

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 octobre 2013

EFFEXOR LP 37,5 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 3400934656330)

EFFEXOR LP 75 mg, gélule à libération prolongée

B/30 (CIP : 3400934655678)

Laboratoire PFIZER

DCI	venlafaxine
Code ATC (2012)	N06AX16 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Prévention des récives des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxiété généralisée. Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	15/04/1998
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N : Système nerveux central N06 : Psychoanaleptiques N06A : Antidépresseurs N06AX : Autres antidépresseurs N06AX16 : Venlafaxine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23 mai 2007 (JO du 2 avril 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des épisodes dépressifs majeurs.
Pour la prévention des récides des épisodes dépressifs majeurs.
Traitement du trouble anxiété généralisée.
Traitement du trouble anxiété sociale (phobie sociale).
Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 23 mai 2007, quatre méta-analyses ayant évalué l'efficacité et la tolérance de venlafaxine dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte ont été identifiées :

- Schueler *et al.*, 2011 ont comparé l'efficacité et la tolérance de venlafaxine et duloxétine entre eux, versus placebo et versus les autres antidépresseurs dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur¹ ;
- Cipriani *et al.*, 2009 ont comparé l'efficacité et l'acceptabilité de 12 antidépresseurs (dont venlafaxine) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur² ;
- Gartlehner *et al.*, 2011 ont comparé l'efficacité et la tolérance de 13 antidépresseurs (dont venlafaxine) dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur et la prévention des rechutes^{3,4} ;
- Le NICE a réévalué en 2010 l'efficacité et la tolérance relative des antidépresseurs dans le cadre de la mise à jour du guide de recommandations sur la dépression⁵.

Ces méta-analyses ne mettent pas en évidence de différence notable entre venlafaxine et les antidépresseurs auxquels il a été comparé.

4.1.2 Troubles anxieux

Il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques concernant venlafaxine dans les troubles anxieux.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 23 mai 2007, le RCP de venlafaxine a fait l'objet de plusieurs ajouts :

	Rectificatifs d'AMM
Risque suicidaire	Ajout de précisions sur le risque suicidaire (rubrique 4.4). Ajout des effets indésirables suivants : idées et comportements suicidaires (fréquence indéterminée) (rubrique 4.8).
Syndrome sérotoninergique	Ajout de précisions sur la survenue d'un syndrome sérotoninergique lors d'un traitement par venlafaxine (rubrique 4.4) : « Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, la survenue d'un syndrome sérotoninergique pouvant engager le pronostic vital ou d'un tableau évocateur de Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) est possible lors d'un traitement par la venlafaxine, notamment en cas d'association à d'autres substances sérotoninergiques (comme les ISRS, les IRSNa et les triptans), à des substances affectant le

¹ Schueler YB *et al.* A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Apr;123(4):247-65.

² Cipriani A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *The Lancet* 2009, February 28;373:746-758.

³ Gartlehner G *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-85.

⁴ Gartlehner G *et al.* Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. www.effectivehealthcare.ahrq.gov

⁵ NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. www.nice.org.uk.

