

AVIS DE LA COMMISSION

6 février 2002

DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable
(Boîtes de 14 et 50)
DEROXAT 20 mg / 10 ml, suspension buvable
(Flacon de 150 ml avec godet)

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Paroxétine

Liste I

Date de l'AMM : 24 juin 1992

Extension d'indication : "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

Extension d'indication : « Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois »: 20
novembre 2001

Inscrits sur les listes ASécurité Sociale et Collectivités"

Motif de la demande : extension d'indication au traitement de l'anxiété généralisée,
évoluant depuis au moins 6 mois

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

paroxétine

1.2 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.

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

Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :

Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois

1.3 Posologie

- Episodes dépressifs majeurs

La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 3 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

Durée du traitement : 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.

- 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. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

- Troubles obsessionnels compulsifs

La posologie recommandée est de 40 mg par jour.

La dose initiale recommandée est de 20 mg par jour.

En fonction de la réponse thérapeutique, la posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

- Trouble Anxiété sociale caractérisé "phobies sociales" lorsqu'il perturbe de manière importante les activités professionnelles ou sociales

La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 2 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

Durée du traitement : L'efficacité de la paroxétine dans cette indication a été démontrée au cours d'essais contrôlés versus 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.

- Anxiété généralisée

La posologie initiale recommandée est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse thérapeutique, évaluée au bout de 3 semaines de traitement, cette posologie pourra être augmentée par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour. Ces augmentations devront être faites par intervalles d'au moins une semaine.

Durée du traitement : L'efficacité de la paroxétine dans l'anxiété généralisée a été démontrée au cours d'essais contrôlés versus placebo sur une durée maximum de 8 mois.

Le traitement de l'anxiété généralisée nécessite généralement une prescription médicamenteuse continue de plusieurs mois ; une réévaluation régulière du diagnostic est nécessaire.

Pour toutes les indications :

- en cas d'insuffisance hépatique ou rénale :

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 30 ml/min) 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.

- Chez le sujet âgé

Ne pas dépasser 40mg par jour.

Modalités d'arrêt du traitement :

L'arrêt d'un traitement prolongé doit se faire de manière progressive sur plusieurs semaines.

2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC (2001)

N	:	Système nerveux
06	:	Psychoanaleptique
A	:	Antidépresseur
B	:	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
05	:	Paroxétine

2.2 Médicaments de même classe pharmacothérapeutique

venlafaxine (EFFEXOR LP 37,5 mg) antidépresseur également indiqué dans le traitement de l'anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

benzodiazépines et buspirone (BUSPAR)

3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Quatre études ont comparé DEROXAT versus placebo chez des patients souffrant d'anxiété généralisée (selon la classification DSM IV) sans dépression associée. La randomisation a été effectuée après une semaine sous placebo en simple aveugle.

3.1.1 Trois études à court terme (8 semaines)

Critère de jugement : différence moyenne entre les valeurs initiale et finale du score HAM-A (échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton).

Doses :

- étude 642 (*doses flexibles*) :

1^{er} Groupe : paroxétine 10 mg/j pendant la première semaine (S1), 20 mg/jour la 2^{jème} semaine (S2). Augmentation posologique ultérieure possible (10mg/semaine) jusqu'à 50mg/jour.

2^{ème} Groupe : placebo.

A la fin de la période de traitement, arrêt progressif sur 3 semaines. Dernière visite 15 jours après l'arrêt.

- étude 641 (*doses fixes*) :

Groupe 20 mg : paroxétine 10 mg/j pendant S1, 20 mg/jour pendant S2, 20 mg/jour pendant les 6 semaines restantes,

Groupe 40 mg : paroxétine 10 mg/j pendant S1, 20 mg/jour pendant S2, 30 mg/jour pendant S3 puis 40 mg/jour durant les 5 semaines restantes.

Groupe placebo.

- étude 637 (doses flexibles):

1^{er} Groupe : paroxétine 20 mg/j pendant S1 et S2. Augmentation posologique éventuelle (10 mg/semaine) jusqu'à 50 mg/jour.

2^{ème} Groupe : placebo.

A la fin de la période de traitement, arrêt progressif sur 3 semaines. Dernière visite 15 jours après l'arrêt.

Variation moyenne du score HAM-A :

Etude 642	placebo		paroxétine	
	n	Variation du score HAM-A	n	Variation du score HAM-A
Valeur initiale	163	23.6	161	23.9
LOCF	163	-9.5	161	-11.8

LOCF : données recueillies lors de la dernière observation

Supériorité de la paroxétine par rapport au placebo.

Etude 641	Placebo		paroxétine			
	n	Variation du score HAM-A	20 mg		40 mg	
			n	Variation du score HAM-A	n	Variation du score HAM-A
Valeur initiale	180	23.9	188	23.8	197	23.3
LOCF	180	-9.6	188	-12.5	197	-12.2

Supériorité de la paroxétine 20 mg et 40 mg par rapport au placebo.

