

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****DEPREXIS**

Psychothérapie numérique

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 20 septembre 2022

Faisant suite à l'examen du 21 juin 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 5 juillet 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 6 septembre 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 septembre 2022.

Demandeur : ETHYPHARM DIGITAL THERAPY SAS (France)
Fabricant : GAIA AG (Allemagne)
DEPREXIS, version 6.1.700.0, UDI : (01)4260670630617(8012)700.0

L'essentiel

Indications retenues	Psychothérapie numérique complémentaire à la prise en charge conventionnelle pour patient adulte souffrant d'épisode dépressif caractérisé léger exclusivement (évalué selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5), après décision partagée avec le patient. Les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère constituent une non-indication de DEPREXIS. DEPREXIS est contre-indiqué pour les patients ayant un risque de suicide.
Service attendu (SA)	– Suffisant dans les indications retenues – Insuffisant dans les autres indications revendiquées, à savoir : les épisodes dépressifs caractérisés modérés ou sévères
Comparateur retenu	Prise en charge conventionnelle seule.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Données spécifiques

Ont été retenues les données suivantes :

- une méta-analyse visant à évaluer l'efficacité de DEPRIXIS sur la réduction des symptômes dépressifs. Elle a inclus 12 études portant sur 2 901 patients (quel que soit le stade de gravité de l'épisode dépressifs caractérisé) avec une durée d'utilisation du logiciel et de suivi comprise entre 8 et 12 semaines.
- deux études prospectives, contrôlées randomisées :
 - visant à comparer DEPRIXIS associé à une psychothérapie psychodynamique *versus* une psychothérapie psychodynamique associée à une plateforme d'information en ligne chez 229 patients hospitalisés avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé confirmé. La durée d'utilisation du logiciel était de 12 semaine, la durée de suivi de 6 mois et le critère de jugement principal était l'évaluation des symptômes dépressifs selon l'échelle BDI-II ;
 - visant à comparer DEPRIXIS associé au traitement standard *versus* le traitement standard seul chez 1 013 patients avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé pour une partie de la population. La durée d'utilisation du logiciel était de 12 semaines, la durée de suivi de 12 mois et le critère de jugement principal était l'évaluation des symptômes dépressifs selon l'échelle PHQ-9.
- une étude observationnelle prospective multicentrique en pratique de routine évaluant DEPRIXIS associé au traitement habituel chez 104 patients tout-venant. La durée d'utilisation du logiciel et de suivi était de 12 semaines, la durée de suivi de 12 semaines et le critère de jugement principal était l'évaluation des symptômes dépressifs selon deux échelles, l'échelle PHQ-9 et l'échelle svMADRS.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

– Modalités de prescription et d'utilisation

DEPRIXIS n'est destiné ni au diagnostic ni au repérage de l'épisode dépressif caractérisé. Le remboursement de DEPRIXIS doit être conditionné par sa prescription par un médecin après évaluation de l'indication selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 et du risque suicidaire conformément aux recommandations de la HAS, en complément de la prise en charge habituelle et après décision partagée avec le patient. Une information complète sur les modalités d'utilisation et le contenu de DEPRIXIS aux médecins prescripteurs doit pouvoir être fournie par le demandeur. La prescription est délivrée pour une durée de trois mois, période à l'issue de laquelle aucun renouvellement ne pourra être accordé.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dont les objectifs principaux porteront sur la confirmation de l'efficacité et de la sécurité de DEPRIXIS sur la population française en vie réelle.

Cette étude permettra de recueillir notamment le nombre de patients qui s'aggravent ou qui s'améliorent à l'issue de l'utilisation du logiciel, les

événements indésirables et les données relatives à la connexion du patient au logiciel (durée d'utilisation, fréquence d'utilisation nombre de connexions, délai entre la dispensation et la première connexion) pendant toute la durée du traitement.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou de la suppression de prise en charge de DEPREXIS.

Population cible

La population cible de DEPREXIS est de l'ordre de 186 000 à 232 500 patients par an en France. Cependant cette estimation ne prend pas en compte les paramètres suivants :

- la couverture numérique en France,
- la notion de décision partagée entre le médecin et le patient,
- l'absence de donnée épidémiologique sur l'épisode dépressif caractérisé (avec un diagnostic posé par un médecin) au regard de l'actualité reconnue comme pouvant agir sur l'état dépressif des français (COVID, guerre en Europe, retombées économiques),
- la récurrence ou la chronicisation de l'épisode dépressif caractérisé alors que la Commission recommande une prescription initiale de DEPREXIS délivrée pour une durée de trois mois, période à l'issue de laquelle aucun renouvellement ne devrait être accordé.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Acte et prestation associés	8
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	16
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	18
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	18
5.1 Spécifications techniques minimales	18
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	18
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	19
6.1 Comparateur retenu	19
6.2 Niveau d'ASA	19
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	20

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

DEPREXIS, version 6.1.700.0

UDI : (01)4260670630617(8012)700.0

1.3 Conditionnement

Sans objet.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Thérapie numérique destinée aux patients adultes souffrant d'épisode dépressif caractérisé, en complément des soins habituels.* »

La notice d'utilisation du dispositif indique que DEPREXIS ne doit pas être utilisé en cas de maladie psychotique, de troubles bipolaires ou de risque de suicide.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Les comparateurs revendiqués sont « *les traitements habituels recommandés dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés qui peuvent comprendre seul ou en association, selon le degré de l'épisode dépressif caractérisé, une prise en charge psychothérapique et/ou un traitement antidépresseur* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué « *une amélioration du service attendu mineure (ASA de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique* ».

