

AVIS DE LA COMMISSION

29 octobre 2003

ZOLOFT 50 mg, gélules
(Boîtes de 28)

Inscrit sur les listes sécurité sociale et collectivités

ZOLOFT 50 mg, gélules
(Boîtes de 30)

Inscrit sur la liste collectivités

Laboratoires PFIZER

sertraline

Liste I

Date de l'extension d'indication : 28 avril 2003

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription : extension d'indication dans la prévention des récives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sertraline

1.2. Originalité

1^{er} antidépresseur indiqué dans la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.

1.3. Indications

Chez l'adulte :

- épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés),
- prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire,**
- troubles obsessionnels compulsifs.

Chez l'enfant de 6 à 17 ans :

troubles obsessionnels compulsifs.

1.4. Posologie

Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire :

La posologie recommandée est de 50 mg par jour.

Episodes dépressifs majeurs :

La dose initiale recommandée est de 50 mg par jour. Cette posologie sera réévaluée après 3 semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée, par palier de 50 mg, jusqu'à 200 mg par jour, en fonction de la réponse clinique.

Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte :

La dose initiale recommandée est de 50 mg par jour. Cette posologie sera réévaluée après 3 semaines de traitement effectif et éventuellement augmentée, par palier de 50 mg, jusqu'à 200 mg par jour, en fonction de la réponse clinique.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

N : système nerveux

06 : psychoanaleptiques

A : antidépresseur

B : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

06 : sertraline

2.2. Médicaments comparables

Pas de comparateur : sertraline (ZOLOFT) est le 1^{er} antidépresseur indiqué dans la prévention des récives dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, en 3 groupes parallèles (1 groupe placebo et 2 groupes recevant des doses fixes de sertraline de 50 mg et de 100 mg) d'une durée de 18 mois. La période de randomisation était précédée par une période placebo de 2 mois.

Critères d'inclusion :

- Patients ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs en 4 ans, non déprimés, en rémission

La rémission était définie par la présence de 2 critères de dépression au maximum, selon la classification DSM IV (à l'exclusion de l'humeur dépressive et de la diminution marquée de l'intérêt) et un maximum de 2 à la somme des 2 premiers items de l'échelle MADRS (dépression, culpabilité).

- Un épisode index (dernier épisode dépressif majeur) ayant débuté depuis plus de 6 mois, traité pendant au moins 4 mois, par un autre antidépresseur que la sertraline, le traitement ayant été arrêté depuis moins de 2 mois.

Caractéristiques des patients inclus

-310 patients randomisés, 299 patients analysés en ITT.

Les groupes étaient comparables, en particulier pour le nombre d'épisodes dépressifs et l'évaluation initiale du trouble dépressif.

Critère de jugement :

taux de récive dépressive et délai de survenue d'une récive dépressive (analyse par courbes de survie).

Une récive était définie par l'apparition des symptômes nécessitant la mise en route d'un traitement antidépresseur, les échelles DSM IV, CGI et MADRS ayant été cotées, ou l'apparition d'un épisode dépressif remplissant les critères du DSM IV (à l'exception du critère temporel).

Résultats (seuls les résultats portant sur le dosage de 50 mg, retenu pour l'indication sont présentés)

	placebo	Sertraline 50 mg
N	103	98
Taux de récurrence	34 %	16,3 %
p (versus placebo)		0,004
Délai de survenue de la récurrence (délai pour lequel un seuil de 15 % des patients ont récidivé)	80 j	414 j
Proportion de patients sans récurrence (méthode de la courbe de survie)	66 %	83,7 %
Taux de survie vs placebo		0,002

3.2. Effets indésirables

Les pourcentages de sorties d'essai pour effets indésirables ont été de : 2,9 % sous placebo et de 9 % sous sertraline 50 mg/j, principalement neurologiques et psychiatriques.

Les effets indésirables enregistrés correspondent à ceux mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du produit.

3.3. Conclusion

Le taux de récurrence dépressive a été inférieur dans le groupe sertraline 50 mg/j ($p=0,004$), comparativement à celui du groupe placebo.

Le délai de survenue des récurrences dépressives a été plus tardif dans le groupe sertraline 50 mg ($p=0,002$) que dans le groupe placebo.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

La commission souligne que la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire par la sertraline concerne seulement les patients ayant présenté au moins 3 épisodes dépressifs majeurs en 4 ans, y compris l'épisode en cours.

