

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

EFFEXOR 25 mg, comprimé, B/30

EFFEXOR 50 mg, comprimé, B/30

EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée, B/30

EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée, B/30

Laboratoires WYETH-LEDERLE

Venlafaxine

Liste I

EFFEXOR 25 mg, comprimé, B/30

EFFEXOR 50 mg, comprimé, B/30

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 5 mai 1994, 18 juillet 2003

EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée, B/30

EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée, B/30 (*spécialité non inscrite à ce jour*)

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 15 avril 1998, 6 mars 2000, 18 juillet 2003

Motif de la demande :

Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "prévention des récives dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire"

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Venlafaxine

1.2. Indications

EFFEXOR 25 mg, comprimé, B/30

EFFEXOR 50 mg, comprimé, B/30

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.

EFFEXOR L.P. 37,5 mg, gélule à libération prolongée, B/30

EFFEXOR L.P. 75 mg, gélule à libération prolongée, B/30

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois
- Prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire.

1.3. Posologie

Posologie adulte

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

En traitement ambulatoire, la posologie initiale est habituellement de 75 mg/jour. Après deux semaines, elle peut être élevée si nécessaire jusqu'à 150 mg/jour.

Dans les formes de dépression dites "sévères", la posologie quotidienne recommandée est de 150 à 225 mg.

La posologie peut être augmentée chez le malade hospitalisé. L'augmentation des posologies se fera par palier de 2 à 3 jours pour EFFEXOR 25 mg et EFFEXOR 50 mg, de 2 semaines ou plus (en respectant un minimum de 4 jours) pour EFFEXOR L.P. 37,5 mg et EFFEXOR L.P. 75 mg, en fonction de l'efficacité et des effets indésirables du traitement.

Pour des posologies supérieures à 225 mg/j, la forme à libération immédiate sera utilisée, la dose maximale étant alors de 375 mg/j.

Après obtention de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement pourra être progressivement diminué jusqu'à la posologie minimale compatible avec le maintien de l'efficacité et une bonne tolérance.

Le traitement des épisodes dépressifs majeurs nécessitant généralement une prescription médicamenteuse continue de plusieurs mois, il convient d'en réévaluer périodiquement et au cas par cas les modalités.

Prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs

L'efficacité de la venlafaxine a été démontrée dans la prévention des récurrences dépressives chez les patients ayant répondu à la venlafaxine lors du dernier épisode. Dans la grande majorité des cas, la posologie recommandée lors du maintien prophylactique est identique à celle utilisée pour traiter l'épisode actuel.

Il convient de réévaluer périodiquement le patient ainsi que l'intérêt de la prophylaxie.

Anxiété généralisée (EFFEXOR L.P.)

La posologie habituellement recommandée est de 75 mg par jour, atteinte en 1 à 2 jours. Cette posologie pourra être augmentée après 2 semaines de traitement, en fonction de la réponse clinique, par exemple par paliers de 37,5 mg par semaine, et pourra, si nécessaire, être élevée à 150 mg par jour et jusqu'à 225 mg par jour.

La posologie maximale autorisée pour la forme à libération prolongée est de 225 mg/jour.

EFFEXOR LP a démontré son efficacité comme traitement à long terme, jusqu'à 6 mois dans l'anxiété généralisée.

En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique

En cas d'insuffisance rénale, la posologie devra être réduite. Cette réduction sera de 50 % si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min.

Le produit ne doit pas être administré pendant une séance de dialyse.

En cas d'insuffisance hépatique modérée, la posologie devra être réduite de moitié. Une réduction de plus de 50% pourra être nécessaire chez certains patients.

Il peut être nécessaire d'instaurer le traitement avec les comprimés de venlafaxine à libération immédiate.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, il convient de tenir compte de la réduction de la filtration glomérulaire fréquemment rencontrée ; de plus, comme avec tout antidépresseur, la vigilance s'impose lors de l'instauration du traitement ou de l'aménagement de la posologie.

Arrêt du traitement

Lors de l'arrêt d'un traitement par venlafaxine, il est recommandé de procéder à une décroissance progressive de la posologie afin de prévenir la survenue éventuelle d'un syndrome de sevrage : ainsi, au-delà d'un traitement de 6 semaines, cette décroissance se fera en 2 semaines au moins. La période de décroissance pourra dépendre de la dose, de la durée du traitement et du patient lui-même. Il sera conseillé au patient de ne pas interrompre de lui-même le traitement.

