

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ESCITALOPRAM N06AB10 (CIPRALEX®, ENTACT®)

Richiesta da Commissione Terapeutica Provinciale della ASL n°8- CAGLIARI

In data gennaio 2009

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Il farmaco viene richiesto per il trattamento di episodi depressivi maggiori, dei disturbi da attacchi di panico con o senza agorafobia, per il trattamento del disturbo d'ansia sociale e per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Disturbo Depressivo Maggiore

La depressione maggiore è il disturbo dell'umore più frequente, con una prevalenza che in Italia è stimata di circa il 10%, con una maggiore frequenza delle donne rispetto agli uomini (1,4 volte superiore), dato confermato da uno studio epidemiologico promosso e coordinato nel 2005 dall'Istituto Superiore di Sanità sulla prevalenza dei disturbi mentali (De Girolamo et al., 2005). La diagnosi della depressione maggiore è basata sui criteri definiti nella IV edizione del Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder (DSM-IV). Secondo tale definizione un paziente è affetto da depressione maggiore quando sono presenti almeno cinque dei seguenti sintomi per un minimo di due settimane: umore depresso, importante diminuzione dell'interesse o del piacere in tutte le attività (uno di questi due elementi deve essere necessariamente presente), significativa perdita o aumento di peso, insonnia/iperinsonnia, agitazione/ritardo psicomotorio, stanchezza, sensazione di inutilità (o di colpa), ridotta capacità di concentrazione, e pensiero ricorrente di morte o suicidio. Gli obiettivi del trattamento della depressione includono: la remissione dei sintomi (nella fase acuta), la prevenzione di ricadute (nella fase di continuazione), e la prevenzione di recidive o nuovi episodi, in pazienti con depressione ricorrente (fase di mantenimento). Per il trattamento della fase acuta, è necessario un minimo di 6, preferibilmente 8 settimane di trattamento per determinare la riduzione dei sintomi. La fase di continuazione è solitamente di 6 mesi, periodo che corrisponde alla durata media di un episodio di depressione. La fase di mantenimento è appropriata per pazienti con tre o più episodi di depressione, e può durare anni.

Disturbo di panico

La caratteristica essenziale del Disturbo di Panico è la presenza di Attacchi di Panico ricorrenti, inaspettati, seguiti da almeno 1 mese di preoccupazione persistente di avere un altro Attacco di Panico, preoccupazione sulle possibili implicazioni o conseguenze degli Attacchi di Panico o un significativo cambiamento di comportamento correlato agli attacchi.

Gli Attacchi di Panico non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Gli Attacchi di Panico non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale (per es., Fobia Specifica o Sociale, Disturbo Ossessivo-Compulsivo, Disturbo Post-traumatico da Stress)

A seconda che risultino soddisfatti i criteri anche per l'Agorafobia, viene diagnosticato il Disturbo di Panico Con Agorafobia o il Disturbo di Panico Senza Agorafobia.

La prevalenza è del 1,7% per il Disturbo di Panico, del 1% per l'Agorafobia con Attacchi di Panico e dello 0,4% per l'Agorafobia senza Attacchi di Panico. Il rapporto femmine/maschi è di 2,5/1, che si accresce fino a 4/1 per l'Agorafobia.

Altre condizioni mediche risultano spesso associate a questo disturbo rendendolo di più difficile gestione, come l'abuso di alcool e di farmaci, la depressione e altri disturbi d'ansia e di personalità.

Fobia sociale

La caratteristica essenziale della Fobia Sociale è una paura marcata e persistente che riguarda le situazioni sociali o prestazionali che possono creare imbarazzo.

L'esposizione alla situazione sociale o prestazionale quasi invariabilmente provoca una risposta ansiosa immediata. Questa risposta può prendere forma di un Attacco di Panico situazionale o sensibile alla situazione.

Più spesso la situazione sociale o prestazionale viene evitata, sebbene venga talvolta sopportata nel timore.

La diagnosi è appropriata solo se l'evitamento, la paura o l'ansia anticipatoria concernente la situazione sociale o prestazionale interferiscono significativamente con la routine quotidiana, con il funzionamento lavorativo o con la vita sociale dell'individuo, o se la persona presenta un disagio significativo derivante dalla presenza della fobia.