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de DEPREGIS.

La psychothérapie numérique DEPREGIS a été évaluée une première fois par la Commission en 2021 dans le contexte d'une demande de prise en charge transitoire [\[lien\]](#) pour les patients adultes souffrant d'épisode dépressif caractérisé, en complément des soins habituels. Malgré le caractère innovant de cette solution numérique, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS avait estimé que DEPREGIS était inéligible à la prise en charge transitoire dans l'indication revendiquée.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur.

3.2 Description

DEPREGIS est un dispositif médical interactif accessible en ligne par l'intermédiaire de tout accès à Internet (ordinateur, smartphone ou tablette avec navigateur compatible). C'est un logiciel utilisé par les patients de façon autonome, sans interface avec les professionnels de santé (aucune intervention des professionnels de santé et aucun accès des professionnels de santé à l'outil).

L'accès au programme DEPREGIS nécessite un code individuel d'activation pour l'inscription du patient. Lors de l'inscription du patient sur la plateforme, le patient doit renseigner son adresse mail, un prénom ou un pseudo, le sexe et définir un mot de passe. Il peut, s'il le souhaite, fournir un numéro de téléphone portable et son année de naissance. Après inscription, les patients ont un accès illimité pour une durée de 90 jours. Le fabricant recommande une fréquence d'utilisation de 1 à 2 fois par semaine pendant au moins 30 minutes.

Le logiciel est construit autour de 10 modules avec des options de réponse prédéfinies sans intervention d'un algorithme d'intelligence artificielle. Les 10 modules proposés sont : « la première conversation », « les activités utiles », « apprendre à se détendre », « réapprendre à penser », « l'art de l'acceptation », « résoudre les problèmes », « les relations positives », « enfance et adolescence », « la psychologie positive » et « les rêves et l'analyse des rêves ». Les utilisateurs peuvent choisir entre une version courte et une version longue des modules. Avant de pouvoir revenir sur un module, le patient doit avoir consulté l'intégralité des 10 modules proposés.

La fonction principale du logiciel est d'entamer une conversation avec le patient. Pour chaque situation ou conversation, plusieurs possibilités de réponses prédéterminées sont proposées. Elles visent à personnaliser l'approche en laissant la possibilité au patient de choisir l'une d'entre elles. Les réponses apportées sont toujours bienveillantes même si le patient fait part de son scepticisme vis-à-vis de l'utilisation du logiciel. Tout au long de la conversation, le patient est incité à utiliser les compétences nouvellement acquises par l'intermédiaire de tâches qui lui sont proposées.

Des fiches de travail, des exercices, des séquences audios, de courts textes et des illustrations sont mises à la disposition du patient pendant toute la durée d'utilisation du logiciel (90 jours). Ces documents sont mis à disposition dans l'espace personnel du patient en fonction de son avancement dans les différents modules. Des résumés téléchargeables de chaque chapitre sont également générés pour aider les utilisateurs à appliquer les exercices et revoir les contenus importants.

Deux outils d'auto-évaluation sont mis à disposition des utilisateurs pour suivre leur évolution durant la durée du traitement :

- le questionnaire Mood-Check (questionnaire développé par l'industriel non validé cliniquement) en 6 questions permettant une auto-évaluation de la perception de l'humeur au cours des dernières 24 heures ;
- le questionnaire PHQ-9 (patient health questionnaire – 9, version validée en français) reprenant les critères de la dépression du DSM-IV (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Neuf questions sont posées utilisant une échelle de Likert à 4 degrés permettant d'interroger les patients sur la fréquence des symptômes. La neuvième question traite concrètement des tendances suicidaires potentielles. Si le patient obtient un nombre de points supérieur à zéro à cette question, il reçoit un avertissement à l'écran lui recommandant de s'adresser immédiatement à un médecin. Il existe également une version plus courte du questionnaire pour la pré- (à l'inscription) et la post évaluation (après 8 semaines d'utilisation), le PHQ-2 consistant à poser uniquement les 2 premières questions.

L'utilisateur choisit de répondre au non à ces deux questionnaires de façon régulière et ce afin de noter la fluctuation de l'humeur et des symptômes dépressifs au cours du temps.

Le patient peut, s'il le souhaite, partager certaines données avec son médecin. Une fiche de synthèse est générée sous format PDF reprenant les conversations suivies à date et l'évolution des scores de la dépression (questionnaire PHQ-9) et de l'humeur (Mood Check) au cours du temps en générant des graphiques.

Enfin, si le patient le souhaite, il peut recevoir régulièrement des messages par SMS ou par mail. Pour information, ce logiciel est actuellement disponible en plusieurs langues : français, allemand, anglais, italien, suédois, grec, espagnol, portugais, chinois traditionnel.

