

# *Efficiences des antidépresseurs en vie réelle : Apport du couplage Constances-SNIIRAM*

Pr Cédric Lemogne

UF de Psychologie et Psychiatrie de liaison et d'urgence

Service de Psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé

HUPO / Inserm UMR 894 / Université Paris Descartes

# Liens d'intérêt (C. Lemogne)

## ” Activités de conseil :

- . Lundbeck

## ” Interventions ponctuelles :

- . Janssen
- . Lundbeck
- . Otsuka Pharmaceuticals
- . Servier

# Contexte

- “ La dépression est la 1<sup>ère</sup> cause d’invalidité dans le monde et augmente le risque de suicide.
- “ Les médicaments antidépresseurs sont le traitement pharmacologique de 1<sup>ère</sup> intention des épisodes d’intensité modérée à sévère.
- “ En cas de réponse sans effets secondaires invalidants après 4-8 semaines, il est recommandé de poursuivre le même médicament au moins 6 mois.
- “ Efficacité modérée : 50 % de réponse / 30 % de rémission.
- “ Pas de comparaison consensuelle des molécules entre elles.
- “ Hétérogénéité des profils d’efficacité – tolérance des molécules.
- “ Les essais contrôlés excluent 75 % des patients : résultats non généralisables aux conditions réelles de prescription.

# Postulat de travail

- “ ***Les séquences de délivrance des antidépresseurs captent une information concernant leur efficacité en « vie réelle » (profil efficacité – tolérance).***
- “ Après la prescription d'un 1<sup>er</sup> antidépresseur, la décision de renouveler la même ordonnance (continuation) ou de prescrire un autre médicament (*switch*) reflète une évaluation clinique :
  - . De l'efficacité : soulagement des symptômes, amélioration fonctionnel ;
  - . De la tolérance : effets indésirables.
- “ En France, le Sniiram contient les données de remboursement des soins de la quasi-totalité de la population.
- “ Le couplage Constances – Sniiram offre une opportunité unique de valider ce postulat et d'utiliser cette approche pour comparer le profil efficacité – tolérance des médicaments antidépresseurs.

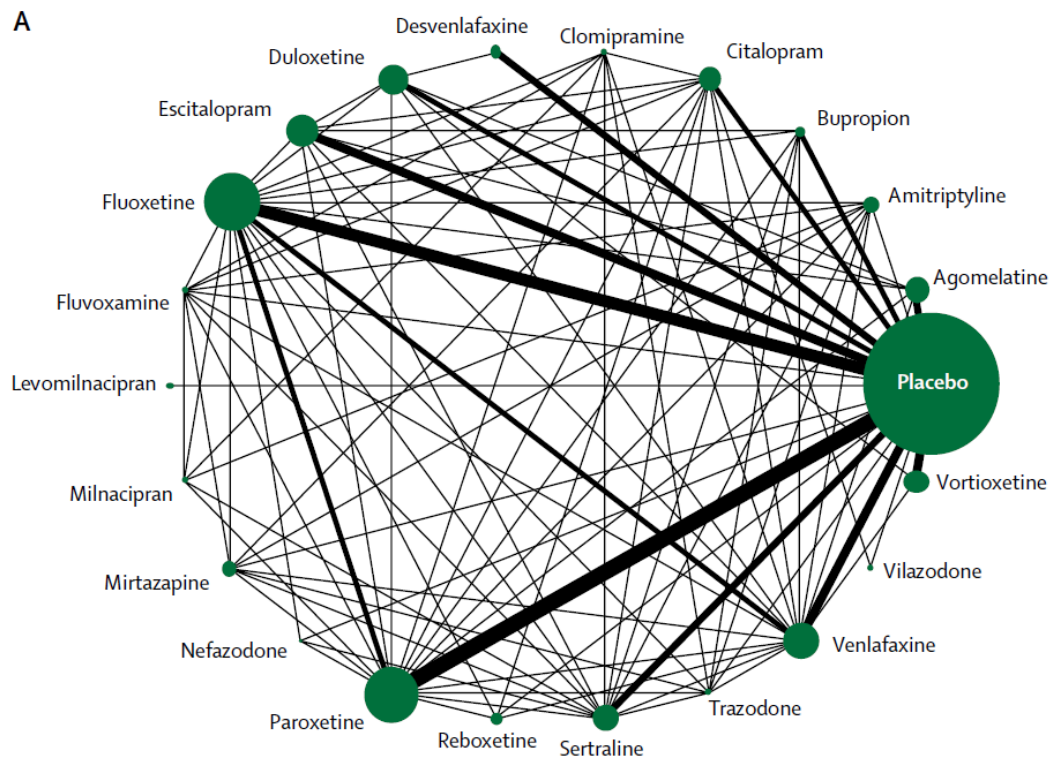
# Objectifs et hypothèses

## ” Objectifs :

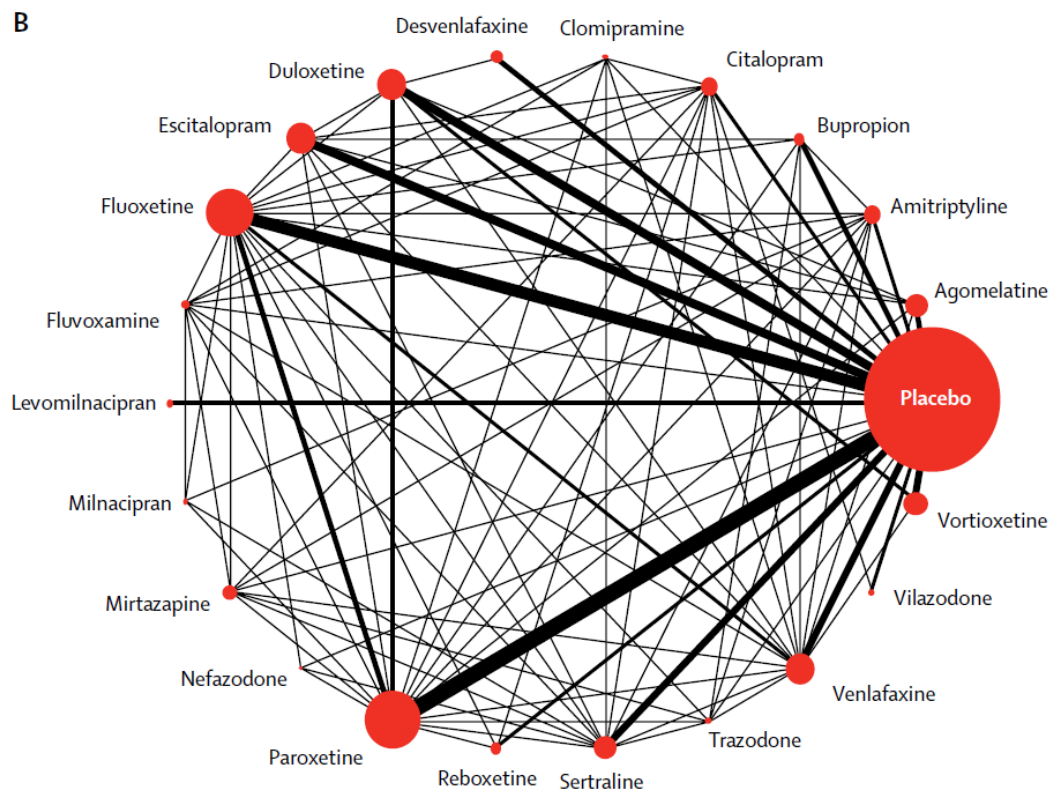
- . étudier l'association entre certaines séquences de délivrance d'antidépresseurs définies *a priori* comme cliniquement significatives (continuation *vs.* *switch*) et l'intensité des symptômes dépressifs ;
- . classer les antidépresseurs les plus prescrits en fonction de l'efficacité mesurée par le ratio continuation / *switch*.