Negli individui con meno di 18 anni, i sintomi devono essere stati presenti per almeno 6 mesi prima di diagnosticare la Fobia Sociale.

La paura o l'evitamento non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale e non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale.

Disturbo d'Ansia Generalizzato

La caratteristica essenziale del Disturbo d'Ansia Generalizzato è la presenza di ansia e preoccupazione (attesa apprensiva) eccessive, che si manifestano per la maggior parte del tempo per almeno 6 mesi, nei riguardi di una quantità di eventi o attività.

L'ansia e la preoccupazione sono accompagnate da almeno tre sintomi addizionali da un elenco che include irrequietezza, facile infaticabilità, difficoltà a concentrarsi, irritabilità, tensione muscolare e sonno disturbato (nei bambini è richiesto un solo sintomo addizionale).

Sebbene non sempre gli individui con Disturbo d'Ansia Generalizzato possano riconoscere le preoccupazioni come "eccessive", hanno difficoltà a controllare la preoccupazione o presentano una conseguente compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Il disturbo non è dovuto agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o di una condizione medica generale

STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Depressione maggiore: le linee guida della società americana di psichiatria riguardo la terapia farmacologica in fase acuta per il trattamento della depressione maggiore affermano che la scelta dovrebbe essere fatta in base

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

agli effetti collaterali presunti delle diverse classi di farmaci, la sicurezza e la tollerabilità per i singoli pazienti, la preferenza del paziente, la quantità e la qualità degli studi ed il costo della terapia .

Sulla base di queste considerazioni le linee guida raccomandano i seguenti farmaci per la maggior parte dei pazienti: gli SSRI, ovvero il gruppo degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram ed Escitalopram), molecole caratterizzate da un meccanismo di azione comune, rappresentato dall'inibizione, a livello dei recettori nervosi presinaptici, del riassorbimento della serotonina, con aumento della disponibilità di quest'ultima nelle sinapsi, i triciclici (TCA) come la desipramina e la nortriptilina, che agiscono attraverso l'inibizione non selettiva (o, in alcuni casi selettiva per la noradrenalina) della ricaptazione delle monoamine, il bupropione e la venlafaxina, molecola che come la duloxetina possiede una duplice azione agendo selettivamente sul reuptake sia della serotonina che della noradrenalina, aumentando il tono serotoninergico e noradrenergico, SNRI (serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors).

L'uso degli inibitori della MAO (Mono Amino Ossidasi) dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non rispondono al trattamento di prima scelta a causa dei loro effetti collaterali e della necessità di restrizioni della dieta. Il bupropione, assieme agli anti MAO e agli SSRI, dovrebbero costituire la terapia di scelta nel trattamento dei sintomi atipici della depressione maggiore. Tuttavia il bupropione può essere ansiogenico e non raccomandato nei casi in cui predomina il sintomo dell'ansia ed è risultato inefficace anche nei casi di attacchi di panico.

Il bupropione e gli SSRI sono raccomandati dalle linee guida in quei pazienti con patologia cardiaca e nei pazienti con demenza o con glaucoma a causa dei minimi effetti anticolinergici. Anche le linee guida dell'Institute of Clinical Systems Improvement, datate maggio 2008, sono concordi con le linee guida americane nel definire quali dovrebbero essere i criteri di scelta della terapia antidepressiva e suggeriscono le stesse classi di farmaci, includendo come terapia di prima scelta assieme agli SSRI, la venlafaxina, la duloxetina, e il bupropione .

Per quanto riguarda il Disturbo di Panico, la terapia farmacologica è prescrivibile in associazione alla psicoterapia là dove quest'ultima trova indicazione, valutati i casi soggetto per soggetto.

Essa è solitamente rappresentata dagli ansiolitici benzodiazepinici a emivita \geq alle 48 ore in abbinamento ad antidepressivi di nuova generazione (SSRI); a volte, e in seguito a valutazione specialistica, possono essere utilizzati anche gli antidepressivi triciclici (TCA), buspirone e/o betabloccanti.

In Italia per il trattamento del Disturbo di Panico hanno l'indicazione tra gli SSRI sertralina, paroxetina, citalopram ed escitalopram.

Fobia sociale: per cercare di contrastare la fobia sociale sono attualmente utilizzati due differenti approcci, talvolta usati singolarmente, talvolta unitamente. I due approcci sono la psicoterapia cognitivo-comportamentale e la terapia farmacologica.

