

Décision n° 2025.0136/DC/SEM du 10 juin 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité ZURZUVAE (zuranolone)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 10 juin 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BIOGEN France pour la spécialité ZURZUVAE (zuranolone), reçue le 9 décembre 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 19 décembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 décembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 26 février, 4 mars et 4 juin 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 27 mars et 5 juin 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 13 janvier 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 27 mai 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 mai 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ZURZUVAE (zuranolone) dans l'indication « traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes. »

Le laboratoire BIOGEN France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans une indication plus large « traitement de la dépression du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes. »

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes. » étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la dépression post-partum concerne entre 10 % et 20 % des femmes après l'accouchement avec une prévalence nationale estimée à 16,7 %. Par ailleurs, les dépressions périnatales sont sous-diagnostiquées : seulement 25 % des femmes rapportant une détresse psychologique ont déclaré avoir bénéficié d'une consultation avec un professionnel spécialisé en psychiatrie et santé mentale. Plus la dépression est sévère et dure longtemps, plus le risque de répercussion sur l'enfant augmente (troubles du comportement, des apprentissages, dépression de l'enfant). Enfin, par ses symptômes divers, la dépression affecte à la fois la qualité de vie des patientes et leur entourage.

- Il existe des traitements appropriés, puisque la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression pendant la grossesse et en post-partum est la même que celle de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) toutes périodes confondues. Concernant spécifiquement les troubles d'intensité sévère, la prise en charge consiste en l'instauration d'emblée d'un traitement antidépresseur avec orientation rapide vers un psychiatre pour une prise en charge associant une psychothérapie et un antidépresseur. Les antidépresseurs recommandés pendant la grossesse sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les imipraminiques. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le souhait d'allaitement ou non de la patiente. Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur est compris entre 2 à 4 semaines et le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines. Ceux-ci sont accessibles en pratique courante et sont pris en charge par la solidarité nationale. Ils disposent d'une AMM spécifique et de données satisfaisantes dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) toutes périodes confondues ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car cette nouvelle modalité de prise en charge n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie) et de tolérance dans la prise en charge actuelle, en l'absence de données comparatives par rapport aux antidépresseurs actuellement disponibles. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (15 jours sous traitement (critère de jugement principal), correspondant au délai d'action des antidépresseurs actuels sur l'humeur, et 45 jours en suivi post-traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé). La qualité de vie n'a par ailleurs pas été évaluée de façon robuste (analyses exploratoires). Enfin, il est à noter que les données évaluant l'efficacité de la zuranolone en association à un traitement antidépresseur sont limitées (seulement 15 % à 21% des patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion et tout au long de l'étude) et que l'analyse dans ce sous-groupe était exploratoire, ne permettant par conséquent pas de présumer d'un bénéfice dans ce sous-groupe d'intérêt. Le traitement n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Son plan de développement est jugé adapté mais ne présente pas des résultats cliniques permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et aucune étude comparative par rapport aux antidépresseurs n'est prévue.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Le collège relève le délai d'action relativement court (dès le troisième jour) du médicament qui pourrait être particulièrement utile pour les patientes. Il regrette toutefois la faible ampleur de l'effet avant le quinzième jour.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes. »

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 10 juin 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
 P^r Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

zuranolone

**ZURZUVAE 20 mg,
ZURZUVAE 25 mg,
gélules**

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

- Dépression post-partum
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité ZURZUVAE (zuranolone) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante, dès lors que la dépression post-partum concerne entre 10 % et 20 % des femmes après l'accouchement avec une prévalence nationale estimée à 16,7 %. Par ailleurs, les dépressions périnatales sont sous-diagnostiquées avec seulement 25 % des femmes rapportant une détresse psychologique ayant déclaré avoir bénéficié d'une consultation avec un professionnel spécialisé en psychiatrie et santé mentale. Plus la dépression est sévère et dure longtemps, plus le risque de répercussion sur l'enfant augmente (troubles du comportement, des apprentissages, dépression de l'enfant). Enfin, par ses symptômes divers, la dépression affecte à la fois la qualité de vie des patients mais également l'entourage.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée puisque la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression pendant la grossesse et en post-partum est la même que celle de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) toutes périodes confondues. Concernant spécifiquement les troubles d'intensité sévère, la prise en charge consiste en l'instauration d'emblée d'un traitement antidépresseur avec orientation rapide vers un psychiatre pour une prise en charge associant une psychothérapie et un antidépresseur. Les antidépresseurs recommandés pendant la grossesse sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les imipraminiques. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le souhait d'allaitement ou non de la patiente. Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur est compris entre 2 à 4 semaines et le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à

8 semaines. Ceux-ci sont accessibles en pratique courante et sont pris en charge par la solidarité nationale.

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

ZURZUVAE (zuranolone) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car cette nouvelle modalité de prise en charge n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité, de tolérance ou de qualité de vie, dans la prise en charge actuelle en l'absence de donnée comparative par rapport aux antidépresseurs actuellement disponibles. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (15 jours sous traitement (critère de jugement principal), correspondant au délai d'action des antidépresseurs actuels sur l'humeur, et 45 jours en suivi post-traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé). La qualité de vie n'a par ailleurs pas été évaluée de façon robuste (analyses exploratoires). Enfin, il est à noter que les données évaluant l'efficacité de la zuranolone en association à un traitement antidépresseur sont limitées (seulement 15 % à 21 % des patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion et tout au long de l'étude) et que l'analyse dans ce sous-groupe était exploratoire, ne permettant par conséquent pas de présumer d'un bénéfice dans ce sous-groupe d'intérêt. Il n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Son plan de développement est jugé adapté mais ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et aucune étude comparative par rapport aux antidépresseurs n'est prévue.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle ²	8
2.3	Couverture du besoin médical	11
3.	Synthèse des données	11
3.1	Données disponibles	11
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.3	Profil de tolérance	21
3.3.1	Données issues des études cliniques	21
3.3.2	Données issues du RCP	23
3.3.3	Données issues de la pharmacovigilance	24
3.4	Modification du parcours de soins	24
3.5	Programme d'études	24
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	27
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2	Absence de traitement approprié	27
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	27
5.5	Recommandations	28
6.	Annexes	28

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date 27/05/2025) : « Traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	zuranolone (N06AX31) ZURZUVAE 20 mg, gélules – Flacon de 14 gélules (CIP : en 13) ZURZUVAE 25 mg, gélules – Blister de 28 gélules (CIP : en 13)
Laboratoire	Biogen France SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	ZURZUVAE (zuranolone) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes dans un périmètre plus large que celui de l'accès précoce sollicité sans restriction sur la sévérité de la maladie à savoir dans le traitement de la dépression du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance (dans le cadre de l'accès précoce) • Médicament soumis à prescription hospitalière • Prescription réservée aux médecins spécialistes en psychiatrie
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de ZURZUVAE est de 50 mg (deux gélules de 25 mg) par voie orale, en une prise par jour pendant une seule période de traitement de 14 jours. La dose peut être réduite à 40 mg (deux gélules de 20 mg) par voie orale, en une prise par jour pendant 14 jours si la patiente ne tolère pas la dose de 50 mg (voir rubrique 4.4 du RCP). Si nécessaire, le traitement peut être arrêté sans réduction progressive de la dose. ZURZUVAE peut être utilisé seul ou avec un traitement antidépresseur de fond par voie orale à dose stable [...] ZURZUVAE doit être pris par voie orale, en une prise par jour le soir avec un repas ou une collation comportant des aliments contenant des graisses.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un analogue synthétique de l'allopregnanolone, un neurostéroïde endogène, biodisponible par voie orale ayant des effets antidépresseurs

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 – [Date]

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Mécanisme d'action	La zuranolone exerce une modulation allostérique du récepteur GABA _A (acide gamma-aminobutyrique de type A). La zuranolone accroît l'activité GABA au niveau des récepteurs synaptiques et extrasynaptiques ; des études <i>in vitro</i> ont en outre montré qu'elle augmentait l'expression des récepteurs GABA _A à la surface cellulaire. La zuranolone peut exercer des effets antidépresseurs en renforçant l'inhibition GABAergique, en particulier l'inhibition tonique, et pourrait fournir un mécanisme de normalisation du fonctionnement des réseaux du cerveau dans les régions dysrégulées lors d'un épisode dépressif majeur (EDM).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : ZURZUVAE (zuranolone) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 4 août 2023 dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce : « ZURZUVAE is a neuroactive steroid gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor positive modulator indicated for the treatment of post-partum depression (PPD) in adults. ».
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 mai 2025. • Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La période périnatale, couvrant la période péri-conceptionnelle, la grossesse et l'année suivant la naissance, est identifiée comme à risque de développer des troubles psychiques pour les mères, qu'il s'agisse d'une décompensation d'une pathologie antérieure ou de la survenue d'une pathologie en lien avec la puerpéralité¹.

La classification CIM-11 définit les troubles dépressifs périnataux par des symptômes dépressifs associé à la grossesse ou débutant environ 6 semaines après l'accouchement tandis que la classification DSM-V définit ceux-ci comme survenant pendant la grossesse ou dans les quatre semaines après celui-ci. Cependant, plus largement, les troubles périnataux sont considérés comme pouvant survenir jusqu'à un an après la naissance.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les femmes sans antécédents dépressifs les plus à risque de dépression post-natale sont le plus souvent primipares. Une grossesse non désirée ou de découverte tardive, un contexte de précarité

¹ HAS. Note de cadrage - Repérage, diagnostic et prise en charge des troubles psychiques périnataux. Novembre 2020.

sociale, de séparation du couple parental, d'antécédent d'avortement, d'agression, de maltraitance ou une hospitalisation du nourrisson dans la période postnatale peuvent constituer des facteurs de dépression maternelle.

