



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable, B/14 (cip 360 112-5) et B/28 (360 113-1)
DIVARIUS 20 mg, comprimé pelliculé sécable, B/56 - cip 564 272-0

Laboratoires CHIESI

Paroxétine

Liste I

Date de l'AMM (Procédure nationale) et de ses rectificatifs : 30/10/2002, 10/11/2003, 08/12/2003, 25/07/2005

Motif de la demande : Inscription dans l'extension d'indication "Traitement de l'état de stress post-traumatique"

Collectivités et Sécurité Sociale :

DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14 et B/28

Collectivités :

DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/56

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mésilate de paroxétine

1.2. Indications

Épisode dépressif majeur
Troubles obsessionnels compulsifs
Trouble panique avec ou sans agoraphobie
Trouble anxiété sociale / phobie sociale
Trouble anxiété généralisée
Etat de stress post-traumatique.

1.3. Posologie

Épisode dépressif majeur

La posologie recommandée est de 20 mg par jour.

En général, l'amélioration du patient débute après une semaine de traitement mais peut ne devenir manifeste qu'à partir de la deuxième semaine.

Comme avec tous les médicaments antidépresseurs, la posologie doit être revue et ajustée si nécessaire au cours des 3 à 4 semaines suivant le début du traitement et par la suite si cela est cliniquement justifié.

Chez certains patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 20 mg, la posologie peut être augmentée graduellement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

Les patients souffrant de dépression doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin d'assurer la disparition des symptômes.

Troubles obsessionnels compulsifs

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 20 mg par jour, dose qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg jusqu'à la dose recommandée.

En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin de s'assurer la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois voire même plus longtemps.

Trouble panique

La posologie recommandée est de 40 mg par jour. Le traitement sera débuté à la dose de 10 mg par jour, dose qui pourra être augmentée progressivement par paliers de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique jusqu'à la dose recommandée.

Une faible dose initiale est recommandée afin de minimiser l'aggravation potentielle des symptômes du trouble panique, pouvant survenir en début de traitement. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains

patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Les patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs doivent être traités pendant une période suffisante afin de s'assurer de la disparition des symptômes. Cette période peut durer plusieurs mois, voire même plus longtemps.

Trouble anxiété sociale / phobies sociale

Trouble anxiété généralisée

État de stress post-traumatique (ESPT)

La posologie recommandée est de 20 mg par jour. En cas de réponse insuffisante après plusieurs semaines de traitement à la dose recommandée, certains patients peuvent tirer bénéfice d'une augmentation progressive de dose par paliers de 10 mg, jusqu'à un maximum de 50 mg par jour.

L'utilisation au long cours doit être régulièrement évaluée.

Populations particulières

Chez les sujets âgés, une augmentation des concentrations plasmatiques est observée, mais les concentrations demeurent cependant dans les limites de celles observées chez les patients plus jeunes. La posologie initiale est la même que chez l'adulte. Une augmentation de dose pourra être utile chez certains patients, mais la dose maximale ne devra pas excéder 40 mg par jour.

Chez l'enfant et l'adolescent (7-17 ans), la paroxétine est déconseillée, des études cliniques contrôlées ayant montré que la paroxétine était associée à un risque accru de comportement suicidaire et d'hostilité. De plus, l'efficacité de la paroxétine n'a pas été suffisamment démontrée dans ces essais.

Chez l'enfant de moins de 7 ans, l'utilisation de la paroxétine n'a pas été étudiée. La paroxétine est déconseillée tant que son efficacité et sa sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées dans cette tranche d'âge.

Chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez l'insuffisant hépatique, une augmentation des concentrations plasmatiques de la paroxétine est observée. La posologie recommandée la plus faible ne devrait donc pas être dépassée chez ces patients.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	Système nerveux
06	Psychoanaleptiques
A	Antidépresseurs
B	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
05	Paroxétine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Parmi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, seule la paroxétine (DEROXAT et DIVARIUS) a l'AMM en France dans cette indication.

