

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable

B/14 (CIP : 3400936011250)

B/28 (CIP : 3400936011311)

Laboratoire CHIESI SA

DCI	paroxétine (mésilate)
Code ATC (année)	N06AB05 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de : - Episode dépressif majeur. - Troubles Obsessionnels Compulsifs. - Trouble Panique avec ou sans agoraphobie. - Trouble Anxiété Sociale / Phobie Sociale. - Trouble Anxiété Généralisée. - Etat de stress post-traumatique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	30/10/2002
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 N06AB05 : Paroxétine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 mai 2008 (JO du 29 avril 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de :

- Episode dépressif majeur.
- Troubles Obsessionnels Compulsifs.
- Trouble Panique avec ou sans agoraphobie.
- Trouble Anxiété Sociale / Phobie sociale.
- Trouble Anxiété Généralisée.
- Etat de stress post-traumatique. »

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 dernier renouvellement d'inscription, il a été identifié principalement trois méta-analyses ayant évalué l'efficacité de la paroxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte :

- Cipriani *et al.* 2009¹ ont comparé 12 antidépresseurs dits « de nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, réboxétine, sertraline et venlafaxine) dans le traitement de la phase aiguë de la dépression unipolaire chez l'adulte. Cent-dix-sept études randomisées, contrôlées ont été incluses regroupant 25 928 patients. Les principaux critères d'évaluation ont été la proportion de patients ayant répondu au traitement (efficacité) ou ayant arrêté prématurément leur traitement (acceptabilité). Les résultats ont montré que la mirtazapine, l'escitalopram, la venlafaxine et la sertraline ont été plus efficaces que la duloxétine, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la réboxétine. La réboxétine a été le moins efficace de tous les antidépresseurs évalués. L'escitalopram et la sertraline ont montré le meilleur profil d'acceptabilité, avec moins de sorties prématurées comparativement à la duloxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la réboxétine et la venlafaxine. Les auteurs ont ainsi conclu à des différences significatives entre les antidépresseurs couramment prescrits, en faveur de l'escitalopram et de la sertraline à la fois en termes d'efficacité et d'acceptabilité.
- l' « American College of Physicians »² a comparé l'efficacité et la tolérance de 12 antidépresseurs de « nouvelle génération » (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxétine, sertraline, trazodone et venlafaxine). Les auteurs concluent à l'absence de différence cliniquement significative en termes d'efficacité (203 études incluses), d'efficacité en vie réelle « effectiveness » (2 études incluses) et de qualité de vie (18 études incluses) entre les 12 antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. En termes de tolérance, les auteurs ont observé un profil d'effets indésirables similaire entre les produits mais avec des différences sur le taux d'incidence.
- Bardui *et al.* 2008³ ont effectué une revue des études comparant la paroxétine au placebo dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant quitté prématurément l'étude, quelle qu'en soit la raison. Les analyses ont porté sur 29 études publiées et 11 études non publiées, incluant un total de 3 704 patients ayant reçu la paroxétine et 2 687 du placebo. Les auteurs ont conclu à une absence de différence entre la paroxétine et le placebo sur la proportion de patients ayant quitté prématurément l'étude quelle qu'en soit la raison (risque relatif [RR] 0,99, IC 99 % [0,88-1,11]). Sur les critères secondaires, la paroxétine a été supérieure au placebo, avec un nombre moindre de patients n'ayant pas eu une amélioration d'au moins 50% de leurs symptômes (RR 0,83, IC 99% [0,77-0,90]). Plus de patients sous paroxétine ont quitté l'étude en raison des effets indésirables (RR 1,77, IC 95% [1,44-2,18]), ou ont rapporté des tendances suicidaires (OR 2,55, IC 99% [1,17-5,54]). Dans leurs conclusions, les auteurs considèrent que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier et caractériser les patients répondeurs à un traitement antidépresseur.

¹ Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *The Lancet* 2009 ;373:746-758.

² Gartlehner G. et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;149:734-750.

³ Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults : a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ* 2008;178:296-305

4.1.2 Troubles anxieux

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, il a été identifié principalement une méta-analyse dans le trouble anxieux généralisé et une méta-analyse dans l'état de stress post-traumatique :

- Kapczinski *et al.* 2009⁴ ont comparé les antidépresseurs dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Huit études ont été incluses (2 058 patients). Les antidépresseurs représentés étaient l'imipramine, venlafaxine, paroxétine, sertraline. Le critère d'efficacité était l'absence de réponse au traitement et le critère d'acceptabilité, le pourcentage de départ prématuré d'étude. Les antidépresseurs ont été plus efficaces que le placebo (RR 0,7, IC 95 % [0,62-0,79]). Il n'a pas été observé de différence entre antidépresseurs et placebo sur le pourcentage de départ prématuré.
- Hetrick *et al.* 2010⁵ ont évalué l'intérêt de l'association d'un traitement pharmacologique et psychothérapeutique dans l'état de stress post-traumatique. Seules 4 études ont été sélectionnées par les auteurs, dont une menée avec la forme à libération prolongée de la paroxétine (non commercialisée en France). Les auteurs concluent à l'insuffisance de données disponibles permettant de préconiser l'avantage de cette association par rapport aux traitements pharmacologique et psychothérapeutique menés isolément.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 18 juillet 2007, les RCP de la paroxétine ont fait l'objet de plusieurs mises à jour.