1.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le paragraphe Mises en garde du RCP a été modifié (cf. AMM du 19 mai 2004) :

"... Deux essais cliniques conduits dans l'épisode dépressif majeur chez des sujets de moins de 18 ans n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine.

Par ailleurs, les données de sécurité d'emploi des 4 essais cliniques conduits chez des sujets de moins de 18 ans (2 essais dans l'épisode dépressif et 2 essais dans le trouble anxieux généralisé) mettent en évidence, en particulier au cours d'épisodes dépressifs majeurs, des cas d'événements indésirables pouvant être en relation avec un comportement suicidaire, tels qu'*idées suicidaires* ou *comportement auto-agressif* (blessure intentionnelle), ainsi que des cas de comportement hostile."

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N Système nerveux
05 Psychoanaleptiques
A Antidépresseur
X Autres antidépresseurs
16 Venlafaxine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sertraline (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) - ZOLOFT 50 mg

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude randomisée comparative a été fournie.

3.1. Efficacité

L'étude 335 de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la venlafaxine versus placebo dans la prévention des récives dépressives chez des patients présentant un trouble dépressif majeur récurrent.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode dépressif majeur selon les critères DSM-III-R¹ depuis au moins un mois, un score HAMD-21 items² minimal de 19 et une amélioration de ce score inférieure ou égale à 20% au cours d'une période de pré-inclusion sous placebo. Les patients avaient présenté au moins un épisode dépressif majeur au cours des cinq années précédant l'étude avec un intervalle libre d'au moins six mois avec l'épisode actuel.

Après une période de traitement en ouvert de six mois par venlafaxine (100 à 200 mg/j), les patients répondant aux critères de rémission de l'épisode dépressif ont été randomisés pour une période de traitement double-aveugle de 12 mois : venlafaxine (50 à 200 mg/j) ou placebo.

Les critères de rémission étaient définis par :

- score HAMD-21 12 à 2 mois
- pas de score HAMD-21 20, pas plus de 2 scores HAMD-21 > 10 et pas de score CGI-s³ 4 pendant la période 2 à 6 mois

La posologie initiale de venlafaxine a été de 50 mg/j ; la posologie a été augmentée progressivement pour atteindre 75 mg/j après 4 jours et 150 mg/j après 8 jours de traitement.

1 DSM-III R: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - Third Edition Revision

2 HAMD-21 : Hamilton Rating Scale for Depression (21 items) - Echelle de sévérité de la dépression - score de 0 à 63

3 CGI-s : Clinical Global Impression-severity - score 1 à 7, 4 représente le degré moyen

Un ajustement de la posologie entre 100 et 200 mg/j était autorisé après 14 jours de traitement.

Le critère principal d'efficacité était le nombre de patients ayant présenté une récurrence dépressive définie par un score au moins égal à 4 à l'échelle CGI-s à 18 mois.

Les critères secondaires étaient les variations du score de l'échelle HAMD-21 item, du score MADRS et du score d'amélioration globale de l'échelle CGI¹.

495 patients ont été inclus dans l'étude. La moyenne des scores HAMD-21 à l'inclusion était de 25,2 ($\pm$ 4,2) ; la moyenne des scores de la MADRS² était de 26,6 ($\pm$ 5,9).

197 patients ont arrêté l'étude avant randomisation. Les raisons les plus fréquentes de ces arrêts ont été : événement indésirable (14%), manque d'efficacité (9%), violation de protocole (9%). 286 patients ont terminé la période de traitement en ouvert.

237 patients répondant aux critères de rémission de l'épisode dépressif ont été randomisés pour la période de traitement double-aveugle de 12 mois : venlafaxine (n=113) ou placebo (n=124).

Les scores HAMD-21 moyens étaient de 4,4 ($\pm$ 3,4) dans le groupe venlafaxine et de 4,9 ($\pm$ 3,8) dans le groupe placebo. Les moyennes des scores de la MADRS étaient de 4,3 ($\pm$ 3,5) et de 5,2 ($\pm$ 4,8).

24% des patients dans le groupe placebo et 14% des patients dans le groupe venlafaxine avaient un score CGI-s égal à 3 (degré léger de sévérité).

