

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

EFFEXOR LP 37,5 mg, 75 mg, gélule à libération prolongée TREVILOR LP 37,5 mg, 75 mg, gélule à libération prolongée

INTRODUCTION

Une extension d'indication au Trouble Panique avec ou sans agoraphobie chez l'adulte a été octroyée aux laboratoires Wyeth Pharmaceuticals France le 13 novembre 2007 pour les spécialités pharmaceutiques Effexor LP[®] et Trevilor LP[®], toutes formes pharmaceutiques. Le principe actif de ces deux médicaments est la venlafaxine, qui est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et faible inhibiteur de la recapture de la dopamine.

Les spécialités Effexor LP[®] et Trevilor LP[®] ont par ailleurs une autorisation de mise sur le marché chez l'adulte dans le traitement des Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), de l'Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois, de la Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire, du trouble Anxiété sociale (Phobie sociale).

Les spécialités Effexor[®] et Trevilor[®] à libération immédiate ne sont pas concernées par cette extension d'indication.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Comme il s'agit d'une demande d'extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de la venlafaxine.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

Comme il s'agit d'une demande d'extension d'indication sans modification de la posologie, de la durée de traitement, ni de la population à traiter en termes d'âge, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de la venlafaxine.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette demande d'extension d'indication est basée sur les résultats de cinq études d'efficacité et de sécurité d'emploi (quatre essais à court terme versus placebo avec ou sans comparateur actif, et un essai de maintien d'efficacité) dans le Trouble Panique avec ou sans agoraphobie. Les quatre essais à court terme (10 ou 12 semaines) ont été conduits chez des patients adultes suivis en externe, présentant les critères diagnostiques de Trouble Panique selon le DSM IV, évoluant depuis au moins 3 mois, avec un score sur la CGI-S supérieur ou égal à 4. A l'inclusion, le nombre d'attaques de panique complètes au cours des quatre dernières semaines devait être d'au moins 8 dans 3 essais (dont au moins 4 au cours de la période de pré-inclusion sous placebo de 2 semaines), et d'au moins 4 dans le 4^{ème} essai (dont au moins 2 au cours de la période de pré-inclusion sous placebo).

Dans les quatre études, le score total sur l'échelle d'anxiété de Covi devait être à l'inclusion supérieur au score total sur l'échelle de dépression de Raskin.

L'évaluation du critère primaire d'efficacité, défini par le pourcentage de patients ne présentant plus d'attaque de panique complète depuis 2 semaines au temps d'évaluation final (final on-therapy evaluation = FOT), était établie par périodes de 14 jours sur l'Echelle de Panique et d'Anxiété Anticipatoire (PAAS).

Le handicap était évalué en particulier sur l'inventaire du handicap de Sheehan explorant les 3 domaines suivants (cotés de 0 à 10) : *Travail*, *Vie sociale* et *Vie familiale*.

Les patients inclus présentaient un trouble panique chronique (suivant le DSMIV), avec des durées d'évolution moyennes de plusieurs années, et une intensité moyenne du trouble plutôt sévère.

3.1. Efficacité

3.1.1. Recherche de dose

Les études présentées ne permettent pas d'établir une relation dose-effet pour la venlafaxine dans le trouble Panique avec ou sans agoraphobie.

3.1.2. Efficacité à court terme

❖ Etudes contre placebo

Deux études multicentriques, randomisées, en double insu, d'une durée totale de 10 semaines, ont comparé en « intention de traiter » (ITT) un groupe de patients traités par venlafaxine LP à dose variable de 75 mg/j à 225 mg/j (n = 155 et 160, respectivement) à un groupe de patients sous placebo (n = 155 et 168, respectivement).

Le pourcentage de patients ne présentant plus d'attaque de panique complète depuis deux semaines au temps d'évaluation final était de 51,0% dans le groupe venlafaxine par rapport à 40,6% dans le groupe placebo dans la première étude, et de 55,0% dans le groupe venlafaxine par rapport à 52,4% dans le groupe placebo dans la seconde étude ; ces différences versus placebo n'étaient pas statistiquement significatives.

❖ Etudes contre placebo, incluant un groupe recevant de la paroxétine

Deux autres études multicentriques, randomisées, en double insu, d'une durée totale de 12 semaines, ont comparé en ITT deux groupes de patients traités par venlafaxine LP à dose fixe : 75 mg/j (n= 157) et 150 mg/j (n= 158) dans l'un des essais, et 75 mg/j (n= 156) et 225 mg/j (n= 160) dans l'autre essai, à un groupe de patients sous placebo (n = 154 dans le premier essai et n=157 dans l'autre). Dans ces études, un quatrième groupe de patients était traité par paroxétine 40 mg/j (n = 160 et n=151).

Les résultats pour le critère principal donnaient les pourcentages suivants dans le premier essai : 54,1% dans le groupe venlafaxine 75 mg, 61,4% dans le groupe venlafaxine 150 mg, 60,0% dans le groupe paroxétine, par rapport à 34,4% dans le groupe placebo. Dans le second essai, ces résultats étaient respectivement de 64,1% (venlafaxine 75 mg), 70,0% (venlafaxine 225 mg), 58,9% (paroxétine) et 46,5% (placebo) ; les différences venlafaxine versus placebo étaient statistiquement significatives pour les deux essais.