	<p>métabolisme de la sérotonine comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ex. : le bleu de méthylène), ou à des antipsychotiques ou d'autres antagonistes de la dopamine. »</p> <p>(...)« Dans sa forme la plus sévère, le syndrome sérotoninergique peut ressembler à un SMN, qui comporte une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité neurovégétative avec de possibles fluctuations rapides des constantes vitales et des altérations de l'état mental. Si l'association de la venlafaxine à d'autres substances pouvant affecter le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques et/ou dopaminergiques est cliniquement justifiée, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'instauration du traitement et des augmentations posologiques.</p> <p>L'utilisation concomitante de venlafaxine et de précurseurs de la sérotonine (tels que les suppléments contenant du tryptophane) n'est pas recommandée. »</p>
Hypertension artérielle pulmonaire chez le nouveau-né	<p>Ajout d'une mention sur le risque de développement d'hypertension artérielle pulmonaire persistante chez le nouveau-né (rubrique 4.6) :</p> <p>« Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation d'ISRS pendant la grossesse, particulièrement en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né (HTAP). Bien qu'aucune étude n'ait étudié l'existence d'une association entre HTAP et traitement par IRSN, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la venlafaxine, compte tenu du mécanisme d'action impliqué (inhibition de la recapture de la sérotonine). »</p>
Diabète	<p>Ajout d'une mise en garde (rubrique 4.4) :</p> <p>Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie peut être déséquilibré lors d'un traitement par un ISRS ou par la venlafaxine. Une adaptation des doses d'insuline et/ou d'hypoglycémifiants par voie orale peut s'avérer nécessaire.</p>
Hypertension artérielle	<p>Ajout d'une mise en garde (rubrique 4.4) :</p> <p>« Depuis la commercialisation, des cas d'élévation sévère de la pression artérielle nécessitant un traitement immédiat ont été rapportés. L'existence d'une pression artérielle élevée devra être recherchée attentivement chez tous les patients, et toute hypertension artérielle préexistante devra être contrôlée avant de débiter le traitement. La pression artérielle devra être contrôlée périodiquement, après instauration du traitement et après les augmentations de posologie. La prudence est de mise chez les patients qui présentent des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par des élévations de pression artérielle, comme une insuffisance cardiaque. »</p>
Akathisie/agitation psychomotrice	<p>Ajout d'une mise en garde sur la survenue d'akathisie (rubrique 4.4).</p> <p>Ajout de l'effet indésirable suivant : akathisie/agitation psychomotrice (peu fréquent)</p>
Autres effets indésirables	<p>Ajout des effets indésirables suivants (rubrique 4.8) :</p> <p>Vertiges, agressivité (fréquence indéterminée)</p>

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de vente GERS, 899 890 boîtes d'EFFEXOR LP et 6 508 175 boîtes de venlafaxine génériques ont été vendues en ville entre juillet 2012 et juin 2013.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁶, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance un ISRS, un IRSN (classe à laquelle appartient venlafaxine) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Au sein de ces trois classes de produits, aucun antidépresseur n'est plus recommandé que les autres.

Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs et ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge psychothérapique. Les antidépresseurs ne sont pas indiqués en cas de symptômes dépressifs ne correspondant pas à un épisode dépressif majeur.

Venlafaxine reste une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

4.4.2 Troubles anxieux

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁶, la prise en charge des troubles anxieux repose sur la psychothérapie cognitivo-comportementales (TCC) et/ou les antidépresseurs. Des symptômes anxieux isolés ou ne correspondant pas à un trouble anxieux caractérisé, les phobies simples et l'agoraphobie isolée ne sont pas des indications à un traitement antidépresseur.

Venlafaxine reste une option thérapeutique dans la prise en charge médicamenteuse dans le traitement du trouble anxiété généralisée, du trouble anxiété sociale (phobie sociale) et du trouble panique avec ou sans agoraphobie.

⁶ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 mai 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

Venlafaxine est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

Le rapport efficacité/effets indésirables de citalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFFEXOR gélule LP reste important dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs.

5.1.2 Trouble anxiété généralisée

Le trouble anxiété généralisée se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses relations sociales.

Venlafaxine est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble anxieux généralisé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFFEXOR gélule LP reste important dans le trouble anxiété généralisée.

5.1.3 Trouble anxiété sociale ou phobie sociale

Le trouble de l'anxiété sociale (phobie sociale) est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les conduites d'évitement sont fréquentes et parfois très invalidantes. Limitée à deux ou trois situations courantes, la phobie sociale est dite généralisée lorsqu'elle concerne la plupart des situations sociales habituelles. Elle constitue un véritable handicap s'accompagnant d'un sentiment important de souffrance.

Venlafaxine est un traitement à visée symptomatique du trouble d'anxiété sociale.

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'escitalopram est modeste.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble d'anxiété sociale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFFEXOR gélule LP reste modéré dans le trouble anxiété sociale ou phobie sociale.

5.1.4 Troubles paniques avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique se caractérise par la survenue récurrente d'attaques de panique associée, entre les crises, à une crainte de la survenue de nouvelles attaques et à une préoccupation permanente quant aux implications possibles ou aux conséquences de ces attaques de panique. Le trouble peut être associé ou non à une agoraphobie qui se définit par une anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile de s'échapper ou d'obtenir un secours en cas d'attaque de panique. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et social. Venlafaxine est un traitement à visée préventive des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de venlafaxine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFFEXOR gélule LP reste important dans la prévention des attaques de paniques avec ou sans agoraphobie.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.