

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

17 octobre 2001

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 14 janvier 1999 - (J.O. du 22 janvier 1999)

SEROPRAM 20 mg, comprimés pelliculés sécables (B/28)

SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable en gouttes (flacon 15ml)

Laboratoires LUNDBECK

citalopram

Liste I

Date de l'AMM : 26 décembre 1994 (comprimés)
15 avril 1998 (solution buvable)

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

citalopram

Indications

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

Posologie

Ce médicament est réservé à l'adulte.

➤ Comprimé

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Chez l'adulte :

20 à 60 mg par jour.

La posologie minimale efficace est de 20 mg par jour et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 40 mg par jour, dose optimale. Si nécessaire, une augmentation à 60 mg par jour, dose maximale, pourra être effectuée.

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans :

20 à 40 mg par jour.

La dose de départ recommandée est de 20 mg par jour, l'augmentation se faisant progressivement à 30 puis 40 mg par jour si nécessaire en fonction des réponses individuelles.

Chez l'insuffisant hépatique :

Habituellement 20 à 30 mg par jour.

Chez l'insuffisant rénal :

Pas de précautions particulières à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

La posologie recommandée est de 20 à 30 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 10 mg par jour. La dose sera augmentée par paliers de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique. Dans certains cas, la posologie peut être

augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

➤ Solution buvable

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Chez l'adulte : 16 à 48 mg par jour soit 8 à 24 gouttes (1 goutte = 2 mg de citalopram). La posologie minimale efficace est de 16 mg par jour et sera utilisée comme dose de départ. Une augmentation pourra se faire en fonction de la réponse clinique individuelle jusqu'à 32 mg par jour, dose optimale. Si nécessaire, une augmentation à 48 mg par jour, dose maximale, pourra être effectuée.

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans : 16 à 32 mg par jour, soit 8 à 16 gouttes. La dose de départ recommandée est de 16 mg par jour, l'augmentation se faisant progressivement à 24 puis 32 mg par jour si nécessaire en fonction des réponses individuelles.

Chez l'insuffisant hépatique : habituellement 16 à 24 mg par jour, soit 8 à 12 gouttes.

Chez l'insuffisant rénal : pas de précautions particulières à observer en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

La posologie recommandée est de 16 à 24 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 8 mg par jour. La dose sera augmentée par paliers de 8 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique. Dans certains cas, la posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 48 mg par jour.

Durée du traitement

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute.

Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie :

Le traitement sera prolongé plusieurs mois. Une étude clinique fait apparaître que l'efficacité maximale est atteinte à 3 mois de traitement.

Mode d'administration

Les comprimés et la solution buvable de citalopram peuvent être administrés en une seule prise journalière, à n'importe quel moment de la journée, indépendamment de la prise alimentaire.

La biodisponibilité de la forme goutte étant supérieure à celle de la forme comprimé d'en moyenne 25%, l'équivalence entre les 2 formes est la suivante :

| | |
|----------|------------------|
| Comprimé | Gouttes |
| 10 mg | 8 mg (4 gouttes) |

| | |
|-------|--------------------|
| 20 mg | 16 mg (8 gouttes) |
| 30 mg | 24 mg (12 gouttes) |
| 40 mg | 32 mg (16 gouttes) |
| 60 mg | 48 mg (24 gouttes) |

Traitements psychotropes associés

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'anxiété.

Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

➤ Solution buvable

Avis de la Commission du 3 juin 1998:

Cette nouvelle forme est destinée plus particulièrement aux patients pour lesquels une forme liquide est justifiée (patients polymédicamentés, personnes âgées refusant les comprimés, difficultés de déglutition).

SEROPRAM, solution buvable est un complément de gamme justifié (ASMR de niveau IV).

➤ Comprimé

Avis de la Commission du 7 octobre 1998:

Les prescriptions doivent être recentrées sur les indications thérapeutiques de l'AMM: épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) et prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

La durée de traitement doit se rapprocher de celle préconisée par les RMO.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

III – MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

N : Système nerveux

06 : Psychoanaleptiques
A : Antidépresseurs
B : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
04 : Citalopram

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux central
C8 : Dépression
P3 : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

DEROXAT
FLOXYFRAL
NORSET
PROZAC
ZOLOFT

Médicaments à même visée thérapeutique : l'ensemble des antidépresseurs

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
PROZAC
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
FLOXYFRAL
- le dernier inscrit :
NORSET

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000), Journal Officiel.

| |
|---|
| IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE |
|---|

Conditions réelles d'utilisation

1. Enquête observationnelle

Une enquête de prescription a été réalisée de novembre 1996 à novembre 1998 afin d'analyser les modalités d'utilisation de SEROPRAM auprès de 129 psychiatres et 255 médecins généralistes de ville instaurant un traitement ambulatoire de cette spécialité.

La durée d'observation prévue des patients (n=1.071 à l'inclusion) était au minimum de 5 mois.

(i) indications thérapeutiques

Diagnostic à l'inclusion ayant motivé la prescription :

| | Généralistes | Psychiatres | Total |
|--------------------------------|--------------|-------------|-----------|
| Episode dépressif isolé | 345 (49%) | 161 (45%) | 506 (47%) |
| Trouble dépressif récurrent | 328 (46%) | 156 (43%) | 484 (45%) |
| Trouble affectif bipolaire | 3 (0,5%) | 11 (3%) | 14 (1,5%) |
| Dysthymie | 21 (3%) | 20 (5,5%) | 41 (4%) |
| Autres troubles psychiatriques | 12 (1,5%) | 13 (3,5%) | 25 (2,5) |

44 patients ne sont pas revenus après la visite d'inclusion.