Il est recommandé de rechercher un épisode dépressif caractérisé (EDC), aussi bien en période anténatale que post-natale, chez la femme enceinte mais également le père, voire toute personne en position parentale. Cette recherche repose sur les critères cliniques (cf. ci-dessous). Les outils d'aide au diagnostic suivants peuvent être utilisés : l'Edinburgh postnatal depression scale (EPDS) ou le Patient Heath Questionnaire-2 (PHQ-2).

Le diagnostic d'EDC est clinique et établi selon les classifications CIM-11 de l'OMS (classification de référence) et du DSM-V (cf. annexe)². Les difficultés de diagnostic résident dans la diversité de ses formes cliniques ainsi que dans les nombreux diagnostics différentiels psychiatriques existants (i.e. troubles bipolaires, troubles anxieux, troubles de la personnalité, ...). Les symptômes d'un EDC doivent :

- être présents durant une période minimum de 2 semaines, et chacun d'entre eux 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 significative.

L'EDC est qualifié selon trois niveaux de sévérité (léger, modéré ou **sévère**) selon les critères diagnostiques du CIM-11 et du DSM-V prenant en compte le nombre et l'intensité des symptômes et le degré de dysfonctionnement du patient dans les activités sociales, professionnelles résultant de l'épisode dépressif.

Tableau 1. Stades de sévérité de l'épisode dépressif caractérisé selon les critères CIM-11 et DSM-V

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-11	DSM-V	
Léger	Deux symptômes dépressifs principaux et deux 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	Deux symptômes dépressifs principaux et trois à quatre 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	Trois symptômes dépressifs principaux et au moins quatre 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

² HAS. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. Octobre 20

Un épisode dépressif caractérisé, d'autant plus s'il est sévère, peut comporter :

- des idées suicidaires (planifications, intentions ou tentative) ;
- des symptômes psychotiques (hallucination, délire) qui sont plus fréquemment congruents à l'humeur ;
- une incapacité à maintenir les activités quotidiennes : hygiène corporelle, alimentation, etc.

Concernant spécifiquement les dépressions péri-natales, si elles ne sont pas prises en charge rapidement, elles entravent l'établissement du lien mère/enfant. Plus la dépression est sévère et dure longtemps, plus le risque de répercussion sur l'enfant augmente (troubles du comportement, des apprentissages, dépression de l'enfant).

Enfin, par ses symptômes divers, la dépression affecte à la fois la qualité de vie des patients mais également l'entourage.

Épidémiologie

La dépression post-partum concerne entre 10 % et 20 % des femmes après l'accouchement.

Selon l'Enquête nationale périnatale (ENP) menée par Santé Publique France en 2021³, la prévalence nationale de la dépression post-partum (définie dans cette enquête comme un score de l'Edinburgh Depression Post-partum scale EPDS ≥ 13) à 2 mois du post-partum était de 16,7 %. La prévalence de l'anxiété (EPDS-3A ≥ 5) était de 27,6% [26,5-28,8] globalement et de 83,2% [80,6-85,7] parmi les femmes présentant une dépression post-partum tandis que la prévalence des idées suicidaires (item 10 de l'EPDS ≥ 1) était de 5,4% [4,7-6,1] globalement et de 23,8% [12,1-26,9] parmi les femmes atteintes de dépression post-partum.

Les dépressions périnatales sont sous-diagnostiquées avec seules 40 à 50 % d'entre elles étant diagnostiquées et prises en charge⁴. La cohorte ELFE (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance) a identifié que seules 25 % des femmes rapportant une détresse psychologique déclaraient avoir bénéficié d'une consultation avec un professionnel spécialisé en psychiatrie et santé mentale et 11 % prendre un traitement psychotrope⁵.

Enfin, selon le 7ème rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles⁶, les suicides et causes psychiatriques de décès représentent la première cause de mortalité maternelle considérée jusqu'à un an (17 %) avec un ratio de mortalité maternelle de 1,9/100 000 naissances vivantes.

³ Cinelli H, Lelong N, Le Ray C et ENP2021 Study Group. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2021 en France métropolitaine : Les naissances, le suivi à 2 mois et les établissements – Situation et évolution depuis 2016. Inserm, Octobre 2022. Disponible sur le site <https://enp.inserm.fr>

⁴ Rapport de la commission des 1000 premiers jours. Septembre 2020.

⁵ Bales M, Pambrun E, Melchior M et al. Prenatal psychological distress and access to mental health care in the ELFE cohort. Eur Psychiatry 2015 ; 30 :322-8

⁶ Inserm, Santé publique France. Les morts maternelles en France : mieux comprendre pour mieux prévenir. 7 e rapport de l'Enquête nationale confidentielle sur les morts maternelles (ENCMM), 2016-2018. Saint-Maurice : Santé publique France, 2024. 232 p. Disponible à partir de l'URL : www.encmm.inserm.fr et <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/maladies-vasculaires-de-la-grossesse/documents/enquetes-etudes/les-morts-maternelles-en-france-mieux-comprendre-pour-mieux-prevenir-7e-rapport-de-l-enquete-nationale-confidentielle-sur-les-morts-maternelles>

2.2 Prise en charge actuelle^{2,7}

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression pendant la grossesse et en post-partum est la même que celle de l'EDC toutes périodes confondues et associe différentes stratégies d'interventions, médicamenteuses ou non.

La prise en charge d'un EDC comporte deux phases :

- la phase aiguë (induction), dont l'objectif est la rémission complète des symptômes ;
- la phase de consolidation (entretien), dont l'objectif est de prévenir la rechute de l'épisode.

Elle est variable selon la sévérité de l'épisode.

Concernant spécifiquement les troubles d'intensité sévère, la prise en charge consiste en l'instauration d'emblée d'un traitement antidépresseur (AD) avec orientation rapide vers un psychiatre pour une prise en charge associant une psychothérapie et un AD. L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines.

La prise en charge psychothérapeutique de la femme après l'accouchement associe à la psychothérapie un soutien de la mère dans les soins et la relation avec son enfant. Cet accompagnement pluri-professionnel médico-psychologique est à poursuivre à domicile. En cas d'EDC d'intensité sévère, une hospitalisation dans une unité d'hospitalisation mère-enfant est souhaitable.

Plusieurs classes d'AD avec des mécanismes d'actions pharmacologiques spécifiques sont actuellement disponibles en France (cf. rubrique « Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation » ci-dessous) sans différence d'efficacité clinique démontrée entre elles. Le choix d'un AD en première intention repose principalement sur le profil de tolérance avec comme traitements recommandés en première intention un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), ou un médicament de la classe des « autres AD », à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine. Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur est compris entre 2 et 4 semaines et le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines⁸.

Les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés quel que soit le terme de la grossesse :

- pour les ISRS : fluoxétine, sertraline, paroxétine, citalopram, escitalopram ;
- pour les IRSN : venlafaxine ;
- pour les imipraminiques : clomipramine, amitriptyline, imipramine.

Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le souhait d'allaitement ou non de la patiente.

En cas de réponse efficace à un antidépresseur antérieurement à la grossesse, il est recommandé de poursuivre avec ce même traitement. La diminution des posologies pour éviter chez le nouveau-né les effets anticholinergiques (cognitifs, cardiaques et digestifs) des antidépresseurs imipraminiques à fortes doses et le syndrome d'arrêt des antidépresseurs, est à mettre en balance avec les risques de rechute ou de récurrence chez la mère. Une surveillance néonatale est instaurée dans les jours qui suivent l'accouchement.

L'indication d'allaitement pour une femme traitée par antidépresseurs doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque pour la mère et pour l'enfant. En cas d'allaitement, les antidépresseurs

⁷ NICE. Clinical guideline. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. 2020

⁸ ANSM. Recommandations. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. 2006

associés à un passage faible dans le lait et des concentrations sanguines faibles ou indétectables chez les nourrissons allaités sont :

- pour les ISRS : paroxétine, sertraline ;
- pour les imipraminiques : clomipramine, amitriptyline, imipramine.

Dans les cas d'EDC sévère, d'autres méthodes de prise en charge non médicamenteuses existent telles que l'électroconvulsivothérapie, notamment indiquée en cas de caractéristiques psychotiques associées ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général)⁹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation sont les traitements indiqués dans le traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes.

➔ Traitements médicamenteux

Aucune autre spécialité ne dispose d'une AMM spécifique dans l'indication de la « dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ».

La stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression pendant la grossesse et en post-partum est la même que celle de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) toutes périodes confondues.

A ce jour, 24 spécialités disposent d'une AMM dans le « traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte ». L'ensemble de ces spécialités sont prises en charge avec une inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Date de l'avis	SMR	ASMR
ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)			
SEROPRAM et génériques (citalopram) Lundbeck	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
SEROPLEX et génériques (escitalopram) Lundbeck	03/06/2015 (RI)		
PROZAC et génériques (fluoxétine) Lilly France	09/11/2017 (RI)		
FLOXYFRAL (fluvoxamine) Mylan	05/10/2016 (RI)		
DEROXAT et génériques (paroxétine) GlaxoSmithKline	22/02/2017 (RI)		
ZOLOFT (sertraline) Pfizer	20/03/2013 (RI)		

⁹ ANSES. Recommandations professionnelles. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Avril 1997.