## ” Hypothèses :

- . Intensité des symptômes dépressifs plus élevée pour les séquences *switch* ;
- . Classement des antidépresseurs cohérent avec les résultats d'une large méta-analyse en réseau récemment mise à jour.



522 trials comprising  
116,477 participants.



(Cipriani et al., *Lancet* 2018)



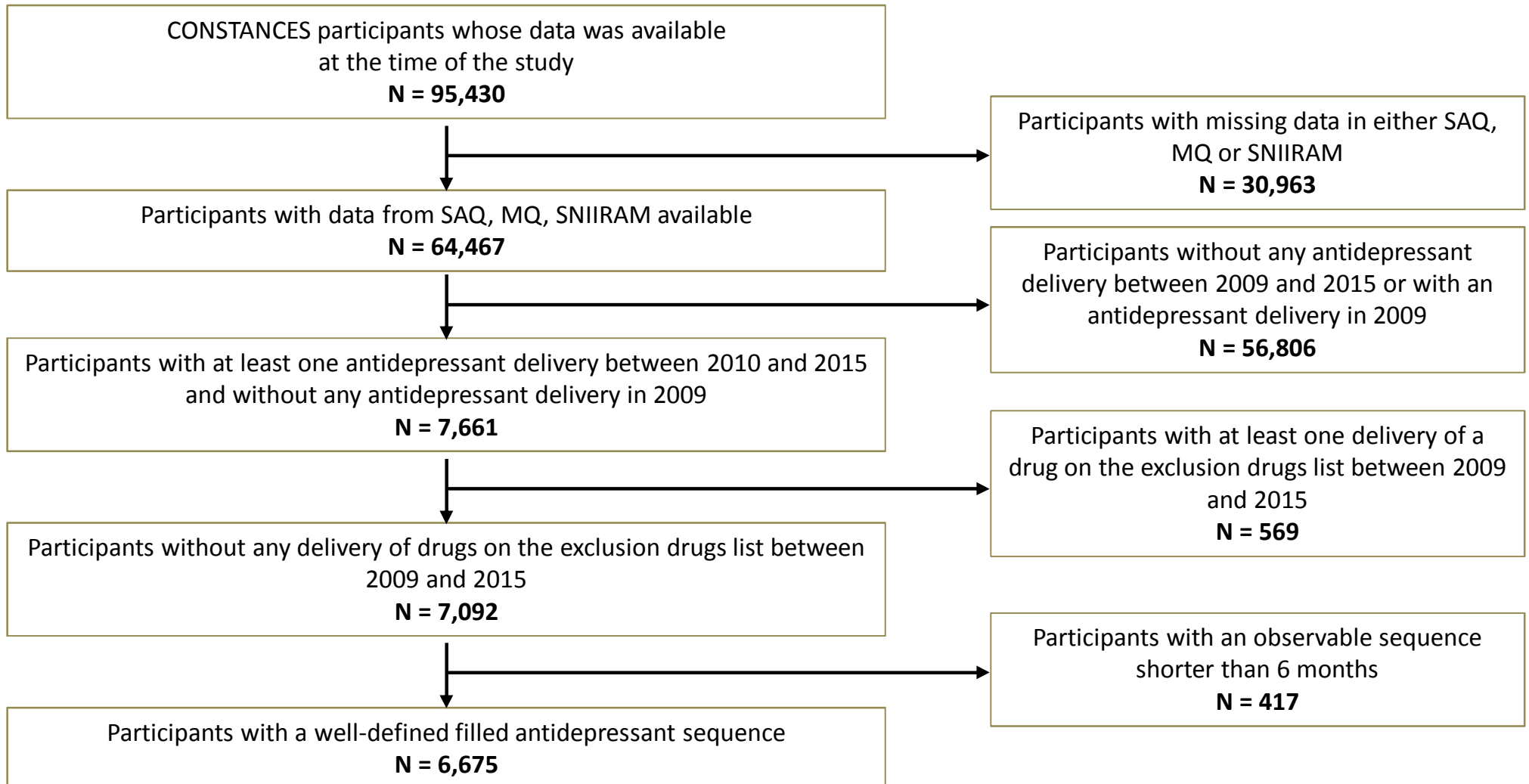
□ Efficacy (response rate) ■ Comparison □ Acceptability (dropout rate)