2.3. Autre moyen thérapeutique

Dans le cadre de la prise en charge psychothérapeutique, les thérapies cognitivo-comportementales ont été les mieux évaluées et ont validé leur efficacité.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études randomisées versus placebo ont été fournies par le laboratoire.

Ces études (29060/651¹, 29060/648²) de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la paroxétine à celles du placebo dans le traitement de l'état de stress post-traumatique défini selon les critères DSM-IV³ (voir chapitre 4.1).

A l'inclusion, les patients, âgés de plus de 18 ans, présentaient un état de stress post-traumatique chronique (durée des symptômes \geq 3 mois) et avaient un score global minimal de 50 à la CAPS-2⁴. Les patients inclus pouvaient présenter des troubles affectifs ou anxieux, jugés secondaires à l'état de stress post-traumatique.

La posologie initiale de paroxétine était de 20 mg/j pendant 2 semaines. Un ajustement de la posologie entre 20 et 50 mg/j était autorisé après ces 2 semaines de traitement dans l'étude à doses flexibles.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation du score CAPS-2 et le pourcentage de patients répondeurs à la CGI (définis comme ayant un score de 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale⁵) à 12 semaines. Parmi les critères secondaires, les sous-scores de l'échelle CAPS-2 ont été évalués.

1 Marshall RD et al. Efficacy and safety of Paroxetine Treatment for Chronic PTSD. Am J Psychiatry 2001;158:1982-8.

2 Tucker P et al. Paroxétine in the treatment of chronic post-traumatic stress disorder : results of a placebo-controlled, flexible dosage trial. J Clin Psychiatric 2001;62(11):860-8.

3 DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

4 CAPS-2 : Clinician-Administered PTSD Scale, part 2 : évaluation de la fréquence et la sévérité des symptômes. 17 items - score de 0 à 136. Weathers FW, Keane TM, Davidson JRT. Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. Depression and Anxiety 2001;13:132-56.

5 CGI- I : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7 - 4 représente le degré moyen

Les résultats de l'analyse en intention de traiter sont résumés dans les tableaux ci-dessous :

Variation par rapport à l'état initial du score CAPS-2 après 12 semaines de traitement

Traitement	N	Valeur initiale	N	Var. à 12 sem. [†]	Différence vs PL ^{††} (IC 95%)
<i>Etude 29060/651</i>					
Paroxétine 20 mg	183	75,3	166	-39,6	-14,3* (-19,7, -8,8)
Paroxétine 40 mg	182	74,3	156	-37,9	-12,2* (-17,7, -6,6)
Placebo	186	74,4	167	-25,3	-
<i>Etude 29060/648</i>					
Paroxétine 20-50 mg	151	74,3	136	-35,5	-10,6* (-16,2, -5,0)
Placebo	156	73,2	133	-24,7	-

[†] LOCF

^{††} Analyse ajustée (traitement, centre et covariables : genre, CAPS-2 basale, MADRS basale, type de traumatisme, temps écoulé depuis le traumatisme)

* p < 0,001

Répondeurs (score 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale) à 12 semaines

Traitement	N	% Répondeurs	Odds Ratio ^{††} (IC 95%)
<i>Etude 29060/651</i>			
Paroxétine 20 mg	180	62,8	3,20* (2,0, 5,1)
Paroxétine 40 mg	175	56,6	2,42* (1,5, 3,8)
Placebo	183	36,6	-
<i>Etude 29060/648</i>			
Paroxétine 20-50 mg	148	58,8	2,6* (1,6, 4,3)
Placebo	150	38,0	-

^{††} Analyse ajustée (traitement, centre et covariables : genre, CAPS-2 basale, MADRS basale, type de traumatisme, temps écoulé depuis le traumatisme)

* p < 0,001

Arrêts de traitement

Traitement	N	% Arrêts de traitement
<i>Etude 29060/651</i>		
Paroxétine 20 mg	183	33
Paroxétine 40 mg	182	38
Placebo	186	35
<i>Etude 29060/648</i>		
Paroxétine 20-50 mg	151	38
Placebo	156	40

Les événements indésirables les plus fréquemment (>10%) rapportés sous paroxétine ont été : céphalées, nausées, asthénie, somnolence, troubles de la libido et de l'éjaculation, sécheresse buccale.