IRSN (Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)

IXEL et génériques (milnacipran) Pierre Fabre Médicament	03/06/2015 (RI)	Important	Sans objet
EFFEXOR LP (venlafaxine) Pfizer	21/06/2017 (RI)		
CYMBALTA et génériques (duloxétine) Lilly France	02/03/2016 (RI)		

Autres antidépresseurs

Génériques de miansérine	30/05/2018 (Inscription générique Biogaran)	Important	ASMR V par rapport au princeps ATHYMIL
NORSET et génériques (mirtazapine) MSD France	21/06/2017 (RI)	Important	Sans objet
STABLON (tianéptine) Servier	05/12/2012 (Réévaluation et RI)	Important	Sans objet
VALDOXAN et génériques (agomélatine) Servier	21/10/2015 (Réévaluation et RI)	Faible	ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé)
BRINTELLIX (vortioxétine) Lundbeck	04/02/2015 (Inscription)	Modéré	ASMR V dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte

Imipraminiques

ANAFRANIL et génériques (clomipramine) Alfasigma France	11/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
DEFANYL (amoxapine) Eisai	22/07/2015 (RI)		
LAROXYL (amitriptyline) Teofarma	20/07/2016 (RI)		
LUDIOMIL (maprotiline) Centre Spécialités Pharmaceutiques	07/12/2016 (RI)		
PROTHIADEN (dosulépine) Teofarma S.R.L	20/07/2016 (RI)		
QUITAXON (doxépine) Provepharm	20/07/2016 (RI)		
SURMONTIL (trimipramine) Sanofi-Aventis France	20/07/2016 (RI)		
TOFRANIL (imipramine) Centre Spécialités Pharmaceutiques	07/12/2016 (RI)		

IMAO non sélectifs

MARSILID (iproniazide) Efesciens limited	17/09/2014 (RI)	Important	Sans objet
---	--------------------	-----------	------------

IMAO sélectifs A

➔ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse de la dépression sévère de l'adulte repose sur une psychothérapie associée au traitement antidépresseur.

Dans les cas d'EDC sévère, d'autres méthodes de prise en charge non médicamenteuses existent telle que l'électroconvulsivothérapie, notamment indiquée en cas de caractéristiques psychotiques associées ou lorsque le pronostic vital est engagé (risque suicidaire, altération grave de l'état général)¹⁰.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses disponibles. Il persiste un besoin médical non couvert dans le traitement de la dépression sévère du post-partum suivant l'accouchement chez les adultes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ZURZUVAE (zuranolone) repose sur deux études cliniques de phase III comparatives versus placebo, randomisées en double-aveugle, multicentriques, réalisées respectivement chez 153 et 200 patientes atteintes de dépression du post-partum sévère :

- **l'étude ROBIN** (217-PPD-201B - NCT02978326¹¹) débutée en 2017, réalisée aux Etats-Unis ayant évalué la dose quotidienne journalière de **30 mg de zuranolone en formulation gélule (équivalent à environ 40 mg de la spécialité ZURZUVAE (zuranolone))**,
- **l'étude SKYLARK** (217-PPD-301 - NCT04442503¹²) débutée en 2020, réalisée majoritairement aux Etats-Unis¹³ ayant évalué la dose quotidienne journalière de **50 mg de zuranolone sous la spécialité ZURZUVAE (zuranolone), correspondant à la dose recommandée par le RCP.**

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectifs et schémas des études ROBIN¹¹ et SKYLARK¹²

Il s'agit de deux études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, multicentriques, en groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du zuranolone chez des patientes adultes atteintes de dépression post-partum sévère après 15 jours de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

¹⁰ ANSES. Recommandations professionnelles. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Avril 1997.

¹¹ Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2021 ; 78 : 951-9.

¹² Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B et al. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. Am J Psychiatry . 2023 ; 180 : 668-75

¹³ L'étude a été réalisée dans 92 centres investigateurs dont 78 centres aux Etats-Unis (97 % des patientes), 9 en Espagne et 5 au Royaume-Uni.

- Femme en soins ambulatoires âgée de 18 à 45 ans inclus,
- Patiente dans une période postpartum **≤ 6 mois (étude ROBIN)** ou **≤ 12 mois (étude SKYLARK)**,
- Patiente ayant un score HAMD total¹⁴ ≥ 26 (correspondant à une dépression sévère) pendant la période de sélection et à J1 (avant la randomisation),
- Patiente ayant une dépression qui a débuté au plus tôt à partir du 3^{ème} trimestre, et au plus tard 4 semaines après l'accouchement, et qui répond aux critères d'épisode dépressif caractérisé selon le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux 5 (DSM-V), diagnostiquées par l'entretien clinique structuré pour les troubles de l'axe I (SCID-5-CT)
- Patiente ayant accepté de retarder la prise d'un autre antidépresseur ou anxiolytique et tout nouveau traitement pharmacologique, incluant les benzodiazépines anxiolytiques, jusqu'à ce que la période de traitement soit terminée et que toutes les évaluations **du jour 15 (étude ROBIN)** ou **du jour 45 (étude SKYLARK)** aient été effectuées,
- Patiente ayant arrêté d'allaiter ou ayant accepté de ne pas donner son lait jusqu'au 7^{ème} jour après l'arrêt du traitement,
- Contraception efficace pendant la durée de l'étude et jusqu'au 30^{ème} jour qui suit la dernière dose.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Patiente ayant des troubles psychotiques selon l'investigateur
- Patiente ayant fait une tentative de suicide pendant l'épisode dépressif post-partum (**études ROBIN et SKYLARK**) ou présentant un risque significatif de se suicider, selon le jugement de l'investigateur (**étude SKYLARK**)
- Patiente ayant un antécédent ou étant atteinte d'au moins une des maladies mentales suivantes : bipolarité, schizophrénie, et/ou schizophrénie schizoaffective
- Patiente ayant des antécédents de crises convulsives
- **Etude SKYLARK uniquement** : Stimulation du nerf vagal, électroconvulsivothérapie ou prise de kétamine au cours de l'épisode de dépression post-partum en cours,

Il est à noter que les patientes recevant des antidépresseurs pouvaient être incluses dans les deux études à condition d'avoir pris ce traitement à dose stable pendant au moins 30 jours précédant la période de traitement de l'étude et de le poursuivre à dose stable **pendant 15 jours (étude ROBIN)** ou **45 jours (étude SKYLARK)** ; les patientes ayant arrêté de prendre ces traitements dans les 30 jours précédant pouvaient être éligibles si elles n'avaient pas pris ces médicaments pendant plus de 5 demi-vies jusqu'au premier jour de traitement de l'étude.

Etude ROBIN (zuranolone 30 mg) :

L'étude ROBIN comprenait deux parties : la première partie A correspondait à l'administration d'une solution buvable ; dès qu'une forme gélule a été mise à disposition, le recrutement a été clôturé pour cette partie et la partie B pouvait alors débuter. Seul une patiente a reçu le traitement durant la partie A et n'a pas été incluse dans l'analyse statistique. Les données ont ainsi majoritairement porté sur la partie B.

La partie A comprenait une période de sélection de 7 jours, une randomisation suivie d'une période de traitement à l'hôpital de 14 jours sous placebo ou **zuranolone solution buvable** et une période de suivi en ambulatoire jusqu'à 75 jours.

¹⁴ L'échelle Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) est une échelle de mesure de la sévérité de la dépression chez des patients déjà diagnostiqués comme dépressifs. Elle comporte 17 items et évalue les composantes suivantes : humeur dépressive (tristesse, désespoir, impuissance, auto dépréciation), sentiments de culpabilité, suicide, insomnie (tôt le soir, milieu de nuit, tôt le matin), travail et activités, ralentissement (lenteur de la pensée et du langage ; altération de la concentration ; diminution de l'activité motrice), agitation, anxiété (psychique et somatique), symptômes somatiques (gastro-intestinaux et généraux), symptômes génitaux, hypocondrie, perte de poids et prise de conscience. Le score total varie de 0 (absence de dépression) à 52 (dépression la plus sévère). Un score < 7 correspond à l'absence de dépression.

La partie B comprenait une période de sélection de 28 jours, une randomisation suivie d'une période de traitement à l'hôpital ou en ambulatoire de 14 jours sous placebo ou **zuranolone gélule** (avec prise du traitement sous supervision d'un professionnel de santé) et une période de suivi en ambulatoire jusqu'à 45 jours¹⁵. Un amendement en date du 31 août 2017 (n=4/153 patientes incluses à cette date) a permis une auto-administration du traitement par les patientes à domicile, avec une surveillance de l'observance via un appel téléphonique de suivi chaque soir à partir du site.

L'étude a débuté le 4 janvier 2017 (1^{ère} patiente incluse) et l'analyse principale a eu lieu le 11 décembre 2018.

Etude SKYLARK (zuranolone 50 mg – dose recommandée) :

Tout comme la partie B de l'étude ROBIN, l'étude SKYLARK comprenait une période de sélection de 28 jours, une randomisation suivie d'une période de traitement de 14 jours sous placebo ou zuranolone (en ambulatoire) et une période de suivi en ambulatoire jusqu'à 45 jours.

L'étude a débuté le 8 juin 2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 12 avril 2022.

A noter les principaux amendements suivants pour les deux études :

– étude ROBIN :

- 17/03/2017 (1/153 [0,6 %] patientes randomisées) :
 - ajout de la partie B de l'étude, avec les gélules zuranolone 30 mg administrées dans un cadre entièrement ambulatoire, et arrêt de la partie A dès la mise à disposition des gélules
 - réduction de la période de suivi de 75 à 45 jours
- 31/08/2017 (41/153 [27 %] patientes randomisées) : possibilité d'auto-administration du traitement par les patientes à domicile, avec une surveillance de l'observance du médicament quotidienne via un appel téléphonique de suivi à partir du site
- 01/12/2017 (57/153 [37 %] patientes randomisées) : augmentation du nombre de sujets nécessaire de 32 à 60 patientes afin d'augmenter la puissance statistique de 72 % à 80 % du test sur le critère d'évaluation principal
- 15/02/2018 (107/153 [70 %] patientes randomisées) : augmentation du nombre de sujets nécessaire de 60 à 140 patientes afin d'augmenter la puissance statistique de 80 % à 90 % du test sur le critère d'évaluation principal

– **étude SKYLARK :** 29/01/2021 (n=73/200 patientes [37 %] randomisées) : amendement modifiant le critère d'inclusion des patientes en post-partum jusqu'à 12 mois (versus 6 mois initialement)

Traitements étudiés reçus

Etude ROBIN (zuranolone 30 mg) :

– Partie A :

Une seule patiente a été randomisée pour recevoir **zuranolone solution buvable (forme non commercialisée)** par voie orale à la **posologie de 15 mg** deux fois par jour matin et soir pendant deux jours puis augmentée à 20 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance, jusqu'à 14 jours (**posologie hors AMM**). Elle est restée hospitalisée pendant toute la durée du traitement.

– Partie B :

¹⁵ La période de suivi a été réduite de 75 à 45 jours suite à un amendement en date du 17 mars 2017.

Un total de 275 patientes ont été sélectionnées dont 153 (56 %) patientes randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe zuranolone (n=77) : **zuranolone 30 mg en gélules en formulation gélule (équivalent à environ 40 mg de la spécialité ZURZUVAE (zuranolone))** par voie orale une fois par jour le soir avec de la nourriture ; la dose pouvait être diminuée à 20 mg en cas d'intolérance¹⁶
- Groupe placebo (n=76) : placebo en gélules par voie orale une fois par jour le soir avec de la nourriture

Etude SKYLARK (zuranolone 50 mg – dose recommandée) : Un total de 505 patientes ont été sélectionnées dont 200 patientes randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe zuranolone (n=99) : **zuranolone 50 mg en gélule (spécialité ZURZUVAE), correspondant à la dose recommandée par l'AMM** par voie orale une fois par jour le soir dans la première heure après le repas contenant des graisses ou lors d'un en-cas contenant des matières grasses ; la dose pouvait être diminuée à 40 mg en cas d'intolérance¹⁷,
- Groupe placebo (n= 101) : placebo en gélules par voie orale une fois par jour le soir dans la première heure après le repas contenant des graisses ou lors d'un en-cas contenant des matières grasses.

L'administration du traitement était surveillée grâce à une plateforme de suivi de l'adhésion thérapeutique, disponible sur smartphone, permettant de confirmer visuellement la prise du traitement.

La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation d'un traitement antidépresseurs à l'inclusion : en cours/stable OU non traité/arrêté ≥30 jours ou >5 demi-vies.

Traitements antérieurs et concomitants

– Etudes ROBIN et SKYLARK :

- à l'inclusion dans l'étude :
 - les traitements antidépresseurs étaient autorisés à condition d'avoir reçu le traitement à dose stable au moins 30 jours avant le début de la période de traitement de l'étude et de le maintenir tout au long de la **période de traitement de 15 jours (étude ROBIN) ou de la période de 45 jours (étude SKYLARK)** ;
- durant la période de traitement : il était interdit de débiter un nouveau traitement psychotrope à visée antidépressive dans les 30 jours précédant le début de la période de traitement de l'étude et **durant la période de traitement de 15 jours (étude ROBIN) ou durant la période de 45 jours (étude SKYLARK)** ;

– Etude ROBIN :

- à l'inclusion dans l'étude :
 - les autres traitements psychotropes à visée antidépressive (benzodiazepines et hypnotiques) étaient autorisés mais à éviter le plus possible (selon appréciation de l'investigateur) et à condition d'avoir reçu le traitement à dose stable au moins 30 jours avant le début de la période de traitement de l'étude et de le maintenir tout au long de la **période de traitement de 15 jours**
 - les autres traitements psychotropes incluant les stimulants, antipsychotiques (utilisés pour traiter les symptômes psychotiques) et stabilisateurs de l'humeur étaient interdits ;
 - les antipsychotiques atypiques pouvaient être autorisés en cas de prescription pour augmenter l'efficacité antidépressive.

¹⁶ En cas d'intolérance à la dose de 20 mg, les patientes étaient exclues de l'étude à la discrétion de l'investigateur.

¹⁷ En cas d'intolérance à la dose de 40 mg, les patientes étaient exclues de l'étude à la discrétion de l'investigateur.

- durant la période de traitement :
 - il était interdit de débiter un nouveau traitement par benzodiazépine,
 - l'utilisation d'hypnotiques pour l'insomnie était à éviter (selon l'appréciation de l'investigateur),
 - les anticonvulsivants étaient interdits tout au long de l'étude.
- **Etude SKYLARK** : la prise des traitements suivants était restreinte et constituait une déviation au protocole :
 - l'utilisation de benzodiazépines, barbituriques, modulateurs GABA-A (c.-à-d. eszopiclone, zopiclone, zaleplon et zolpidem) dans les 28 jours précédant la période de traitement et durant la période de 45 jours
 - l'utilisation d'antipsychotiques première génération et seconde génération dans les 14 jours précédant la période de traitement et durant la période de 45 jours
 - l'utilisation de médicaments contre l'insomnie non-GABA (c.-à-d. mélatonine, antihistaminiques) dans les 14 jours précédant la période traitement et durant la période de 45 jours
 - l'utilisation de psychostimulantes (méthylphénidate, amphétamine) ou opioïdes dans les 28 jours précédant la période de traitement et durant la période de 45 jours

La stimulation du nerf vague et l'ECT étaient interdites durant la période de 45 jours.

Une psychothérapie selon un rythme régulier pendant au moins 30 jours avant la période de traitement était autorisée sous réserve de la prolonger à ce rythme tout au long de la période de 45 jours.

Populations de l'étude

Etude ROBIN -partie B (zuranolone 30 mg)

Parmi les 153 patientes randomisées (77 dans le groupe zuranolone et 76 dans le groupe placebo), 151 patientes ont reçu au moins une dose de traitement (une patiente dans chaque groupe n'a pas été traitée, l'une pour une raison de non-respect du protocole et la seconde pour retrait du consentement) et 150 patientes (respectivement 76 dans le groupe zuranolone et 74 dans le groupe placebo) avaient une mesure valide de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion, **correspondant à la population d'efficacité d'analyse principale**.

Le pourcentage de patientes ayant terminé l'étude parmi les patientes randomisées était de 95 % dans le groupe zuranolone et 91 % dans le groupe placebo avec comme raison principale d'arrêt de l'étude : le retrait du consentement (3,9 % [n=3] versus 2,6 % [n=2]), la perte de vue (0 % versus 3,9 % [n=3]), le non-respect du protocole (0 % versus 2,6 % [n=2]) et la tolérance (1,3 % [n=1] versus 0 %).

Etude SKYLARK (zuranolone 50 mg – dose recommandée)

Parmi les 200 patientes randomisées (99 dans le groupe zuranolone et 101 dans le groupe placebo), 196 patientes (98 respectivement dans chaque groupe de traitement) ont reçu au moins une dose de traitement, **correspondant à la population de tolérance** ; quatre patientes n'ont pas été traitées, dont 3 pour retrait de consentement (1 dans le groupe zuranolone et 2 dans le groupe placebo) et 1 perdue de vue dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patientes ayant terminé la période de traitement de 14 jours parmi les patientes randomisées était de 91 % dans le groupe zuranolone et 93 % dans le groupe placebo avec comme principale raison d'arrêt d'étude : les effets indésirables ((4,1 % [n=4] versus 2,0 % [n=2]) et la perte de vue (2,0 % [n=2] versus 3,1 % [n=3]).

Le pourcentage de patientes ayant terminé l'étude parmi les patientes randomisées était de 86 % dans le groupe zuranolone et 88 % dans le groupe placebo avec comme principale raison d'arrêt du traitement à l'étude : la perte de vue (6,1 % [n=8] versus 8,2 % [n=6]) et le retrait du consentement (4,1 % [n=4] versus 3,1 % [n=3]).

Sur les 200 patientes randomisées, un total de 195 patientes (dont 98 dans le groupe zuranolone et 97 dans le groupe placebo) ont reçu le traitement et avaient une mesure valide de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion et ont été ainsi incluses **dans la population FAS** correspondant à la population d'analyse principale.

Caractéristiques des patients – études ROBIN (partie B) et SKYLARK

Les caractéristiques à l'inclusion ont été rapportées dans la population d'efficacité pour l'étude ROBIN et dans la population de tolérance pour l'étude SKYLARK.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes zuranolone et placebo dans les études ROBIN et SKYLARK.