En plus des informations recueillies décrites ci-dessus, l'utilisation de DEPREXIS implique le recueil d'une série de données et d'informations générales concernant les utilisateurs. Elles sont temporairement stockées sur le journal du serveur (types et versions de navigateurs, système d'exploitation, site web ayant référé à la plateforme DEPREXIS, les sous-titres web, date et heure d'accès au site internet, adresse IP, toute autre donnée et information similaire pouvant être utilisée en cas d'attaque des systèmes informatiques). De plus, lors de l'inscription, des données obligatoires (adresse électronique, mot de passe, prénom ou pseudonyme et sexe) ainsi que des données facultatives (numéro de téléphone portable et année de naissance) sont collectées et enregistrées. En ce qui concerne les données médicales, le fabricant recueille des données psychologiques et celles-ci sont utilisées pendant les 90 jours de souscription du patient. Elles sont anonymisées et agrégées dans les 14 jours qui suivent la fin de l'accès avec une suppression du compte de l'utilisateur.

Toutes les données sont envoyées et stockées de façon anonyme. Tout le trafic est crypté et une sauvegarde complète est réalisée toutes les heures avec un stockage hors site. Un test de reprise après sinistre est exécuté mensuellement. Le temps de récupération de la sauvegarde est inférieur à 2 heures. Le traitement des données a lieu en Allemagne et les données sont hébergées sur un serveur allemand. Elles sont disponibles 24h/24 et 7j/7 et une disponibilité de 99,5% est garantie.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les exigences du Règlement général sur la protection des données (RGPD)¹.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du dispositif médical DEPREXIS implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article a été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

3.3 Fonctions assurées

Psychothérapie numérique de soutien thérapeutique s'appuyant sur la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et la psychologie positive permettant aux patients d'avoir accès à différents contenus et de recevoir des informations, des conseils, des exemples et des consignes courtes visant à soulager les symptômes de la dépression et de s'approcher d'une psychothérapie classique.

3.4 Acte et prestation associés

Sans objet.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données non spécifiques

Sans objet.

4.1.1.2 Données spécifiques

Un total de 13 publications a été fourni. Parmi ces publications, une méta-analyse a été fournie². Cette méta-analyse a regroupé 12 études spécifiques au logiciel DEPREXIS dont 8 ont été fournies par

¹ Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016

² Twomey C, O'Reilly G, Bültmann O, Meyer B. Effectiveness of a tailored, integrative Internet intervention (DEPREXIS) for depression: Updated meta-analysis. PLoS One. 2020;15(1):e0228100.

ailleurs par le fabricant. Par conséquent, ces 8 études^{3,4,5,6,7,8,9,10} n'ont pas été reprises individuellement dans l'analyse (élimination de doublons). Par ailleurs, une analyse en sous-groupe de l'étude contrôlée randomisée EVIDENT (par ailleurs analysée) n'a pas été retenue au motif qu'elle n'était pas prévue au protocole et qu'elle manque de puissance pour conclure (Schuster *et al.* 2020¹¹).

Au final, ont été retenues :

- la méta-analyse de Twomey *et al.* de 2020² ;
- l'étude prospective, contrôlée, randomisée de Zwerenz *et al.*¹² de 2019 avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé confirmé ;
- l'étude prospective, contrôlée, randomisée EVIDENT de Klein *et al.*¹³ de 2017 avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé confirmé pour une partie de la population ;
- l'étude observationnelle, prospective, multicentrique en pratique de routine de Klein *et al.*¹⁴ de 2020.

Méta-analyse de Twomey *et al.* 2020²

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité de DEPREXIS sur la réduction des symptômes dépressifs. Par conséquent, ont été recherchées dans 5 bases de données sans restriction de langage toutes les études comparant DEPREXIS à tout type de bras contrôle (liste d'attente, traitement usuel, absence de traitement, accès différé au programme DEPREXIS, contrôles actifs) chez des patients ayant des symptômes dépressifs. Une recherche manuelle était également prévue. La sélection des articles a été réalisée par 2 personnes. Seules les études rapportant en critère de jugement l'évolution de la dépression en autoévaluation ou évaluées par un clinicien ont été retenues.

Cette méta-analyse a inclus 12 études avec une durée d'utilisation du logiciel et de suivi comprise entre 8 et 12 semaines. Un modèle à effet aléatoire a été utilisé. Les résultats sont présentés en calculant la taille d'effet avec le coefficient g de Hedges accompagné de l'intervalle de confiance à 95%.

³ Berger T, Krieger T, Sude K, Meyer B, Maercker A. Evaluating an e-mental health program («DEPREXIS») as adjunctive treatment tool in psychotherapy for depression: results of a pragmatic randomized controlled trial. *J Affect Disord.* 2018;227:455-62.

⁴ Berger T, Hämmerli K, Gubser N, Andersson, Caspar F. Internet-based treatment of depression: a randomized controlled trial comparing guided with unguided self-help. *Cogn Behav Ther.* 2011;40(4):251-66.

⁵ Moritz S, Schilling L, Hauschildt M, Schröder J, Treszl A. A randomized controlled trial of internet-based therapy in depression. *Behav Res Ther.* 2012;50(7-8):513-21.

⁶ Klein J, Berger T, Schröder J, Späth C, Meyer B, Caspar F, *et al.* Effects of a psychological internet intervention in the treatment of mild to moderate depressive symptoms: results of the EVIDENT study, a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom.* 2016;85(4):218-28.

⁷ Beevers C, Pearson R, Hoffman J, Foulser A, Shumake J, Meyer B. Effectiveness of an internet intervention (DEPREXIS) for depression in a United States adult sample: a parallel-group pragmatic randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2017;85(4):367-80.

⁸ Meyer B, Bierbrodt J, Schröder J, Berger T, Beevers C, Weiss M, *et al.* Effects of an Internet intervention (DEPREXIS) on severe depression symptoms: randomized controlled trial. *Internet Interventions.* 2015 ;2(1) :48-59.

⁹ Meyer B, Berger T, Caspar F, Beevers C, Andersson G, Weiss M. Effectiveness of a novel integrative online treatment for depression (DEPREXIS): randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2009;11(2):e15.

¹⁰ Zwerenz R, Becker J, Knickenberg R, Siepmann M, Hagen K, Beutel M. Online self-help as an add-on to inpatient psychotherapy: efficacy of a new blended treatment approach. *Psychother Psychosom.* 2017;86(6):341-350.

¹¹ Schuster R, Laireiter A, Berger T, Moritz S, Meyer B, Hohagen F, *et al.* Immediate and long-term effectiveness of adding an Internet intervention for depression to routine outpatient psychotherapy: subgroup analysis of the EVIDENT trial. *J Affect Disord.* 2020 ;274 :643-51.

¹² Zwerenz R, Baumgarten C, Becker J, Tibubos A, Siepmann M, Knickenberg R, *et al.* Improving the course of depressive symptoms after inpatient psychotherapy using adjunct web-based self-help: follow-up results of a randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2019;21(10):e13655.

¹³ Klein J, Späth C, Schröder J, Meyer B, Greiner W, Hautzinger M, *et al.* Time to remission from mild to moderate depressive symptoms: one year results from the EVIDENT-study, an RCT of an internet intervention for depression. *Behav Res Ther.* 2017;97:154-62.

¹⁴ Klein J, Barthel B, Berger T, Moritz S. Feasibility, effectiveness and safety of the self-management intervention DEPREXIS in routine medical care: results of an uncontrolled observational study. *Internet Interv.* 2020;22:100341.

Une taille d'effet de 0,2 était considérée comme faible, 0,5 comme modérée et 0,8 comme grande. Des analyses de sensibilité ont également été réalisées et le biais de publication recherché (funnel plot).

Les études ont regroupé au total 2 901 patients (taille des effectifs selon les études incluses comprise entre 27 et 1 013) avec une moyenne d'âge comprise entre 32 et 48 ans. Le taux d'abandon selon les études était compris entre 6 et 56% avec une moyenne pondérée de 27,84%.

Les résultats sur l'évaluation des symptômes dépressifs après la fin du traitement entre DEPREXIS et les bras contrôles sont les suivants : $g = 0,51$ $IC_{95\%} [0,40 ; 0,62]$ avec une hétérogénéité $I^2 = 26\%$. Toutes les analyses de sensibilité réalisées ne remettaient pas en cause ces résultats et aucun biais de publication n'a été retrouvé.

Il s'agit d'une méta-analyse de faible niveau de preuve qui n'a pas été réalisée sur données individuelles et qui regroupe des études aux profils extrêmement variables. Selon les études :

- *les bras comparateurs sont différents (traitements antidépresseurs, psychothérapie, prise en charge habituelle, liste d'attente) ;*
- *les symptômes dépressifs des patients inclus dans les études n'ont pas été systématiquement diagnostiqués par un professionnel de santé mais ont pu être rapportés par les patients eux-mêmes (soit des études non réalisées dans les indications revendiquées sans caractérisation véritable de l'épisode dépressif et de son stade de gravité) ;*
- *les recommandations pour le recueil des critères de jugement sur l'évolution des symptômes dépressifs dans le temps insistent sur la nécessité d'associer une auto-évaluation par le patient et une évaluation par le professionnel de santé, ce qui n'a pas été systématiquement réalisé dans les études incluses.*

Par ailleurs, cette méta-analyse associe l'industriel parmi ses auteurs qui a, par ailleurs, été impliqué dans la réalisation de 5 des 12 études retenues. Enfin, les études incluses possèdent en moyenne un fort taux de données manquantes dont leur gestion n'est pas claire et seule une évaluation à court terme est disponible (8 à 12 semaines à la fin du traitement) sans évaluation possible du taux de rechute, de récurrence ou de possibilité de prescription itérative de DEPREXIS comme pour les autres alternatives disponibles dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés.

Les 3 autres études retenues sont présentées dans les tableaux suivants. Différents questionnaires utilisés en routine et validés cliniquement sont retrouvés dans les études. Ces questionnaires, outils d'aide à l'identification d'une dépression caractérisée ne remplacent pas l'entretien clinique :

- **BDI / BDI-II** : 21 items évaluant les domaines cognitifs, affectifs, les symptômes somatiques et végétatifs. Auto-questionnaire pour une population âgée d'au moins 13 ans. Estimation de la fréquence d'une symptomatologie au cours des deux semaines précédentes. Principe de cotation : chaque item est coté de 0 à 3. Calcul d'un score : ≤ 13 pas de dépression, score compris entre 14 et 19 \rightarrow dépression légère, score compris entre 20 et 28 \rightarrow dépression modérée, score compris entre 29 et 63 \rightarrow dépression sévère.
- **PHQ-9** : utilisé pour le dépistage de l'épisode dépressif caractérisé. Questionnaire spécifique de la dépression comportant 9 items. Auto-questionnaire pour une population cible adulte. Estimation de la fréquence d'une symptomatologie au cours des deux semaines précédentes. Cotation de chaque item sur une échelle de 0 (jamais) à 3 (presque tous les jours). Calcul d'un score entre 0 et 27. Dépression légère pour un score < 10 , modérée pour un score compris entre 10 et 14, modérément sévère pour un score compris entre 15 et 19 et sévère pour un score ≥ 20 .
- **MADRS** : mesure sensible au changement de la sévérité de l'état dépressif. Comporte 10 items évaluant : la tristesse apparente, la tristesse exprimée, la tension intérieure, la réduction du

sommeil, la réduction de l'appétit, les difficultés de concentration, la lassitude, l'incapacité à ressentir, les pensées pessimistes et les idées suicidaires. Hétéro-questionnaire concernant les adultes et les 7 jours précédents.