Rubrique grossesse :

- une information sur l'augmentation du risque de malformations congénitales majeures, notamment cardiovasculaires (communication interventriculaire et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1^{er} trimestre de grossesse a été ajoutée. Il est précisé « le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale »,
- une information sur le risque de développement d'hypertension artérielle pulmonaire persistante a été ajoutée « 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 (HTAPP) 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. »
- la mention suivante sur les effets de la paroxétine sur la qualité du sperme a été ajoutée « certaines études cliniques ont démontré que les ISRS (dont la paroxétine) peuvent affecter la qualité du sperme. Cet effet semble réversible à l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas examiné l'impact de cela sur la fertilité mais des modifications de la qualité du sperme peuvent, chez certains hommes, affecter la fertilité. »

Rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- une mise en garde concernant l'augmentation du risque suicidaire chez les adultes jeunes traités par paroxétine et notamment ceux atteints de troubles dépressifs majeurs a été ajoutée.

Rubrique effets indésirables :

- les effets indésirables suivants ont été ajoutés : prise de poids (fréquent), augmentation de la cholestérolémie (fréquent), mydriase (peu fréquent), céphalées (fréquent), hypotension orthostatique (peu fréquent), rêves anormaux (fréquent), syndrome des jambes sans repos (rare), vomissement (fréquent), réactions cutanées graves (y compris érythème polymorphe,

⁴ Kapczinski FFK, Silva de Lima M, dos Santos Souza JJSS, Batista Miralha da Cunha AABC, Schmitt RRS. Antidepressants for generalized anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2.

⁵ Hetrick SE, Purcell R, Garner B, Parslow R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7.

syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell), réactions de photosensibilisation) (très rare).

- la mention suivante concernant le risque de fractures a été ajoutée « des études épidémiologiques, menées principalement chez des patients âgés de 50 ans et plus, indiquent une augmentation du risque de fractures chez les patients qui prennent des ISRS et des antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme entraînant ce risque n'est pas connu. »

Interaction avec le tamoxifène :

La section Interactions de paroxétine mentionnait que les ISRS inhibent l'enzyme du cytochrome P450 2D6 entraînant ainsi des concentrations plasmatiques élevées de médicaments co-administrés métabolisés par cette enzyme.

Le principal métabolite actif du tamoxifène est principalement produit par le cytochrome 2D6.

La mention suivante a été ajoutée à la rubrique interactions : « Une interaction pharmacocinétique entre les inhibiteurs du CYP2D6 et le tamoxifène, montrant une diminution de 65-75% des concentrations plasmatiques d'endoxifène, une des formes les plus actives du tamoxifène, a été rapportée dans la littérature. Une diminution de l'efficacité du tamoxifène a été rapportée dans quelques études en cas d'utilisation concomitante de certains antidépresseurs ISRS. Une diminution de l'effet du tamoxifène ne pouvant être exclue, l'association d'un inhibiteur puissant du CYP2D6 (incluant la paroxétine) au tamoxifène doit être, autant que possible, évitée ».

La mise en garde suivante a été également ajoutée : « La paroxétine, puissant inhibiteur du CYP2D6, peut entraîner une diminution des concentrations d'endoxifène, l'un des plus importants métabolites actifs du tamoxifène. De ce fait, la paroxétine doit être évitée autant que possible pendant un traitement par tamoxifène. »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2012), il a été observé 2 394 142 prescriptions de paroxétine comprimé et suspension buvable.

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁶, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) (classe à laquelle appartient la paroxétine), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs". Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

La place de la paroxétine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs n'est pas remise en cause.

4.4.2 Troubles anxieux^{6,7}

La prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementale (TCC) et les antidépresseurs. La TCC peut être envisagée soit comme alternative de première intention aux traitements antidépresseurs, soit comme traitement associé aux antidépresseurs chez les patients qui ont insuffisamment répondu aux TCC en première intention.

⁶ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁷ World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders □ First Revision. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9: 248-312.

La paroxétine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse des troubles obsessionnels compulsifs, troubles paniques avec ou sans agoraphobie, dans le trouble d'anxiété sociale, dans le trouble anxieux généralisé et dans l'état de stress post-traumatique. Les aspects psycho-éducatifs et les informations à donner au patient sur les troubles et les traitements sont essentiels.

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 18 juillet 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.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine 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 DIVARIUS reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps, un sentiment marqué de souffrance ou un dysfonctionnement significatif. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS reste important dans les troubles obsessionnels compulsifs.

5.1.3 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique se caractérise par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif de comportement en relation avec les attaques. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine 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 DIVARIUS reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

5.1.4 Trouble anxiété sociale ou phobie sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. Limitée à deux ou trois situations courantes, la phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble d'anxiété sociale.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble d'anxiété sociale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS reste modéré dans le trouble anxiété sociale ou phobie sociale.

5.1.5 Trouble anxiété généralisée

Le trouble anxiété généralisée se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble anxieux généralisé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS reste important dans le trouble anxiété généralisée.

5.1.6 Etat de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est déclenché par l'exposition à un facteur de stress traumatique extrême et brutal, confrontant le sujet avec l'expérience de la mort. Mais, sa survenue est différée par rapport au traumatisme.

L'ESPT est caractérisé par la présence d'un syndrome de répétition (fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, dans des rêves angoissants, des ruminations, des « flash-back »), un évitement actif et persistant des stimuli associés au traumatisme, des symptômes persistants d'activation neuro-végétative (hypervigilance, réactions de sursaut exagérées), et une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement.

La paroxétine est un traitement à visée symptomatique de l'ESPT. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la paroxétine est modeste.

L'autre antidépresseur ayant l'AMM dans cette indication est la sertraline.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DIVARIUS reste important dans l'état de stress post-traumatique.

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.