L'âge moyen (ET) des patientes était de 28,3 (5,4) ans dans l'étude ROBIN et 30,5 (5,9) ans dans l'étude SKYLARK. La majorité des patientes (81 % dans l'étude ROBIN et 85 % dans l'étude SKYLARK) ne prenait pas d'antidépresseurs à l'inclusion. Le pourcentage de patients sous antidépresseurs à l'inclusion était ainsi de 19 % dans l'étude ROBIN et 15 % dans l'étude SKYLARK.

Les premiers symptômes de dépression post-partum ont débuté dans les 4 semaines suivant l'accouchement pour 58 % des patientes de l'étude ROBIN et 67 % des patientes de l'étude SKYLARK et au cours du troisième trimestre de grossesse pour 42 % des patientes dans l'étude ROBIN et 33 % des patientes dans l'étude SKYLARK. Il s'agissait du premier épisode de dépression post-partum pour 83 % des patientes de l'étude ROBIN et 86 % des patientes dans l'étude SKYLARK et d'un épisode récurrent pour respectivement 17 % et 14 % des patientes. La durée médiane de l'épisode dépressif en cours était non renseignée dans l'étude ROBIN et d'environ 5 mois dans l'étude SKYLARK. La majorité des patientes avaient un score total médian HAMD-17 ≥ 28 à l'inclusion (67 %) et un score HAM-A de dépression avec anxiété légère à modérée ≥ 20 (77 %) dans l'étude SKYLARK (non renseigné dans l'étude ROBIN).

Des antécédents familiaux de dépression post-partum ont été rapportés chez 13 % des patientes dans l'étude ROBIN et 19 % des patientes dans l'étude SKYLARK.

Les principaux autres troubles psychiatriques rapportés dans les études étaient un épisode dépressif caractérisé pour un tiers des patientes (34 %), des troubles de l'anxiété généralisés pour 11 % des patientes et des troubles anxieux pour 7 % des patientes dans l'étude ROBIN tandis que 6 % des patientes avaient des troubles de l'anxiété généralisés dans l'étude SKYLARK. Aucune patiente n'avait été hospitalisée précédemment pour dépression ou anxiété dans l'étude ROBIN (non renseigné dans l'étude SKYLARK).

En termes de traitement antérieurs et de traitements concomitants :

– Etude ROBIN :

- le pourcentage de patientes ayant préalablement reçu au moins un traitement par antidépresseur était de 32 % dans le groupe zuranolone versus 27 % dans le groupe placebo dans l'étude ROBIN. Le pourcentage de patientes ayant préalablement reçu des anxiolytiques était de 2,6 % dans chacun des deux groupes.
- le pourcentage de patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion était de 21 % dans le groupe zuranolone versus 18 % dans le groupe placebo, principalement sertraline (11 % versus 12 %) ; aucune patiente n'a débuté un traitement antidépresseur durant la période de

traitement ; parmi les patientes sous antidépresseur à l'inclusion, 3 patientes (2 dans le groupe zuranolone et 1 dans le groupe placebo) ont débuté un traitement antidépresseur durant la période de suivi tandis que parmi les patientes sans antidépresseur à l'inclusion, 7 patientes (4 dans le groupe zuranolone et 3 dans le groupe placebo) ont débuté un nouvel antidépresseur pendant la période de suivi ; au total, le pourcentage de patientes ayant reçu un traitement concomitant par antidépresseur au cours de l'étude était de 26 % dans le groupe zuranolone versus 22 % dans le groupe placebo, principalement de la sertraline (15 % versus 14 %)

– **Etude SKYLARK :**

- deux tiers des patientes (63 % dans le groupe zuranolone versus 66 % dans le groupe placebo) n'avaient jamais reçu de traitement antidépresseur avant d'être incluses dans l'étude ; le pourcentage de patientes ayant préalablement reçu au moins un traitement psychotrope dans les 6 mois précédant l'étude était de 26 % dans le groupe zuranolone versus 19 % dans le groupe placebo, majoritairement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (16 % versus 15 %) ; le pourcentage de patientes ayant préalablement reçu un antidépresseur était de 36 % dans le groupe zuranolone versus 34 % dans le groupe placebo
- le pourcentage de patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion était de 15 % dans chacun des deux groupes de traitement ; parmi celles-ci, trois patientes (1,5 %), toutes dans le groupe zuranolone, ont eu une modification de leur traitement antidépresseur durant la période de suivi de l'étude (un arrêt et deux modifications de dose)
- parmi les 85 % de patientes ne recevant pas d'antidépresseur à l'inclusion, aucune patiente n'a débuté de nouvel antidépresseur durant la période de traitement et 3 patientes (1,8 %) (deux dans le groupe zuranolone et une dans le groupe placebo) ont débuté un nouvel antidépresseur durant la période de suivi
- le pourcentage de patientes ayant reçu au moins un traitement psychotrope concomitant au cours de l'étude était de 22 % dans le groupe zuranolone versus 17 % dans le groupe placebo, majoritairement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (16 % versus 15 %) ;

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score total HAMD-17¹⁴ entre l'inclusion et à la fin de la période de traitement à J15 **dans la population d'efficacité (étude ROBIN) ou dans la population FAS (étude SKYLARK)** correspondant toutes les deux à toutes les patientes ayant reçu le traitement et ayant une mesure valide de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion.

Les analyses principales ont été réalisées à partir d'un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec comme effets fixes : le traitement, le score HAM-D 17 à l'inclusion, l'utilisation d'antidépresseur à l'inclusion, les points d'évaluation et les interactions entre les points d'évaluation et le traitement. Une structure de covariance non structurée (UN) a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-sujet.

Concernant l'imputation des données manquantes :

- **Etude ROBIN** : la méthode d'imputation était planifiée au protocole mais n'a pas été réalisée compte-tenu du pourcentage de patientes avec données manquantes < 10 %.
- **Etude SKYLARK** : des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'impact des hypothèses formulées sur les données manquantes.

Concernant les critères de jugement secondaires :

- **étude ROBIN (zuranolone 30 mg)** : aucune méthode de contrôle du risque alpha n'a été planifiée au protocole rendant les critères de jugement secondaires exploratoires ;
- **étude SKYLARK (zuranolone 50 mg = dose recommandée)** : les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (méthode hiérarchisée séquentielle fixe) étaient :

- Variation du score total HAMD-17 entre l'inclusion et les jours 3, 28 et 45
- Variation du score Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)¹⁸ au jour 15

Résultats sur le critère de jugement principal

La zuranolone a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation moyenne du score total HAMD-17 (ET) entre l'inclusion et à la fin de la période de traitement à J15 :

- **étude ROBIN (zuranolone 30 mg) - Population d'efficacité** : -17,8 (1,04) points *versus* -13,6 (1,07) points **soit une différence des moyennes des moindres carrés de -4,2 ; IC95% = [-6,9 ; -1,5] ; p = 0,0028** inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05 (cf. Figure 1)
- **étude SKYLARK (zuranolone 50 mg = dose recommandée) – Population FAS** : -15,6 (0,82) points *versus* -11,6 (0,82) points **soit une différence des moyennes des moindres carrés de -4,0 (IC95% = [-6,3 ; -1,7] ; p= 0,0007** inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05 (cf. Figure 2)

Tableau 3. Variation du score total HAMD-17 à J15 par rapport à l'inclusion – Analyse MMRM (Population d'efficacité – étude ROBIN – partie B et Population FAS – étude SKYLARK)

	Etude ROBIN		Etude SKYLARK	
	Placebo (N=74)	Zuranolone 30 mg (N=76)	Placebo (N=97)	Zuranolone 40 mg (dose recommandée) (N=98)
Score à l'inclusion moyenne (ET)	28,8 (2,32)	28,4 (2,09)	28,8 (2,34)	28,6 (2,49)
Score à J15 (fin du traitement) moyenne (ET)	15,2 (8,59)	10,5 (8)	17,4 (8,44)	13,0 (7,28)
Moyennes des moindres carrés (ES)	-13,6 (1,07)	-17,8 (1,04)	-11,6 (0,82)	-15,6 (0,82)
IC95% Moyenne	(-15,7, -11,5)		(-19,8, -15,7)	
Différence des moyennes des moindres carrés (ES) zuranolone vs pla- cebo	-4,2 (1,37)		-4,0 (1,16)	
IC95%	(-6,9, -1,5)		(-6,3 ; -1,7)	
Valeur de p	0,0028		0,0007	

IC : Intervalle de confiance ; ET= écart-type ; ES = erreur standard ; MC = moindres carrés

¹⁸ L'échelle Clinical Global Impression (CGI) évalue l'impression clinique globale du changement du patient ; il comprend trois items dont le CGI-S (Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)) mesurant la sévérité de la maladie sur une échelle de Likert à 7 points de 1 (normal, pas malade) à 7 (parmi les plus extrêmement malades)

