

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(Janvier 2005)

EFFEXOR LP 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, gélule à libération prolongée

TREVILOR LP 37,5 mg, 75 mg, 150 mg, gélule à libération prolongée

INTRODUCTION

Une extension d'indication au *Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)* chez l'adulte a été octroyée aux laboratoires Wyeth-Lederle le 8 juillet 2004 pour la spécialité pharmaceutique Effexor LP[®] et le 18 janvier 2005 pour la spécialité pharmaceutique Trévilor LP[®]. 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.

Il est rappelé que la terminologie *Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale)* est bien définie et correspond à une pathologie précise, qui doit être distinguée d'une simple timidité excessive (Cf. Annexe). Le traitement médicamenteux n'est indiqué que si ce trouble perturbe de façon importante les activités professionnelles et sociales.

Les spécialités Effexor et Trévilor 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, et de la *Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire*.

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

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de la venlafaxine.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, 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 dans le Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale). Les cinq essais ont été conduits chez des patients adultes suivis en externe, présentant les critères diagnostiques de Phobie sociale selon le DSM IV.

Dans les cinq études, le score sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz (Liebowitz Social Anxiety Scale : 24 items cotés de 0 à 3 portant d'une part sur la crainte et d'autre part sur l'évitement de situations sociales et/ou de performance au cours de la semaine précédente)¹ devait être ≥ 50 en pré-inclusion, avec une diminution de ce score de moins de 30% à l'inclusion par rapport à la pré-inclusion; le score à l'inclusion approchait 90 dans les cinq études. Cette échelle validée et reconnue dans le Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale) était utilisée pour l'évaluation du critère primaire d'efficacité (variation du score total de l'échelle depuis l'inclusion).

En pré-inclusion, les patients devaient avoir un score total sur l'échelle de dépression de Raskin² ≤ 9 .

A l'inclusion, les patients devaient avoir un score à la Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S)³ ≥ 4 , un score total d'anxiété de Covi⁴ supérieur au score total de dépression de Raskin.

Le handicap était évalué sur l'échelle de handicap de Sheehan⁵ explorant les 3 domaines suivants (cotés de 0 à 10) : travail, vie sociale et vie familiale. A l'inclusion, les patients inclus dans les cinq essais présentaient un score pour la composante travail entre 4 et 6 (handicap modéré), pour la composante vie sociale entre 6,7 et 7,7 (handicap modéré/marqué) et pour la composante « vie familiale » entre 3,6 et 4,1. Cette dernière composante est habituellement la moins perturbée chez les patients présentant une phobie sociale.

3.1. Efficacité

3.1.1. Recherche de dose

Aucune recherche de dose n'a été effectuée dans les études présentées. Une relation effet-dose n'est pas établie.

3.1.2. Efficacité à court terme

- Etudes contre placebo

Deux études multicentriques (B4-387 et B4-393), randomisées, en double insu, d'une durée totale de 12 semaines, ont comparé en ITT un groupe de patients traités par venlafaxine LP 75 mg/semaine avec possibilité d'adaptation posologique jusqu'à 225 mg/j (n = 133 et 126, respectivement) à un groupe de patients sous placebo (n = 138 et 135, respectivement).

La diminution moyenne du score total sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale était de -31,0 points dans le groupe venlafaxine par rapport à -19,9 points dans le groupe placebo dans l'étude B4-387, et respectivement de -32,8 points et de -22,1 points dans l'étude B4-393 ; ces différences étaient statistiquement significatives.

- Etudes contre placebo, incluant un groupe paroxétine

Deux autres études multicentriques (B4-388 et B4-392), randomisées, en double insu, d'une durée totale de 12 semaines, ont comparé en ITT un groupe de patients traités par venlafaxine LP 75 mg/semaine avec adaptation posologique jusqu'à 225 mg/j (n = 129 et 133) à un groupe de patients sous placebo (n = 146 et 146). Dans ces études, un troisième groupe de patients était traité par paroxétine 20 mg/j avec adaptation posologique jusqu'à 50 mg/j (n = 128 et 136).

La diminution moyenne du score total sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz à la 12^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale était de -36,0 points dans le groupe venlafaxine et de -35,4 points dans le groupe paroxétine par rapport à -19,1 points dans le groupe placebo pour l'étude B4-388, et de -35,0 points, -39,2 points et -22,2 points respectivement pour l'étude B4-392. Dans ces deux essais, la venlafaxine et la paroxétine se sont montrées supérieures au placebo de façon statistiquement significative pour le critère primaire d'efficacité.

