1 point.
- Dans le 3^{ème} essai, l'amélioration moyenne du score total était d'environ -11 points dans le groupe escitalopram (n = 154) contre environ -7 points dans le groupe placebo (n = 153), soit une différence moyenne de 4 points.

Les critères secondaires comprenaient notamment l'évaluation du pourcentage de répondeurs, défini sur l'échelle d'anxiété de Hamilton comme une amélioration d'au moins 50% du score et sur l'échelle d'impression clinique globale d'amélioration (CGI-I) par un score ≤ 2 à la 8^{ème} semaine. Les résultats statistiquement significatifs en faveur de l'escitalopram versus placebo étaient, suivant les essais, les suivants :

- Dans le 1^{er} essai, sur l'échelle d'anxiété de Hamilton, un pourcentage de répondeurs d'environ 49% dans le groupe escitalopram versus environ 29% sous placebo.
- Dans le 2^{ème} essai, sur la CGI-I, un pourcentage de répondeurs d'environ 49% dans le groupe escitalopram versus environ 34% sous placebo.

- Dans le 3^{ème} essai, sur l'échelle d'anxiété de Hamilton, un pourcentage de répondeurs d'environ 53% dans le groupe escitalopram versus environ 29% sous placebo ; sur la CGI-I, un pourcentage de répondeurs d'environ 58% dans le groupe escitalopram versus environ 37% sous placebo. Par ailleurs, l'analyse du taux de rémission défini sur l'échelle d'anxiété de Hamilton par un score ≤ 9 à la 8^{ème} semaine, a montré une différence significative en faveur de l'escitalopram versus le placebo pour les trois essais (respectivement environ 36% sous escitalopram versus environ 23% sous placebo, environ 32% versus environ 20% et environ 42% versus environ 19%).

3.1.3 Etude versus comparateur actif

Une étude d'efficacité de type « supériorité », randomisée, en double insu sur 24 semaines, versus paroxétine, a été réalisée. Cette étude comportait deux groupes de traitement : dans un groupe, les patients recevaient une dose initiale d'escitalopram de 10 mg/j, avec une augmentation posologique éventuelle à 20 mg/j après 4 semaines de traitement en cas de non-réponse clinique. Dans l'autre groupe, les patients recevaient une dose initiale de paroxétine de 20 mg/j, avec augmentation posologique éventuelle de 10 mg/j toutes les 2 semaines, sans dépasser une dose maximale de 50 mg/j.

Le critère primaire d'efficacité était l'amélioration du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton à la 24^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale dans le groupe escitalopram versus le groupe paroxétine.

Sur ce critère, la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative à 6 mois, avec une amélioration moyenne du score total d'environ -15 points dans le groupe escitalopram (n = 60) contre environ -13 points dans le groupe paroxétine (n = 61), soit une différence moyenne de 2 points. Dans cet essai, l'escitalopram n'a pas démontré sa supériorité versus paroxétine.

3.1.4 Maintien de l'efficacité

Le dossier comportait une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée versus placebo, de maintien d'efficacité sur 6 mois à plus de 1 an dans le trouble anxieux généralisé, suivant un schéma de type « prévention des rechutes ». Les patients ont tout d'abord reçu un traitement par escitalopram 20 mg/j (n = 491) pendant une période en ouvert de 12 semaines. Les patients répondeurs (n= 375) ont alors été tirés au sort en deux groupes : un groupe escitalopram (n = 187) et un groupe placebo (n = 188) pour une période en double insu de 24 à 78 semaines de traitement.

Le critère primaire d'efficacité était le délai de rechute du trouble Anxieux généralisé pendant la période de traitement en double insu, la rechute étant définie, soit par une augmentation du score d'au moins 15 points sur l'échelle d'anxiété de Hamilton, soit par un manque d'efficacité selon le jugement de l'investigateur. Le délai de rechute était significativement plus long dans le groupe escitalopram par rapport au groupe placebo.

De plus, la différence entre les deux groupes pour le pourcentage de rechute était statistiquement significative en faveur de l'escitalopram, avec un pourcentage d'environ 56% dans le groupe placebo versus d'environ 19% dans le groupe escitalopram.

3.2 Sécurité d'emploi

Fin 2003, l'exposition mondiale à l'escitalopram était estimée à plus de 12 millions de patients dans les indications Episode dépressif majeur, Trouble Panique, et Trouble Anxiété sociale.

Les données de sécurité d'emploi issues des essais cliniques menés dans le trouble anxieux généralisé chez l'adulte (concernant environ 1400 patients dont seulement 37 patients de plus de 65 ans, et plus de 800 patients ayant reçu de l'escitalopram), étaient similaires à celles déjà connues dans les autres indications.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de l'escitalopram dans le trouble Anxieux généralisé s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (diminution significative du score sur l'échelle d'anxiété de Hamilton et d'une différence significative en terme de répondeurs) à court terme (8 à 12 semaines) et d'un maintien d'efficacité sur 6 mois versus placebo,
- d'un profil de tolérance acceptable.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée à Seroplex® et Sipralextm dans le traitement du trouble Anxieux généralisé. La posologie initiale est de 10 mg/jour. En fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance au traitement, la posologie pourra être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j. L'efficacité de l'escitalopram n'a pas été évaluée spécifiquement chez le sujet âgé.

■ Critères diagnostiques du Trouble anxieux généralisé d'après le DSM-IV-TR

- A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).
- B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
- C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois).
N.-B. : Un seul item est requis chez l'enfant.
 - (1) agitation ou sensation d'être survolé ou à bout
 - (2) fatigabilité
 - (3) difficultés de concentration ou trous de mémoire
 - (4) irritabilité
 - (5) tension musculaire
 - (6) perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)
- D. L'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un trouble de l'axe 1, p. ex., l'anxiété ou la préoccupation n'est pas celle d'avoir une Attaque de Panique (comme dans le Trouble panique), d'être gêné en public (comme dans la Phobie sociale), d'être contaminé (comme dans le Trouble obsessionnel-compulsif), d'être loin de son domicile ou de ses proches (comme dans le Trouble anxiété de séparation, de prendre du poids (comme dans l'Anorexie mentale), d'avoir de multiples plaintes somatiques (comme dans le Trouble de somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'Hypocondrie), et l'anxiété et les préoccupations ne surviennent pas exclusivement au cours d'un Etat de stress post-traumatique.
- E. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- F. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie) et ne survient pas exclusivement au cours d'un Trouble de l'humeur, d'un Trouble psychotique ou d'un Trouble envahissant du développement.

Les critères diagnostiques pour la recherche de la CIM-10 (*Classification internationale des maladies et problèmes de santé connexes*) de l'Anxiété généralisée spécifient que 4 symptômes au sein d'une liste de 22 (comprenant 5 des 6 symptômes du DSM-IV) doivent être présents.