La terapia farmacologica prevista si basa sugli ansiolitici, spesso benzodiazepinici, e/o antidepressivi, in prima linea gli SSRI, ma in Italia al momento solo escitalopram e paroxetina hanno come indicazione in scheda tecnica la fobia sociale.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Disturbo d'ansia generalizzato: accanto alla psicoterapia, le principali linee guida indicano le benzodiazepine e/o gli antidepressivi della classe SSRI come farmaci di prima scelta.

Come negli altri Disturbi d'Ansia il trattamento deve durare tre mesi in fase iniziale e, se il paziente risponde al farmaco, sono necessari altri 6 mesi per evitare ricadute.

INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Escitalopram (*CIPRALEX®*, *ENTACT®*) è il primo inibitore della ricaptazione della serotonina sviluppato come singolo isomero ottico: si tratta infatti dell'S-enantiomero del Citalopram (miscela racemica degli isomeri R ed S dove l'enantiomero R è sostanzialmente inattivo), il cui brevetto è scaduto nel 2004.

L'escitalopram, a parità di dosaggio, risulta possedere perciò un'attività di inibizione della ricaptazione della serotonina due volte superiore a quella del citalopram: per escitalopram il dosaggio iniziale raccomandato dalla ditta è infatti di 10 mg/die aumentabili a 20 mg/die, mentre per citalopram il dosaggio normalmente prescritto è di 20 mg/die aumentabile a 40 mg/die.

Il meccanismo d'azione è, ovviamente, lo stesso che sta alla base dell'azione antidepressiva del citalopram, ossia la facilitazione della trasmissione serotoninergica grazie all'aumento della concentrazione della serotonina. Come il Citalopram, anche l'Escitalopram non ha effetto sulla ricaptazione di altri neurotrasmettitori (noradrenalina, dopamina).

L'escitalopram viene ben assorbito dopo somministrazione orale, indipendentemente dall'assunzione di cibo, ed è metabolizzato a livello epatico. I metaboliti non contribuiscono significativamente all'azione del farmaco. L'emivita di eliminazione è di 27-32 ore, il che consente una unica somministrazione giornaliera. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale.

Escitalopram è un medicinale autorizzato attraverso Procedura Europea di Mutuo Riconoscimento. L'autorizzazione all'immissione in commercio è stata pubblicata nella G.U. in data 30.09.2003 (AIFA : DETERMINAZIONE UPC/II/2341/2006 del 07/06/2006 1/14)

Inizialmente indicato nel trattamento degli episodi depressivi maggiori e nel trattamento dei disturbi da panico con o senza agorafobia, ha ottenuto negli ultimi anni l'estensione delle indicazioni al trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale) e al trattamento del disturbo d'ansia generalizzato (determinazione pubblicata in GU in data 17.7.2006).

Nella forma farmaceutica di compresse rivestite con film, Escitalopram è oggi disponibile, in classe A, nei dosaggi da 10 e 20 mg, nelle confezioni da 28 compresse.

EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Depressione maggiore: L'efficacia di escitalopram è stata inizialmente dimostrata da confronti verso placebo, e successivamente sono stati effettuati RCT verso altri antidepressivi.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In alcuni studi della durata di 8 settimane, l'escitalopram, al dosaggio di 10 e 20 mg al giorno, ha prodotto un miglioramento superiore al placebo dei punteggi ottenuti su scale standard di valutazione dell'effetto antidepressivo (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Clinical Global Impression Improvement and Severity Scales (CGI-I e CGI-S) e Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) in pazienti con un disturbo depressivo maggiore.

Risultano 4 RCT in doppio cieco in cui escitalopram (10-20 mg/die) è stato confrontato con citalopram (20-40 mg/die), e con placebo; di essi solo uno presentava una durata clinicamente rilevante, 24 settimane, con 357 pazienti. Gli altri tre hanno avuto breve durata, 8 settimane, e hanno arruolato rispettivamente 280, 469 e 491 pazienti.

In questi studi il parametro primario per la misurazione dell'efficacia è stato la variazione dal *baseline* del punteggio ottenuto sulla scala standard di valutazione dell'effetto antidepressivo MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) mentre, come parametri secondari, sono state usate altre scale: Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I), Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) e Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). La sicurezza è stata valutata registrando gli eventi avversi in corso di studio e monitorando l'andamento clinico dei pazienti attraverso le usuali indagini diagnostiche.