Conclusion

Après 12 semaines de traitement, les diminutions des scores CAPS-2 observées sous paroxétine ont été supérieures à celles observées sous placebo ; les pourcentages de répondeurs, définis à l'aide de la CGI-Amélioration globale ont été supérieurs sous paroxétine.

On peut noter le nombre important d'arrêts de traitement sous traitement actif (33 à 38%) et le nombre important de répondeurs sous placebo (près de 40%) dans ces études réalisées pendant 12 semaines.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables observés au cours des études présentées sont ceux habituellement décrits sous paroxétine : asthénie, somnolence, nausées, diarrhée, troubles de la libido et de l'éjaculation, sécheresse buccale.

3.3. Conclusion

Le traitement par paroxétine a été évalué versus placebo pendant une période de 12 semaines chez des patients adultes présentant un état de stress post-traumatique chronique (durée des symptômes \geq 3 mois). Près de 40% des patients avaient un diagnostic de dépression majeure. Chez ces patients, la variation de score CAPS-2 sous paroxétine a été supérieure à celle observée sous placebo.

Aucune donnée de comparaison directe versus thérapie cognitivo-comportementale n'a été fournie ; l'association d'un traitement par paroxétine à la psychothérapie n'a pas été évaluée.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'état de stress post-traumatique¹ (ESPT) est le développement de symptômes caractéristiques faisant suite à l'exposition à un facteur de stress traumatique dans lequel le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée. La réponse de la personne à l'événement doit comprendre une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

Les symptômes caractéristiques résultant de l'exposition à un traumatisme extrême comprennent le fait de revivre de manière persistante l'événement traumatique, un évitement persistant des stimulus associés au traumatisme avec émoussement des réactions générales, et des symptômes persistants d'activation neuro-végétative.

Le tableau symptomatique doit être présent durant plus d'un mois et la perturbation doit entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Des "symptômes non spécifiques", décrits comme "pathologie associée" ou "comorbidité", accompagnent fréquemment l'Etat de stress post-traumatique : autres troubles anxieux, dépression, troubles des conduites (conduites agressives, suicidaires ou addictives), plaintes somatiques.

Les spécialités DIVARIUS visent à diminuer les symptômes spécifiques de l'état de stress post-traumatique et/ou des symptômes associés à ce trouble.

¹ DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

Chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 12 semaines de traitement est modéré. A plus long terme (> 3 mois), le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste à évaluer.

Il n'existe pas d'autres thérapies médicamenteuses ayant l'AMM dans l'indication.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de l'état de stress post-traumatique est important.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie, priorité identifiée par le GTNDO, est un besoin de santé publique.

En l'absence de données comparatives suffisantes entre la paroxétine et la thérapie cognitivo-comportementale, l'impact sur la réduction de la morbidité ne peut être quantifié et l'on ne peut présumer que DIVARIUS apportera une réponse au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DIVARIUS dans cette indication.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La paroxétine est le seul principe actif ayant une AMM dans l'indication. En l'état actuel des connaissances, DIVARIUS apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans la prise en charge médicamenteuse de l'état de stress post-traumatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

Deux approches thérapeutiques peuvent être proposées dans l'état de stress post-traumatique, psychothérapeutique et médicamenteuse.

Plusieurs types de psychothérapies^{3,4} ont été étudiées et sont apparues efficaces sur les symptômes post-traumatiques. Les études cliniques contrôlées évaluant les différentes thérapies cognitives et comportementales (TCC) ont validé l'efficacité de cette modalité de traitement ; les techniques utilisées sont principalement la thérapie d'exposition, la restructuration cognitive et les techniques de gestion de l'anxiété. Elles sont parfois combinées dans des programmes de traitements plus ou moins complexes et standardisés. Quelque soit le temps écoulé depuis la survenue du traumatisme, ces thérapies, axées sur le traumatisme, doivent être proposées au patient lorsqu'elles sont accessibles.