- Tableau récapitulatif de l'efficacité à 12 semaines sur le critère primaire

Score de Liebowitz par rapport à la valeur initiale

Etude	Venlafaxine LP	Placebo
B4-387	-31,0	-19,9
B4-393	-32,8	-22,1

Score de Liebowitz par rapport à la valeur initiale

Etude	Venlafaxine LP	Placebo	Paroxétine
B4-388	-36,0	-19,1	-35,4
B4-392	-35,0	-22,2	-39,2

- 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 pourcentages obtenus pour les groupes venlafaxine versus placebo ont été respectivement : 44% versus 30%, 50% versus 34%, 69% versus 36% et 59% versus 36%. La différence était statistiquement significative en faveur de la venlafaxine dans tous les cas.

Des analyses post-hoc du pourcentage des patients répondeurs ou en rémission ont été réalisées à la demande de l'Afssaps. Ces analyses utilisaient une définition tripartite de la réponse et de la

rémission, basée sur les 3 échelles suivantes : échelles de Liebowitz, de Sheehan et la CGI-I. Ces analyses ont conforté les résultats de l'analyse initiale. Concernant l'évaluation du handicap à la 12^{ème} semaine par l'échelle de Sheehan, une différence statistiquement significative en faveur de la venlafaxine a été observée pour les trois domaines explorés (travail, vie sociale et vie familiale) dans les quatre études, sauf pour le domaine vie familiale dans une étude.

3.1.3 Efficacité à moyen terme

Une étude multicentrique (B4-390), randomisée, en double insu, d'une durée totale de 28 semaines, a comparé en ITT un groupe de patients traités par venlafaxine LP 75 mg/semaine (n = 126) et un groupe de patients traités par venlafaxine LP 150 ou 225 mg/semaine (n = 119), à un groupe de patients sous placebo (n = 119).

La diminution moyenne du score total sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz à la 28^{ème} semaine de traitement par rapport à sa valeur initiale (89,1 points en moyenne pour l'ensemble des patients inclus), était de -38,1 points dans le groupe venlafaxine 75 mg/semaine et de -37,6 points dans le groupe venlafaxine 150-225 mg/semaine, par rapport à -23,5 points dans le groupe placebo. Les différences étaient statistiquement significatives entre les différentes doses de venlafaxine et le placebo, mais aucun test statistique n'a comparé les différentes doses de venlafaxine utilisées entre elles.

Score de Liebowitz par rapport à la valeur initiale à 28 semaines

Etude	Venlafaxine 75 mg/semaine	Venlafaxine 150-225 mg/semaine	Placebo
B4-390	-38,1	-37,6	-23,5

Les résultats sur les critères secondaires étaient identiques à ceux des études à court terme.

Le pourcentage de répondeurs en utilisant une définition de la réponse basée sur la seule échelle CGI-I, a montré une supériorité statistiquement significative de la venlafaxine sur le placebo, dès la 4^{ème} semaine pour le groupe à dose variable, et dès la 3^{ème} semaine pour le groupe à dose fixe.

L'amélioration du score de handicap a montré à la 28^{ème} semaine une supériorité statistiquement significative pour chaque groupe venlafaxine LP (75 mg, 150-225 mg) et l'ensemble des deux groupes versus placebo, dans les trois domaines explorés.

3.1. SECURITE D'EMPLOI

Les données de sécurité d'emploi issues des cinq essais cliniques menés dans la phobie sociale chez l'adulte (ayant inclus 1 798 patients dont 819 ayant reçu de la venlafaxine) sont globalement identiques à celles déjà connues pour la venlafaxine.

Il est rappelé que les effets indésirables les plus fréquents sont les 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 Anxiété sociale (Phobie sociale) à la posologie de 75 mg par jour s'avère favorable sur la base :

- d'une efficacité démontrée (diminution significative du score sur l'échelle d'anxiété de Liebowitz) à 12 semaines (court terme) et à 6 mois (moyen terme) versus placebo ;
- d'un profil de tolérance acceptable.

En cas de réponse clinique insuffisante, l'intérêt d'une augmentation posologique n'est pas démontré.

