

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 3 ans par arrêté du 3 août 1999

**NORSET 15 mg, comprimé pelliculé**  
**Boîte de 30 comprimés**

**Laboratoires ORGANON**

Mirtazapine

Liste I

Date de l'AMM : 28 août 1997

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

## 1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

Mirtazapine

### 1.2 Indication

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

### 1.3 Posologie

La posologie initiale doit être adaptée individuellement dans la fourchette des doses recommandées. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après 2 à 4 semaines de traitement effectif. En l'absence de réponse après 2 à 4 semaines, arrêter le traitement .

#### Adultes

Le traitement devra débuter à 15 mg par jour. Il sera généralement nécessaire d'augmenter la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale. La dose effective journalière est habituellement comprise entre 15 mg et 45 mg.

#### Sujets âgés

La dose recommandée est la même que chez l'adulte. Chez le sujet âgé, l'augmentation de la posologie pour obtenir une réponse clinique optimale exige une surveillance étroite. Le traitement sera instauré à la posologie la plus faible et l'augmentation des doses, si nécessaire, sera très progressive.

#### Enfants

La tolérance et l'efficacité de la mirtazapine n'ont pas été établies chez l'enfant. La mirtazapine n'est pas recommandée chez l'enfant.

#### Insuffisant rénal ou hépatique

La posologie devra être diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de la mirtazapine est diminuée chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

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

### Avis de la Commission du 13 mai 1998

Norset apporte une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III en terme de tolérance par rapport aux imipraminiques.

En raison des posologies utilisées, l'étude clinique réalisée ne permet pas de retenir une ASMR par rapport à la fluoxétine.

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.

### **3- MEDICAMENTS COMPARABLES**

#### **3.1 Classement ATC (2001)**

N : Système nerveux

06 : Psychoanaleptiques

A : Antidépresseur

X : Autres antidépresseurs

11 : Mirtazapine

#### **3.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

##### 3.2.1 Médicaments de comparaison

Miansérine (ATHYMIL) et ses génériques

Viloxazine (VIVALAN)

Tianeptine (STABLON)

Venlafaxine (EFFEXOR)

Milnacipran (IXEL)

##### 3.2.2 Evaluation concurrentielle

le premier en nombre de journées de traitement

Venlafaxine (EFFEXOR)

le plus économique en coût de traitement

Miansérine MERCK

le dernier inscrit

Miansérine MERCK

#### **3.3 Médicaments à même visée thérapeutique**

Les médicaments à même visée thérapeutique appartiennent à la classe des antidépresseurs.

## 4- ACTUALISATION DES DONNEES CLINIQUES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1 Etudes cliniques menées depuis le précédent avis

Le dossier comporte :

-3 études multicentriques, randomisées, en double aveugle, versus comparateurs (paroxétine, citalopram, venlafaxine) : démonstration de l'efficacité antidépressive et anxiolytique de la mirtazapine ainsi que sa tolérance.

-une étude ouverte (Eden) : évaluation du profil clinique de l'utilisation de Mirtazapine (Norset) entre novembre 1998 et juin 1999.