4.1. Service médical rendu

Les épisodes dépressifs majeurs sont une maladie grave, en particulier chez les patients présentant des troubles dépressifs unipolaires. Ils peuvent conduire au suicide.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif des récurrences dépressives.

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

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans le cadre des troubles dépressifs unipolaires. La psychothérapie peut être proposée dans la prévention des récurrences des troubles dépressifs unipolaires.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients souffrant de dépression unipolaire et ayant présenté au moins 3 récurrences dépressives en 4 ans, l'amélioration du service médical rendu est modérée (niveau III) en terme d'efficacité par rapport aux pratiques usuelles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Traitement initial (ANAES 2002)

En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient ; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés.

En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention.

Dans l'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables. Il est recommandé de réévaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines de traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois après obtention de la rémission clinique.

La réduction de posologie doit se faire très progressivement sur plusieurs mois.

Rechute ou récurrence

Il est nécessaire de différencier rechute et récurrence.

Une rechute est définie par la réapparition des symptômes d'un épisode dépressif, peu après l'arrêt du traitement, la durée de traitement ayant été trop courte.

Une récurrence est caractérisée par l'apparition de nouveaux symptômes dépressifs après une période asymptomatique d'une durée minimale de 2 mois après l'arrêt du traitement.

a) En cas de rechute, il est nécessaire de traiter à nouveau l'épisode dépressif avec l'antidépresseur ayant été efficace au cours de l'épisode aigu, aux mêmes doses, pendant la durée du risque de rechute.

La durée moyenne d'un épisode dépressif est de l'ordre de 6 mois.

Le risque de rechute existe pendant toute cette période.

b) En cas de récurrence d'une dépression sans antécédent maniaque (dépression unipolaire), il est possible de traiter par la sertraline.

Les patients susceptibles de tirer un bénéfice particulier d'un traitement par sertraline, dans la prévention des récurrences dépressives au cours d'un trouble unipolaire, sont ceux à haut risque de récurrence, c'est-à-dire ceux ayant fait 3 épisodes dépressifs au cours des 4 dernières années.

Selon les experts, une psychothérapie peut également être proposée dans la prévention des récurrences. Dans le traitement de l'épisode dépressif modéré ou sévère, elle peut être associée au traitement médicamenteux.

Les données disponibles ne permettent pas de préciser la durée optimale de traitement par la sertraline dans cette indication.

4.4. Population cible

La population cible de ZOLOFT dans l'extension d'indication de la prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire est la population, âgée de plus de 18 ans, ayant eu au moins 3 épisodes dépressifs majeurs (y compris l'épisode en cours) dans les 4 ans précédents.

La prévalence des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) est mal connue. La prévalence à un an, en population générale, est généralement estimée à 5 % (ANAES 2002), ce qui, extrapolé à la population française, représenterait environ 3 millions de patients dont au minimum 2,3 millions de patients âgés de 18 ans et plus.

Les données épidémiologiques sur la fréquence des récurrences dépressives dans le trouble unipolaire sont variables selon les sources et hétérogènes. Elles ne permettent pas de distinguer les récurrences des rechutes.

De plus, il n'existe pas de données permettant de quantifier la population relevant du critère utilisé : au moins 3 épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) en 4 ans, y compris l'épisode en cours.

En conséquence, en l'absence de données épidémiologiques fiables l'estimation proposée repose sur les hypothèses suivantes (avis d'experts) :

- 70 % des patients dépressifs seraient susceptibles de souffrir d'une récurrence (2^{ème} épisode ou plus), soit environ 1,6 million de patients.
- parmi ces patients récidivants, 80 % seraient atteints d'un trouble unipolaire, soit environ 1,3 million de patients.
- 25 % à 50 % de ces patients auraient souffert de 3 épisodes au moins dans les 4 années précédentes, soit environ 325 000 patients à 650 000 patients.

Compte tenu de ces hypothèses, la population âgée de plus de 18 ans, susceptible de bénéficier de la prescription de sertraline (ZOLOFT®), dans le cadre de la prévention des récurrences dépressives, chez des patients présentant un trouble unipolaire et ayant eu au moins 3 épisodes dépressifs majeurs (y compris l'épisode en cours) dans les 4 ans précédents, serait de l'ordre de 325 000 à 650 000 patients.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

4.5. 1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %