



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01/03/2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2000 (JO daté du 06/09/2000)

IXEL 25 mg, gélule

Boîte de 56 gélules (CIP : 341 977-4)

IXEL 50 mg, gélule

Boîte de 56 gélules (CIP : 341 985-7)

PIERRE FABRE MEDICAMENT

milnacipran (chlorhydrate de)

Liste I

Date de l'AMM : 06/12/1996

Dates des rectificatifs d' AMM :

11/09/2003 : modification du libellé d'indication thérapeutique

04/10/2001 : modifications des données cliniques (effets indésirables, précaution d'emploi,...)

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

milnacipran (chlorhydrate de)

1.2. Indications

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) de l'adulte.

1.3. Posologie

La dose recommandée est de 100 mg par jour, répartie en deux prises de 50 mg, 1 gélule le matin et 1 gélule le soir à prendre de préférence au cours des repas.

Dans ce cas, utiliser des gélules à 50 mg.

Chez le sujet âgé : une adaptation posologique n'est pas nécessaire tant que la fonction rénale est normale.

Chez l'insuffisant rénal : une adaptation posologique est nécessaire. Il est recommandé de réduire la posologie à 50 ou 25 mg en fonction du degré d'altération de la fonction rénale. Dans ce cas, utiliser des gélules à 25 mg.

L'adaptation posologique suivante est recommandée :

Clairance créatinine (Clcr) (ml/mn)	Posologie / 24 h
Clcr $\geq$ 60	50 mg x 2
60 > Clcr $\geq$ 30	25 mg x 2
30 > Clcr $\geq$ 10	25 mg

Durée de traitement :

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Comme lors de tout traitement antidépresseur, l'efficacité du milnacipran apparaît seulement après un certain délai pouvant varier de 1 à 3 semaines.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

Le traitement par le milnacipran doit être interrompu progressivement.

Traitements psychotropes associés :

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestations d'anxiété.

Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 19 mars 1997

La place des médicaments antidépresseurs dans la stratégie de prise en charge de la dépression est importante.

IXEL à la dose de 100 mg apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV en terme d'efficacité par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et en terme de tolérance par rapport aux imipraminiques.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM. Taux de remboursement à 65 %.

Avis de la Commission du 19 novembre 1999 – Réévaluation du SMR

L'efficacité de ces spécialités dans cette indication est moyenne. Le niveau de service médical rendu pour ces spécialités est important.

Avis de la Commission du 19 janvier 2000

L'efficacité de ces spécialités dans cette indication est moyenne. Le service médical rendu pour ces spécialités est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et les posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65 %

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
N06 : PSYCHOANALEPTIQUES
N06A : ANTIDEPRESSEURS
N06AX : AUTRES ANTIDEPRESSEURS
N06AX17 : Milnacipran

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :

Venlafaxine :

- EFFEXOR LP 37,5 mg et 75 mg ;
- EFFEXOR 25 mg et 50 mg ;

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antidépresseurs.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS
--

Aucune donnée nouvelle n'a été déposée par la firme.

La firme a déposé plusieurs études. Toutes ces études avaient déjà été analysées par la Commission de Transparence :

1. Données d'efficacité :
 - 3 études comparatives versus placebo ;
 - 5 études comparatives versus imipramine ;
 - 2 études comparatives versus clomipramine ;
 - 3 études comparatives versus inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;
2. Données de tolérance des essais cliniques comparatifs.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données DOREMA automne 2005, IXEL 50 mg a fait l'objet de 287.000 prescriptions et IXEL 25 mg a fait l'objet de 105.000 prescriptions.

Ces spécialités ont été principalement prescrites dans les indications suivantes :

- Episodes dépressifs (65,8 %) ;
- Troubles anxieux (15,3 %) ;

La posologie journalière moyenne a été de 1,9 gélules pour IXEL 25 mg et de 2,3 gélules pour IXEL 50 mg.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

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 même en cas de sévérité légère, il existe une souffrance et/ou une altération du fonctionnement social ou professionnel. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide ou le suicide.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique de l'épisode dépressif.

L'efficacité de ces spécialités dans cette indication est moyenne.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

- En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient; sinon les antidépresseurs peuvent être proposés.

- En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psychosociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.

- En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (*grade A*).
Le choix de la spécialité doit être limité aux médicaments dont le RCP mentionne l'existence d'études concluantes chez les patients présentant une dépression sévère.

Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, ces spécialités doivent être utilisés avec précaution et doit être interrompues en cas de convulsion.

Chez les insuffisants rénaux, ces spécialités doivent faire l'objet d'une adaptation posologique.

Il est recommandé de réévaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines de traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois après obtention de la rémission clinique.

La réduction de posologie doit se faire très progressivement sur plusieurs semaines.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et les posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %