

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

11 juillet 2001

**DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable**  
**(Boîte de 14)**

DEROXAT 20 mg / 10 ml, suspension buvable  
(flacon de 150 ml avec godet)

**Laboratoires SMITHKLINE BEECHAM**

Paroxétine

Liste I

Date de l'AMM : 24 juin 1992

Extension d'indications : "Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie" et aux "Troubles obsessionnels compulsifs" (14 mars 1996).

Extension d'indication : « Trouble anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales »: 31 mai 2001

Inscrits sur les listes ASécurité Sociale et Collectivités@

Motif de la demande : extension d'indication au traitement trouble anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA<br>TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Principe actif

Paroxétine

Indications

Indications antérieures à la demande :

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

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Trouble anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales

### **Posologie**

Posologie adultes / sujets âgés :

- Episodes dépressifs majeurs

La dose recommandée est de 20 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 3 semaines de traitement effectif à doses efficaces, par paliers de 10 mg, en fonction de la réponse clinique, jusqu'à 50 mg par jour chez l'adulte et 40 mg par jour chez le sujet âgé.

- Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement doit être débuté à dose faible, 10 mg par jour. La dose sera augmentée par palier de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.  
Chez le sujet âgé, ne pas dépasser 40 mg/ jour.

- Troubles obsessionnels compulsifs

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 20 mg par jour et la posologie maximale ne dépassera pas 60 mg par jour. Les augmentations de dose se feront par palier de 10 mg par semaine en fonction de la réponse thérapeutique.  
Chez le sujet âgé, ne pas dépasser 40 mg/ jour.

- Trouble anxiété sociale caractérisée

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. Pour les patients qui ne répondent pas à la posologie de 20 mg dans un délai de 2 semaines, une augmentation par palier de 10 mg peut être réalisée jusqu'à la dose maximale de 50 mg par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

#### Insuffisance hépatique et rénale :

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et chez l'insuffisant hépatique sévère, une augmentation des concentrations plasmatiques de paroxétine peut survenir. Il est, de ce fait, recommandé de se limiter à l'utilisation des doses les plus faibles dans la fourchette thérapeutique proposée.

#### Durée de traitement :

- Episodes dépressifs majeurs

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

#### Traitements psychotropes associés

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'angoisse.

Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

- Trouble anxiété sociale caractérisée

L'efficacité de la paroxétine dans cette indication a été démontrée au cours d'essais contrôlés contre placebo portant sur une durée de 3 mois.

L'efficacité à long terme n'a pas été démontrée.

La place de ce traitement vis-à-vis des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) n'a pas été étudiée.

La prise en charge globale du patient reste un élément fondamental pour la réussite du traitement.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION |
|--------------------------------------------------|

#### Classement dans la classification ATC (2000)

|    |   |                                                        |
|----|---|--------------------------------------------------------|
| N  | : | Système nerveux                                        |
| 06 | : | Psychoanaleptique                                      |
| A  | : | Antidépresseur                                         |
| B  | : | Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |

05 : Paroxétine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux  
C8 : Dépression  
P3 : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

- Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique:

Il n'existe pas d'autre spécialité indiquée dans le traitement de l'anxiété sociale caractérisée.

### III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des études cliniques et données comparatives

Trois études en double aveugle ont comparé DEROXAT versus placebo dans le traitement du trouble anxiété sociale (selon la classification DSM IV).

Doses : 20 à 50 mg par jour (2 études) ou 20 – 40 – 60 mg par jour (1 étude)

Durée des études : 12 semaines

Les patients ne devaient pas être atteints d'épisodes dépressifs majeurs à l'inclusion.

1 – Efficacité:

Critères principaux

Pourcentage de patients répondeurs sur l'échelle CGI (Clinical Global Impression) Global Improvement (item 1 très fortement amélioré ou item 2 très amélioré).

Amélioration par rapport au score initial sur l'échelle LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale).

| pourcentage de répondeurs à la CGI (%) |                            |                            |            |         |             |
|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|---------|-------------|
| étude                                  | N total<br>(Randomisé/ITT) | dose<br>(moyenne) en<br>mg | paroxétine | placebo | p           |
| 382                                    | 187/183                    | 20-50 (41)                 | 54,9       | 23,9    | <0,001<br># |
| 502                                    | 290/282                    | 20-50 (35)                 | 65,7       | 32,4    | <0,001      |

|       |         |    |      |      | #                  |
|-------|---------|----|------|------|--------------------|
| 454 ° | 384/360 | 20 | 44,9 | 28,3 | <0,021             |
|       |         | 40 | 46,6 |      | 0,012 <sup>#</sup> |
|       |         | 60 | 42,9 |      | 0,040              |

# différence significative

° toutes doses de paroxétine confondues : pourcentage de répondeurs = 44,8%

| LSAS  |                            |                            |                  |              |                  |              |                     |
|-------|----------------------------|----------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|---------------------|
|       |                            | paroxétine                 |                  |              | placebo          |              | p                   |
| étude | N total<br>(Randomisé/ITT) | dose<br>(moyenne)<br>en mg | score<br>initial | amélioration | score<br>initial | amélioration |                     |
| 382   | 187/182                    | 20-50<br>(41)              | 78,0             | - 30,5       | 83,5             | - 14,5       | <0,001 <sup>#</sup> |
| 502   | 290/281                    | 20-50<br>(35)              | 87,6             | - 29,4       | 86,1             | - 15,6       | <0,001 <sup>#</sup> |
| 454 ° | 384/360                    | 20                         | 79,8             | - 31,4       | 73,3             | - 15,0       | <0,001 <sup>#</sup> |
|       |                            | 40                         | 77,5             | - 24,5       |                  |              | 0,039               |
|       |                            | 60                         | 76,9             | - 25,2       |                  |              | 0,024               |

# différence significative

° toutes doses de paroxétine confondues (amélioration = - 27,0)

## 2 – Tolérance:

Parmi les 861 randomisés dans les 3 études, 522 ont reçu de la paroxétine et 339 le placebo.

2-1 Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés (au moins 20% des patients):

|            | Paroxétine<br>(n=522) | Placebo<br>(n=339) |
|------------|-----------------------|--------------------|
| Nausée     | 128 (24,5 %)          | 22 (6,5 %)         |
| Somnolence | 122 (23,4 %)          | 18 (5,3 %)         |
| Insomnie   | 121 (23,2 %)          | 54 (15,9 %)        |
| Asthénie   | 116 (22,2 %)          | 46 (13,6 %)        |

|              |              |             |
|--------------|--------------|-------------|
| Maux de tête | 116 (22,2 %) | 74 (21,8 %) |
|--------------|--------------|-------------|

Des troubles de l'éjaculation ont été observés chez 32,4% des patients sous paroxétine et chez 1,1% des patients sous placebo.

## 2-2 Les arrêts de traitement :

| Motifs d'arrêt de traitement | Paroxétine<br>(n=522) | Placebo<br>(n=339) |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|
| Arrêts de traitement         | 178 (34,1%)           | 90 (26,5%)         |
| Manque d'efficacité          | 9 (1,7%)              | 39 (11,5%)         |
| Evénements indésirables      | 83 (15,9%)            | 13 (3,8%)          |

Un tiers des patients sous paroxétine n'ont pas poursuivi les études jusqu'à leur terme, un quart des patients sous placebo.

Principales causes d'arrêt : événement indésirable dans le groupe paroxétine, inefficacité dans le groupe placebo.

## Service médical rendu

La phobie sociale (selon DSM IV) est une peur persistante et intense d'une ou de plusieurs situations sociales où le sujet est en contact avec des personnes non familières ou peut être exposé à l'observation attentive d'autrui.

Le trouble anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » n'est pas une timidité excessive mais un trouble caractérisé notamment par l'évitement ou la peur perturbant de manière importante les activités professionnelles ou sociales et entraînant une souffrance et un handicap marqués.

L'efficacité et la tolérance de la paroxétine dans cette indication n'ont été évaluées dans des études versus placebo en double aveugle que pendant 12 semaines alors que la phobie sociale est une pathologie chronique. Le maintien de l'efficacité de la paroxétine et la tolérance à long terme ne sont pas connus.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il n'y a pas d'autre spécialité ayant cette indication.

La place de DEROXAT vis-à-vis de la psychothérapie cognitivo-comportementale n'est pas connue.

Le service médical rendu de DEROXAT dans cette indication est modéré.

#### Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de :

la difficulté de d'identifier avec précision le type de patients à traiter ;

l'efficacité modeste de la paroxétine dans cette affection ;

la fréquence des effets indésirables ;

l'absence de données validées à long terme ;

le manque de donnée sur le devenir des patients après 12 semaines de traitement médicamenteux ;

l'absence de données concernant le nombre de patients répondeurs pour lesquels une réinsertion sociale est possible ;

l'absence d'étude comparative versus un autre type de prise en charge ;

la Commission ne peut se prononcer sur un niveau d'amélioration du service médical rendu de DEROXAT dans cette indication.

## Stratégie thérapeutique

Le diagnostic d'anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » devra être établi par des praticiens ayant l'habitude de la prise en charge des patients souffrant d'un handicap social important et capables de le distinguer de simples appréhensions ou d'évitements mineurs.

La prise en charge psychothérapeutique doit toujours être envisagée (l'accès est souvent difficile). Une psychothérapie cognitivo-comportementale peut être mise en œuvre, éventuellement associée à DEROXAT.

Les modalités évolutives de ce trouble nécessitent une réévaluation fréquente de l'intérêt de la poursuite de DEROXAT.

Des études complémentaires, en particulier menées sur des périodes supérieures à 3 mois (e.g. 12 mois) et versus psychothérapie cognitivo-comportementale permettraient de préciser la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique.

### Population cible :

La population cible correspondant à cette nouvelle indication de DEROXAT dans les phobies sociales est estimée à partir des hypothèses suivantes :

- la prévalence des phobies sociales, définies à partir des critères du DSM-III-R ou DSM-IV selon les études, est comprise entre 2,3 et 4,9% en France (population âgée de 15 ans et plus) ;
- la phobie sociale induit des perturbations importantes sur les activités professionnelles ou sociales chez 20 à 25% des patients concernés ;
- chez 30 à 50% des patients la phobie sociale serait associée à un épisode dépressif majeur ou à une agoraphobie.

Sur ces bases, 1,153 à 2,354 millions de patients souffriraient de phobie sociale en France dont 230 600 à 588 600 verraient leurs activités professionnelles ou sociales perturbées, de façon importante, par ce trouble.

Cependant, seuls 69 200 à 294 300 de ces patients présenteraient une phobie sociale sans épisodes dépressifs majeurs ou agoraphobie associés.

En conséquence, la population cible de DEROXAT correspondant au traitement la phobie sociale (hors co-morbidités associées) serait de l'ordre de 69 200 à 294 300 patients.

### Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de DEROXAT 20 mg sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du trouble anxiété sociale caractérisée « phobies sociales » lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales et aux posologies de l'AMM.

La Commission souhaite disposer de nouvelles données d'efficacité et de tolérance dans un délai de 2 ans ainsi qu'une étude sur les conditions réelles d'utilisation (types de prescripteurs, définition des patients, posologies, durée des traitements).

Taux de remboursement : 35 % dans cette indication