

CIPRALEX^{MC} – Dépression majeure

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Cipralox
Dénomination commune : Escitalopram
Fabricant : Lundbeck
Forme : Comprimé
Teneurs : 10 mg et 20 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'escitalopram est l'énantiomère-S du citalopram, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS). L'escitalopram est indiqué « pour le traitement symptomatique du trouble dépressif majeur ». Plusieurs ISRS sont inscrits sur les listes de médicaments : le citalopram (Celexa^{MC} et autres), la fluoxétine (Prozac^{MC} et autres), la fluvoxamine (Luvox^{MC} et autres), la paroxétine (Paxil^{MC} et autres) et la sertraline (Zoloft^{MC} et autres). De plus, d'autres antidépresseurs tels la venlafaxine (Effexor^{MC} et autres) un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), le bupropion (Wellbutrin^{MC} et autres) et la mirtazapine (Remeron^{MC} et autres), qui font partie d'une autre classe pharmacologique, sont aussi inscrits aux listes. Ces agents sont considérés comme des antidépresseurs de nouvelle génération. Il s'agit de la cinquième évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et le fabricant demande une inscription aux listes avec une indication reconnue, soit pour le traitement symptomatique de la dépression majeure pour les personnes chez qui un traitement avec un autre inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) s'est avéré non efficace ou non toléré.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2005, Avis de refus - Aspects économique et pharmacoéconomique
février 2006,
juin 2009, février 2010

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, il a été conclu que l'escitalopram a une efficacité et une innocuité comparables à celles des autres ISRS, particulièrement le citalopram, ainsi qu'à celles d'autres antidépresseurs, de classes pharmacologiques distinctes, comme la mirtazapine, la venlafaxine et le bupropion (Cipriani Lancet 2009 et Cipriani Cochrane 2009).

Dans le cadre des présents travaux, la publication de Cipriani (Cochrane 2009) est revue et celles de Lam (2010) et de Montgomery (2011) s'ajoutent maintenant à l'évaluation.

L'étude de Lam est une analyse regroupée de trois études à répartition aléatoire et contrôlées comparant l'escitalopram aux IRSN (venlafaxine dans un cas et duloxétine dans deux cas). L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérabilité de l'escitalopram à celles des IRSN lors d'un traitement en deuxième intention de patients souffrant de trouble dépressif

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

majeur. Ces trois études comprennent des sujets ayant été traités avec un seul antidépresseur dans les six mois précédents. Le pourcentage de sujets extraits de cette sous-analyse et qui correspondent à la définition d'un traitement de deuxième intention est faible, soit environ 15 % de la cohorte. Les résultats montrent que l'escitalopram s'avère supérieur de façon statistiquement significative aux ISRN pour la réponse au traitement (rapport de cotes (RC) de 4,1) ainsi que pour la rémission (RC 2,8). Il n'y a pas d'intervalle de confiance associé aux résultats, ce qui ne permet pas d'apprécier les différences.

L'INESSS constate plusieurs limites à cette étude et, conséquemment, n'adhère pas aux résultats obtenus. Les limites sont les suivantes :

- l'IRSN servant de comparateur est surtout la duloxétine (52 des 66 patients), dont l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique pour le traitement de la dépression majeure;
- si on se limite aux résultats de l'étude portant sur la venlafaxine, la comparaison porte sur 30 sujets et cette taille d'échantillon est trop petite pour tirer quelque conclusion que ce soit;
- les critères d'inclusion et d'exclusion pour les trois études ne sont pas identiques. Par ailleurs, les doses de médicaments ne sont pas, non plus, équivalentes et les durées de traitement varient entre 8 semaines et 24 semaines; il n'y a pas d'évaluation de l'hétérogénéité;
- il n'y a aucune documentation du traitement précédent : ni le type, ni la durée, ni la raison de l'abandon;
- les auteurs reconnaissent que leurs résultats doivent être confirmés par un essai clinique à répartition aléatoire contrôlé.

L'étude de Montgomery est une méta-analyse de neuf études comparant l'escitalopram au citalopram. Globalement, cette méta-analyse laisse croire à une efficacité supérieure de façon statistiquement significative de l'escitalopram comparé au citalopram. L'ampleur de la différence avec le citalopram est faible. De plus, cette différence repose sur des études dont la qualité méthodologique est discutable. En outre, la différence n'est rapportée que pour la période aiguë de la maladie. Cette étude ne permet pas de situer l'escitalopram en traitement de deuxième intention par rapport aux autres antidépresseurs.

La revue systématique et méta-analyse de la Collaboration Cochrane demeure celle qui répond le mieux à l'estimation de la valeur thérapeutique différentielle de l'escitalopram. Les agents considérés dans cette méta-analyse sont le bupropion, la mirtazapine, la duloxétine, la venlafaxine ainsi que les ISRS. Le résultat sur les pourcentages de rémission est équivalent à celui de l'ensemble des autres antidépresseurs (Cipriani). De plus, le résultat relatif à l'acceptabilité ne démontre aucune différence statistiquement significative avec l'ensemble des antidépresseurs inscrits aux listes de médicaments.