Pas de différence entre les 2 doses de paroxétine.

Etude 637	placebo		paroxétine	
	n	Variation du score HAM-A	n	Variation du score HAM-A
Valeur initiale	183	25.9	181	26.0
LOCF	183	-11.3	181	-12.4

Non démonstration de la paroxétine par rapport au placebo

3.1.2 Etude de maintien de l'efficacité à 32 semaines

- 1^{ère} phase en simple aveugle sur 8 semaines : paroxétine 20 mg/j pendant S1 et S2.

Augmentation posologique ultérieure possible par paliers (10 mg/semaine) jusqu'à 50 mg/jour maximum.

- 2^{ème} phase en double aveugle sur 24 semaines: les patients répondeurs ont été randomisés soit dans un groupe paroxétine (ils poursuivent leur traitement à la même dose), soit dans un groupe placebo.

Critère de jugement : proportion de patients qui rechutent durant les 24 semaines qui suivent la randomisation.

La rechute est définie par une aggravation de 2 points ou plus sur l'échelle CGI (Impression Clinique Globale) ou interruption prématurée de traitement pour efficacité insuffisante.

	n	Nombres de rechutes (%)
Placebo	286	114 (39.9)
Paroxétine	274	30 (10.9)

Supériorité de la paroxétine versus placebo en terme de rechutes après 8 mois de traitement, sans pouvoir exclure, en raison d'une proportion importante de patients présentant une association comorbide avec une dépression légère, qu'il ne s'agisse pas d'une évaluation de l'effet antidépresseur de la paroxétine.

3.1.3 Conclusion :

La paroxétine est supérieure au placebo dans 2 des 3 études à court terme, avec toutefois une différence cliniquement modeste.

Cette supériorité est observée à partir de la 6^{ème} semaine.

La durée des essais ne dépassent pas 32 semaines, alors que l'affection envisagée est d'évolution chronique.

Aucune étude comparant la paroxétine (DEROXAT) à la venlafaxine (EFFEXOR), à la buspirone (BUSPAR), ou à une benzodiazépine n'est fournie.

3.2 Effets indésirables

Effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10 %) au cours des 3 études à court terme

	Paroxétine (n=735)	Placebo (n=529)
Nausée	148 (20,1 %)	28 (5,3 %)
Maux de tête	124 (16,9 %)	74 (14 %)
Somnolence	113 (15,4 %)	24 (4,5 %)
Asthénie	105 (14,3 %)	34 (6,4 %)
Bouche sèche	80 (10,9 %)	25 (4,7 %)
Insomnie	79 (10,7 %)	42 (7,9 %)
Constipation	77 (10,5%)	9 (1,7%)

Des troubles de l'éjaculation ont été observés chez 24,7 % des patients sous paroxétine et chez 2 % des patients sous placebo.

Ces effets indésirables sont les principales causes d'arrêt dans le groupe paroxétine :
paroxétine : 79 (10,7 %) sorties d'essai
Placebo : 20 (3,8 %) sorties d'essai

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'anxiété généralisée se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.

La paroxétine a démontré son efficacité dans le traitement de l'anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.

Les effets indésirables les plus couramment observés sont des troubles de l'éjaculation (1/4 des patients), nausées, maux de têtes, et somnolence.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude comparative versus la venlafaxine, la buspirone ou les benzodiazépines, la Commission ne peut conclure à une amélioration du service médical rendu.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique recommandée

Cf recommandations de l'ANAES.

Il est observé dans la pratique des associations du traitement médicamenteux à la thérapie cognitivo-comportementale ou psychanalytique. Elles sont dans l'état insuffisamment documentée.

4.4 Population cible

On ne dispose pas de données épidémiologiques françaises sur la prévalence de l'anxiété généralisée.

Cependant, une enquête épidémiologique réalisée au Etats-Unis (étude NCS) a permis d'estimer la prévalence de l'anxiété généralisée (définie à partir du DSM III-R) à 3,1% dans la population âgée de 15 à 54 ans. De plus, 40 à 50% des patients souffrant d'anxiété généralisée présenteraient un épisode dépressif majeur concomitant.

En appliquant ces données à la population française correspondante, la prévalence de l'anxiété généralisée serait de l'ordre de 960 000 patients parmi lesquels 480 000 à 576 000 souffriraient d'anxiété généralisée sans épisode dépressif majeur concomitant.

En conséquence, la population cible de DEROXAT correspondant au traitement de l'anxiété généralisée serait de l'ordre de 480 000 à 576 000 patients.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription 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 de l'anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois.

Taux de remboursement : 65%

La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire mette en place, en collaboration avec l'Observatoire National des Prescriptions et des Consommations des Médicaments, un suivi des conditions d'utilisation de cette spécialité dans le traitement de l'anxiété généralisée non associée à un épisode dépressif.