<b>Agom</b>	0.72* (0.55-0.92)	0.80* (0.54-1.15)	0.89* (0.66-1.19)	0.57* (0.42-0.77)	0.62† (0.47-0.82)	0.97* (0.74-1.27)	0.85† (0.68-1.05)	0.69† (0.51-0.97)	0.79* (0.58-1.09)	0.81* (0.61-1.05)	0.70* (0.44-1.14)	0.81* (0.65-1.00)	0.53* (0.36-0.80)	0.86* (0.66-1.13)	0.69* (0.48-0.98)	0.74† (0.58-0.92)	1.24† (0.71-2.19)
0.96* (0.76-1.24)	<b>Amit</b>	1.10‡ (0.78-1.58)	1.23* (0.94-1.64)	0.79† (0.60-1.05)	0.87† (0.66-1.15)	1.35* (1.05-1.74)	1.18† (0.99-1.42)	0.97† (0.74-1.24)	1.10† (0.84-1.45)	1.12* (0.89-1.42)	0.98‡ (0.62-1.55)	1.12† (0.95-1.34)	0.74† (0.51-1.10)	1.20* (0.97-1.47)	0.96‡ (0.70-1.31)	1.02† (0.83-1.26)	1.72† (1.00-3.05)
0.87† (0.59-1.30)	0.91‡ (0.62-1.31)	<b>Bupr</b>	1.11‡ (0.76-1.67)	0.71† (0.49-1.07)	0.78† (0.53-1.18)	1.23* (0.84-1.80)	1.07‡ (0.76-1.50)	0.87‡ (0.59-1.30)	1.00‡ (0.66-1.49)	1.01† (0.70-1.47)	0.89‡ (0.51-1.54)	1.02‡ (0.73-1.43)	0.67† (0.42-1.08)	1.08‡ (0.75-1.56)	0.87‡ (0.57-1.30)	0.92‡ (0.66-1.30)	1.55† (0.85-2.94)
1.13* (0.88-1.47)	1.18* (0.93-1.49)	1.30† (0.88-1.93)	<b>Cita</b>	0.64† (0.47-0.87)	0.70* (0.51-0.95)	1.09* (0.85-1.42)	0.96* (0.76-1.21)	0.78* (0.57-1.06)	0.89* (0.64-1.23)	0.91† (0.68-1.21)	0.79‡ (0.49-1.32)	0.91* (0.71-1.17)	0.60† (0.41-0.87)	0.97‡ (0.74-1.25)	0.77* (0.53-1.13)	0.83† (0.64-1.07)	1.40† (0.78-2.48)
1.20* (0.91-1.59)	1.24† (0.98-1.58)	1.37† (0.93-2.04)	1.06* (0.82-1.38)	<b>Clom</b>	1.10† (0.80-1.51)	1.71* (1.27-2.29)	1.49† (1.16-1.90)	1.22† (0.88-1.67)	1.40† (1.00-1.92)	1.41* (1.05-1.91)	1.24‡ (0.76-2.00)	1.42† (1.12-1.79)	0.94‡ (0.62-1.41)	1.51† (1.15-1.96)	1.21† (0.83-1.73)	1.29† (0.99-1.67)	2.20† (1.22-3.90)
1.06* (0.82-1.37)	1.10† (0.84-1.42)	1.21† (0.81-1.81)	0.93* (0.71-1.22)	0.88† (0.66-1.18)	<b>Dulo</b>	1.56* (1.19-2.01)	1.32* (1.06-1.73)	1.12* (0.80-1.53)	1.28† (0.91-1.75)	1.30* (0.96-1.72)	1.13‡ (0.69-1.83)	1.30* (1.02-1.63)	0.86‡ (0.57-1.29)	1.38† (1.04-1.80)	1.10† (0.76-1.59)	1.18‡ (0.92-1.49)	1.99† (1.13-3.52)
0.90* (0.71-1.14)	0.93* (0.74-1.17)	1.03† (0.70-1.51)	0.79* (0.65-0.97)	0.75* (0.58-0.97)	0.85* (0.67-1.08)	<b>Esci</b>	0.87* (0.70-1.09)	0.71* (0.53-0.96)	0.81* (0.60-1.11)	0.83* (0.63-1.08)	0.72† (0.45-1.18)	0.83* (0.67-1.03)	0.55* (0.37-0.81)	0.88* (0.69-1.12)	0.70* (0.49-1.00)	0.75* (0.60-0.94)	1.27‡ (0.73-2.25)
1.20* (0.99-1.48)	1.25† (1.06-1.48)	1.38† (0.97-1.97)	1.06* (0.87-1.29)	1.00‡ (0.81-1.24)	1.14* (0.91-1.44)	1.34* (1.11-1.61)	<b>Fluo</b>	0.82* (0.64-1.04)	0.94* (0.72-1.20)	0.95* (0.77-1.16)	0.83† (0.54-1.30)	0.95* (0.83-1.09)	0.63† (0.44-0.90)	1.01† (0.84-1.21)	0.81* (0.60-1.09)	0.87† (0.74-1.01)	1.46† (0.85-2.53)
1.20* (0.91-1.61)	1.25† (0.99-1.59)	1.38† (0.93-2.07)	1.06* (0.82-1.39)	1.01‡ (0.76-1.32)	1.14† (0.85-1.54)	1.34* (1.03-1.75)	1.00* (0.80-1.25)	<b>Fluv</b>	1.14† (0.84-1.56)	1.16* (0.89-1.52)	1.01‡ (0.62-1.71)	1.16* (0.90-1.49)	0.77† (0.51-1.17)	1.23* (0.94-1.63)	0.99‡ (0.69-1.42)	1.06* (0.80-1.38)	1.78‡ (1.00-3.24)
1.07* (0.80-1.44)	1.11† (0.86-1.43)	1.23† (0.81-1.85)	0.94† (0.71-1.26)	0.89† (0.67-1.19)	1.01‡ (0.74-1.38)	1.19* (0.90-1.58)	0.89* (0.70-1.13)	0.89† (0.67-1.17)	<b>Miln</b>	1.02† (0.75-1.37)	0.88‡ (0.54-1.44)	1.02‡ (0.80-1.31)	0.67† (0.45-1.03)	1.08* (0.82-1.44)	0.86* (0.60-1.25)	0.93* (0.71-1.22)	1.56† (0.89-2.84)
0.93* (0.72-1.21)	0.97* (0.77-1.21)	1.07† (0.73-1.57)	0.82* (0.65-1.05)	0.78* (0.60-1.01)	0.88* (0.67-1.16)	1.04* (0.82-1.32)	0.78* (0.64-0.94)	0.78* (0.60-0.99)	0.87* (0.66-1.15)	<b>Mirt</b>	0.87† (0.55-1.41)	1.00* (0.82-1.23)	0.66* (0.45-0.99)	1.06* (0.84-1.35)	0.85* (0.62-1.18)	0.91* (0.73-1.13)	1.53† (0.89-2.72)
1.15† (0.76-1.76)	1.19† (0.80-1.78)	1.32‡ (0.80-2.20)	1.01‡ (0.67-1.54)	0.96‡ (0.63-1.45)	1.09‡ (0.71-1.68)	1.28* (0.86-1.94)	0.96‡ (0.66-1.40)	0.95‡ (0.63-1.46)	1.07‡ (0.70-1.67)	1.23* (0.82-1.86)	<b>Nefa</b>	1.15‡ (0.74-1.78)	0.75‡ (0.43-1.32)	1.23† (0.77-1.90)	0.98‡ (0.57-1.64)	1.04‡ (0.66-1.65)	1.76† (0.90-3.56)
1.01* (0.82-1.24)	1.05† (0.89-1.23)	1.16† (0.81-1.64)	0.89* (0.72-1.09)	0.84† (0.68-1.03)	0.95† (0.76-1.19)	1.12* (0.93-1.35)	0.84* (0.73-0.95)	0.84* (0.67-1.04)	0.94† (0.75-1.18)	1.08* (0.89-1.30)	0.88‡ (0.60-1.27)	<b>Paro</b>	0.66† (0.46-0.94)	1.06* (0.88-1.28)	0.85† (0.63-1.15)	0.91* (0.77-1.07)	1.53† (0.90-2.66)
1.44* (1.02-2.04)	1.50† (1.07-2.07)	1.65† (1.05-2.60)	1.27† (0.92-1.75)	1.20† (0.84-1.70)	1.36† (0.95-1.95)	1.60* (1.14-2.23)	1.20† (0.88-1.62)	1.20† (0.83-1.71)	1.35† (0.92-1.95)	1.54* (1.09-2.17)	1.25‡ (0.77-2.01)	1.43† (1.05-1.94)	<b>Rebo</b>	1.61† (1.09-2.34)	1.29† (0.81-2.01)	1.38† (0.94-1.99)	2.32† (1.24-4.41)
1.07* (0.85-1.37)	1.11* (0.92-1.35)	1.23† (0.85-1.79)	0.95† (0.76-1.18)	0.90† (0.71-1.13)	1.02‡ (0.79-1.32)	1.20* (0.97-1.48)	0.89‡ (0.76-1.05)	0.89† (0.70-1.13)	1.00† (0.77-1.30)	1.15* (0.93-1.43)	0.93‡ (0.63-1.37)	1.07* (0.90-1.26)	0.75† (0.54-1.04)	<b>Sert</b>	0.80* (0.58-1.11)	0.86* (0.70-1.05)	1.45† (0.84-2.54)
1.36* (0.99-1.87)	1.41† (1.06-1.86)	1.56† (1.04-2.31)	1.20* (0.88-1.63)	1.13† (0.83-1.54)	1.28† (0.92-1.79)	1.51* (1.12-2.04)	1.13† (0.87-1.46)	1.13† (0.82-1.55)	1.27* (0.91-1.76)	1.45* (1.09-1.94)	1.18‡ (0.75-1.84)	1.35* (1.04-1.75)	0.94‡ (0.64-1.39)	1.26† (0.95-1.67)	<b>Traz</b>	1.07‡ (0.77-1.47)	1.80† (0.98-3.38)
1.01* (0.82-1.26)	1.05† (0.87-1.27)	1.16† (0.82-1.65)	0.90† (0.72-1.10)	0.85† (0.67-1.06)	0.96† (0.77-1.21)	1.13* (0.93-1.37)	0.84† (0.73-0.97)	0.84* (0.66-1.07)	0.95* (0.73-1.23)	1.09* (0.89-1.33)	0.88‡ (0.59-1.30)	1.01† (0.86-1.17)	0.70† (0.51-0.97)	0.94* (0.78-1.13)	0.75† (0.57-0.98)	<b>Venl</b>	1.69† (1.01-2.86)
0.73‡ (0.42-1.26)	0.76‡ (0.44-1.29)	0.83‡ (0.45-1.54)	0.64† (0.37-1.11)	0.61† (0.35-1.05)	0.69† (0.40-1.20)	0.81‡ (0.47-1.39)	0.60† (0.36-1.02)	0.60† (0.34-1.05)	0.68† (0.39-1.20)	0.78‡ (0.45-1.34)	0.63† (0.33-1.19)	0.72† (0.43-1.22)	0.51† (0.28-0.92)	0.68† (0.39-1.16)	0.54† (0.30-0.95)	0.72† (0.43-1.19)	<b>Vort</b>