Tre su quattro di questi RCT non hanno dimostrato differenze nel punteggio medio della scala di depressione MADRS (indicatore principale).

Uno solo dei quattro studi (durata 8 settimane) ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore di escitalopram nel miglioramento del punteggio medio della scala MADRS, **scarsamente rilevante dal punto di vista clinico** (differenza di 2 punti su uno score di 60).

In 3 RCT l'escitalopram ha mostrato un miglioramento di alcuni indicatori secondari (percentuali di pazienti che rispondono al trattamento o di pazienti in remissione) rispetto alla miscela racemica; questi risultati richiedono tuttavia conferme, considerando la breve durata degli studi e i limiti delle analisi statistiche effettuate.

In due RCT, della durata uno di 27 e uno di 24 settimane, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere escitalopram o paroxetina. La dose di escitalopram era di 10 mg / die durante la prima settimana e poi è stato permesso di aumentare a 20 mg al giorno, per la paroxetina si è iniziato con 20 mg / die con la possibilità di aumentare a 30 mg / giorno entro una settimana.

Uno studio aveva incluso 323 pazienti con punteggio di gravità dei sintomi depressivi iniziale secondo la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) maggiore o uguale a 22, mentre nell'altro il numero di partecipanti era 454 e il punteggio MADRS iniziale di almeno 30.

L'endpoint primario era l'analisi di covarianza di cambiamento del punteggio MADRS tra il basale e l'ottava settimana (fine del trattamento a breve termine). Variabile secondaria veniva considerata la percentuale dei responder (riduzione maggiore o uguale al 50% del punteggio della MADRS). Per la valutazione congiunta di tutti i pazienti è stata effettuata una analisi della covarianza del punteggio MADRS totale e una analisi in parallelo con la stessa metodologia di pazienti gravemente depressi (punteggio MADRS almeno di 30).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Alla fine dello studio, i soggetti che avevano ricevuto escitalopram hanno mostrato una riduzione nel punteggio MADRS di maggiore entità rispetto a quelli trattati con paroxetina (differenza di 2,1 punti, $p < 0,01$), dato comunque clinicamente poco rilevante sullo score di 60.

In una analisi post-hoc la differenza era maggiore per i pazienti considerati gravi, ma uno studio non ha presentato differenze significative per quanto riguarda la valutazione globale di efficacia. Tali discrepanze possono essere dovute alle differenze nei criteri di inclusione degli studi analizzati, che con i numerosi criteri di esclusione che rendono difficile generalizzare i risultati e la mancanza di un gruppo placebo negli studi, limitano il valore di questi risultati.

Uno studio in doppio cieco, controllato, condotto su 684 pazienti con depressione lieve-moderata (punteggio medio sulla scala HAMD di 17 circa) aveva lo scopo di confrontare la velocità di insorgenza dell'effetto antidepressivo della duloxetina (60 mg/die) con quello dell'escitalopram. La misura primaria di esito era rappresentata dalla riduzione del 20% del punteggio della sottoscala MAIER HAMD, che include un punteggio per l'umore depresso, il senso di colpa, la capacità di svolgere il lavoro e le attività quotidiane, il rallentamento psicomotorio, il grado di agitazione e l'ansia psicologica. Dopo 2 settimane di terapia, non sono emerse differenze significative tra i due farmaci nella percentuale di pazienti in cui si era manifestato un effetto antidepressivo (42,6% con la duloxetina vs 35,2 con escitalopram), ma entrambi i farmaci si sono dimostrati più efficaci del placebo, (cioè vs 21,55 del placebo, $p < 0,001$ per la duloxetina; $p < 0,008$ per escitalopram).

Dopo le prime otto settimane lo studio è stato ulteriormente esteso: i pazienti dei gruppi in trattamento attivo lo hanno continuato e i non responder del gruppo placebo sono stati randomizzati a duloxetina o escitalopram [11]. I risultati, misurati con la scala HAMD17, sono stati misurati dopo complessivi 8 mesi di trattamento. Il 70% dei pazienti del gruppo duloxetina ed il 75% dei pazienti del gruppo escitalopram aveva ottenuto la remissione ($p = 0,44$). Escitalopram si è dimostrato significativamente più efficace di duloxetina relativamente alla sottoscala HAMD del sonno. Nel corso del periodo di studio, le percentuali di abbandono dello studio sono risultate superiori nel gruppo duloxetina (62%) rispetto a escitalopram (55%; $p = 0,02$); tuttavia le percentuali di abbandono per eventi avversi sono risultate simili nei tre gruppi (duloxetina, escitalopram, placebo).