Différents antidépresseurs ont fait l'objet d'études comparatives dans l'état de stress post-traumatique, en particulier les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une amélioration de la symptomatologie spécifique du stress post-traumatique a été observée sous ISRS par rapport au placebo. Les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique, les délais de prescription, la durée optimale de traitement dans cette indication sont encore peu documentés. L'amélioration de la symptomatologie de patients répondeurs peut n'être que partielle ; des rechutes ont été décrites après plusieurs mois de traitement.

1 National Institute for Clinical Excellence. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 26. March 2005 published by the National Collaborating Centre for Mental Health.

2 Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. American Psychiatric Association, Washington, DC., 2004.

3 Psychothérapie, trois approches évaluées. Expertise collective. Canceil O, Cottraux J, Falissard B, Flamant M, Miermont J, Swensen J, Teherani M, Thurin JM. Rapport INSERM 2004, 553 pages.

4 Bradley R, Greene J, Russ E, Dutra L, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD: American Journal of Psychiatry, 2005, 162:214-27.

Les traitements par ISRS en monothérapie sont à considérer lorsque le patient ne souhaite pas ou ne peut pas suivre de psychothérapie ou lorsque le patient ne s'améliore pas ou s'améliore peu, lors de la prise en charge psychothérapeutique.

L'association d'une psychothérapie à un traitement médicamenteux peut permettre d'obtenir une démarche thérapeutique optimisée, en particulier chez les patients présentant des troubles comorbides pouvant gêner leur capacité à bénéficier d'une psychothérapie. Ces associations nécessitent cependant d'être mieux évaluées.

La fréquence élevée de symptômes non spécifiques associés à l'état de stress post-traumatique¹, la diversité des troubles et des situations personnelles (antécédents, milieu familial, contexte socio-culturel) motivent une prise en charge thérapeutique individualisée. Quelle que soit la stratégie proposée, une réévaluation du bénéfice en cours de traitement est nécessaire.

4.4. Population cible

L'étude européenne ESEMeD² réalisée auprès de 6 pays européens entre janvier 2001 et août 2003 chez 21 425 sujets âgés de plus de 18 ans indique une prévalence en population générale sur 12 mois de l'état de stress post-traumatique de 0,9% (IC 95% 0,7-1,1) : 0,4% pour les hommes, 1,3% pour les femmes. La prévalence sur la vie entière est de 1,9% (1,7-2,1). Les patients présentant un ESPT ont subi, en moyenne, 3,2 événements potentiellement traumatisants.

L'analyse des données issues de la population française recrutée dans l'étude ESEMeD indique pour la population générale française, une prévalence sur 12 mois de 2,2% (IC 95% 1,6-2,7) et sur la vie entière de 3,9% (IC 95% 3,2-4,6)³.

L'Enquête Santé mentale en Population Générale, réalisée par le CCOMS⁴ et la Dress⁵ auprès de 36 000 personnes âgées de 18 ans et plus, en France métropolitaine entre 1999 et 2003, a évalué la prévalence des principaux troubles mentaux en s'appuyant sur le questionnaire Mini comme outil de repérage et sur la classification internationale des maladies (Cim 10). La prévalence actuelle de l'ESPT a été estimée à 0,7 p. cent.

Au 1er janvier 2006, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer est estimée à 62,9 millions d'habitants. Le nombre de sujets adultes peut être estimé à 57 millions. L'extrapolation de ces données de prévalence sur 12 mois (0,7 à 2,2%) à la population française permet d'estimer entre 400 000 et 1 250 000 le nombre de patients adultes susceptibles de présenter ces troubles dans l'année. La durée des symptômes est variable, avec une guérison complète survenant en trois mois dans environ la moitié des cas⁶. L'affection se développerait sous sa forme chronique pour plus d'un tiers des patients.

1 Kessler C, Sonnega A, Bromet E, Hughes M et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1995;52(12):1048-60.

2 The ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators scientific committee. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand 2004;109 (suppl.420):21-27.

3 JP Lepine et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). L'Encéphale 2005;31(2):182-94.

4 CCOMS - Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé

5 Dress - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

6 DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14 et B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (DIVARIUS, comprimé pelliculé sécable, B/14, B/28 et B/50) dans l'indication "Traitement de l'état de stress post-traumatique".

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%