(vortioxétine) > agomélatine > escitalopram > citalopram > sertraline > fluoxétine > paroxétine

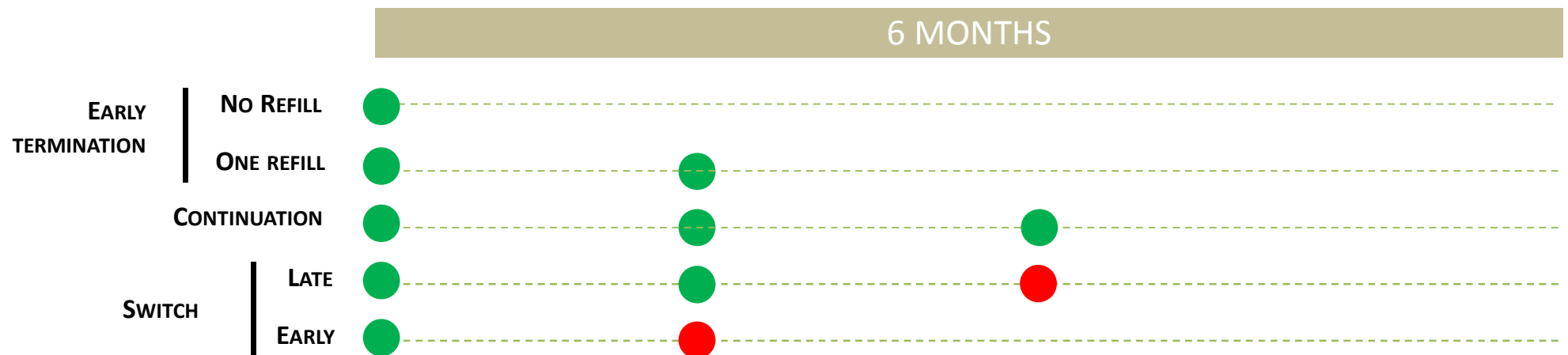
(Cipriani et al., *Lancet* 2018)

# Sélection des participants





# Definition of the sequences of antidepressants delivery over the 6-month period following treatment onset.



Early termination – no refill sequence: no refill of the first prescribed antidepressant;

Early termination – one refill sequence: only one refill of the first prescribed antidepressant;

Continuation sequence: at least two refills of the same antidepressant with no delivery of a different antidepressant;

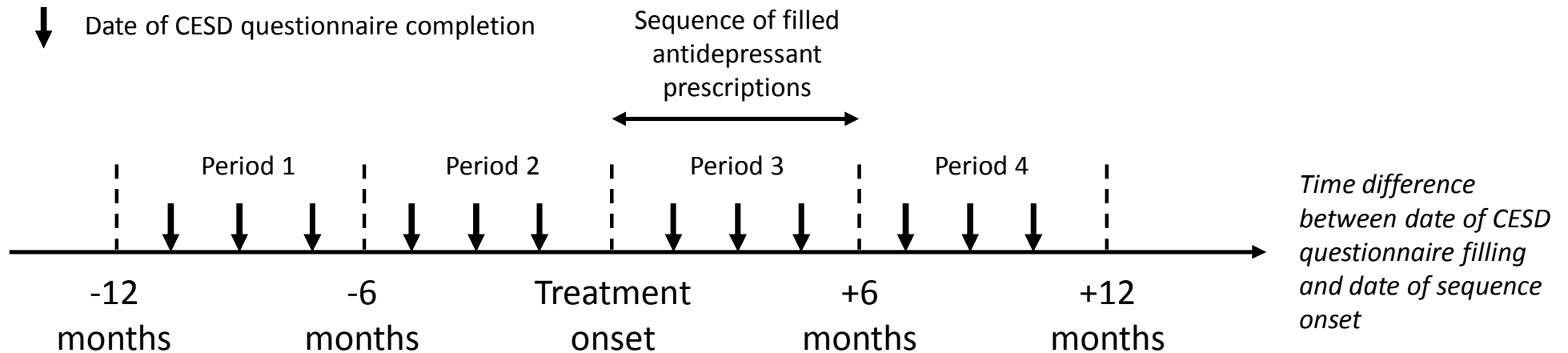
Late switch sequence: at least one refill of the same antidepressant before the delivery of a different antidepressant;

Early switch sequence: the delivery of a different antidepressant previous to any refill of the first prescribed antidepressant.

# Caractéristiques des participants

		All N=6675	Early t. N=3135	Cont. N=2787	Switch N=753	P-value
<b>Age</b>		48.3 (12.1)	48.3 (12.3)	48.5 (11.8)	47.6 (12.1)	0.17
<b>Gender</b>	Men	35.4	37.1	33.2	36.1	<0.001
<b>Education</b>	Graduate degree	25.6	23.1	28.6	25.1	<0.001
	Undergraduate degree	23.1	21.1	25.1	24.3	
	High school degree or under	49.3	53.4	44.8	48.7	
	Missing data	2.0	2.5	1.5	1.9	
<b>Occupational status</b>	Executive, intellectual prof.	22.8	20.5	25.7	21.9	<0.001
	Intermediate prof.	24.5	23	26	25.1	
	Office / commercial employee	29	30.9	26.8	29.6	
	Blue collar workers	9.8	11.4	8.4	8.2	
	Other	6.2	6.4	6.1	5.6	
	Missing data	7.7	7.8	7.1	9.6	
<b>Prescribing physician</b>	GP	85.6	88.5	83.5	81.7	<0.001
	Psychiatrist	10.0	6.6	12.5	15	
	Other	4.4	4.9	4.1	3.3	

# Definition of four periods based on the relative timing of CESD questionnaire completion and onset of the sequence.



For instance, individuals in period 1 are those who completed the CESD questionnaire between 12 and 6 months prior to initiating antidepressant treatment.

CESD: Center for Epidemiologic Studies-Depression scale;

Period 1: from 1 year to 6 months prior to sequence onset;

Period 2: from 6 months to 1 day prior to sequence onset;

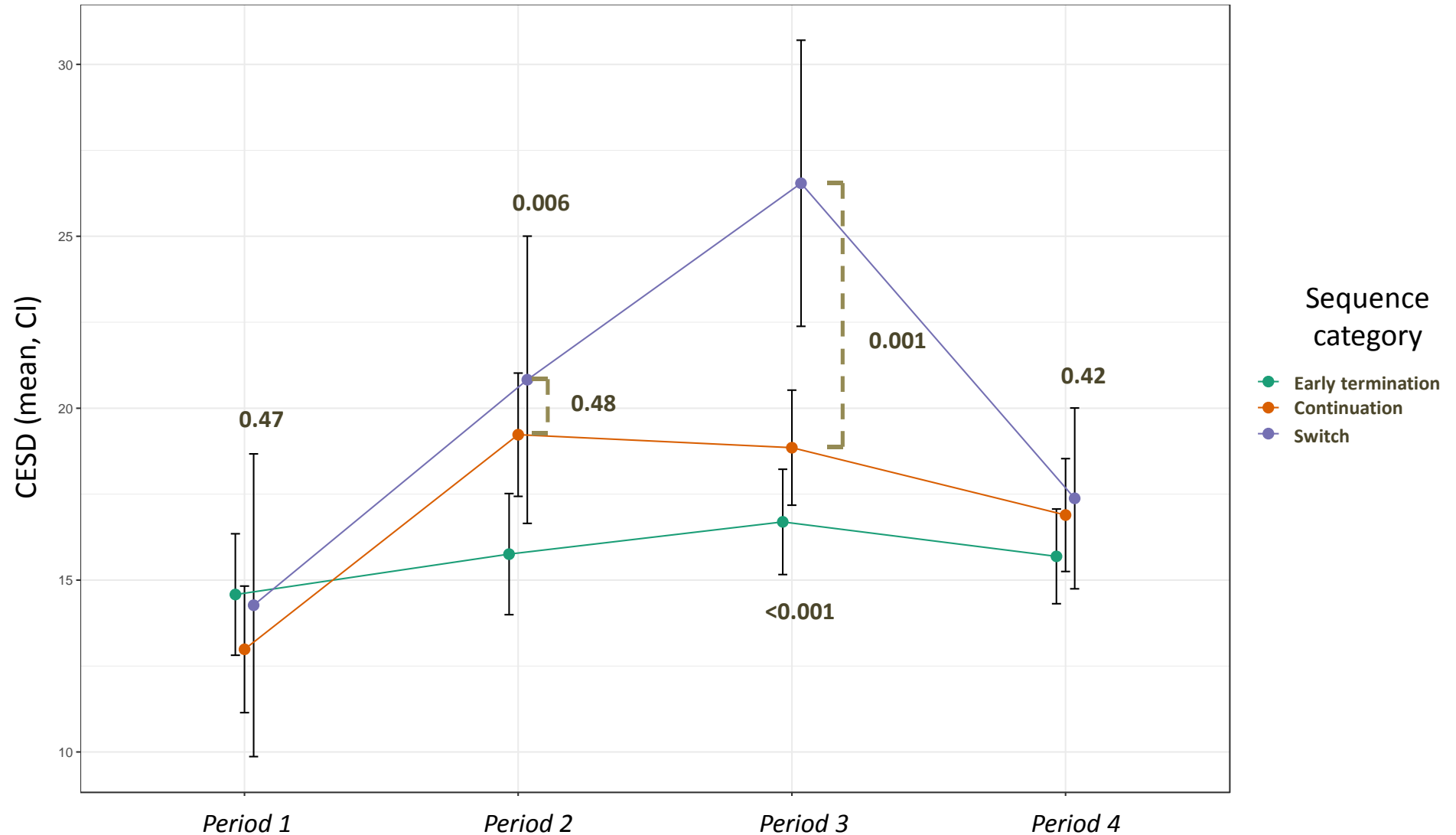
Period 3: during the 6 months following sequence onset;