❖ Analyse des critères secondaires

Dans ces quatre études, les critères secondaires comportaient entre autres :

- L'évaluation du pourcentage de répondeurs, définis comme les patients améliorés (score = 2) ou très améliorés (score = 1) sur l'échelle CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement Scale). Les résultats ont été respectivement :
 - pour le premier essai : 71,1% dans le groupe venlafaxine, versus 58,8% dans le groupe placebo,
 - pour le deuxième essai : 68,1% dans le groupe venlafaxine, versus 55,4% dans le groupe placebo,
 - pour le troisième essai : 76,6% dans le groupe venlafaxine 75 mg, 79,2% dans le groupe venlafaxine 150 mg, 80,6% dans le groupe paroxétine, versus 55,8% dans le groupe placebo,
 - pour le dernier essai : 82,1% dans le groupe venlafaxine 75 mg, 85,6% dans le groupe venlafaxine 225 mg, 83,3% dans le groupe paroxétine, versus 59,9% dans le groupe placebo,

La différence était statistiquement significative en faveur de la venlafaxine par rapport au placebo dans tous les cas.

- L'évaluation du pourcentage de patients en rémission, définie d'après les échelles PAAS et CGI-I par la disparition des attaques de panique complètes sur la PAAS et un score de 1 sur la CGI-I. Selon ces critères, la venlafaxine était statistiquement supérieure au placebo dans les 4 études.
- L'évaluation du handicap grâce à l'inventaire du handicap de Sheehan. Les deux domaines *Travail* et *Vie sociale* de l'inventaire de Sheehan ont été significativement améliorés sous venlafaxine par rapport au placebo dans les 4 études à court terme, et le domaine *Vie familiale* seulement dans les deux études à dose fixe.

3.1.3 Maintien d'efficacité

Une étude multicentrique, randomisée, en double insu, à dose fixe, contrôlée versus placebo, de maintien d'efficacité sur 24 semaines suivant un schéma de type « prévention des rechutes » a été conduite chez des patients adultes suivis en externe (n=313) présentant un Trouble Panique et ayant répondu à un traitement de 12 semaines en ouvert par venlafaxine à dose variable (75 à 225 mg/j). Les patients répondeurs (n= 176) ont alors été tirés au sort en deux groupes : un groupe venlafaxine à la même posologie (n = 92) et un groupe placebo (n = 84) pour une période en double insu de 24 semaines de traitement.

Le critère primaire d'efficacité était le délai de rechute du *Trouble Panique* pendant la période de traitement en double insu. La rechute était définie, soit par la survenue d'au moins 2 attaques de panique complètes par semaine pendant 2 semaines consécutives, soit par une sortie d'essai prématurée pour manque d'efficacité selon le jugement de l'investigateur. Le délai de rechute a été significativement plus long dans le groupe venlafaxine par rapport au groupe placebo.

3.2. Sécurité d'emploi

Les données de sécurité d'emploi issues des cinq essais cliniques menés dans le trouble Panique avec ou sans agoraphobie chez l'adulte (ayant inclus 2409 patients dont 1261 ayant reçu de la venlafaxine) sont globalement identiques à celles déjà connues pour la venlafaxine dans d'autres indications.

Il est rappelé que les effets indésirables les plus fréquents lors d'un traitement par venlafaxine sont : nausées, constipation, anorexie, vertiges, sécheresse de la bouche, insomnie, somnolence, nervosité, asthénie, hypersudation, troubles de l'éjaculation et de l'orgasme.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque de la venlafaxine dans le Trouble Panique avec ou sans agoraphobie, à une posologie comprise entre 75 et 225 mg par jour, s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (pourcentage significatif de patients ne présentant plus d'attaque de panique complète au temps d'évaluation final) à 12 semaines (court terme) et se maintenant à 6 mois versus placebo ;
- d'un profil de tolérance acceptable.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Effexor LP[®] et Trevilor LP[®] dans le Trouble Panique avec ou sans agoraphobie. La posologie recommandée est de 75 mg/jour. Des posologies plus élevées, jusqu'à 225 mg/jour, peuvent être nécessaires chez certains patients, en particulier en cas d'agoraphobie associée.

CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE PANIQUE AVEC OU SANS AGORAPHOBIE Suivant le DSM-IV-TR

A. A la fois (1) et (2) :

- (1) Attaques de panique récurrentes et inattendues
- (2) Au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants :
 - (a) crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique
 - (b) préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (par ex. perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou »)
 - (c) changement de comportement important en relation avec les attaques

B. Absence ou présence d'Agoraphobie

Critères de l'Agoraphobie

Anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans les quelles on pourrait ne pas trouver de secours en cas d'Attaque de panique soit inattendue soit facilitée par des situations spécifiques ou bien en cas de symptômes à type de panique. Les peurs agoraphobiques regroupent typiquement un ensemble de situations caractéristiques incluant le fait de se trouver seul en dehors de son domicile ; d'être dans une foule ou dans une file d'attente ; sur un pont ou dans un autobus, un train ou une voiture.

N.-B. : Envisager le diagnostic de Phobie spécifique si l'évitement est limité à une ou seulement quelques situations spécifiques, ou celui de Phobie sociale si l'évitement est limité aux situations sociales.

Les situations sont soit évitées (p. ex. restriction des voyages) soit subies avec une souffrance intense ou bien avec la crainte d'avoir une Attaque de panique ou des symptômes à type de panique ou bien nécessitent la présence d'un accompagnant.

- C. Les Attaques de panique ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie).
- D. Les Attaques de panique ne sont pas mieux expliquées par un autre trouble mental, tel une Phobie sociale (p. ex., survenant lors de l'exposition aux situations sociales redoutées), une Phobie spécifique (p. ex., lors de l'exposition à une situation phobogène spécifique), un Trouble obsessionnel-compulsif (p. ex., lors de l'exposition à la saleté chez quelqu'un ayant une obsession de la contamination), un Etat de stress post-traumatique (p. ex., en réponse à des stimuli associés à un facteur de stress sévère) ou à un Trouble anxiété de séparation (p. ex., en réponse au fait d'être éloigné du domicile ou des proches).