Un RCT di fase III, controllato con venlafaxina, in doppio cieco, effettuato su 293 pazienti, ha confrontato, per 8 settimane, l'efficacia di escitalopram 10 e 20 mg vs venlafaxina da 75 a 150 mg in pazienti ambulatoriali con depressione maggiore. Dall'analisi di efficacia primaria è risultato che escitalopram non è inferiore a venlafaxina.

Recentemente è stata condotta e pubblicata su Lancet una multiple-treatments metanalisi (metodologia che integra dati provenienti da confronti diretti, quando cioè i farmaci sono confrontati nell'ambito di uno stesso studio, che indiretti, quando i trattamenti vengono confrontati in base all'associazione dei risultati di vari RCT) coordinata dal Dipartimento di medicina e salute pubblica dell'Università di Verona per stabilire gli effetti sulla depressione maggiore di 12 antidepressivi di nuova generazione e fornire delle indicazioni utili ai fini della scelta terapeutica.

Per effettuare questa analisi, sono stati inseriti solo gli RCT che mettevano a confronto uno dei 12 antidepressivi di nuova generazione (bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran,

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina) in monoterapia nel trattamento in acuto di soggetti adulti con depressione maggiore unipolare. Sono stati esclusi, laddove presenti, i gruppi randomizzati a placebo e gli RCT relativi a donne con depressione post-partum. Per identificare gli studi rilevanti, sono stati esaminati i registri della Cochrane Collaboration (considerando i trial registrati fino al 30 novembre 2007). Sono state inoltre interpellate ditte farmaceutiche, agenzie regolatorie e ricercatori per reperire tutte le informazioni disponibili. Il trattamento in acuto è stato definito come un trattamento di 8 settimane per l'analisi di efficacia e di tollerabilità. Laddove non erano disponibili dati ad 8 settimane, sono stati utilizzati dati a 6 e 12 settimane. Outcome primari sono state le percentuali di risposta e di interruzione, che rappresentano le stime solitamente riportate per indicare efficacia e tollerabilità di un trattamento in acuto. La risposta al trattamento è stata definita come la percentuale di pazienti con una riduzione di almeno il 50% rispetto allo score basale calcolato con Hamilton depression rating scale (HDRS) o Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) o in base al miglioramento della Clinical global impression (CGI) ad 8 settimane. Nel caso in cui i trial considerati avessero utilizzato tutte le scale sopra indicate, sono stati considerati i risultati della HDRS.

L'interruzione del trattamento (tollerabilità) è stata definita come il numero di pazienti che hanno abbandonato precocemente lo studio (per qualsiasi motivazione), nelle prime 8 settimane di trattamento (drop-out). In aggiunta alla validità interna ed esterna, è stato anche effettuato un confronto tra le dosi. Non essendo stata reperita in letteratura una definizione chiara di equivalenza di dosaggi tra gli antidepressivi di nuova generazione, è stata impiegata una versione modificata di una classificazione pubblicata in passato (Gartlehner et al.). L'impiego di queste informazioni era finalizzato a rilevare eventuali disuguaglianze tra i dosaggi che potessero aver influenzato il confronto di efficacia.

A fronte di 345 studi potenzialmente rilevanti, nella metanalisi sono stati inseriti 117 RCT (25.928 pazienti, 64% donne) condotti dal 1991 al 30 novembre 2007, in larga parte (63%) in Nord America ed Europa. Solo 14 studi (che mettevano a confronto tutti gli antidepressivi oggetto dell'analisi, ad eccezione di fluvoxamina e milnacipran) hanno avuto un follow-up >12 settimane.

Sotto il profilo clinico, 53 studi (9321 pazienti) hanno arruolato soggetti di età ≤65 anni (mentre 8 studi hanno arruolato solo soggetti >65 anni, n=1583) ed 87 hanno interessato pazienti ambulatoriali. Lo score medio al basale (al momento di entrare nello studio) era 23,47 (DS 4,27) per HDRS-17, 25,72 (4,62) per HDRS-21 e 30,09 (4,64) per MADRS.