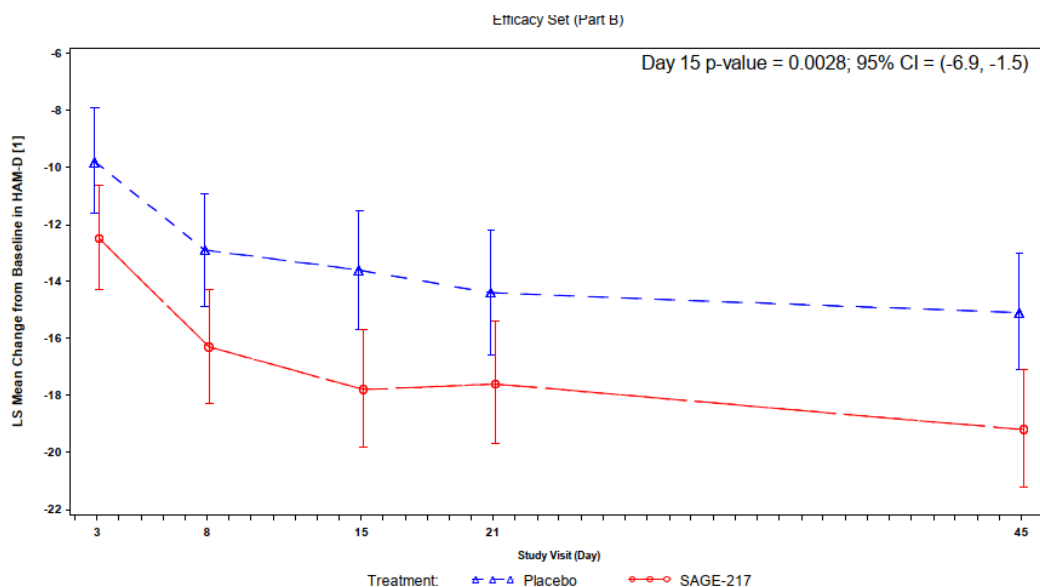
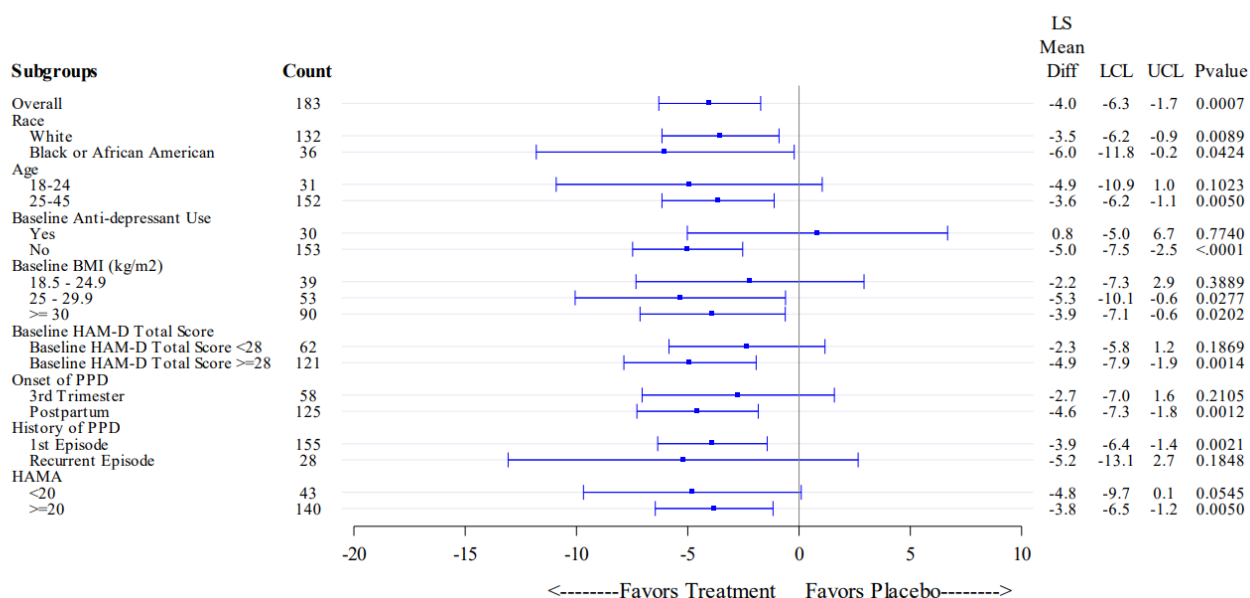


Figure 1.Variation du score HAMD-17 au cours de l'étude ROBIN par rapport à l'inclusion selon le groupe de traitement (population d'efficacité – étude ROBIN)

Les résultats des analyses en sous-groupe dans l'étude SKYLARK (zuranolone 50 mg = dose recommandée), sans tests d'interaction réalisés, sont présentés à titre exploratoire ci-dessous (pour rappel, la randomisation a été stratifiée dans cette étude selon l'utilisation d'un traitement antidépresseurs à l'inclusion : en cours/stable OU non traité/arrêté ≥ 30 jours ou >5 demi-vies).

Figure 9: Forest Plot of LS Mean (95% CI) Change from Baseline in Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) Total Score by Treatment Group and Subgroups on Day 15



Résultats sur les critères de jugement secondaire

Etude ROBIN – partie B (zuranolone 30 mg) - critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion du risque alpha

A titre exploratoire, en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha pour ces critères de jugement secondaires :

- à **45 jours**, la variation moyenne (ET) du score HAMD-17 par rapport à l'inclusion était de -19,2 (1,02) points dans le groupe zuranolone versus -15,1 (1,06) points dans le groupe placebo.
- le pourcentage de patientes HAM-D répondeuses (c.-à-d. ayant une réduction ≥ 50 % du score HAM-D total par rapport à l'inclusion) a été :
 - à J15 (fin du traitement) : de 71,6 % dans le groupe zuranolone versus 47,9 % dans le groupe placebo
 - à J45 : de 75,3 % dans le groupe zuranolone versus 56,5 % dans le groupe placebo
- le pourcentage de patientes en rémission (c.-à-d. ayant un score HAM-D total ≤ 7) était :
 - à J15 (fin du traitement) : de 44,6 % dans le groupe zuranolone versus 23,3 % dans le groupe placebo
 - à J45 : de 53,4 % dans le groupe zuranolone versus 30,4 % dans le groupe placebo

Etude SKYLARK (zuranolone 50 mg – dose recommandée)

La zuranolone 40 mg a démontré sa supériorité par rapport au placebo, dans la population FAS, sur les 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha suivants :

- **la variation moyenne du score total HAMD-17 (ET) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement :**
 - à **J3** : -9,5 (0,70) points versus -6,1 (0,71) points **soit une différence moyenne des moindres carrés de -3,4 points (IC95% = [-5,4 ; -1,4] ; p= 0,0008 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
 - à **J28** : -16,3 (0,88) points versus -13,4 (0,88) **soit une différence moyenne des moindres carrés de -2,9 points (IC95% = [-5,4 ; -0,5] ; p= 0,0203 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
 - à **J45** : -17,9 [0,90] versus -14,4 [0,90], **soit une différence moyenne des moindres carrés de -3,5 points (IC95% = [-6,0 ; -1,0] ; p= 0,0067 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
- **la variation du score Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) à J15** : -2,2 (0,14) points versus -1,6 (0,14) point **soit une différence moyenne des moindres carrés de -0,6 point (IC95% = [-0,9 ; -0,2] ; p= 0,0052 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**

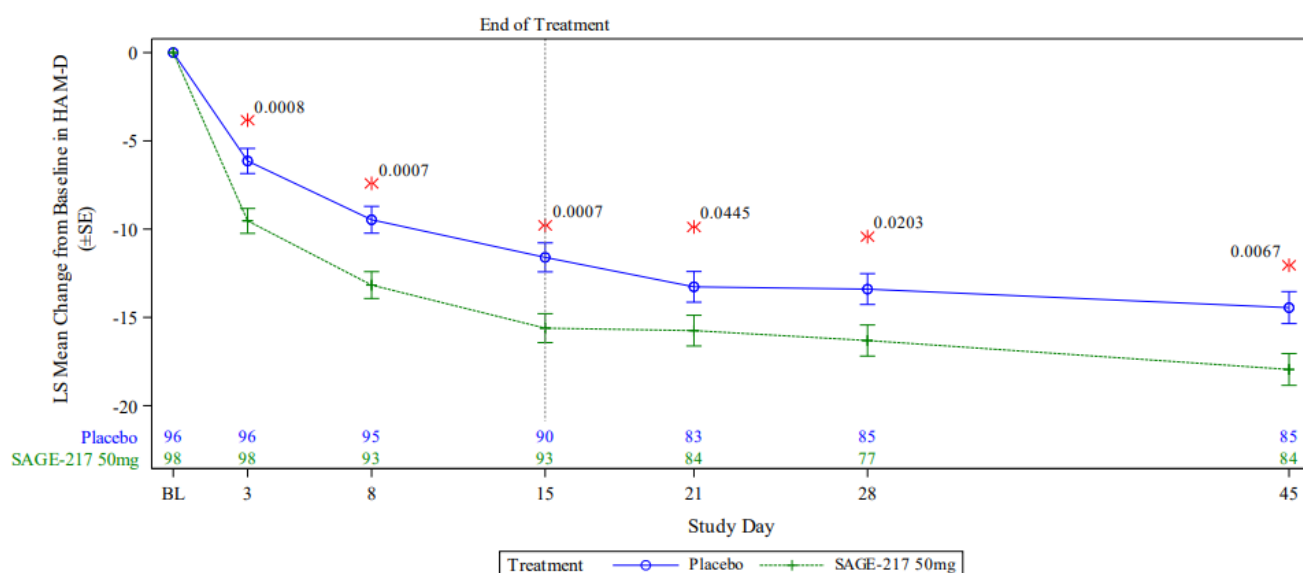


Figure 2. Variation du score HAMD-17 par rapport à l'inclusion selon le groupe de traitement (population FAS – étude SKYLARK)

A titre exploratoire, en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha pour ces critères de jugement secondaires :

- le pourcentage de patientes HAM-D répondeuses (c.-à-d. ayant une réduction $\geq 50\%$ du score HAM-D total par rapport à l'inclusion) a été :
 - à J15 (fin du traitement) : de 57,0 % dans le groupe zuranolone versus 38,9 % dans le groupe placebo
 - à J45 : de 61,9 % dans le groupe zuranolone versus 54,1 % dans le groupe placebo
- le pourcentage de patientes en rémission (i.e. ayant un score HAM-D total ≤ 7) a été :
 - à J15 (fin du traitement) : de 26,9 % dans le groupe zuranolone versus 16,7 % dans le groupe placebo
 - à J45 : de 44,0 % dans le groupe zuranolone versus 29,4 % dans le groupe placebo

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'échelle ROBIN uniquement dans des analyses exploratoires à l'aide de l'échelle générique SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude ROBIN – partie B (zuranolone 30 mg)

Parmi les 153 patientes randomisées (77 dans le groupe zuranolone et 76 dans le groupe placebo), 151 patientes (76 dans le groupe zuranolone et 75 dans le groupe placebo) ont reçu au moins une dose de traitement ; parmi celles-ci une patiente randomisée dans le groupe zuranolone a reçu une dose de placebo par erreur et deux patientes randomisées dans le groupe placebo ont reçu une dose

de zuranolone par erreur. Au total, le nombre de patientes ayant reçu au moins une dose de traitement, **correspondant à la population de tolérance**, était ainsi de 78 dans le groupe zuranolone et 73 dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patientes ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 60,3 % dans le groupe zuranolone *versus* 52,1 % dans le groupe placebo. Les principaux EI rapportés ont été : la somnolence (15 % dans le groupe zuranolone *versus* 11 % dans le groupe placebo), les céphalées (9 % *versus* 12 %), les vertiges (8 % *versus* 6 %), les infections des voies aériennes supérieures (8 % *versus* 1 %), les nausées (4 % *versus* 8 %), la diarrhée (6 % *versus* 3 %), les vomissements (1% *versus* 5 %), les rêves anormaux (0 % *versus* 6 %), l'hyperhidrose (0 % *versus* 6 %) et la sédation (5 % *versus* 0 %).

Une patiente dans le groupe zuranolone (1,3 %) a rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Deux patientes (une dans chaque groupe de traitement ; 1,3 %) ont rapporté un EI grave. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Une patiente dans le groupe placebo a eu un test de grossesse positif lors de la dernière visite de suivi à J47.

Le pourcentage de patientes ayant rapporté des idées suicidaires au cours de l'étude a été de 0 à 4 % dans le groupe zuranolone *versus* 8 % à 14 % dans le groupe placebo. Aucune patiente n'a rapporté de comportements suicidaires durant l'étude. Le pourcentage de patientes n'ayant pas d'idées ou de comportements suicidaires durant l'étude a été de 61 % à 64 % dans le groupe zuranolone *versus* 68 % à 72 % dans le groupe placebo.

La majorité des patientes (92,4 %) n'ont rapporté aucune idée suicidaire pendant la période de traitement par zuranolone. Parmi les patientes qui n'avaient pas d'idées suicidaires à l'inclusion dans le groupe zuranolone (au cours des 24 derniers mois) :

- quatre patientes ont eu un score d'idées suicidaires plus grave, à 1 (« Désir d'être morte ») par rapport à leur score d'inclusion.
 - une patiente a signalé des idées suicidaires au jour 8 et a terminé la période de traitement, ne signalant aucune idée suicidaire lors des autres visites jusqu'au jour 45.
 - les 3 autres patientes ont signalé des idées suicidaires au jour 15 et n'avaient pas d'idées suicidaires lors du reste de leurs visites jusqu'au jour 45.
- une patiente a eu une aggravation de son score d'idées suicidaires à 3 (Idéation suicidaire active avec définition de méthodes (sans scénario), sans intention de passage à l'acte) au jour 22. Au jour 45, elle n'a signalé aucune idée ou comportement suicidaire.

3.3.1.2 Etude SKYLARK (zuranolone 50 mg – dose recommandée)

Parmi les 200 patientes randomisées (99 dans le groupe zuranolone et 101 dans le groupe placebo), 196 patientes (98 dans chaque groupe de traitement) ont reçu au moins une dose de traitement, correspondant à la population de tolérance.

Le pourcentage de patientes ayant eu une réduction de dose était plus élevé dans le groupe zuranolone (16 %) par rapport au groupe placebo (1 %) ; les principaux EI ayant conduit à des réductions de dose dans le groupe zuranolone ont été la somnolence (7 %), les vertiges (6 %) et la sédation (3 %). Par ailleurs, 24 % des patientes du groupe zuranolone et 18 % des patientes du groupe placebo ont oublié une dose au cours de l'étude.

Le pourcentage de patientes ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 66,3 % dans le groupe zuranolone *versus* 53,1 % dans le groupe placebo. Les principaux EI rapportés étaient : la somnolence (27 % dans le groupe zuranolone *versus* 5 % dans le groupe placebo), les vertiges (13

% versus 10 %), les céphalées (9 % versus 13 %), la sédation (11 % versus 1 %), les nausées (5 % versus 6 %), la diarrhée (6 % versus 2 %), les infections à COVID-19 (5 % versus 0 %) et les infections des voies urinaires (5 % versus 4 %)

Deux patientes (2,0 %) dans le groupe placebo et quatre patientes (4,1 %) dans le groupe zuranolone ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Deux patientes (toutes deux dans le groupe zuranolone ; 2,0 %) ont rapporté un EI grave. Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

A l'inclusion, le pourcentage de patientes ayant rapporté des idées suicidaires était de 39 % dans le groupe zuranolone versus 30 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patientes n'ayant pas d'idées ou de comportements suicidaires durant l'étude était de 61 % à 64 % dans le groupe zuranolone versus 68 % à 72 % dans le groupe placebo.

3.3.2 Données issues du RCP

« La zuranolone a été évaluée dans deux études cliniques contrôlées par placebo portant sur des adultes atteintes de DPP (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables survenus jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement sont énumérés ci-dessous, en indiquant la fréquence la plus élevée observée dans ces études. Une patiente a présenté un effet indésirable grave (EIG) d'état confusionnel.

Parmi les patientes traitées par zuranolone, 2,0 % ont arrêté définitivement le traitement et 14,3 % ont nécessité une réduction de dose ou une interruption temporaire de la prise. L'effet indésirable le plus fréquemment à l'origine de l'arrêt du traitement était la somnolence (2,0 %).

La plupart des effets indésirables chez les patientes recevant la zuranolone ont été d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % pour la zuranolone 50 mg et fréquence supérieure à celle du placebo) ont été la somnolence, les sensations vertigineuses et la sédation.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Somnolence et sédation

Ces effets indésirables ont généralement été d'intensité légère à modérée ; la plupart sont apparus au cours des deux premiers jours de traitement, se limitaient à la période de traitement et se sont atténués durant cette dernière. La plupart des effets indésirables de somnolence et de sédation ont disparu sans intervention. La plupart des patientes chez lesquelles ces effets indésirables ont nécessité une réduction de dose ont terminé le traitement prévu à la dose réduite.

État confusionnel

Pour l'ensemble des deux études, deux patientes ont présenté un état confusionnel. Une patiente recevant la dose de 50 mg de zuranolone est passée à la dose de 40 mg en raison d'un effet indésirable non grave. Une patiente recevant 30 mg de zuranolone a présenté un EIG le jour 3. L'EIG a disparu le jour même et le traitement a été suspendu pendant une journée. La patiente a terminé la période de traitement à une dose réduite de 20 mg de zuranolone et n'a pas présenté de symptômes supplémentaires pendant l'étude. »

3.3.3 Données issues de la pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les deux rapports périodiques des données de sécurité rapportées aux Etats-Unis (AMM obtenue le 4 août 2023) sur les périodes de commercialisation du 4 février 2024 au 3 mai 2024 et du 4 mai 2024 au 3 août 2024.

Au cours de la période du 4 février au 3 mai 2024 : 12 cas graves non listés initiaux ou suivis (vertige (n=1), crise convulsive (n=1), symptômes neurologiques (n=1), idée suicidaire (n=4), attaque de panique (n=1), trouble affectif (n=1), hypotension (n=1), diminution de la fréquence cardiaque (n=1) et diminution de la tension artérielle (n=1)), et 16 cas non graves initiaux ont été soumis à la FDA

Au cours de la période du 4 mai au 3 août 2024 : 13 cas graves non listés initiaux (accident ischémique transitoire (n=1), idée suicidaire (n=10), trouble psychotique (n=1), insuffisance rénale aiguë (n=1)), et 60 cas non graves initiaux ont été soumis à la FDA.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans une autre indication

Adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NCT05655507 286PP301-BIIB125	Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo sur la pharmacocinétique et la tolérance de zuranolone sur les épisodes dépressifs majeurs chez les adolescentes âgées de 12 à 17 ans	Programmée (estimée FPI Q4 2025)

4. Discussion

Au total, ZURZUVAE (zuranolone) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans deux études randomisées, en double aveugle (ROBIN évaluant la zuranolone à la dose de 30 mg/j et SKYLARK évaluant la zuranolone à la dose de 50 mg/j **correspondant à la dose recommandée par l'AMM**) conduites respectivement chez 153 et 200 patientes atteintes de dépression post-partum sévère :