Le nombre moyen d'épisodes dépressifs majeurs antérieurs était de 1,3 dans le groupe venlafaxine et de 1,5 dans le groupe placebo. L'épisode index était un deuxième épisode chez 71% des patients sous venlafaxine et chez 68 % des patients sous placebo.

Les posologies moyennes de venlafaxine ont été comprises entre 145 et 153 mg/jour pendant la période en ouvert et entre 132 et 151 mg/jour pendant la période randomisée. Les traitements concomitants par de l'hydrate de chloral ou du lorazepam étaient autorisés.

Cinquante six patients (50%) ont terminé la période double aveugle dans le groupe venlafaxine et 30 patients (24%) dans le groupe placebo.

Résultats de l'analyse en intention de traiter (au moins une évaluation sous traitement) :

Vingt deux patients ont présenté une récurrence dans le groupe venlafaxine et 52 dans le groupe placebo. Les probabilités cumulées de récurrence après un an de traitement ont été de 22% dans le groupe venlafaxine et de 55% dans le groupe placebo ($p=0,001$, test du Log-rank). La moyenne des scores CGI-s correspondant aux récurrences a été de 3,96 ($\pm$ 0,93).

Afin de soustraire de l'analyse les éventuelles rechutes précoces survenues dans le groupe placebo à l'arrêt du traitement en ouvert par venlafaxine, une analyse en sous groupes des patients ayant été traités au moins 28 jours pendant la période randomisée a été réalisée. Les probabilités cumulées de récurrences ont été de 21% dans le groupe venlafaxine et de 52% dans le groupe placebo.

Des analyses post hoc réalisées en réponse à des critiques méthodologiques de l'Afssaps (concernant le faible risque de récurrence de la population incluse, les définitions imprécises

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

2 MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - score de 0 à 60

des critères de rémission et de stabilité de la rémission lors de la randomisation et du critère définissant la récurrence dépressive) ont été présentées par le laboratoire.

L'analyse en sous-groupes des patients ayant présenté au moins trois épisodes dépressifs majeurs (y compris l'épisode index) dans les 5 dernières années montre une différence entre les deux groupes de traitement ; les probabilités cumulées de récurrences ont été de 10% dans le groupe venlafaxine (n=30) et de 64% dans le groupe placebo (n=35).

L'analyse des patients ayant un score CGI-s de 1 ou de 2 lors de la randomisation montre des probabilités cumulées de récurrences de 21% sous venlafaxine (n=79) et de 55% sous placebo (n=89).

En définissant la récurrence par un score HAMD 18, les probabilités cumulées de récurrences ont été de 15% sous venlafaxine et de 41% sous placebo.

Une analyse post-hoc a également été réalisée chez les patients "en rémission stable" définie par un score HAMD-17 < 8 pendant les deux derniers mois de la période en ouvert ; le critère de récurrence était défini par un score CGI-s 4 et un score HAMD-17 final 18 ; les derniers scores HAMD-17 évalués étaient restés constants ou avaient augmenté. Cette analyse a montré des probabilités cumulées de récurrences de 11% dans le groupe venlafaxine et de 28% dans le groupe placebo.

56/113 patients (50%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe venlafaxine, 93/124 patients (75%) dans le groupe placebo.

Les motifs d'arrêt de traitement les plus fréquents dans le groupe venlafaxine et dans le groupe placebo ont été : réponse non satisfaisante (48% versus 21%), perdus de vue (9% versus 12%), événements indésirables (7% versus 5%) et retrait de consentement (7% versus 5%).

Conclusion

L'analyse des courbes de survie a montré, chez des patients ayant répondu à la venlafaxine lors d'un épisode dépressif index, une probabilité de récurrence dépressive à un an moins élevée sous venlafaxine que sous placebo.

Des critiques méthodologiques concernant le choix de la population incluse, les définitions de la rémission de l'épisode index et de la récurrence dépressive peuvent être émises.

Les analyses post-hoc ont cependant montré des résultats cohérents avec ceux de l'analyse principale de l'étude.

Les posologies moyennes utilisées dans l'étude correspondent aux posologies maximales recommandées pour le traitement d'un épisode dépressif majeur.

3.2. Tolérance

Les raisons les plus fréquentes d'arrêt de traitement pour événement indésirable sous venlafaxine ont été : nausées, prise de poids et nervosité.