Period 4: from 6 months to 1 year after sequence onset.

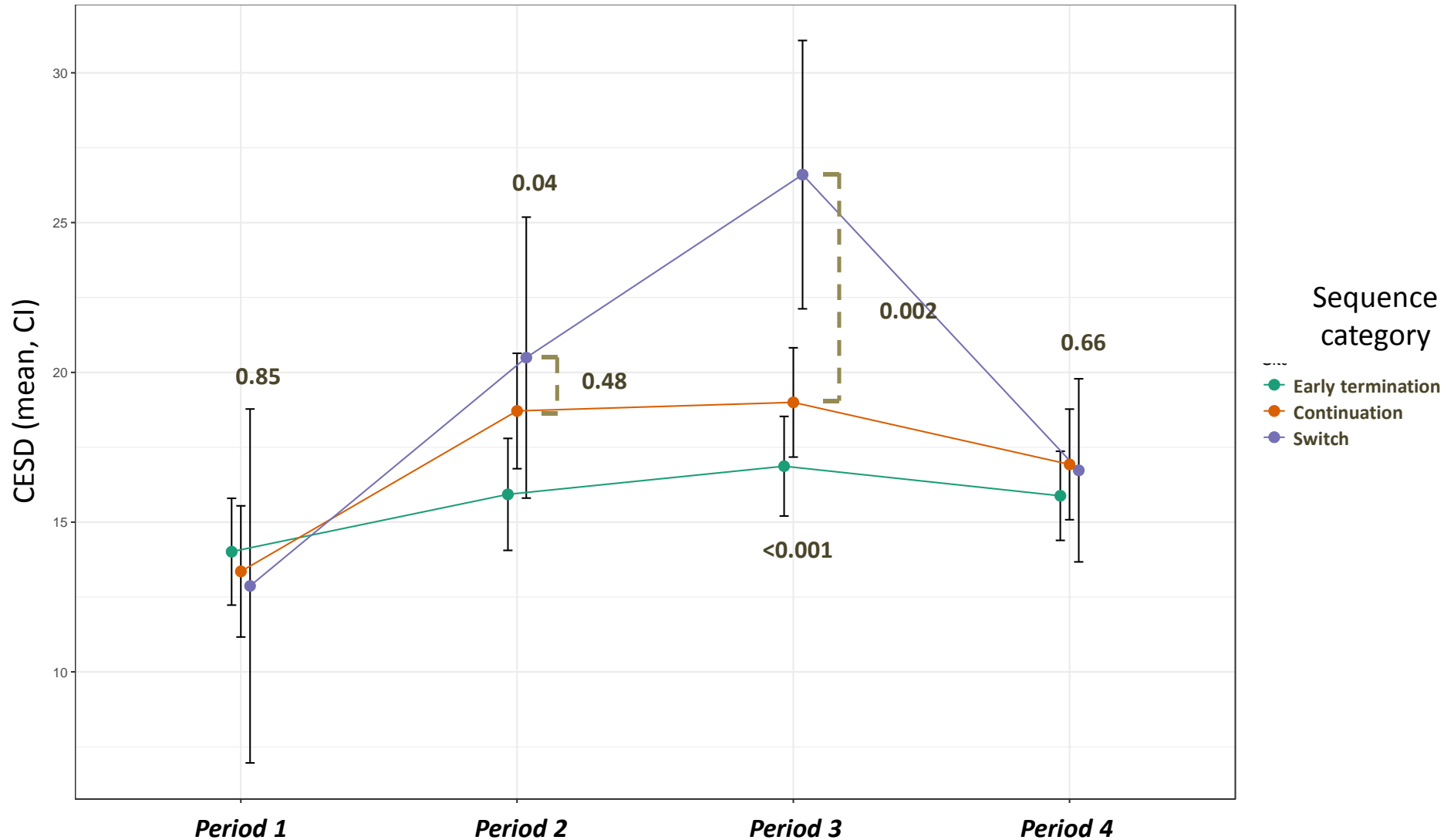
# Scores CES-D en fonction de la séquence et de la période de mesure

Sequence categories	All	Early t.	Continuation	Switch	p-value			
Period 1	N = 246	N = 114	N = 105	N = 27	Global	0-1	0-2	1-2
	13.9 (0.6)	14.6 (0.8)	13.0 (0.9)	14.3 (2.1)	0.47	-	-	-
Period 2	N = 321	N = 138	N = 143	N = 40				
	17.9 (0.6)	15.8 (0.9)	19.2 (0.9)	20.8 (2.1)	6e-3	6e-3	0.03	0.48
Period 3	N = 410	N = 196	N = 173	N = 41				
	18.6 (0.6)	16.7 (0.8)	18.9 (0.8)	26.5 (2.1)	3e-6	0.06	4e-5	1e-3
Period 4	N = 428	N = 202	N = 180	N = 46				
	16.4 (0.5)	15.7 (0.7)	16.9 (0.8)	17.3 (1.3)	0.42	-	-	-

