



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Pré-AMM - Première demande – ZURZUVAE (CT AP-450) - BIOGEN FRANCE SAS

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à ZURZUVAE. Sylvie Viaux est notre rapporteure et il n'y a pas de contribution d'association.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité ZURZUVAE, 20 mg et 25 mg en gélules. La DCI est la zuranolone. Il s'agit d'un analogue synthétique de l'allopregnanolone, qui exerce une modulation allostérique du récepteur GABAA. La dose recommandée par le RCP est de 50 mg en une prise par jour, pendant une seule période de traitement de 14 jours. En cas d'intolérance, on peut diminuer la dose à 40 mg par jour. Et le RCP précise que le médicament peut être utilisé seul ou avec un traitement antidépresseur de fond par voie orale à dose stable.

L'indication pour laquelle l'ANSM a octroyé un B/R positif correspond à l'indication revendiquée par le laboratoire, à savoir le traitement de la dépression sévère du post-partum suivant l'accouchement chez les adultes. À noter que, dans le cadre de l'accès précoce, la prescription sera réservée aux médecins spécialistes en psychiatrie. Et l'AMM est en cours dans le cadre d'une procédure centralisée.

Je laisserai Sylvie rappeler la stratégie thérapeutique dans cette indication. Ce qu'il faut noter, c'est qu'il n'y a aucune autre spécialité qui dispose d'une AMM spécifique dans l'indication concernée par l'accès précoce de dépression sévère du post-partum. Il y a, toutefois, plusieurs classes d'antidépresseurs existantes, 24 spécialités qui sont présentées dans le document préparatoire, qui agissent principalement sur les systèmes monoaminergiques. On a rappelé le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur, qui est compris entre deux et quatre semaines, et un délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète de six à huit semaines. Il est à noter que, dans les cas d'épisode dépressif caractérisé sévère, d'autres méthodes de prise en charge non médicamenteuse existent, telles que l'électroconvulsivothérapie, notamment indiquée en cas de caractéristiques psychotiques associées ou lorsque le pronostic vital est engagé.

Si l'on regarde les données disponibles pour cet accès précoce, vous disposez des données issues de deux études cliniques de phase III comparatives versus placebo, randomisées en double-aveugle, 1 :1, multicentriques qui ont été réalisées chez respectivement 153 et 200 patientes atteintes de dépression post-partum sévère. L'étude comportait une période de traitement de 14 jours et une période de suivi de 45 jours. Il est à noter que les deux études ont évalué des doses différentes de zuranolone. La première étude, ROBIN, évaluait une formulation de 30 mg de zuranolone avec une biodisponibilité relative supérieure correspondant à un peu moins de 40 mg de ZURZUVAE. Alors que la seconde étude, SKYLARK, évaluait la spécialité zuranolone 50 mg qui correspond à la dose recommandée par l'AMM.

Si l'on regarde les caractéristiques à l'inclusion des patientes, les patientes étaient en post-partum depuis au moins six mois pour l'étude ROBIN ou au moins douze mois pour l'étude SKYLARK. Le score de Hamilton 17 total devait être d'au moins 26. Il s'agit d'une échelle de sévérité de la dépression cotée de 0 à 52 et un score d'au moins 26 correspondait à une dépression sévère. Les femmes avaient une dépression ayant débuté ; au plus tôt, à partir du troisième trimestre pour environ deux tiers des patientes et, au plus tard, quatre semaines après l'accouchement, pour environ un tiers des patientes. La durée médiane de l'épisode dépressif n'était pas connue dans l'étude ROBIN, mais était de cinq mois dans l'étude SKYLARK. Et l'on note que de 27 % à 36 % des patientes, suivant l'étude, avaient préalablement reçu un antidépresseur.

Ce que l'on peut noter également, c'est que les patientes étant sous antidépresseur à dose stable depuis au moins 30 jours pouvaient être incluses dans l'étude sous réserve qu'elles poursuivent ce traitement à la même dose durant l'étude. Et l'on notera que, dans ce contexte, 21 à 15 % des patientes étaient sous antidépresseur à l'inclusion.

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la variation de ce fameux score total de Hamilton entre l'inclusion et la fin de la période de traitement à J15 dans deux populations sélectionnées, qui étaient des populations d'efficacité ou phase suivant l'étude, qui correspondait aux patients ayant au moins reçu le traitement, ayant eu au moins une évaluation de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure de celle-ci post-inclusion.

En termes de résultat sur le critère de jugement principal, les deux études ont démontré la supériorité de la zuranolone versus placebo, avec une différence des moyennes des moindres carrés de -4,2 points pour la première étude et -4 points pour la seconde étude. Il est à noter que seule l'étude SKYLARK à la dose recommandée par l'AMM avait des critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui étaient la variation moyenne du score total de Hamilton entre l'inclusion et les fins de période de traitement à J3, J25 et J45, ainsi que la variation du score CGIS à J15. Et la supériorité a été démontrée également de zuranolone versus placebo sur l'ensemble de ces critères.