Il confronto diretto, in termini di efficacia, in base a 42 analisi indipendenti non aggiustate per test multipli, è risultato a favore di escitalopram su citalopram; citalopram su reboxetina e paroxetina; mirtazapina su fluoxetina e venlafaxina; sertralina su fluoxetina; venlafaxina su fluoxetina e fluvoxamina.

Per quanto riguarda il drop-out, la fluoxetina è stata più tollerata di reboxetina, citalopram e sertralina. Nel complesso, la variabilità è stata moderata, sebbene nella maggior parte dei confronti, il CI 95% includeva valori con variabilità molto elevata o nulla, rispecchiando il piccolo numero di studi inseriti in ogni confronto. Escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina sono risultati significativamente più efficaci di duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina (anche se il beneficio era meno evidente per sertralina rispetto ad escitalopram, venlafaxina e mirtazapina quando confrontati con duloxetina e fluvoxamina, con un intervallo OR leggermente >1). Reboxetina è stata significativamente meno efficace degli altri 11 antidepressivi, sulla scorta di 66 confronti.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In termini di tollerabilità, duloxetina e paroxetina sono state meno tollerate rispetto ad escitalopram e sertralina, fluvoxamina meno tollerata di citalopram, escitalopram e sertralina, venlafaxina meno tollerata di escitalopram, reboxetina meno tollerata di diversi antidepressivi (bupropione, citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina) mentre escitalopram e sertralina sono stati meglio tollerati di duloxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina. Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono stati più efficaci di fluoxetina, che a sua volta è risultata più efficace e più tollerata di reboxetina.

Mentre l'efficacia era maggiore per mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina rispetto agli altri antidepressivi (con odds ratio variabili da 1,22 a 2,03 a seconda dei farmaci confrontati), il miglior profilo di tollerabilità era quello di escitalopram e sertralina, che meno spesso hanno indotto alla sospensione del trattamento seguiti da bupropione e citalopram.

Reboxetina è risultata significativamente meno efficace di tutti gli altri antidepressivi testati, mentre escitalopram e sertralina hanno mostrato il miglior profilo di tollerabilità, portando così ad un minor numero di interruzioni rispetto a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina.

La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più efficaci è stata: mirtazapina (24,4%), escitalopram (23,7%), venlafaxina (22,3%), sertralina (20,3%), citalopram (3,4%), milnacipran (2,7%), bupropione (2,0%), duloxetina (0,9%), fluvoxamina (0,7%), paroxetina (0,1%), fluoxetina (0,0%) e reboxetina (0,0%). La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più tollerati è stata: escitalopram (27,6%), sertralina (21,3%), bupropione (19,3%), citalopram (18,7%), milnacipran (7,1%), mirtazapina (4,4%), fluoxetina (3,4%), venlafaxina (0,9%), duloxetina (0,7%), fluvoxamina (0,4%), paroxetina (0,2%) e reboxetina (0,1%). L'analisi di meta-regressione, per stabilire eventuali bias legati alla sponsorizzazione, ha evidenziato come gli OR e la classifica finale non venivano sostanzialmente modificati.

In questa metanalisi, non sono stati valutati outcome importanti, come effetti collaterali o tossici, sintomi da sospensione e funzionamento sociale, tuttavia, la più importante implicazione clinica di questi risultati è che escitalopram e sertralina potrebbero essere la scelta migliore per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave perché sono le molecole con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità. Reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e duloxetina sono risultati i farmaci meno efficaci e tollerati, rappresentando delle opzioni terapeutiche meno favorevoli nella scelta di un trattamento in acuto della depressione maggiore. Inoltre, la reboxetina, tra i 12 antidepressivi valutati, è risultata la meno tollerata e quella significativamente meno efficace, quindi non dovrebbe essere usata routinariamente come prima scelta nel trattamento acuto della depressione maggiore.

Non è stata effettuata una formale analisi di costo-efficacia, ma dato che i brevetti dei nuovi antidepressivi (fatta eccezione per escitalopram e duloxetina) sono scaduti ed è dunque disponibile l'equivalente, il loro costo risulta ridotto.