Dans le cadre d'un traitement de deuxième intention de la dépression majeure, il est recommandé de modifier l'antidépresseur pour un agent d'une autre classe pharmacologique, ou encore pour un agent de la même classe pharmacologique, tel un autre ISRS (Kennedy 2009). Dans ce contexte, les données analysées ne permettent pas de démontrer que l'escitalopram procure un bénéfice incrémental par rapport à ses comparateurs. Ainsi la conclusion demeure que l'escitalopram a une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres antidépresseurs considérés.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement mensuel de l'escitalopram varie de 49,50 \$ à 53,10 \$ selon la dose. Ce coût est supérieur au coût des ISRS et des antidépresseurs de nouvelle génération, qui varie de 20 \$ à 57 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude coût-utilité (Nordström 2010) dont le but est d'évaluer le ratio coût-utilité incrémental de l'escitalopram par rapport aux IRSN, soit la duloxétine et la venlafaxine, en deuxième intention de traitement du trouble dépressif majeur. L'analyse est basée sur les caractéristiques suivantes :

- un arbre décisionnel qui modélise les différents résultats possibles à la suite du traitement (rémission, pas de rémission et rechute);
- un horizon temporel de six mois;
- l'efficacité des options thérapeutiques évaluées provenant des résultats d'une analyse regroupée de trois études (Lam) pour les pourcentages de rémission;
- les pourcentages de rechute provenant de la *General Practitioners Research Database* (GPRD);
- des données d'utilité provenant de l'étude HEADIS (Sobocki 2006) et des valeurs de désutilité attribuées aux effets secondaires provenant de l'étude de Sullivan (2004);
- une perspective sociétale dans un contexte suédois incluant les coûts médicaux directs, dont le coût des médicaments, des soins ambulatoires et des hospitalisations, ainsi que les coûts indirects de perte de productivité tirés de différentes sources.

Ratio coût-utilité différentiel de l'escitalopram comparativement à la venlafaxine et à la duloxétine de l'étude de Nordström (2010)

Scénario	Coût total différentiel	QALY différentiel	Ratio coût-utilité différentiel
Escitalopram par rapport à la venlafaxine	-506,65 € (-825,84 \$) ^a	0,024	Dominant ^b
Analyses de sensibilité	Probabilité d'un ratio : ≤22 080 €/QALY (34 778 \$/QALY) ^a gagné : 81,5 %		
Escitalopram par rapport à la duloxétine	-482,65 € (-786,72 \$) ^a	0,025	Dominant ^b
Analyses de sensibilité	Probabilité d'un ratio : ≤22 080 €/QALY (35 990 \$/QALY) ^a gagné : 80,9 %		

a Les résultats de l'étude étaient présentés en euros et ont été convertis comme suit : 1 € = 1,63 \$CA au 30 juin 2009.

b Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

Dans cette étude, on suppose que le pourcentage de rémission à huit semaines de l'escitalopram (62,1 %) est supérieur à celui des IRSN (40,9 %). Toutefois, comme discuté précédemment, l'INESSS considère que l'escitalopram détient une efficacité et une innocuité semblables à celles des autres ISRS et des nouveaux antidépresseurs, dont la venlafaxine. L'avantage d'efficacité octroyé à l'escitalopram n'est pas reconnu et génère des résultats pharmacoéconomiques en faveur de celui-ci. Ainsi, les conclusions de l'étude ne peuvent être retenues. De plus, il faut mentionner que la duloxétine n'est pas un comparateur valable pour l'escitalopram au Québec, car il n'est pas inscrit pour le traitement de la dépression majeure.

L'INESSS est d'avis que l'escitalopram doit être comparé aux autres ISRS et à l'ensemble des antidépresseurs de nouvelle génération, incluant les versions génériques. Dans ce cas, une

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

analyse de minimisation des coûts comparant le coût de traitement de l'escitalopram à celui de ceux-ci, pondéré par leur part de marché, est privilégiée. Lorsque les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} septembre 2010 au 31 août 2011 sont employées et que les frais de services professionnels du pharmacien sont inclus, ce coût s'élève à 30,67 \$. Ainsi, le coût de traitement mensuel de l'escitalopram, qui varie de 58,00 \$ à 61,30 \$, s'avère supérieur à celui du coût moyen pondéré des antidépresseurs retenus. Par conséquent, l'INESSS juge que l'escitalopram ne satisfait toujours pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Pour le traitement de la dépression majeure, il est reconnu que les patients présentent des réponses individuelles variables et qu'un certain nombre d'options thérapeutiques est souhaitable. L'INESSS considère cependant qu'il y a actuellement plusieurs options inscrites aux listes de médicaments.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de nouveau de ne pas inscrire Cipralex^{MC} sur les listes de médicaments, puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et coll.** Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9665): 746-58.
- **Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, et coll.** Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2. Art. No.:CD006532. DOI: 10.1002/14651858.CD006532.pub2.
- **Lam RW, Lönn SL, Despiégl N.** Escitalopram versus serotonin noradrenaline reuptake inhibitors as second step treatment for patients with major depressive disorder: a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25:199-203.
- **Nordström G, Despiégl N, Marteau F, et coll.** Cost effectiveness of escitalopram versus SNRIs in second-step treatment of major depressive disorder in Sweden. *J Med Econ* 2010; 13:516-26.
- **Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, et coll.** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord* 2009;117: S1-S64.
- **Montgomery S, Hansen T, Kasper S.** Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14:261-8.
- **Sobocki P, Ekman M, Argren H, et coll.** The mission is remission: health economic consequences of achieving full remission with antidepressant treatment for depression. *Int J Clin Pract* 2006; 60:791-8.
- **Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, et coll.** A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18:911-32.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).