Si l'on regarde la tolérance, le pourcentage d'événements désirables était de 60 à 66 % dans le groupe zuranolone versus 52 à 53 % dans le groupe placebo. Comme principaux événements désirables, la somnolence, sensation vertigineuse et sédation. Et l'on notera que, dans l'étude SKYLARK à la dose recommandée, il y avait des pourcentages de patients ayant eu au moins une réduction de doses de 16 % dans le groupe zuranolone versus 1 % dans le groupe placebo, par rapport aux événements désirables que l'on a précités.

Si l'on regarde, maintenant, le plan de développement et le PUT-RD. En termes de plan de développement, il y a une étude randomisée en double aveugle versus placebo en cours, qui a pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de zuranolone sur les épisodes dépressifs majeurs dans la population d'adolescentes. Et concernant le PUT-RD, ce que l'on notera notamment, c'est que les critères d'éligibilité et contre-indications correspondent aux critères d'inclusion de l'étude. Il y a en revanche l'ajout du score de l'échelle d'Edinburg, qui est une échelle spécifique dans le cadre de la dépression postnatale qui a été sélectionnée

comme critère. En termes de variables d'efficacité, nous avons ce même score qui est cité. Un score d'évaluation du lien mère-nouveau-né et, également, une échelle SF12 qui n'était pas rapportée dans les études précitées.

Au total, les points de discussion que l'on va soulever, c'est tout d'abord la quantité d'effets modérés de la zuranolone par rapport au placebo observée, avec une différence moyenne de 4 à 4,2 points sur cette échelle d'Hamilton de 52 points pour les deux études. Dans un contexte où une différence de 4 points entre les deux groupes était planifiée au protocole. L'évaluation de l'efficacité était un temps limité, puisque le critère du jugement principal était évalué à 15 jours et jusqu'à 45 jours pour les critères de jugement secondaire de l'étude SKYLARK. Et, par conséquent, on a des incertitudes sur le maintien de celle-ci à long terme. Il n'y a pas de donnée d'efficacité robuste sur le taux de réponse ou de rémission, puisque c'étaient des critères exploratoires de l'étude. Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans cette population pas sélectionnée, ce qui peut induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement. On note que les populations des études étaient sélectionnées, puisque, je vous l'ai dit, c'étaient des patientes avec dépression post-partum sévère et précoce.

Par ailleurs, on notera la durée médiane de l'épisode dépressif qui était d'environ cinq mois dans l'étude SKYLARK, mais que seuls 27 % à 36 % des patientes avaient préalablement reçu un antidépresseur. Les données évaluant l'efficacité de la zuranolone en association à un antidépresseur sont limitées, puisque seuls 15 à 21 % des patientes avaient reçu ce traitement à l'inclusion et tout au long de la période de traitement. Par ailleurs, il y avait une analyse dans ce sous-groupe, mais qui était exploratoire, et qui ne permet donc pas de conclure sur un bénéfice dans ce sous-groupe d'intérêts. Une seule étude SKYLARK a évalué la dose journalière de 50 mg recommandée par l'AMM.

On n'a pas de données robustes de qualité de vie, alors que celle-ci est fortement impactée dans le contexte de dépression sévère. Des incertitudes sur la transposabilité des données à la population française, puisque les études avaient été majoritairement réalisées aux États-Unis. Et, par ailleurs, on notera que les études étaient réalisées dans un contexte spécifique, puisque le médicament était autoadministré par la patiente à domicile et il y avait une surveillance de l'administration grâce à une plateforme de suivi de l'adhésion thérapeutique qui permettait de confirmer visuellement la prise du traitement. On n'a pas de donnée sur la possibilité de retraitement avec la zuranolone en cas de rechute. Pas de donnée comparative non plus par rapport aux antidépresseurs utilisés chez ces patientes. Et, enfin, un recul limité en termes de tolérance, puisque le suivi était limité à 45 jours post-traitement.

Et je vais laisser la parole à Sylvie pour la présentation de son rapport.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- J'ai manqué une partie de la présentation, mais je savais ce qu'elle disait. Sur la dépression du post-partum, il y a une caractéristique que je n'ai pas remise dans le diapositive, mais l'on est sur une AMM en disant qu'il y a une spécificité sur la dépression du post-partum. Mais, actuellement, dans les deux classifications internationales, c'est-à-dire le DSM5 et la CIM-11, en réalité, cela reste sous épisode dépressif avec une spécificité de période. Donc, je ne sais pas si l'on peut le considérer. Ce sera l'un des

éléments de la discussion parce qu'effectivement, il existe des médicaments dans cette indication, mais pas spécifiquement pour la période périnatale.

