

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**3 juin 2015**

**IXEL 25 mg, gélule**

B/56 (CIP : 3400934197741)

**IXEL 50 mg, gélule**

B/56 (CIP : 3400934198571)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Milnacipran
Code ATC	N06AX17 (antidépresseurs)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication concernée	<b>« Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) de l'adulte. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (reconnaissance mutuelle)	06/12/1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	N : Système nerveux central N06 : Psychoanaleptiques N06A : Antidépresseurs N06AX : Autres antidépresseurs N06AX17 : Milnacipran
----------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1<sup>er</sup> juin 2010.  
Les spécialités de la gamme IXEL sont généralisées.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

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

### 03.2 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.

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Depuis le précédent avis du 13 janvier 2010, aucune donnée susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été identifiée dans la littérature.

### 04.2 Effets indésirables

Depuis le précédent avis du 13 janvier 2010, l'information du RCP sur les troubles cardiovasculaires associés à IXEL a été renforcée dans le cadre d'une variation d'AMM du 5 juin 2013 :

- Ajout d'une contre-indication (rubrique 4.3) : « hypertension non contrôlée, maladie coronarienne sévère ou instable, car les augmentations de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque peuvent aggraver ces pathologies sous-jacentes » ;
- Ajout d'une précaution d'emploi (rubrique 4.2) : « il est recommandé de surveiller la tension artérielle et la fréquence cardiaque en début de traitement, après une augmentation de la dose et régulièrement pendant le traitement par le milnacipran chez tous les patients, et plus étroitement chez les patients présentant un risque cardiovasculaire connu ».

### 04.3 Données d'utilisation

Selon les données de vente GERS, 93 402 boîtes de milnacipran 25 mg (IXEL et générique) et 259 782 boîtes de milnacipran 50 mg (IXEL et générique) ont été vendues en ville entre mars 2014 et février 2015.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'appréciation de l'intensité des symptômes est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs.

Selon les recommandations de l'ANSM de 2006<sup>1</sup>, 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 inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN, classe à laquelle appartient milnacipran) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ».

De façon générale, parmi ces trois classes de médicaments, les guides de pratiques (ANSM<sup>1</sup>, APA<sup>2</sup>, CANMAT<sup>3</sup>, NICE<sup>4</sup>, BAP<sup>5</sup>) ne recommandent pas un antidépresseur plutôt qu'un autre. Les

<sup>1</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

<sup>2</sup> American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.

<sup>3</sup> Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Journal of Affective Disorders 2009;117; 2009.Supp1:S1-S43..

<sup>4</sup> NICE Clinical Guideline CG113: generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Full Guideline. 2011. www.nice.org.uk.

<sup>5</sup> British Association for Psychopharmacology (BAP). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology 2008 ;22(4) :: 2008.343-96

antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

La prescription d'un imipraminique intervient généralement en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

Milnacipran reste une option thérapeutique de première intention des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères.

## 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 13 janvier 2010 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.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de milnacipran 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 IXEL reste important dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).**

### 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 ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.