13% des patients dans le groupe venlafaxine et 6,5% des patients dans le groupe placebo ont rapporté un événement indésirable grave.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe venlafaxine ont été : céphalées (27%), nausées (19%), pharyngite (19%), vertiges (17%), syndrome grippal (16%).

Après ajustement sur la durée d'exposition, seules les fréquences de deux événements indésirables diffèrent entre les deux groupes : lésion accidentelle (15% versus 3%) et rash (7% versus 0%).

Des élévations discrètes de la pression artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées sous venlafaxine.

Une prise de poids moyenne de 1,94 kg a été observée dans le groupe venlafaxine et de 0,73 kg dans le groupe placebo.

Une augmentation moyenne de 0,23 mmol/l de la cholestérolémie a été observée au cours de la période en ouvert. Une augmentation de la cholestérolémie de 0,41 mmol/l sous venlafaxine et une diminution de 0,16 mmol/l sous placebo ont été observées lors de la période double-aveugle.

3.3. Conclusion

Le traitement par venlafaxine a été évalué sur une période de un an chez des patients ayant présenté au moins un épisode dépressif dans les cinq dernières années, au décours d'un épisode dépressif majeur traité par venlafaxine.

Chez ces patients, le risque de survenue de récurrence d'épisodes dépressifs observé à un an sous venlafaxine a été inférieur au risque de survenue de récurrences dépressives observé sous placebo. En définissant la récurrence à l'aide de l'échelle HAMD-17, l'analyse post hoc réalisée chez des patients "en rémission stable" a montré des probabilités cumulées de récurrence de 11% sous venlafaxine et de 28% sous placebo.

En dehors d'une augmentation de la cholestérolémie, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ont été ceux habituellement décrits sous venlafaxine.

La durée optimale du traitement dans la prévention des épisodes dépressifs reste à déterminer.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le trouble dépressif majeur récurrent se caractérise par une évolution clinique comprenant un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs, sans antécédent d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque. L'évolution de ce trouble est variable. Il est associé à une mortalité élevée.

Ces spécialités sont des traitements à visée préventive des épisodes dépressifs survenant au cours du trouble unipolaire, au décours d'un épisode dépressif traité par venlafaxine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après un an de traitement est important. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à déterminer.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication "prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire", EFFEXOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à ZOLOFT.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement médicamenteux de l'épisode dépressif comporte une phase de consolidation destinée à prévenir les risques de rechute de l'épisode index. Sa durée est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) après disparition des symptômes dépressifs initiaux.

Cette phase de consolidation ne doit pas être confondue avec la prévention des récurrences, qui consiste à poursuivre le traitement au-delà de cette période chez des patients dont les antécédents suggèrent une propension aux récurrences. Trois épisodes dépressifs majeurs (épisode index inclus) sont actuellement requis pour instaurer un traitement prophylactique des récurrences.

La durée optimale de ces traitements n'est pas connue.

En France, seules la sertraline et la venlafaxine ont une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'efficacité préventive de ces traitements sur le risque suicidaire reste à déterminer.

4.4. Population cible

La prévalence à un an des épisodes dépressifs caractérisés dans la population générale peut être estimée à environ 5%¹.

En 2003, le nombre de personnes âgées de plus de 18 ans a été estimé à 45,4 millions. L'extrapolation des données de prévalence à la population française permet d'estimer à 2,3 millions le nombre de patients adultes présentant un épisode dépressif majeur.

Le traitement préventif des récurrences dépressives s'adresse à des patients ayant présenté au moins trois épisodes dépressifs majeurs (épisode index inclus).

En l'absence de données épidémiologiques fiables sur la fréquence des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire, l'estimation retenue de la population susceptible de bénéficier d'un traitement préventif repose sur les hypothèses suivantes (avis des experts) :

- 70% des patients présentant un épisode dépressif caractérisé, développeront une récurrence, soit environ 1,6 million de patients.
- Parmi ces patients, 80% présenteraient un trouble unipolaire, soit 1,3 million de patients.
- 25% à 50% d'entre eux auraient déjà présenté au moins trois épisodes dépressifs.

Ces hypothèses permettent d'estimer la population cible d'un traitement préventif des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire à environ 325 000 à 650 000 patients.

1 Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire, ANAES 2002

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire".

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%