Cela reste une maladie qui est fréquente, grave et invalidante, pour les parents comme pour les enfants, puisque les troubles psychiques du post-partum ont été mis en évidence comme la première cause de mortalité des femmes en post-partum. Ce sont des études anglaises et françaises qui ont été vérifiées deux fois. Une nouvelle enquête est sortie en 2023. Cela représente à peu près 77 % des décès, dont, éventuellement, 79 % étaient évitables. La prévalence de la dépression, en prénatal, ce sont 10 à 15 % des femmes enceintes. Et en post-partum, donc notre indication, on est à 10 à 20 % des parturientes. De la même manière, confirmé par l'enquête nationale périnatale qui est sortie l'année dernière et qui regardait, pour la première fois, les données à deux mois post-partum.

Le caractère invalidant est, à la fois, pour la patiente, puisqu'elle est sur les signes classiques de la dépression, ralentissement, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, le risque suicidaire et l'impact sur sa parentalité. C'est un peu la spécificité, finalement, de la période. Il y a toute une thématique sur la parentalité et la capacité à s'occuper de l'enfant. Donc, il y a des conséquences importantes sur l'enfant et aussi le couple et la parentalité. Pour l'enfant, sur les soins au nourrisson, l'instauration des interactions précoces, avec des conséquences à moyen et long terme sur la mise en place des patterns d'attachement de l'enfant, en particulier, insecure. Et sur le développement à court, moyen et long terme, on a de plus en plus de données sur le sujet. Et c'est pour cela que c'est un enjeu de santé publique actuellement, vous en avez sans doute entendu parler dans les médias. La problématique est plus du côté du dépistage, qui est encore insuffisant. L'accès aux soins est aussi insuffisant, puisque les études montrent bien, comme en Angleterre, que l'on est à peu près à seulement un quart des patientes qui ont accès à des soins spécialisés. Et la dernière enquête montre que 79 % sont évitables.

Je ne vais pas m'attarder dessus, mais cette enquête nationale sur la morbi-mortalité maternelle montre que c'est devenu la première cause. Vous allez peut-être, parfois, lire que c'est la deuxième cause. C'est la deuxième cause en post-partum immédiat, puisqu'il y a encore des hémorragies du post-partum qui sont devant, en post-partum immédiat. Mais, dès que l'on s'éloigne de l'accouchement, on est sur des suicides. Il faut séparer suicides et dépressions. Tous les suicides ne sont pas dus à des dépressions. Eux font le lien direct, mais ce sont les troubles psychiques en général.

Je vous ai simplement indiqué les conséquences sur l'enfant parce qu'elles sont souvent mal connues. Ensuite, je ne vais pas insister, puisque c'est sur l'aspect prénatal, mais l'on sait que cela donne plus de prématurité, de retard de croissance, de fausse couche, de pré éclampsie, etc. Mais les conséquences sur le développement à court terme sur l'enfant en post-partum immédiat et l'enfant en développement sont, à la fois, sur le tempérament, mais aussi sur les capacités cognitives, avec un QI qui est moins élevé et tout ce qui va avec le développement, les troubles scolaires, les troubles anxieux, les troubles des conduites qui arrivent avec l'âge. Pour l'adolescent, tout ce qui est troubles des conduites, troubles affectifs et dépressifs, les complications d'abus de toxiques. Et l'on retrouve les problématiques du pré-ado, c'est-à-dire

les troubles des apprentissages. Je mets souvent cette diapositive parce qu'elle est très explicite, puisque, sur cette étude, on a 100 % des ados hospitalisés pour dépression qui ont une mère qui avait présenté une dépression et dans 60 % des cas, c'était de la dépression prénatale. Voilà, simplement, pour les enjeux de santé publique.

L'approche thérapeutique est pluridisciplinaire, coordonnée, avec des soins individuels pour le parent et des soins conjoints pour le parent et l'enfant. Avec une importance de la prise en charge précoce. D'abord, la psychothérapie individuelle et des soins conjoints sur les formes légères et modérées, mais même pour les formes sévères, on met, bien sûr, de la psychothérapie et des antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques, pour les formes modérées à sévères. On en a quand même un certain nombre que l'on peut utiliser et qui ont été bien décrits, j'ai fait un article sur le sujet il n'y a pas longtemps, même si l'on manque de données pharmacologiques pour certains. Parfois, on peut indiquer l'arrêt de l'allaitement. En l'occurrence, ils ont indiqué l'arrêt de l'allaitement pour manque de données. Et, parfois, on peut utiliser encore la sismothérapie pour éviter de mettre, d'ailleurs, trop de molécules pour lesquelles on n'a pas de visibilité non plus des effets sur l'enfant et sur la mère.

C'est un suivi plutôt ambulatoire, qui peut aussi induire des hospitalisations, soit en unité mère enfant, soit en psychiatrie et, dans ce cas-là, il y a une séparation mère-enfant. Et, surtout, et c'est pour cela que l'approche pluridisciplinaire est complexe, avec du soutien à la parentalité, la PMI, la HAD et des aides aux domiciles pour s'occuper de l'enfant en particulier.

Donc, il existe quand même des traitements appropriés. Je trouve qu'ils jouent un petit peu sur les mots, parce qu'ils n'ont pas développé l'AMM sur cette indication précise. Mais, effectivement, on a quand même un arsenal thérapeutique. En particulier, j'ai nommé la Sertraline parce que c'est celle que l'on peut utiliser en pré et en post-partum avec l'allaitement. Mais, bien sûr, dès que les mamans ne veulent pas allaiter, on a tout notre panel habituel.

La particularité du traitement est qu'ils vendent un peu les choses sur une action sur 15 jours et l'on a vu les conséquences quand même à long terme de la dépression, pour la mère comme pour l'enfant, elles sont importantes. Donc, il est vrai que, si l'on peut diminuer le temps de traitement avec une efficacité qui est plus rapide, on a des effets à long terme qui sont quand même intéressants.

Concernant les deux études, ROBIN et SKYLAR, SKYLAR est la plus avancée. À noter, quand même, que l'inclusion s'est déroulée pendant le Covid, donc on sait que cela a aggravé aussi les aspects dépressifs. Sur un traitement oral de 14 jours avec un suivi à J15, J45 et J75. Avec des dosages qui étaient différents, cela peut faire partie de la discussion. Une population qui était assez représentative, des femmes de 19 à 44 ans avec une dépression sévère, mesurée avec la Hamilton, qui est l'un des outils de référence pour les études. Là-dessus, il n'y avait pas de souci.

On le verra sur l'indication, eux disent adultes, mais je trouve qu'ils ne l'ont fait que sur les femmes. Les pères font aussi des dépressions du post-partum, je ne vais pas réinsister, mais

c'est 8 à 10 % actuellement sur les études. Ils n'ont pas étudié les pères, donc je pense qu'il faudra cibler sur les mères.

Et ce qui était aussi particulier, c'est que, dans l'inclusion, ils ont gardé des patientes qui avaient des traitements antidépresseurs stabilisés, qui étaient en général des ISRS. On peut quand même considérer que cela peut fausser certains résultats. C'était 19 % dans l'étude Robin et 15 % dans l'étude SKYLARK. Et ils ont exclu aussi les patientes avec risque suicidaire élevé et c'est là aussi que cela peut se discuter, puisque c'est quand même l'un des points importants du traitement, de diminuer ce risque suicidaire. Je n'ai pas réinsisté, mais le risque suicidaire, c'est pour elle et il y a aussi un risque pour l'enfant, soit d'infanticide dans un suicide altruiste, soit de négligence, puisque, dans ces situations, elles se suicident en laissant l'enfant seul à la maison. Donc, il y a quand même un risque non négligeable.

Le choix du comparateur est aussi un peu discutable, même si, bien sûr, cela suit les recommandations, c'est contre le placebo. Mais il aurait pu être pertinent d'avoir un bras versus ISRS, puisque c'est quand même dans les recommandations de la Nice et de la HAS.

Le critère de jugement principal était pertinent. On a la Hamilton à J15. Ils ont regardé la diminution par rapport au score à l'inclusion. Ils ont, dans leur critère secondaire, aussi, le taux de rémission, donc les situations où la Hamilton descendait en dessous de 7, qui est aussi significative, d'ailleurs, dans leur critère secondaire.

Je pense que cela a été détaillé, mais il est vrai qu'il y a cette question de la taille d'effet de 4 points versus le placebo. Cela étant, la diminution par rapport au seuil est effectivement bien significative, puisque l'on descend en dessous du seuil des 17-18, qui fait passer les patientes dans une dépression modérée. Mais, pour certaines, elles restent quand même avec des symptômes de dépression. Avec une réponse relativement rapide en 15 jours, versus effectivement deux à quatre semaines pour la plupart des ISRS. Même si l'on a quand même, pareil, un palier, en général, à 15 jours, que l'on peut percevoir en clinique. Mais, effectivement, je pense que l'on manque aussi sur les anciens médicaments.

Ils ont regardé la rémission à J45, c'est 44 % versus 29 %. Ce sont des patientes qui étaient en dessous du seuil de 7, donc il y a un maintien quand même de l'effet à J45. Il y a J75 pour l'autre, mais l'on est quand même en dessous du risque de récurrence. C'est-à-dire que, dans le cas de la dépression, les recommandations sont de mettre les traitements pendant six mois à cause du risque de récurrence, qui est plutôt un mois ou deux mois après l'arrêt du traitement. Donc, en l'occurrence, on manque de suivi un petit peu à long terme pour évaluer complètement le maintien de l'effet.

Je vous ai indiqué, également, les critères secondaires. Ils avaient des résultats significatifs, je ne les ai pas tous détaillés, mais sur les différents points de mesure, donc cela reste significatif. Et, sur les autres échelles, il y a l'échelle d'Hamilton anxiété, aussi, puisque les symptômes d'anxiété étaient quand même assez forts. Et je crois qu'on le voit sur le sous-groupe d'après, on a quand même une population qui avait des troubles anxieux associés, c'est assez classique, et que l'on voit bien diminuer aussi avec le traitement. Sur les autres échelles, qui sont la

MADRS, qui est aussi une échelle de référence, et la CGI-I, il y a aussi une diminution significative par rapport au placebo.

Je vous ai laissé cette diapositive parce que je la trouvais aussi intéressante pour voir un peu les sous-groupes. Il y avait des différences significatives pour les patientes les plus âgées, les formes les plus sévères et les formes apparues en post-partum parce qu'ils avaient pris des patientes dont les symptômes avaient commencé à partir du troisième trimestre jusqu'aux quatre semaines post-partum. Et lorsque c'est un premier épisode, c'est plus efficace que sur les formes récurrentes. Et lorsqu'il y avait plus de troubles anxieux, c'était aussi plus efficace.

Sur les effets secondaires, on a quand même une bonne tolérance globalement avec un faible taux d'arrêt. Il est simplement précisé qu'il fallait le prendre sur un repas riche en graisses. Il y avait une vraie différence quand même au niveau de la prise. Je pense que c'est un point important à rappeler aux patientes parce que, dans la dépression, il y a aussi le trouble de l'appétit, il y a des patientes qui ne mangent pas. Et les effets indésirables sont classiques, la somnolence et la sédation, et tout ce qui est interaction avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P3A-4.

Sur le caractère présumé innovant, finalement, je pense qu'il faut que l'on en discute. Oui, effectivement, dans le sens où c'est la première fois qu'il y a un médicament avec une AMM spécifique, une efficacité du traitement qui est quand même rapide, qui fait diminuer les complications de la maladie, à la fois, pour la patiente, le nourrisson et son environnement. Donc, c'est innovant dans ce sens-là. Le plan de développement était quand même plutôt adapté et signifiant. La question est celle du besoin médical non ou insuffisamment couvert. Peut-être peut-on dire insuffisamment couvert, dans le sens où il n'y a pas eu d'études spécifiques sur les ISRS sur l'indication. Même si l'on en retrouve quand même, il y a quand même des études et des méta-analyse qui montrent bien l'efficacité des ISRS et, d'ailleurs, aussi, des limiteurs de la recapture de la noradrénaline dans cette indication. Donc, on peut considérer que c'est quand même innovant. Mais, sur la question de savoir si cela peut être différé, je pense que c'est à discuter avec vous.

Dans la discussion, je conteste un peu le fait qu'ils disent « par rapport à des adultes », puisque, selon moi, il faut préciser que cela ne concerne que des femmes. Et que l'on aimerait bien avoir des indications avec des femmes avec risque suicidaire. Il n'y a pas de raison, c'est un traitement oral, on pourrait très bien le donner à des femmes qui sont hospitalisées. L'enjeu est, quand même, à la fois, la période de dépression, mais aussi le risque suicidaire dans ce genre d'indications. Je ne voyais pas pourquoi il l'avait, finalement, exclu. Puisqu'il n'y avait pas d'exclusion si elles étaient hospitalisées dans les deux études. Et une étude contre l'ISRS, il serait quand même assez intéressant d'avoir ce bras-là et un suivi à six mois pour le maintien, voire les rechutes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Sylvie. On passe aux questions. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Deux petites questions. Concernant la taille de l'effet, tu dis que, par rapport au placebo, il y a une petite différence, mais est-on capable de

quantifier cette taille d'effet, quand il y a une différence de moins de 4 points ? Et que cela représente-t-il ?

Et la deuxième question est, alors qu'il existe, semble-t-il, une échelle plus spécifique qui a été retenue dans le PUT, qui est l'échelle d'Edinburg, qui est spécifique à la dépression post-partum, pourquoi, dans l'étude, a-t-on pris Hamilton ? Classiquement, on prend les mêmes critères pour le PUT. Comment cela s'explique-t-il ?

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Le PDS n'est pas une échelle de diagnostic, mais une échelle de dépistage. C'est vraiment sur la première ligne pour les sages-femmes, pour repérer, mais ce n'est pas une échelle diagnostique. Donc, on ne peut pas l'utiliser. Selon moi, il était tout à fait normal d'utiliser la Hamilton et la MADRS qui sont plus justes pour le diagnostic et l'intensité.

Pour la taille d'effet, on en avait discuté avec le service en amont, il est certain que c'est quatre points et que cela se discute. Cela étant, c'est une échelle, je pense que c'est quand même signifiant, c'est maintenu sur la durée. Et l'on a aussi un taux de rémission qui est quand même nettement supérieur, je pense plutôt aux critères secondaires, en l'occurrence, qui sont clairement en faveur d'un effet du produit. L'autre intérêt est qu'effectivement, c'est une action GABAA RGI-I, donc il est vrai que cela change. Les autres sont vraiment des médicaments qui agissent comme recapture de la sérotonine ou de la neuroadrénaline. Donc, cela permet aussi de se donner à un autre panel au niveau des mécanismes de traitement. Je ne sais pas si j'ai été claire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Géric ?

M. MAURA, pour la CNAM.- Merci au Professeur Viaux-Savelon pour la présentation. Je pense qu'il est très important d'entendre toutes ces données de cadrage assez dramatiques et de distinguer, comme vous l'avez fait, ce qui relève de l'environnement. Donc, merci. J'ai deux questions rapides. La première, vous avez rappelé la quantité d'effets modestes, la courte durée de l'étude, la prise potentiellement contraignante puisqu'il faut un repas riche en graisses. S'agissant de la comparaison versus placebo, si j'ai bien compris, on est dans la dépression sévère, quelle est la place, aujourd'hui, de la psychothérapie ou de la TCC dans cette indication précise ? C'est-à-dire est-elle systématique ? Est-elle systématiquement associée à un antidépresseur ? Vous avez dit que le besoin était couvert par les antidépresseurs, mais quelle est la place de la psychothérapie ici, qui pourrait être un comparateur ? Je pose la question.

Et deuxième point, sur l'allaitement, n'est-il pas gênant de voir ce produit développé avec un critère d'inclusion qui était une patiente ayant arrêté d'allaiter ou ayant accepté de ne pas donner son lait jusqu'au septième jour après le traitement ? N'ampute-t-on pas, quand même, le produit d'une bonne partie des femmes qui, je suppose, veulent peut-être aussi allaiter malgré leur dépression ?

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Concernant la psychothérapie, sur les formes sévères, normalement, on associe toujours la psychothérapie. Il est vrai que sur les formes très sévères où elles sont, parfois, plus accessibles à la psychothérapie, il est possible que cela soit différé jusqu'à ce que l'on fasse baisser le seuil parce qu'elles n'arrivent plus à penser. Donc, cela peut être mis de côté, en particulier, si elles sont hospitalisées en psychiatrie adulte. On est, d'abord, sur le traitement de la dépression et, ensuite, la psychothérapie. Même si c'est, effectivement, un point d'amélioration sur la thérapie mère-enfant qui, selon moi, doit être maintenue même en cas d'hospitalisation, dès que la patiente va un tout petit peu mieux. Or, pour l'instant, c'est un peu négligé.

M. MAURA, pour la CNAM.- Cela ne l'était pas.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, c'est un peu négligé. Mais, en l'occurrence, ils ont enlevé celles qui étaient hospitalisées aussi.

M. MAURA, pour la CNAM.- Mais, même si elles sont non hospitalisées, cela a toute sa place systématiquement, si je comprends bien.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, tout à fait.

M. MAURA, pour la CNAM.- Donc, on n'était pas à standard care. On comparaît à un placebo, ce qui, quand même, pose question.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, tout à fait. En réalité, cela n'était pas très clair là-dessus parce qu'il y avait quand même celles qui avaient déjà des antidépresseurs et où ils les ont maintenus. J'ai compris, quand même, qu'elles avaient le suivi ordinaire. C'est juste contre placebo qu'elles n'avaient pas de traitement. Mais peut-être avaient-elles de la psychothérapie. On ne sait pas.

M. MAURA, pour la CNAM.- OK. Mais cela a sa place.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Voilà. C'était vraiment par rapport à la molécule dans l'étude.

Sur le point de l'allaitement, on voit que certaines avaient allaité. Ils ont regardé quand même les taux dans le lait, etc. Souvent, c'est contre-indiqué du fait du manque de données et par prudence. Mais on voit que, finalement, la tolérance était plutôt bonne par rapport à cela et qu'ils sont en train de le surveiller, comme pour les autres médicaments, je pense que cela va se faire sur la pharmacocinétique. Et quand la dépression est très sévère, il est vrai que l'on contre-indique l'allaitement aussi du fait que cela perturbe aussi la mère et l'enfant. Mais, dans certaines indications, je suis d'accord, cela se discute au cas par cas.

M. MAURA, pour la CNAM.- OK. Le (*inaudible 00 : 30 :25 – 2*) de psychothérapie, on ne peut pas clairement l'identifier. Et, possiblement, quand des antidépresseurs. OK. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patricia ?

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. J'ai deux questions. Premièrement, une discussion sur la question du traitement approprié. Le fait qu'il y ait une efficacité retardée des antidépresseurs avec un surrisque suicidaire dans cette période-là ne permettrait-il pas de considérer l'absence de traitement approprié ? Et ce, d'autant plus qu'il a été souligné que le suicide est la première cause de mortalité dans la dépression du post-partum.

Et la deuxième question porte sur le mécanisme d'action. C'est une modulation du récepteur GABAA. Je crois que c'est celle que l'on retrouve dans les benzodiazépines. J'ai pu voir que cela ne se liait pas au site des benzodiazépines. Mais peut-on quand même poser la question du risque d'accoutumance ? Et y avait-il des associations à des benzodiazépines dans cette population ? Cette association serait-elle contre-indiquée ? Ou y aurait-il un surrisque de trop de somnolence avec des effets secondaires plus graves ? Ou les risques que l'on connaît avec les benzodiazépines ?

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVEYRON, membre de la CT.- Concernant la première question, sur les risques suicidaires, je suis d'accord, je trouvais justement dommage qu'ils excluent celles qui avaient des risques suicidaires trop élevés. Parce que, selon moi, l'indication principale serait cela, à savoir, effectivement, de proposer un traitement rapide pour celles qui sont les plus à risque. On était sur un traitement oral. Il n'y avait pas de raison. C'était un peu l'une de mes questions. Je ne comprends pas pourquoi ils les ont enlevées. Ou c'est parce qu'elles portaient en hospitalisation et qu'ils ne leur ont pas proposé. Mais, selon moi, cette indication est vraiment là. Même si, comme je vous le disais, un risque suicidaire est associé plus fréquemment à la dépression, mais il n'y a pas que cela.

Sur la question du GABAA, c'est plutôt l'association avec les benzodiazépines. Certaines avaient des benzodiazépines, quand même, il y avait des hypnotiques associés, dans quelques cas, je n'ai pas le chiffre en tête, mais c'étaient quelques situations, il n'y en avait pas énormément. Elles avaient le droit de conserver les traitements s'ils étaient stables dans les trois semaines précédentes. Donc, certaines avaient des hypnotiques, dont des benzodiazépines. Et, effectivement, cela augmente un petit peu le risque de somnolence, cela a été étudié. On le contre-indique un petit peu, mais c'est juste de la vigilance et un test posologique. Cela a été vu dans l'étude, c'est plutôt rassurant. Sur les effets de l'accoutumance, normalement, pour les benzodiazépines, c'est douze semaines. Comme, en l'occurrence, on est bien en dessous, je pense que c'est pour cela qu'ils ne l'ont pas mis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Deux petites questions rapides aussi. La première est y a-t-il un mécanisme physiopathologique connu spécifique de la dépression du post-partum qui puisse inciter à préférer ce médicament par rapport aux IRS ? C'est la première question.

Et deuxième question, sur les courbes que tu nous as montrées, on voit que l'effet placebo est vraiment très, très important, beaucoup plus important que l'effet spécifique du traitement. Et l'on peut se poser la question de savoir si la population sélectionnée est vraiment la bonne

population ou si ce n'est pas une population qui, par un hasard, aurait une amélioration spontanée très importante et qui ne serait pas vraiment la population cible. Merci.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Sur le GABAA, c'est impliqué aussi dans la dépression classique. Il y a des spécificités qui sont plutôt des spécificités inflammatoires et hormonales. Donc, ce n'est pas forcément là-dessus que porte ce traitement. Par contre, il est vrai que, pour l'instant, on n'a pas beaucoup d'antidépresseurs qui agissent sur le GABAA dans l'indication. C'était quand même l'originalité. Et j'ai oublié la deuxième question.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'effet placebo très, très important, plus important que l'effet traitement.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Tout à fait. Mais je pense que l'on revient sur la question de tout à l'heure sur la psychothérapie. Cela veut dire qu'elles ont eu des entretiens, quand même. Et l'on sait qu'il y a un effet des entretiens qui est non négligeable. Et je pense que c'est aussi pour cela que l'on a un effet sur l'effet placebo. Celles qui, vraiment, se dégradent et se suicident, pour avoir vu moi-même les dossiers de l'INSERM, la plupart n'a pas de suivi à la plupart. Donc, forcément, on diminue les effets de la dépression du fait de la psychothérapie, plus ou moins. Le fait même de les voir permet de contenir une partie des effets.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. Parce que l'effet dans le groupe placebo paraît, quand même, majeur.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Oui, mais elles sont suivies et c'est déjà l'un des effets du traitement. Il est vrai que c'est un peu la difficulté en psychiatrie. L'effet placebo est quand même très fort, parce que, déjà, recevoir les patients constitue un traitement. Et qu'elles viennent en consultation, qu'elles s'acceptent l'idée d'avoir une dépression est déjà aussi un élément fort. C'est pour cela qu'avec les ISRS, j'aurais trouvé cela intéressant.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- OK. C'est clair. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Deux dernières questions, Muriel et Étienne. Muriel ?

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Je rebondis, justement, sur cette histoire des antidépresseurs, parce que c'est quand même une vraie problématique qu'il n'y ait pas de comparaison avec ces antidépresseurs qui sont connus, utilisables, certains avec l'allaitement, etc. D'autant que, tu nous l'as dit, les antidépresseurs classiques vont commencer à agir au bout de quinze jours à quatre semaines. On sait qu'ils en ont un effet un peu retardé, mais, en l'occurrence, finalement, ils ont dosé à quinze jours. Donc, on ne sait pas du tout ce qu'il se passerait avec ces autres médicaments, si elles les avaient pris. Et, ensuite, que se passe-t-il pour ces patientes dans l'essai, au bout de quinze jours ? On leur dit « vous aviez une dépression sévère, mais on arrête tout ». Je suis un peu dubitative de cette absence de comparaison. Je ne vois pas comment on peut trancher en l'absence de cette comparaison.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- C'est aussi ce qui me gênait. Cela dit, en discutant avec le service, il est vrai qu'ils ont joué sur le fait que les antidépresseurs n'ont pas l'AMM dans la dépression du post-partum identifiée. C'est comme cela. Mais je suis tout à fait d'accord avec les trois remarques qui ont été faites sur le suivi. Effectivement, on ne sait pas ce qu'elles ont. Et certaines ont continué, quand même, le traitement. Cela étant, c'est 15 et 19 %. C'est-à-dire qu'il y avait déjà un ISRS en plus. Donc, en réalité, c'est quand même déjà une association.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- J'ai une petite question sur l'échelle de Hamilton. A-t-elle déjà été évaluée spécifiquement dans le contexte de dépression du post-partum ? Je regarde les items qui constituent l'échelle. Je me pose la question de savoir si c'est approprié en contexte de post-partum. Il y a quatre items sur les insomnies. Il y a un item sur les troubles génitaux, troubles menstruels, un item sur la perte du poids. En réalité, on peut se demander si les gens qui n'ont pas de dépression du post-partum ne peuvent, quand même, pas cocher certaines cases dans cette échelle-là. Et je me demandais si cela était approprié spécifiquement pour les dépressions du post-partum. C'est une question complètement naïve, de quelqu'un qui ne connaît pas vraiment le sujet, mais cela m'interroge.

M^{me} Le Pr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord. En réalité, on a plein de problèmes dans la dépression du post-partum. D'abord, ce n'est pas identifié officiellement par la CIM-10. Par exemple, le F53, c'est troubles mentaux employés par per-o. Donc, déjà, dedans, il y a la psychose aussi. Donc, pour l'identifier dans les études, je trouve que c'est compliqué. DMC5, c'est juste la période. On sait que c'est une pathologie spécifique, mais les études sur le sujet sont quand même assez récentes. Le PDS, qui est beaucoup utilisé dans les études, reste une étude de dépistage. Elle est souvent présentée comme une étude diagnostique, ce qui est faux. Donc, c'est aussi un peu un souci. Et la Hamilton et la MADRS ont fait leurs preuves pour la dépression en général. Donc, à ce niveau-là, on est quand même assez tranquille.

Les troubles du sommeil sont quand même présents. Ils sont un peu spécifiques, il faut les interroger de manière particulière, parce que, bien sûr, elles se réveillent toutes les trois heures pour nourrir leur enfant. Mais, en réalité, ce sont des femmes qui n'arrivent pas à dormir pendant que leur enfant dort. Donc, on a quand même des signes spécifiques. Les troubles de l'appétit sont aussi spécifiques. Mais, effectivement, dans la recherche de diagnostic et dans la formation des cliniciens, on a encore beaucoup à faire. Et, effectivement, les échelles ne sont pas tout à fait adaptées. Elles ne sont pas non plus tout à fait adaptées, d'ailleurs, pour la dépression du père, ce qui est un souci. Je pense que cela va se développer dans les prochaines années, mais, pour l'instant, c'est encore le début.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci, Sylvie. On va passer au vote. Finalement, c'est un antidépresseur qui a des modalités d'action, un petit peu nouvelles, un petit peu originales. Mais qui n'a probablement pas particulièrement d'efficacité supplémentaire dans le post-partum. Mais, à l'évidence, il est en train de chercher un certain nombre d'indications

pour pouvoir sortir. En l'occurrence, on est dans le post-partum. Il y a un essai chez les adolescentes et dans la dépression de l'adolescente. Donc, ils essaient de trouver des niches et des créneaux pour pouvoir apparaître un petit peu originaux.

Mais je pense qu'en dehors de toutes les discussions et critiques sur l'intensité de l'effet, sur l'hétérogénéité, sur la durée, etc., il y a quand même une chose qui me paraît majeure, c'est ce que tu disais, Sylvie, qui est le fait qu'il y ait des traitements appropriés pour traiter la dépression du post-partum, actuellement.

Et donc, il semblait au Bureau qu'en particulier, ce critère traitement approprié faisait qu'il était difficile d'envisager un accès précoce. Mais je vous laisse juger vos réponses à ces questions. Je pense que l'on a parfaitement entendu toutes les limites que pouvait apporter cette étude, avec quelques éléments positifs et les points que vous avez largement soulignés dans vos questions et vos commentaires.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier critère, maladie grave, rare ou invalidante, 22 voix pour. Concernant le deuxième critère, traitement approprié, 22 voix contre. Concernant le troisième critère, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, 22 voix contre. Concernant le médicament est présumé innovant, 17 voix contre et 5 voix pour.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, c'est un refus d'accès précoce. Merci.