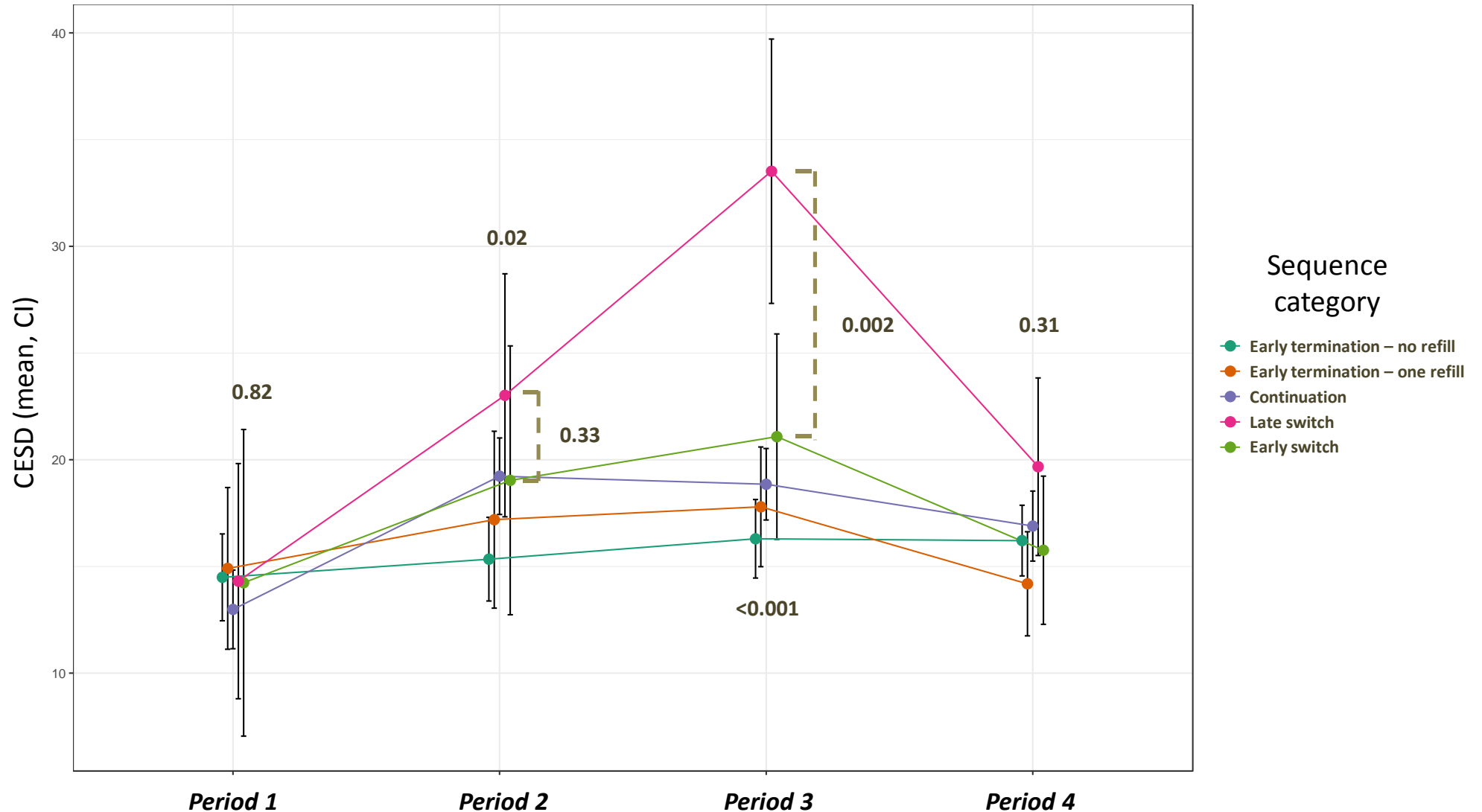
# Scores CES-D en fonction de la séquence et de la période de mesure