Étude prospective, contrôlée, randomisée avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé confirmé

Zwerenz 2019 ¹²	<p>2 bras : DEPREXIS + psychothérapie psychodynamique versus psychothérapie psychodynamique + plateforme d'information en ligne</p> <p>Patients hospitalisés</p> <p>Utilisation de DEPREXIS : 12 semaines</p> <p>Durée moyenne de la psychothérapie en milieu hospitalier : 40 jours</p>	<p>Diagnostic confirmé pour l'intégralité des patients</p> <p>Patients hospitalisés avec épisode dépressif caractérisé léger à sévère (score BDI-II moyen à l'inclusion > 30 ie symptômes sévères)</p> <p>Calcul du nombre de sujets nécessaire avec inclusion de 229 patients : 115 dans le groupe DEPREXIS + psychothérapie et 114 dans le groupe psychothérapie</p>	Critère de jugement principal : échelle d'auto-évaluation de Beck (BDI-II)	<p>Analyse en per protocole (n=108 dans le groupe DEPREXIS et n=107 dans le groupe contrôle) : DEPREXIS + psychothérapie psychodynamique > plateforme d'information + psychothérapie psychodynamique à 6 mois.</p> <p>À 6 mois : d Cohen¹⁵ intergroupe = 0,58 (effet modéré)</p>	<p>Commentaires :</p> <p>Analyse sur la population per protocole. Refus de participation pour 30% de la population évaluée à la visite d'inclusion.</p> <p>Les patients hospitalisés pour un traitement psychanalytique de la dépression ne sont pas représentatifs de la population concernée.</p>
----------------------------	--	---	--	--	---

Étude prospective, contrôlée, randomisée avec diagnostic d'épisode dépressif caractérisé confirmé pour une partie de la population

Klein 2017 ¹³	<p>Étude financée par le Ministère de la Santé Allemand</p> <p>Simple insu (évaluateur indépendant)</p> <p>2 bras : DEPREXIS + traitement standard (antidépresseurs et/ou psychothérapie) versus traitement standard seul</p> <p>Utilisation de DEPREXIS : 12 semaines</p>	<p>Diagnostic non confirmé pour 44% des patients avec DEPREXIS + ttt standard et 47,2% des patients avec ttt standard seul</p> <p>Inclusion de patients avec PHQ-9 compris entre 5 et 14 (symptômes légers à modérés)</p> <p>Inclusion de 509 patients dans le groupe DEPREXIS associé au traitement standard et 504 dans le groupe ttt standard seul</p> <p>Pour les patients avec PHQ-9 > 9 à l'inclusion (n=308) → envoi de courriels de support</p>	Critère de jugement principal : questionnaire PHQ-9	<p>Taux d'attrition à la fin du traitement, à 6 mois et à 12 mois : 21,6%, 24,6% et 31,6% respectivement</p> <p>DEPREXIS + ttt standard > ttt standard seul</p> <p>À 12 semaines : d de Cohen¹⁵ intergroupe = 0,36 IC_{95%} [0,06 ; 0,67] (effet léger)</p> <p>À 6 mois : d de Cohen intergroupe = 0,33 IC_{95%} [0,02 ; 0,64] (effet léger)</p> <p>À 12 mois : d de Cohen intergroupe = 0,13 IC_{95%} [-0,18 ; 0,45] (pas d'effet)</p> <p>Analyses de sensibilité réalisées confortant ces résultats.</p>	<p>Commentaires :</p> <p>Étude clinique de grande ampleur mais non réalisée dans les indications revendiquées (absence de diagnostic confirmé pour 46% et absence de troubles dépressifs caractérisés sévères).</p> <p>Des analyses en sous-groupes ont été menées mais non rapportées car elles n'étaient pas prévues au protocole.</p> <p>Aucune possibilité de conclure sur l'efficacité de DEPREXIS dans les indications revendiquées.</p>
--------------------------	--	--	---	--	--

¹⁵ Une taille d'effet de 0,2 était considérée comme faible, 0,5 comme modérée et 0,8 comme grande.