- sur la variation moyenne du score total HAMD-17 (ET) entre l'inclusion et à la fin de la période de traitement à J15 (critère de jugement principal) :
 - **étude ROBIN (zuranolone 30 mg) - Population d'efficacité, correspondant à toutes les patientes ayant reçu le traitement et ayant une mesure valide de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion) : -17,8 (1,04) points versus -13,6 (1,07) points soit une différence moyenne des moindres carrés de -4,2 ; IC95% = [-6,9 ; -1,5] ; p = 0,0028 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**

- **étude SKYLARK (zuranolone 50 mg = dose recommandée) – Population FAS, correspondant à toutes les patientes ayant reçu le traitement et ayant une mesure valide de l'efficacité à l'inclusion et au moins une mesure post-inclusion : -15,6 (0,82) points versus -11,6 (0,82) points soit une différence moyenne des moindres carrés de -4,0 (IC95% = [-6,3 ; -1,7] ; p= 0,0007 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
- sur les 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion du risque alpha (étude SKYLARK uniquement) suivants :
 - la variation moyenne du score total HAMD-17 (ET) entre l'inclusion et à la fin de la période de traitement :
 - à J3 : -9,5 (0,70) points versus -6,1 (0,71) points **soit une différence moyenne des moindres carrés de -3,4 points (IC95% = [-5,4 ; -1,4] ; p= 0,0008 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
 - à J28 : -16,3 (0,88) points versus -13,4 (0,88) **soit une différence moyenne des moindres carrés de -2,9 points (IC95% = [-5,4 ; -0,5] ; p= 0,0203 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
 - à J45 : -17,9 [0,90] versus -14,4 [0,90], **soit une différence moyenne des moindres carrés de -3,5 points (IC95% = [-6,0 ; -1,0] ; p= 0,0067 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**
 - la variation du score Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) à J15 : -2,2 (0,14) points versus -1,6 (0,14) point **soit une différence moyenne des moindres carrés de -0,6 points (IC95% = [-0,9 ; -0,2] ; p= 0,0052 inférieur au seuil de significativité prédéfini de 0,05**

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la quantité d'effet modérée de la zuranolone observée par rapport au placebo (différence moyenne de 4 à 4,2 points sur l'échelle HAMD-17 de 52 points au cours des deux études) dans un contexte où une différence de 4 points entre les deux groupes était planifiée au protocole,
- l'évaluation de l'efficacité à un temps limité (15 jours pour le critère principal et jusqu'à 45 jours pour les critères de jugement secondaires de l'étude SKYLARK uniquement) et les incertitudes sur le maintien de celle-ci à long terme,
- l'absence de donnée d'efficacité robuste sur le taux de réponse ou de rémission, ces critères de jugement ayant été évalués en tant que critères exploratoires,
- les analyses d'efficacité ayant été réalisées dans la population FAS et non dans la population ITT, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement,
- la population sélectionnée des études correspondant aux patientes avec dépression post-partum sévère (HAMD total ≥ 26) et précoce (avec des premiers symptômes de dépression post-partum ayant débuté dans les 4 semaines suivant l'accouchement et au cours du troisième trimestre de grossesse) ; il est à noter par ailleurs :
 - que les patientes étaient par ailleurs à un stade avancé de la dépression au regard de la durée médiane de l'épisode dépressif d'environ 5 mois dans l'étude SKYLARK (et non renseignée dans l'étude ROBIN) mais que seuls 27 % à 36 % des patientes avaient préalablement reçu un antidépresseur,
 - que les patientes à risque suicidaire élevé, population d'intérêt à traiter dans le cadre d'une dépression sévère, ont été exclues des études ;
- les données évaluant l'efficacité de la zuranolone en association à un traitement antidépresseur sont limitées, seules 15 % à 21 % des patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion et tout au long de la période de traitement ; par ailleurs l'analyse dans ce sous-groupe était exploratoire et ne permet pas de conclure sur un bénéfice dans ce sous-groupe d'intérêt

- une seule étude (SKYLARK) ayant évalué la dose journalière de zuranolone 50 mg recommandée par l'AMM,
- l'absence de données robustes de qualité de vie, celle-ci étant fortement impactée dans le contexte de dépression sévère,
- les incertitudes sur la transposabilité des données à la population française, les études ayant été majoritairement réalisées aux Etats-Unis ; les études ont par ailleurs été réalisées dans un contexte ambulatoire spécifique avec une administration du traitement qui était surveillée grâce à une plateforme de suivi de l'adhésion thérapeutique, disponible sur smartphone, permettant de confirmer visuellement la prise du traitement,
- l'absence de données sur la possibilité de re-traitement avec la zuranolone en cas de rechute,
- l'absence de donnée comparative par rapport aux antidépresseurs utilisés chez ces patientes sévères concernées par l'indication,
- le recul limité en termes de tolérance, le suivi de l'étude étant limité à 45 jours post-traitement

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ZURZUVAE (zuranolone) sur la morbi-mortalité.

L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

De même, l'impact sur l'organisation des soins n'a pas été démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ZURZUVAE (zuranolone) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité ZURZUVAE (zuranolone) est destinée à traiter une maladie grave et invalidante, dès lors que la dépression post-partum concerne entre 10 % et 20 % des femmes après l'accouchement avec une prévalence nationale estimée à 16,7 %. Par ailleurs, les dépressions périnatales sont sous-diagnostiquées avec seulement 25 % des femmes rapportant une détresse psychologique ayant déclaré avoir bénéficié d'une consultation avec un professionnel spécialisé en psychiatrie et santé mentale. Plus la dépression est sévère et dure longtemps, plus le risque de répercussion sur l'enfant augmente (troubles du comportement, des apprentissages, dépression de l'enfant). Enfin, par ses symptômes divers, la dépression affecte à la fois la qualité de vie des patients mais également l'entourage.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée puisque la stratégie thérapeutique de prise en charge de la dépression pendant la grossesse et en post-partum est la même que celle de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) toutes périodes confondues. Concernant spécifiquement les troubles d'intensité sévère, la prise en charge consiste en l'instauration d'emblée d'un traitement antidépresseur avec orientation rapide vers un psychiatre pour une prise en charge associant une psychothérapie et un antidépresseur. Les antidépresseurs recommandés pendant la grossesse sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et les imipraminiques. Le choix de l'antidépresseur doit prendre en compte le souhait d'allaitement ou non de la patiente. Le délai d'action des antidépresseurs sur l'humeur est compris entre 2 à 4 semaines et le délai nécessaire à l'obtention d'une réponse thérapeutique complète est de 6 à 8 semaines. Ceux-ci sont accessibles en pratique courante et sont pris en charge par la solidarité nationale.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

ZURZUVAE (zuranolone) dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car cette nouvelle modalité de prise en charge n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel

aux patients en matière d'efficacité, de tolérance ou de qualité de vie, dans la prise en charge actuelle en l'absence de donnée comparative par rapport aux antidépresseurs actuellement disponibles. En effet, les données d'efficacité sont limitées à une comparaison versus placebo à court terme (15 jours sous traitement (critère de jugement principal), correspondant au délai d'action des antidépresseurs actuels sur l'humeur, et 45 jours en suivi post-traitement (critère de jugement secondaire hiérarchisé). La qualité de vie n'a par ailleurs pas été évaluée de façon robuste (analyses exploratoires). Enfin, il est à noter que les données évaluant l'efficacité de la zuranolone en association à un traitement antidépresseur sont limitées (seulement 15 % à 21 % des patientes ayant reçu un traitement antidépresseur à l'inclusion et tout au long de l'étude) et que l'analyse dans ce sous-groupe était exploratoire, ne permettant par conséquent pas de présumer d'un bénéfice dans ce sous-groupe d'intérêt. Il n'est pas susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert. Son plan de développement est jugé adapté mais ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante et aucune étude comparative par rapport aux antidépresseurs n'est prévue.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de ZURZUVAE (zuranolone) dans l'indication « Traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

Tableau 4. Critères de diagnostic d'épisode dépressif caractérisé selon les classifications CIM 11 et DSM-V

D'après la classification CIM-11	D'après la classification DSM-V
Les symptômes pour diagnostiquer un épisode caractérisé à partir de la CIM-10 nécessitent :	Les symptômes pour diagnostiquer un épisode caractérisé à partir du DSM-V nécessitent la présence d'au moins cinq des symptômes suivants :
Pendant une durée minimale d'au moins 2 semaines	
La présence d'au moins l'un de ces deux symptômes clefs se produisant la majeure partie de la journée, presque tous les jours -soit une humeur dépressive -soit une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir L'absence d'antécédents maniaques, hypomaniaques ou mixte	Au moins l'un des symptômes clés qui est : -soit une humeur dépressive -soit une perte d'intérêt ou de désir
La présence d'au moins un des sept symptômes suivants :	Et parmi les autres symptômes suivants :
- Fatigue ou perte d'énergie ; - Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée ; - Pensées récurrentes de mort, idées suicidaires ;	- Fatigue ou perte d'énergie - Sentiment de dévalorisation ou culpabilité excessive ; - Pensées de mort, idées suicidaires ;

D'après la classification CIM-11	D'après la classification DSM-V
Difficultés de concentration ;	Difficultés de l'aptitude à penser, de concentration, ou indécision ;
Agitation ou ralentissement psychomoteur ;	Agitation ou ralentissement psychomoteur
Modification de l'appétit ou du sommeil ;	Insomnie ou hypersomnie
Désespoir	Diminution ou augmentation de l'appétit ou du poids ;