# Scores CES-D en fonction de la séquence et de la période de mesure (médecins généralistes)



# Scores CES-D en fonction de la séquence et de la période de mesure

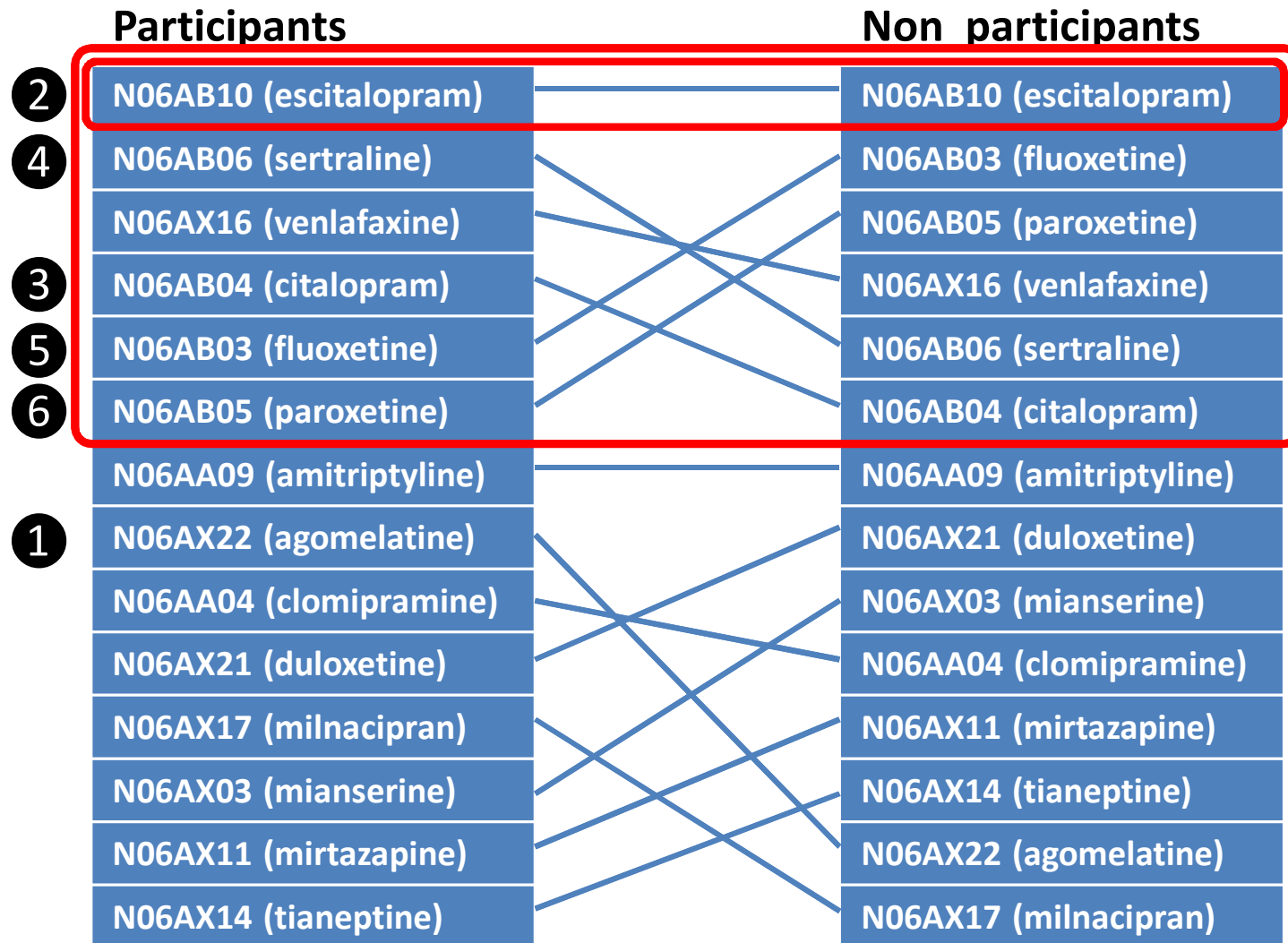




# Classement des molécules en fonction de la probabilité de switch

		Continuation	Switch		
ATC5 (Molecule)	N	N = 2787	N = 753	OR	aOR
All	3,540	78.7 (77.3-80.0)	21.3 (19.9-22.6)	-	-
<b>2</b> N06AB10 (escitalopram)	1,437	84.9 (82.9-86.7)	15.1 (13.3-17)	-	-
<b>4</b> N06AB06 (sertraline)	151	80.8 (73.6-86.2)	19.2 (13.4-25.8)	1.34 (0.86-2.03)	1.31 (0.84-1.98)
N06AX16 (venlafaxine)	302	79.5 (74.5-83.6)	20.5 (16.2-25.3)	1.45 (1.05-1.98)	1.46 (1.06-2.00)
<b>3</b> N06AB04 (citalopram)	229	78.2 (72.2-83)	21.8 (16.7-27.4)	1.57 (1.10-2.20)	1.57 (1.10-2.20)
<b>5</b> N06AB03 (fluoxetine)	294	77.9 (72.7-82.2)	22.1 (17.6-27)	1.60 (1.16-2.17)	1.63 (1.19-2.22)
<b>6</b> N06AB05 (paroxetine)	559	76.9 (73.2-80.2)	23.1 (19.7-26.6)	1.69 (1.32-2.15)	1.71 (1.33-2.18)
N06AA09 (amitriptyline)	38	76.3 (59.4-86.9)	23.7 (11.8-37.9)	1.74 (0.77-3.60)	1.87 (0.82-3.88)
<b>1</b> N06AX22 (agomelatine)	45	75.6 (60.2-85.6)	24.4 (13.2-37.6)	1.82 (0.87-3.53)	1.74 (0.83-3.39)
N06AA04 (clomipramine)	33	72.7 (54.1-84.8)	27.3 (13.6-42.9)	2.11 (0.92-4.44)	2.05 (0.89-4.34)
N06AX21 (duloxetine)	157	72.6 (64.9-78.9)	27.4 (20.7-34.5)	2.12 (1.44-3.08)	2.16 (1.46-3.15)
N06AX17 (milnacipran)	21	66.7 (42.5-82.5)	33.3 (14.9-53.1)	2.8 (1.05-6.84)	2.88 (1.08-7.02)
N06AX03 (mianserine)	99	60.6 (50.3-69.4)	39.4 (29.8-48.8)	3.65 (2.37-5.59)	3.70 (2.39-5.67)
N06AX11 (mirtazapine)	48	60.4 (45.2-72.6)	39.6 (25.9-53)	3.68 (2.00-6.4)	3.61 (1.95-6.52)
N06AX14 (tianeptine)	73	57.5 (45.4-67.9)	42.5 (31-53.4)	4.15 (2.54-6.73)	4.32 (2.63-7.02)

# Réplication dans la cohorte de non-participants représentative de la population générale



Spearman's  $\rho=0.807, p<0.001$

# Discussion

- “ Séquences définies *a priori* associées à l'intensité des symptômes dépressifs pendant la phase aiguë :
  - . *Switch* > continuation
  - . *Late switch* > *early switch* (efficacité vs. tolérance insuffisante ?)
- “ Classement selon le ratio continuation / *switch* :
  - . Cohérent avec les résultats d'une grande méta-analyse en réseau
  - . Cohérent avec les résultats obtenus chez les non-participants
- “ Forces :
  - . Couplage Constances – Sniiram
- “ Faiblesses
  - . Absence de diagnostic clinique de dépression
  - . Remboursement ≠ prise des traitements

# Conclusions

- “ Etude *proof-of-concept* de l'intérêt d'utiliser les séquences de remboursement des antidépresseurs comme proxy de leur efficacité en « vie réelle »
  
- “ Perspectives :
  - . Application à l'efficacité des médicaments antidépresseurs après l'échec d'un 1<sup>er</sup> traitement
  - . Elargissement au Sniiram national
  - . Application à d'autres domaines (p.ex. hypertension artérielle)

# Remerciements



Romain  
OLEKHNOVITCH



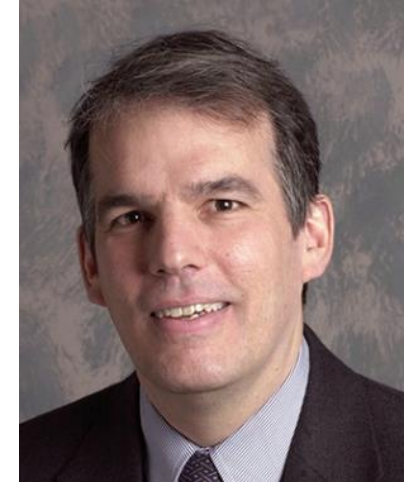
Nicolas  
HOERTEL



Frédéric  
LIMOSIN



Carlos  
BLANCO



Mark  
OLFSON



Anne  
FAGOT-CAMPAGNA



Philippe  
FOSSATI



Emmanuel  
HAFFEN



Marcel  
GOLDBERG



Marie  
ZINS