### Etudes randomisées, en double aveugle, Norset versus comparateurs

	Versus paroxétine	Versus citalopram	Versus venlafaxine				
Patients (n)	139/136	137/133	78/79				
posologie	<p><u>Mirtazapine</u> :</p> <p>15 mg/j J1 et J2 30 mg/j à partir de J3 45 mg/j chez non-répondeurs après J 14</p> <p>posologie moyenne : 32,7 mg/j</p> <p><u>Paroxétine</u> :</p> <p>20 mg/j J1 à J14 40 mg/j chez non-répondeurs après J14</p> <p>posologie moyenne : 22,9 mg/j</p>	<p><u>Mirtazapine</u> :</p> <p>15 mg/j J1 à J4 30 mg/j à partir de J5 45 mg/j à partir de J14 en fonction de la réponse clinique 60 mg/j à partir de J28 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 35 mg/j ± 6,9</p> <p><u>Citalopram</u> :</p> <p>20 mg/j J1 à J7 40 mg/j à partir de J8 en fonction de la réponse clinique 60 mg/j à partir de J22 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 36,6 mg/j ± 9,7</p>	<p><u>Mirtazapine</u> :</p> <p>15 mg/j J1 et J2 30 mg/j de J3 à J5 45 mg/j de J6 à J8 60 mg/j à partir de J9 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 49,5 mg/j ± 8,3</p> <p><u>Venlafaxine</u> :</p> <p>75 mg/j J1 et J2 150 mg/j J3 à J5 J6 : 225 mg/j 300mg/j à 375 mg/j à partir de J9 en fonction de la réponse clinique</p> <p>posologie moyenne : 255 mg/j ± 59,8</p>				
durée de traitement	6 semaines	8 semaines	8 semaines				
critères d'inclusion	patients ambulatoires épisode dépressif majeur (DSM IV) score HAM-D-17 18	patients ambulatoires épisode dépressif majeur (DSM IV) score MADRS 22	patients hospitalisés épisode dépressif majeur d'intensité sévère avec critères de mélancolie score HAM-D-17 25				
Critère de jugement	Variation du score HAM-D-17	Variation du score MADRS	Variation des scores MADRS, HAM-D-17, CGI, QLESQ et QLDS.				
Scores des échelles d'évaluation à l'inclusion et en fin d'étude	Score (inclusion) : 22,4 (Mirtazapine/Paroxétine)	NS	Score (inclusion) : Mirtazapine 29,6 Citalopram 29,1	NS	inclusion	mirtazapine	Venlafaxine
					MADRS	34,6	34,1
					HAM-D-17	29,5	29,2
					CGI	5,4	5,4
					QLESQ	27,4	28,2
					QLDS	24,6	22,2
Variation fin d'étude	Différence entre Mirtazapine et venlafaxine						
MADRS	-1,9		NS				
HAM-D-17	-2,1		NS				
CGI	-0,2		NS				
QLESQ	-3		NS				
QLDS	2,6		NS				

En l'absence de protocole statistique spécifique défini pour démontrer une différence de rapidité d'action en faveur de la Mirtazapine, il n'est pas possible d'analyser les données entre Mirtazapine et ses comparateurs à J7 et J14.

Dans l'étude Mirtazapine versus Venlafaxine la progression posologique est plus rapide que dans les deux autres études et la posologie moyenne supérieure.

Les trois études mettent en évidence une efficacité (diminution en fin d'étude de 50% du score d'inclusion de l'échelle d'évaluation) de la Mirtazapine et de ses comparateurs dans le traitement de la dépression.

Il n'y a pas de différence d'efficacité en faveur de la Mirtazapine en fin de traitement.

### Evènements indésirables (EI)

	Versus paroxétine		Versus citalopram		Versus venlafaxine	
Patients (n)	139/136		137/133		78/79	
Posologie moyenne	Mirtazapine 32,7 mg/j Paroxétine 22,9 mg/j		Mirtazapine 35mg/j Citalopram 36,6 mg		Mirtazapine 49,5 mg/j Venlafaxine 255 mg/j	
Pourcentage de sorties d'études pour EI	8,6 % vs 7,4%	NS	3,6% vs 3%	NS	5,1% vs 15,3%	S
Pourcentage d'évènements indésirables :						
augmentation poids	14,8 vs 3,7	S	15,3 vs 4,5	S	57,9 vs 36,5	S
perte de poids	—		—		21,1 vs 39,2	S
augmentation de l'appétit	—		8,8 vs 1,5	S	—	
troubles de l'éjaculation	—		—		10,7 vs 9,1	NS
troubles orgastiques	3,1 vs 13,5	S	—		11,8 vs 10,8	NS
augmentation du désir sexuel	5,5 vs 2,4	NS	—		3,9 vs 13,5	S
nausées	4,4 vs 11,2	NS	10,2 vs 20,2	S	15,8 vs 27	NS
syndrome grippal	9,6 vs 3,7		5,1 vs 2,3	NS	—	
augmentation de la transpiration	2,2 vs 7,5	NS	2,2 vs 15	S	15,8 vs 35,1	S
tremblements	0,7 vs 5,2	NS	—		18,4 vs 23	NS

Dans les études Mirtazapine versus Paroxétine et versus Venlafaxine la recherche d'évènements indésirables a été systématique tandis que dans l'étude versus Citalopram elle a été réalisée sur déclaration simple.

Les données globales ne permettent pas de conclure à un meilleur profil de tolérance de Mirtazapine vis à vis de ses comparateurs.

#### 4.2 Données de Pharmacovigilance

La spécialité Mirtazapine (Norset) a fait l'objet d'une enquête officielle sur les effets indésirables hématologiques et cardiologiques portant sur la période du 1/09/1999 au 31/08/2000 (1 ère année commercialisation).

##### Risque hématologique

atteinte hématologique habituellement réversible à type de leucopénie, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie.

##### Effets cardiologiques

L'enquête officielle a concerné les troubles du rythme.

En France 3 cas de bradycardie et 2 cas d'arythmie ont été enregistrés.

Au niveau international 6 cas de bradycardie, parfois sévères, 6 cas d'arythmie dont 2 décès et 33 autres effets indésirables cardiaques ont été notifiés.

## 5 – DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel IMS-DOREMA (automne 2001), la répartition des prescriptions de Mirtazapine (Norset) 15 mg est la suivante :

-épisodes dépressifs	68%
-troubles dépressifs récurrents	5,2%
-troubles anxieux	13,8%
-troubles de l'humeur affectifs persistants	4,3%

La posologie moyenne de Mirtazapine (NORSET) 15 mg est de 24,9 mg/jour (généraliste : 25mg/j psychiatre : 24,7mg/j).

La durée moyenne de prescription est de 37,3 jours.

L'estimation de la durée de traitement est de 4 mois.

Le pourcentage de co-prescriptions est :

-tranquillisants : 53 %
-hypnotiques non barbituriques : 31,5 %
-antipsychotiques conventionnels : 9,3 %
-antidépresseurs : 5,8 %

## 6 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1 Réévaluation du service médical rendu

Les épisodes dépressifs majeurs sont une maladie grave, pouvant conduire au suicide.

La mirtazapine est efficace dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Les médicaments antidépresseurs occupent une place importante dans la stratégie de prise en charge de la dépression.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

### 6.2 Actualisation éventuelle de l'amélioration du service médical rendu

En l'absence de différence statistique significative d'efficacité en faveur de la Mirtazapine en fin de traitement, les études fournies ne permettent pas de retenir une ASMR par rapport à la Paroxétine, au Citalopram et à la Venlafaxine.

### **6.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

Norset représente une alternative thérapeutique aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des tricycliques dans la prise en charge de la dépression. Son utilisation est préconisée en monothérapie, en raison de ses propriétés sédatives et anxiolytiques. Cependant l'éventail des co-prescriptions ne diffère pas de ce qui est observé avec les autres antidépresseurs en dépit de ses propriétés sédatives.

Les effets maximaux des antidépresseurs sont habituellement atteints au bout de 4 à 6 semaines. En conséquence, le traitement antidépresseur ne devra pas être interrompu pour raison d'inefficacité avant ce délai.

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, un traitement anxiolytique, ou hypnotique, ou thymo-régulateur ou neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition justifie une co-prescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée (références médicales-1998).

### **6.4 Population cible**

La population cible de Mirtazapine (Norset) 15 mg est représentée par les adultes justifiant un traitement médicamenteux pour épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés), chiffre de l'ordre de 3 millions de personnes en France.

### **6.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

#### **6.5.1 Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

#### **6.5.2 Taux de remboursement : 65%**