Étude observationnelle, prospective, multicentrique en pratique de routine

Klein 2020 ¹⁴	<p>24 cabinets de ville</p> <p>Prévision d'inclusion de 1 800 patients</p> <p>DEPREXIS + traitement habituel</p> <p>Utilisation de DEPREXIS : 12 semaines</p>	Patients tout venant (symptômes modérés)	Critère de jugement principal : score PHQ-9 et svMADRS	<p>n=104 (arrêt prématuré des inclusions → recrutement peu rapide)</p> <p>Résultats avant-après à 12 semaines :</p> <p>PHQ-9 : d Cohen versus état basal = 1,29 (résultats disponibles pour 95/104 patients) (effet important)</p> <p>svMADRS : d Cohen versus état basal = 1,42 (résultats disponibles pour 82/104 patients) (effet important)</p>	<p>Commentaires :</p> <p>Faible niveau de preuve → absence de bras comparateur. Nombreuses données manquantes avec possible surestimation de l'effet. Résultats intéressants à titre exploratoire sans possibilité de conclure. Difficultés de recrutement (inclusion de 6% de la cohorte initialement prévue)</p>
--------------------------	---	--	--	---	--

4.1.1.3 Événements indésirables

Les événements indésirables n'ont pas été recueillis dans les études retenues à l'exception de la suivante :

Klein et al. 2020¹⁴

Trois événements indésirables ont été recensés : 1 cas de sensation de paralysie (lié à l'utilisation de DEPREXIS), 1 cas d'augmentation des symptômes dépressifs (non lié à l'utilisation de DEPREXIS), 1 tendance suicidaire aiguë (imputabilité non décrite).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent 1 cas de symptôme de conversion sur la période 2017-2021 au niveau mondial (taux d'incidence de 0,01%).

4.1.1.4 Données manquantes

Des données sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de DEPREXIS sur les patients français en vie réelle restent manquantes.

4.1.1.5 Bilan des données

Une méta-analyse, deux études contrôlées randomisées et une étude observationnelle ont été retenues. Aucune étude spécifique à DEPREXIS n'a été réalisée en France et la preuve de la validation clinique du logiciel en français n'est pas disponible. Dans les troubles dépressifs caractérisés légers à modérés, les données montrent un bénéfice léger à modéré de DEPREXIS en complément des traitements mis en place. Cependant, l'absence :

- de diagnostic systématique de l'épisode dépressif caractérisé par un professionnel de santé avant la mise en place des traitements,
- et d'évaluation systématique de l'évolution des symptômes dépressifs par le patient et par le professionnel de santé,

rendent difficile l'interprétation des résultats des études. Par ailleurs, les données cliniques disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'intérêt de DEPREXIS pour les épisodes dépressifs caractérisés sévères et ne mettent pas en évidence si DEPREXIS peut faire l'objet de plusieurs prescriptions dans le temps et quels pourraient être les résultats cliniques en conséquence sur une utilisation à plus long terme. De même, l'efficacité sur la récurrence et la chronicisation restent à prouver avec des données à plus long terme et les événements indésirables sont insuffisamment caractérisés dans les études disponibles. Enfin, l'intérêt de DEPREXIS en monothérapie n'est pas démontré.

Par ailleurs, deux études de grande ampleur ont vu leur recrutement s'arrêter précocement compte tenu de difficultés de recrutement (étude contrôlée randomisée Berger 2018³ : 800 patients prévus versus 98 patients inclus, étude observationnelle Klein 2020¹⁴ : 1 800 patients prévus versus 104 patients inclus) et les événements indésirables ont été décrits au sein de la seule étude observationnelle portant sur 104 patients.

Les différentes parties prenantes consultées (Collège de Médecine Générale, Conseil National Professionnel de Psychiatrie, Fédération Française de Psychiatrie, Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie, Fédération Française des Psychologues et de Psychologie, Association France Dépression) rendent compte de conclusions convergentes sur le fait qu'un

logiciel ne se substituerait pas aux thérapies existantes, ne remplacerait pas l'interaction humaine/sociale/relation thérapeutique qui doit rester un élément moteur dans l'engagement aux soins et pose la question de la couverture numérique sur le territoire et de l'accès aux solutions numériques en fonction de l'âge et du niveau socio-culturel des patients.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique prend en compte les préférences du patient, l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé et l'évaluation du risque suicidaire.

La psychothérapie est recommandée, quelle que soit la sévérité de l'épisode dépressif caractérisé. Elle peut être la seule prise en charge dans les épisodes dépressifs caractérisés légers à modérés, ou être associée à un médicament antidépresseur dans les formes plus graves de dépression. Les psychothérapies (individuelles, familiales ou de groupe) les plus usuelles et ayant fait leur preuve d'efficacité sont : la thérapie de soutien et certaines psychothérapies structurées (thérapies cognitivo-comportementales (TCC), psychothérapies psychodynamiques ou d'inspiration analytique, thérapies systémiques ou familiales et les thérapies interpersonnelles (TIP)). Le choix entre ces différentes thérapies est fait selon les symptômes et les préférences du patient. La HAS recommande le recours à la psychothérapie de soutien en première intention dans la prise en charge de l'épisode dépressif léger à modéré¹⁶.

Le traitement par des antidépresseurs peut être prescrit dès la première consultation en fonction de la sévérité de l'épisode dépressif caractérisé. Il est recommandé de ne pas prescrire un antidépresseur pour traiter les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère. Pour les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée, un antidépresseur peut être associé à la psychothérapie (traitement combiné) en fonction de l'évaluation clinique du médecin et du choix du patient. Pour les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère, il est recommandé d'instaurer le traitement antidépresseur d'emblée et d'orienter rapidement le patient vers un psychiatre¹⁶.

La feuille de route de la santé mentale et de la psychiatrie publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé en 2018 fait état d'une demande de soins en augmentation constante notamment pour les troubles anxiodépressifs. Or, la prévention et les interventions précoces sont insuffisantes et les diagnostics trop tardifs. Le contexte est marqué par des inégalités importantes dans l'offre de soins et de professionnels présents sur les territoires, par un gradient social dans la prévalence des troubles et par des réponses hétérogènes mises en œuvre par les territoires.

Pour pallier ces insuffisances, il a été mis en place au printemps 2022 le dispositif « MonPsy ». Il s'agit d'une prestation d'accompagnement psychologique pour les troubles psychiques d'intensité légère à modérée permettant de simplifier et fluidifier le parcours des patients. Le nombre de séances réalisées sur adressage d'un médecin et réalisées par un psychologue conventionné avec l'Assurance Maladie est adapté aux besoins du patient dans la limite de 8 séances remboursées. Compte tenu de la date récente de mise en place de cette mesure, son impact reste difficile à évaluer à ce jour.

DEPREXIS se positionne comme venant en complément de la prise en charge conventionnelle et non en substitution. DEPREXIS permet d'élargir l'arsenal thérapeutique.

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à DEPREXIS dans les seuls épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le trouble dépressif caractérisé se présente comme une succession d'épisodes dépressifs caractérisés, se traduisant par de nombreux symptômes (parmi lesquels la tristesse pathologique, la perte de plaisir et les symptômes cognitifs) avec un retentissement majeur sur la vie du patient et de son entourage. S'ils se pérennisent, les symptômes liés à la dépression peuvent avoir des répercussions importantes sur le plan socioprofessionnel. Le risque de suicide est particulièrement élevé et concerne 10 à 20% de ces patients. En l'absence de prise en charge, un épisode dépressif caractérisé peut se résoudre spontanément en 6 à 12 mois dans certains cas. Cependant, les épisodes dépressifs caractérisés isolés sont rares. Ils sont récidivants chez 80% des patients. Ainsi, la dépression est une maladie pour laquelle les risques de rechute, de récurrence et de chronicité sont élevés¹⁷.

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique. La Classification de référence est la CIM-10 de l'OMS. Une autre classification est utilisée en clinique et à des fins de recherche : le DSM-5. Les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé doivent :

- être présents durant une période d'au moins 2 semaines, et chacun à un degré de sévérité certain, presque tous les jours ;
- avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) ;
- induire une détresse significative¹⁶.

Les symptômes d'un épisode dépressif caractérisé sont les suivants :

Symptômes d'un épisode dépressif caractérisé

Au moins 2 symptômes principaux :

- humeur dépressive ;
- perte d'intérêt, abattement ;
- perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.

Au moins 2 autres symptômes :

- concentration et attention réduites ;
- diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ;
- sentiment de culpabilité et d'inutilité ;
- perspectives négatives et pessimistes pour le futur ;
- idées et comportements suicidaires ;
- troubles du sommeil ;
- perte d'appétit.

Il est recommandé de qualifier la sévérité d'un épisode dépressif caractérisé selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 qui proposent 3 niveaux : léger, modéré ou sévère, selon le nombre et l'intensité des symptômes et le degré de dysfonctionnement du patient dans les activités sociales et professionnelles résultant de l'épisode dépressif :

¹⁷Institut national de la santé et de la recherche médicale. Dépression. Mieux la comprendre pour la guérir durablement [En ligne]. Paris: INSERM; 2019. <https://www.inserm.fr/dossier/depression/>

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	2 symptômes dépressifs principaux et 2 autres symptômes dépressifs	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic	Retentissement léger sur le fonctionnement (perturbé par les symptômes) Quelques difficultés à poursuivre les activités ordinaires et les activités sociales, mais celles-ci peuvent être réalisées avec un effort supplémentaire
Modéré	2 symptômes dépressifs principaux et 3 à 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est compris entre « léger » et « grave »	Le dysfonctionnement pour les activités se situe entre ceux précisés pour l'épisode léger et l'épisode sévère
Sévère	3 symptômes dépressifs principaux et au moins 4 autres symptômes dépressifs	Le nombre des symptômes est en excès par rapport au nombre nécessaire pour faire le diagnostic	Les symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, les activités sociales courantes ou les relations avec les autres : par exemple, difficultés considérables voire une incapacité à mener le travail, les activités familiales et sociales

L'OMS précise par ailleurs que lorsqu'elle est récurrente et d'intensité modérée ou sévère, la dépression peut devenir une maladie grave. Elle peut entraîner une grande souffrance et altérer la vie professionnelle, scolaire et familiale de la personne touchée. Dans le pire des cas, la dépression peut conduire au suicide¹⁸.

L'épisode dépressif caractérisé est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La dépression est une maladie courante dans le monde. L'INSERM précise que le trouble dépressif caractérisé touche tous les âges de la vie et concerne environ 15 à 20% de la population générale¹⁷.

Deux enquêtes réalisées dans les années 2000 rapportent des prévalences d'épisode dépressif caractérisé en France comprises entre 5% IC_{95%} [4,4 ; 5,6] et 7,8% IC_{95%} [7,4 ; 8,3]. Plus précisément ces études permettent d'évaluer la prévalence selon le niveau de gravité de l'épisode dépressif :

- intensité légère : prévalence comprise entre 0,2% IC_{95%} [0,01 ; 0,3] et 0,4% IC_{95%} [0,3 ; 0,6] (soit entre 4 et 5% des épisodes dépressifs caractérisés) ;
- intensité modérée : prévalence comprise entre 2,2% IC_{95%} [1,9 ; 2,7] et 4,2% IC_{95%} [3,9 ; 4,6] (soit entre 44 et 54% des épisodes dépressifs caractérisés) ;
- intensité sévère : prévalence comprise entre 2,6% IC_{95%} [2,2 ; 3,0] et 3,2% IC_{95%} [2,9 ; 3,5] (soit entre 41 et 52% des épisodes dépressifs caractérisés)¹⁹.