Parmi les 1 798 patients inclus dans ces études, seul 3% avaient plus de 60 ans. L'efficacité de la venlafaxine dans la phobie sociale n'a pas été évaluée chez le sujet âgé.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée aux spécialités Effexor et Trevilor LP® dans le Trouble Anxiété sociale (Phobie sociale) accompagné d'un retentissement professionnel et social chez l'adulte. La posologie recommandée est de 75 mg/jour. Des posologies plus élevées, jusqu'à 225 mg/jour, ont été utilisées dans les essais cliniques, sans bénéfice démontré.

REFERENCES

- 1- Liebowitz Social Anxiety Scale [LSAS] (1987). Liebowitz MR. In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2nd Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 49-50.
- 2- Raskin Depression Rating Scale (1969). Raskin A; Schulterbrandt J; Reatig N; McKeon JT. In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2nd Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 110-111.
- 3- Clinical Global Impressions [CGI] ECDEU version (1976). US National Institute of Mental Health. In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2nd Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 174-5.
- 4- Covi Anxiety Scale (1982). Lipman RS. In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2nd Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 36-7.
- 5- Sheehan Disability Scale (1983). Sheehan DV. In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2nd Ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 41-2.

ANNEXE - CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA PHOBIE SOCIALE D'APRES LA CIM-10*

Les critères diagnostiques de phobie sociale de la CIM-10 requièrent l'existence de symptômes anxieux neuro-végétatifs et stipulent qu'au moins deux symptômes de l'anxiété (au sein de la liste des 14 symptômes d'Agoraphobie) soient présents de façon simultanée en au moins une occasion, avec au moins l'un des symptômes suivants : rougir ou trembler, peur de vomir et besoin urgent ou peur d'uriner ou d'aller à la selle.

De plus, la CIM-10 spécifie que les symptômes anxieux «surviennent exclusivement ou prédominent dans les situations redoutées ou quand le sujet pense à ces situations».

- A. Une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante. N.B. : Chez les enfants, on doit retrouver des éléments montrant la capacité d'avoir des relations sociales avec des gens familiers en rapport avec l'âge et l'anxiété doit survenir en présence d'autres enfants et pas uniquement dans les relations avec les adultes.
- B. L'exposition à la situation sociale redoutée provoque de façon quasi systématique une anxiété qui peut prendre la forme d'une Attaque de panique liée à la situation ou bien facilitée par la situation. N.B. : Chez les enfants, l'anxiété peut s'exprimer par des pleurs, des accès de colère, des réactions de figement ou de retrait dans les situations sociales impliquant des gens non familiers.
- C. Le sujet reconnaît le caractère excessif ou irraisonné de la peur. N.B. : Chez l'enfant, ce caractère peut être absent.
- B. Les situations sociales ou de performance sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses.
- C. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la souffrance dans la (les) situation(s) redoutée(s) sociale(s) ou de performance perturbent, de façon importante, les habitudes de l'individu, ses activités professionnelles (scolaires), ou bien ses activités sociales ou ses relations avec autrui, ou bien le fait d'avoir cette phobie s'accompagne d'un sentiment de souffrance important.
- F. Chez l'individus de moins de 18 ans, la durée est d'au moins 6 mois.
- G. La peur ou le comportement d'évitement n'est pas lié aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, ou un médicament) ni à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex., Trouble panique avec ou sans agoraphobie, Trouble anxiété de séparation, Peur d'une dysmorphie corporelle, Trouble envahissant du développement ou Personnalité schizoïde).
- H. Si une affection médicale générale ou un autre trouble mental est présent, la peur décrite en A est indépendante de ces troubles ; par exemple, le sujet ne redoute pas de bégayer, de trembler dans le cas d'une maladie de Parkinson ou de révéler un comportement alimentaire anormal dans l'Anorexie mentale (Anorexia nervosa) ou la Boulimie (Bulimia nervosa).
- Spécifier si :
Type généralisé : si les peurs concernent la plupart des situations sociales (p. ex. démarrer ou soutenir des conversations, participer à de petits groupes, avoir des rendez-vous, parler à des figures d'autorité, se rendre à des soirées). NB. : Envisager également un diagnostic additionnel de Personnalité évitante).

* : Classification internationale des maladies et problèmes de santé connexes.