La sertralina viene venduta in molti Paesi ad un prezzo più basso rispetto ad escitalopram, anche se bisogna considerare che all'uso di antidepressivi si associano altri capitoli di spesa.

I risultati di questa analisi possono essere applicati solo al trattamento in acuto (8 settimane) della depressione: la valutazione di efficacia dopo 6 settimane di trattamento o dopo 16-24 settimane ed oltre potrebbe rilevare differenze più ampie negli outcome. In molte revisioni sistematiche, la capacità di fornire stime valide degli effetti di un trattamento è limitata dall'associazione di trial con follow-up di differente durata.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Molti trial compresi in questa analisi non hanno riportato informazioni adeguate su randomizzazione e cecità e questo potrebbe aver minato la validità dei risultati ottenuti, anche se tutti gli studi inseriti nella metanalisi erano molto simili tra di loro sotto diversi aspetti.

Disturbi da attacco di panico con o senza agorafobia:

Un RTC di fase III controllato vs placebo in doppio cieco è stato presentato come poster. L'efficacia e la sicurezza di escitalopram (5 o 20 mg/die) per questa indicazione è stata confrontata vs placebo in 247 soggetti che presentavano disturbi da attacco di panico con o senza agorafobia. Il trattamento in doppio cieco è durato 10 settimane. L'efficacia è stata misurata come variazione dalla *baseline* alla decima settimana nel punteggio ottenuto su scale standard di valutazione per la frequenza degli attacchi di panico [PAAS (Modified Sheehan Panic and anticipatory Anxiety Scale)] e per la gravità [P&A (Panic and Agoraphobia scale) e HAM-A (Hamilton Anxiety Scale)]. Escitalopram è risultato statisticamente superiore a placebo sia nel ridurre la frequenza che la gravità degli attacchi di panico.

Un altro studio ha valutato escitalopram vs citalopram per 10 settimane con 366 pazienti, ma non ha rilevato differenze tra i due principi attivi.

Disturbo d'ansia sociale e disturbo d'ansia generalizzato

Tutti gli studi pubblicati finora riguardano confronto con placebo.

Non risultano attualmente studi di confronto diretto per questo tipo di patologie con la paroxetina, l'unico altro SSRI che risulti regolarmente approvato per l'uso nella Depressione Maggiore e contemporaneamente per i principali disturbi d'ansia in comorbidità (Disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale e disturbi di panico).

Tollerabilità

In tutti gli studi gli effetti indesiderati associati a escitalopram sono risultati gli stessi di citalopram; i più comuni sono nausea (15%), diarrea (8%), secchezza delle fauci (6%) e disfunzioni sessuali, soprattutto disturbi dell'eiaculazione (9%) ma anche diminuzione della libido (4%) e impotenza (3%)¹⁻⁵.

Escitalopram non deve essere somministrato contemporaneamente a MAO-inibitori (moclobemide, selegilina). Sono possibili interazioni con altri farmaci che agiscono sul SNC e la manifestazione di sindrome serotoninergica per somministrazione contemporanea di farmaci serotoninergici (sibutramina, triptani, iperico).

VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Escitalopram è l'isomero attivo del citalopram: la eliminazione della componente inattiva ha consentito di rinominare e ribrevettare il farmaco, **ma gli studi in cui c'è stato un confronto diretto tra i due non hanno evidenziato vantaggi significativi né in termini di efficacia né di tollerabilità.**

La sua commercializzazione, da parte della stessa ditta che produce citalopram, appare compatibile con una strategia di salvaguardia della quota di mercato in vista del decadimento della protezione brevettuale del citalopram.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Gli studi clinici della durata di solo 8 settimane non permettono una valutazione sugli effetti a lungo termine del farmaco.

La limitazione della breve durata degli studi riguarda anche la metanalisi pubblicata da Lancet, i cui risultati possono essere applicati solo al trattamento in acuto (8 settimane) della depressione.

La più importante implicazione clinica di questi risultati è che escitalopram e sertralina potrebbero essere la scelta migliore per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave in fase acuta perché sono le molecole con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità; la sertralina presenta un prezzo notevolmente più basso in quanto la molecola non è più coperta da brevetto.

I risultati di una maggiore efficacia di escitalopram rispetto a paroxetina per la Depressione Maggiore che viene riferita in alcuni studi di durata superiore, risultano essere inficiati dalle numerose lacune di tipo metodologico riconducibili agli studi stessi.

Per quanto riguarda poi la comorbidità Depressione Maggiore - Disturbi d'ansia (Attacchi di panico, Fobia Sociale, Disturbo d'Ansia Generalizzato), gli unici due farmaci ad avere l'indicazione in scheda tecnica sono paroxetina e citalopram; a riguardo mancano studi di confronto diretto tra i due farmaci, ma la paroxetina ha ugualmente un prezzo notevolmente inferiore al citalopram essendo scaduto anche il suo brevetto.

VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Sulla base delle evidenze disponibili, Escitalopram potrebbe essere un'opportunità terapeutica per i pazienti che presentino in comorbidità Depressione Maggiore - Disturbo d'ansia (Attacchi di panico, Fobia Sociale, Disturbo d'Ansia Generalizzato), che presentino scarsa tollerabilità o verso i quali sia comunque controindicata la paroxetina

VALUTAZIONE DEI COSTI

L'Escitalopram è stato sviluppato in una stretta collaborazione fra Lundbeck e la Forest Laboratories. Nel 2006 fu concessa alla Forest Laboratories una estensione di 828 giorni (2 anni e 3 mesi) della licenza per l'escitalopram. Questo ha posticipato la data di scadenza del brevetto dal 7 Dicembre 2009 al 14 Marzo 2012.

ENTACT 28CPR RIV 20MG BLIST B costa 49,24 euro

Costo delle alternative (Dati 2009) per la Depressione Maggiore

Principio attivo	Dosaggio da scheda tecnica	Costo al pubblico al giorno
Venlaflaxina	75-225 mg/die	€ 1,16 -3,48
Duloxetina	60-120 mg/die	€ 1,91-3,83
Paroxetina	20-50 mg/die	€ 0,40- 1,00
Fluoxetina	20-80 mg/die	€ 0,34 - 1,37
Sertralina	50-200 mg/die	€ 0,25 - 1,00
Mirtazapina	15-45 mg/die	€ 0,34 - 1,01
Citalopram	20-60 mg/die	€ 0,32 - 0,96

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Trazodone	75-300 mg/die	€ 0,22 - 0,90
Escitalopram	10-20mg/die	€ 0,89 -1,76
Bupropione	150-300 mg/die in un'unica somministrazione	€ 1,08 - 1,30

ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici in cui c'è stato un confronto diretto tra citalopram ed escitalopram non hanno evidenziato vantaggi significativi né in termini di efficacia né di tollerabilità dell'escitalopram rispetto al citalopram. Si sottolinea quindi che la purificazione della miscela racemica (Citalopram) nell'enantiomero attivo, non ha prodotto vantaggi terapeutici, ma ha di fatto consentito alla ditta produttrice, dopo la perdita del brevetto del citalopram, di mantenere comunque un brevetto. Dall'analisi dei costi appare evidente un costo notevolmente più elevato per escitalopram (da euro 0,89 a euro 1,76) rispetto al citalopram (da euro 0,32 a 0,96) per una sovrapponibile attività terapeutica e profilo di sicurezza e tollerabilità

9. BIBLIOGRAFIA

1. Burke WJ et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331-6;
2. Wade A et al. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 95-102;
3. Lepola UM. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211-7;
4. Montgomery SA et al. Escitalopram is a new highly efficacious SSRI in the treatment of major depressive disorder. The 15th European College of Neuropsychopharmacology/ECNP Congress, October 2002, Barcelona, Spain;
5. Stephen S et al. Escitalopram in the treatment of panic disorder. Poster presented at the XII World Congress of Psychiatry 2002, Yohohama, Japan;
6. Selling new drugs using smoke and mirror (images). *Worst Pill Best Pill*. 2003;
7. Fava M. et al, Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7: 106-113;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. Lee P. et al. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 61: 295-307;
9. Karusu T. B. et al, *APA Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder*;
10. Major depression in adult primary care. Institute for Clinical System Improvement (<http://www.guideline.gov/> accesso del 28/01/2009);
11. Cipriani A, Furukawa T, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;DOI:10.1016/S0140-6736(09)60046-
DSM-IV-TR Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali - Text Revision, 2002.