Enfin, en 2017, parmi les personnes en France âgées de 18 à 75 ans, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé dans l'année était estimée à 9,8% IC_{95%} [9,3-10,2]²⁰.

¹⁸ Organisation mondiale de la santé. Dépression. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

¹⁹ Bulletin épidémiologique hebdomadaire – Numéro thématique : la santé mentale en France, surveillance et enjeux. InVS. 2008. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2008/35_36/beh_35_36_2008.pdf

²⁰ Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E et le groupe Baromètre santé 2017. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. Santé Publique France. 2017. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/pdf/2018_32-33_1.pdf

4.2.3 Impact

DEPREXIS répond à un besoin partiellement couvert du fait de problèmes d'accès à l'offre de soins (délais d'attente, éloignement géographique...).

En ce qui concerne les revendications du demandeur sur les aspects organisationnels, ces éléments sont rapportés de manière exclusivement descriptive sans s'appuyer sur une démonstration par la preuve. D'ailleurs, certaines de ces revendications partent du postulat que DEPREXIS puisse être prescrit en monothérapie alors que l'intérêt de cette technologie est évalué principalement en complément de la prise en charge conventionnelle. En conséquence, aucun impact organisationnel n'est démontré en ce qui concerne la facilité d'accès aux soins, de diminution du nombre de consultations médicales ou de leur espacement.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la difficulté de prise en charge des patients ayant un épisode dépressif caractérisé dans la population française, DEPREXIS a un intérêt de santé publique dans la prise en charge des seuls épisodes dépressifs caractérisés d'intensité légère en complément de la prise en charge conventionnelle.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de DEPREXIS sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Psychothérapie numérique complémentaire à la prise en charge conventionnelle pour patient adulte souffrant d'épisode dépressif caractérisé léger exclusivement (évalué selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5), après décision partagée avec le patient.

Les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère constituent une non-indication de DEPREXIS.

DEPREXIS est contre-indiqué pour les patients ayant un risque de suicide.

En ce qui concerne les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée à sévère, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

DEPREXIS n'est destiné ni au diagnostic ni au repérage de l'épisode dépressif caractérisé. Le remboursement de DEPREXIS doit être conditionné par sa prescription par un médecin après évaluation de l'indication selon les critères diagnostiques de la CIM-10 et du DSM-5 et du risque suicidaire

conformément aux recommandations de la HAS²¹, en complément de la prise en charge habituelle et après décision partagée avec le patient. Une information complète sur les modalités d'utilisation et le contenu de DEPREXIS aux médecins prescripteurs doit pouvoir être fournie par le demandeur. La prescription est délivrée pour une durée de trois mois, période à l'issue de laquelle aucun renouvellement ne pourra être accordé.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Les études cliniques ont permis le positionnement de DEPREXIS en sus de la prise en charge conventionnelle. En conséquence, le comparateur retenu est la prise en charge conventionnelle seule.

6.2 Niveau d'ASA

Les études cliniques rapportent un effet léger à modéré de l'utilisation de DEPREXIS en sus de la prise en charge conventionnelle. Cependant, ces études sont grevées de biais limitant la portée de leurs conclusions.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de DEPREXIS par rapport à la prise en charge conventionnelle seule.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique dont les objectifs principaux porteront sur la confirmation de l'efficacité et de la sécurité de DEPREXIS sur la population française en vie réelle.

Cette étude permettra de recueillir notamment le nombre de patients qui s'aggravent ou qui s'améliorent à l'issue de l'utilisation du logiciel, les événements indésirables et les données relatives à la connexion du patient au logiciel (durée d'utilisation, fréquence d'utilisation nombre de connexions, délai entre la dispensation et la première connexion) pendant toute la durée du traitement.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou de la suppression de prise en charge de DEPREXIS.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

²¹ Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. 1. Diagnostic. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_diagnostic.pdf

9. Population cible

En 2017, parmi les personnes en France âgées de 18 à 75 ans, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé dans l'année était estimée à 9,8% IC_{95%} [9,3-10,2]²⁰. Parmi ces patients entre 4 et 5% souffrent d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère¹⁹. Ces données rapportées à la population âgée entre 18 et 75 ans au 1^{er} janvier 2022, rendent compte de 185 900 à 232 400 le nombre de personnes ayant un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère.

La population cible de DEPREXIS est de l'ordre de 186 000 à 232 500 patients par an en France. Cependant cette estimation ne prend pas en compte les paramètres suivants :

- la couverture numérique en France,
- la notion de décision partagée entre le médecin et le patient,
- l'absence de donnée épidémiologique sur l'épisode dépressif caractérisé (avec un diagnostic posé par un médecin) au regard de l'actualité reconnue comme pouvant agir sur l'état dépressif des français (COVID, guerre en Europe, retombées économiques),
- la récurrence ou la chronicisation de l'épisode dépressif caractérisé alors que la Commission recommande une prescription initiale de DEPREXIS délivrée pour une durée de trois mois, période à l'issue de laquelle aucun renouvellement ne devrait être accordé.