Pour une majorité de patients, un épisode dépressif isolé ou récurrent a motivé la prescription de SEROPRAM.

Un algorithme établi à partir de la classification CIM-10 a été employé pour caractériser la gravité du trouble dépressif :

| | Généralistes | Psychiatres | Total |
|--|--------------|-------------|-----------|
| Episode dépressif léger | 156 (22%) | 55 (15%) | 211 (20%) |
| Episode dépressif moyen | 292 (41%) | 160 (44%) | 452 (42%) |
| Episode dépressif sévère | 155 (22%) | 111 (31%) | 266 (25%) |
| Episode dépressif total | 603 (85%) | 326 (90%) | 929 (87%) |
| Dysthymie | 50 (7%) | 19 (5%) | 69 (6%) |
| Pas de diagnostic de trouble de l'humeur étayé | 57 (8%) | 16 (4%) | 73 (7%) |

(ii) Posologie

- Répartition des posologies à l'inclusion :

| Posologie en mg/jour | Généralistes | Psychiatres | Total |
|----------------------|--------------|-------------|-----------|
| 10 | 21 (3%) | 7 (2%) | 28 (3%) |
| 20 | 658 (93%) | 297 (82%) | 955 (89%) |
| 30 | 7 (1%) | 9 (2%) | 16 (1%) |
| 40 | 24 (3%) | 46 (13%) | 70 (7%) |
| 60 | 0 | 2 (1%) | 2 |

La posologie moyenne à l'inclusion est de 21,2 mg +/- 5,6 mg/jour.

88 patients (8%) ont été traités à une posologie initiale supérieure à 20 mg, dans 2/3 des cas ce traitement a été prescrit par un psychiatre.

Parmi ces patients, 55/88 (63%) avaient un trouble dépressif récurrent.

- L'évolution de la posologie a été étudiée chez 1.027 patients.

| Posologies | Effectif | Dose moyenne à l'inclusion (mg/jour) | Dose moyenne au cours du suivi (mg/jour) |
|---------------|-----------|--------------------------------------|--|
| Stables | 713 (69%) | 21,2 | 21,2 |
| Augmentations | 138 (13%) | 20 | 30,6 |
| Diminutions | 92 (9%) | 24,8 | 21,8 |
| Fluctuations | 84 (8%) | 20,8 | 26 |

Près de 70% des patients gardent une posologie stable au cours de l'observation.

(iii) Durée de traitement

Elle a été étudiée chez les 1.027 patients venus à au moins 2 visites.

| Durée de traitement | Effectif |
|---------------------|-----------|
| Inférieure à 2 mois | 247 (24%) |
| De 2 à 4 mois | 148 (14%) |
| De 4 à 5 mois | 96 (9%) |
| Plus de 5 mois | 536 (52%) |

Près de la moitié des patients (48%) ont une durée de traitement inférieure ou égale à 5 mois ; ce qui est très inférieur aux durées recommandées (6 mois voire 9 à 12 mois dans certaines situations).

(iv) Coprescriptions

Au cours de l'étude, la répartition des coprescriptions des psychotropes a été la suivante :

Anxiolytiques : n=276 (26%)

Hypnotiques : n= 78 (7%)

Antidépresseurs : n=30 (3%)

2. Panel IMS-DOREMA (hiver 2000/2001):

La répartition des prescriptions de ces spécialités est la suivante :

- épisodes dépressifs : 70 %
- troubles névrotiques / stress : 16,9 %

- troubles anxieux et dépressifs : 10 %

La répartition des posologies de SEROPRAM 20 mg, comprimé est la suivante :

- 1 comprimé par jour : 73 %
- 2 comprimés par jour : 16 %

La répartition des posologies de SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable est la suivante :

- 1 à 10 gouttes (2 mg – 20 mg) par jour : 73 %
- 11 à 20 gouttes (22 mg – 40 mg) par jour : 27 %

Les coprescriptions de ces spécialités s'effectuent essentiellement avec des tranquillisants (50,4 %) et des hypnotiques non barbituriques (22,6 %).

Les co-prescriptions avec des tranquillisants sont doubles de celles observées dans l'enquête observationnelle.

Réévaluation du service médical rendu

Après avoir étudié l'ensemble des indications, la Commission a retenu pour la réévaluation du service médical rendu de ces spécialités l'indication suivante : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les effets maximaux des antidépresseurs sont habituellement atteints au bout de 4 à 6 semaines ; par conséquent, le traitement antidépresseur ne devra pas être interrompu pour raison d'inefficacité avant ce délai.

Références Médicales Opposables (1998) :

Thème n°47 : Médicaments antidépresseurs

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur : - un anxiolytique

- ou un hypnotique
- ou un thymo-régulateur
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Il apparaît que la durée de traitement n'est pas conforme à l'AMM :

Durée inférieure à 2 mois : 24% des patients

De 2 à 4 mois : 14% des patients

De 4 à 5 mois : 9% des patients

Soit 1 malade sur 2 traité moins de 5 mois.

Il s'agit d'un problème de santé publique très préoccupant :

- prescription de psychotropes à des sujets n'en ayant pas besoin,
- prescription inadaptée à des sujets présentant un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).

Avis favorable au maintien de l'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans le **strict respect** des indications et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %