

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

2 octobre 2013

**SEROPRAM 20mg, comprimé pelliculé sécables**

B/28 (CIP : 3400933833619)

**SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable**

B/12 ml (CIP : 3400934653728)

Laboratoire LUNDBECK

DCI	citalopram
Code ATC (2012)	N06AB04 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	SEROPRAM 20 mg, comprimé : 26/12/1994 SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable : 15/04/1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux central N06 : Psychoanaleptiques N06A : Antidépresseurs N06AB : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine N06AB04 : Citalopram
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22 janvier 2007 (JO du 13 mars 2009).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

### 03.2 Posologie

Cf. RCP.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

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

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 14 mars 2007, quatre méta-analyses ayant évalué l'efficacité et la tolérance de citalopram dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte ont été identifiées :

- Cipriani *et al.*, dans une méta-analyse de la Cochrane de 2012 ont comparé l'efficacité et la tolérance de citalopram à celles des autres antidépresseurs dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur<sup>1</sup> ;
- Cipriani *et al.*, 2009 ont comparé l'efficacité et l'acceptabilité de 12 antidépresseurs (dont citalopram) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur<sup>2</sup> ;
- Gartlehner *et al.*, 2011 ont comparé l'efficacité et la tolérance de 13 antidépresseurs (dont citalopram) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur et la prévention des rechutes<sup>3,4</sup> ;
- Le NICE a réévalué en 2010 l'efficacité et la tolérance relative des antidépresseurs dans le cadre de la mise à jour des recommandations sur la prise en charge de la dépression<sup>5</sup>.

Ces méta-analyses ne mettent pas en évidence de différence notable d'efficacité entre citalopram et les antidépresseurs auxquels il a été comparé.

#### 4.1.2 Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

Dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie, le laboratoire a soumis les résultats d'une étude observationnelle israélienne ayant évalué sur 12 mois l'efficacité et la tolérance de quatre antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine, paroxétine et fluvoxamine) chez 200 patients atteints de troubles paniques avec ou sans agoraphobie<sup>6</sup>.

Aucune autre donnée n'a été identifiée.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 14 mars 2007, le RCP de citalopram a fait l'objet de plusieurs ajouts et précisions concernant la tolérance de citalopram ou des antidépresseurs :

Date	Rectificatifs d'AMM
Risque suicidaire	Ajout d'une mise en garde concernant l'augmentation du risque suicidaire chez les adultes jeunes de moins de 25 ans traités par

<sup>1</sup> Cipriani A *et al.* Citalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7.

<sup>2</sup> Cipriani A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. The Lancet 2009, February 28;373:746-758.

<sup>3</sup> Gartlehner G *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155:772-85.

<sup>4</sup> Gartlehner G *et al.* Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov)

<sup>5</sup> NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).

<sup>6</sup> Dannon PN. *et al.* A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. Clin Neuropharmacol. 2007 Nov-Dec;30(6):326-34.

	antidépresseur (rubrique 4.4). Ajout des effets indésirables suivants : idées suicidaires, comportements suicidaires (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8).
Hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né	Ajout d'une mention sur le risque de développement d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (rubrique 4.6) : « des données épidémiologiques semblent indiquer que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAP) chez le nouveau-né. Le risque observé était d'environ 5 cas pour 1000 grossesses. Dans la population générale, le risque d'HTAPP chez le nouveau-né est de 1 à 2 cas pour 1000 grossesses. »
Allongement de l'intervalle QT	Ajout d'une contre-indication chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (rubrique 4.3). Ajout de précisions sur le risque d'allongement dose-dépendant de l'intervalle QT (rubrique 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.1). Ajout des effets indésirables suivants : allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8).
Akathisie/agitation psychomotrice	Ajout d'une mise en garde sur la survenue d'akathisie (rubrique 4.4).
Symptômes de sevrage	Ajout de précisions et d'une mise en garde sur l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement (rubrique 4.2 et 4.4).
Fractures osseuses	Ajout d'une mention sur le risque augmenté de fractures osseuses chez la personne âgée recevant des ISRS ou des antidépresseurs tricycliques (rubrique 4.8).

## 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de vente GERS, 2 616 232 boîtes de citalopram ont été vendues en ville entre juillet 2012 et juin 2013.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

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

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006<sup>7</sup>, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance un ISRS (classe à laquelle appartient citalopram), un IRSN ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs et ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge psychothérapeutique. Les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs ne correspondant pas à un épisode dépressif majeur.

Citalopram reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

<sup>7</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

#### 4.4.2 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006<sup>7</sup>, la prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementales (TCC) et/ou les antidépresseurs. Des symptômes anxieux isolés ou ne correspondant pas à un trouble anxieux caractérisé, les phobies simples et l'agoraphobie isolée ne sont pas des indications à un traitement antidépresseur.

Citalopram reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 14 mars 2007 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

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

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.

Citalopram, au même titre que les autres ISRS, est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

Le rapport efficacité/effets indésirables de citalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPRAM comprimé et solution buvable reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).**

#### 5.1.2 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique se caractérise par la survenue récurrente d'attaques de panique associée, entre les crises, à une crainte de la survenue de nouvelles attaques et à une préoccupation permanente quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique. Le trouble peut être associé ou non à une agoraphobie qui se définit par une anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile de s'échapper ou d'obtenir un secours en cas d'attaque de panique. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et social.

Citalopram est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de citalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SEROPRAM comprimé et solution buvable reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.**

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.