



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 novembre 2017

fluoxétine

PROZAC 20 mg, comprimé dispersible sécable

B/ 28 (CIP : 34009 345 053 1 7)

PROZAC 20 mg, gélule

B/ 14 (CIP : 34009 331 009 5 7)

PROZAC 20 mg/5 ml, solution buvable

Flacon de 70 ml avec pipette doseuse (CIP : 34009 336 042 0 2)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	N06AB03 (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Adulte :</p> <ul style="list-style-type: none">• Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).• Troubles obsessionnels compulsifs.• Boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs. <p>Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent :</p> <ul style="list-style-type: none">• Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16 juin 1988 (procédure nationale) Rectificatifs d'AMM en date du 12/02/2014,05/05/2014, 01/02/2016 et 03/03/2016 (voir rubrique « 4.2 Tolérance »)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N06 N06A N06AB N06AB03	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine fluoxétine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 29/09/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 9 juillet 2014, la Commission a considéré que le service médical rendu de PROZAC restait important dans :

- les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte,
- les troubles obsessionnels compulsifs

et insuffisant dans :

- le traitement de la boulimie, en complément d'une psychothérapie,
- chez l'enfant âgé de 8 ans et plus dans les épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Adulte :

- Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).
- Troubles obsessionnels compulsifs.
- Boulimie : en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

Enfant âgé de 8 ans et plus et adolescent :

- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique. Le traitement antidépresseur ne devrait être proposé pour un enfant ou un adolescent souffrant de dépression modérée à sévère qu'en association à une prise en charge psychothérapeutique concomitante. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité issues de la littérature dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs :

- Une méta-analyse¹ ayant comparé l'efficacité de la fluoxétine par rapport à celle de la paroxétine au cours de la phase aiguë d'un épisode dépressif majeur (EDM) en fonction de la durée de traitement (N = 17 études cliniques randomisées comparatives pour 3 110 patients).
- Une revue systématique de la littérature ayant identifié 20 études cliniques randomisées comparatives en double aveugle² et dont l'objectif était de comparer la fluoxétine versus placebo sur les 6 premières semaines de traitement (N = 4 303 patients).
- Une revue systématique de la littérature ayant identifié deux études multicentriques randomisées comparatives³ ayant inclus 673 patients. L'objectif était d'évaluer chez des patients en rémission ou déjà répondeurs à la fluoxétine (après 12 semaines de traitement), la variation de leurs symptômes après 12 semaines supplémentaires versus placebo.
- Une étude randomisée comparative⁴ ayant inclus 241 patients à haut risque de rechutes et de récurrences d'EDM qui étaient déjà répondeurs à la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) en phase aiguë. L'objectif était de comparer, lors de la phase de suivi, les pourcentages de rechutes entre trois groupes de traitements différents : TCC, fluoxétine et placebo (étude en double aveugle pour le traitement).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission pour cette indication.

4.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données dans cette indication.

4.1.3 Boulimie chez l'adulte en complément d'une psychothérapie

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données dans cette indication.

4.1.4 Enfants de 8 ans et plus et adolescents : Episode dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique

Une revue de la littérature a permis d'identifier les études suivantes :

- une métaanalyse de comparaison indirecte ayant inclus 34 essais randomisés comparatifs dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des antidépresseurs dans le traitement de la dépression aiguë chez les enfants et les adolescents⁵ ;

¹ Wang Y et al. Comparative efficacies of fluoxetine and paroxetine in major depression across varying acute-phase treatment periods: a meta-analysis. *Asia-Pacific psychiat.* 2014; 6(4):353-62.

² Gibbons RD et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Archives of General Psychiatry.* 2012; 69(6):572-9.

³ Rutherford BR et al. The role of patient expectancy in placebo and nocebo effects in antidepressant trials. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2014; 75(10):1040-6.

⁴ Vittengl J.R et al. Stable remission and recovery after acute-phase cognitive therapy for recurrent major depressive disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 2014; 82 (6) pp 1049-1059.

⁵ Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016;388:881-90.

- une revue de la Cochrane de 2012 a identifié 19 essais randomisés comparatifs afin d'évaluer l'efficacité des nouveaux antidépresseurs chez les enfants et adolescents⁶.

Bien que de faible niveau de preuve, ces études suggèrent une efficacité modeste de la fluoxétine chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans dans le traitement de l'épisode dépressif majeur. L'efficacité reste mal établie chez les enfants de moins de 12 ans.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 8 septembre 2012 au 7 septembre 2016). Au cours de cette période, plusieurs effets indésirables ont été rapportés et ont fait l'objet de revues cumulatives conduisant pour certaines à des modifications du RCP.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « 4.8 Effets indésirables », « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » et « 4.3 Contre-indications ». Ces modifications mentionnent notamment un risque d'allongement de l'intervalle QT. La contre-indication de l'association avec le métoprolol a également été ajoutée ainsi qu'une précaution d'emploi avec les inhibiteurs non-sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO). Enfin, plusieurs effets indésirables rares ont été mentionnés tels que la neutropénie, la leucopénie, l'agressivité, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM en cumul mobile annuel été 2017, PROZAC a fait l'objet de 1 109 185 prescriptions. PROZAC est majoritairement prescrit dans les épisodes dépressifs (30 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte

Le traitement médicamenteux n'est qu'un aspect de la prise en charge des sujets atteints de troubles dépressifs et ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge psychothérapeutique.

Selon les recommandations de l'ANSM (ex-Afssaps) de 2006⁷, en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire, en raison de leur meilleure tolérance, un ISRS (classe à laquelle appartient la fluoxétine), un IRSN ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ». Selon des recommandations formalisées par des experts français ainsi que le NICE, un traitement par un ISRS doit être envisagé en première intention sans recommander un ISRS plutôt qu'un autre^{8,9}.

La fluoxétine reste une option thérapeutique de première intention pour les épisodes dépressifs majeurs modérés (c'est-à-dire caractérisés).

⁶ Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD004851.

⁷ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁸ NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. www.nice.org.uk.

⁹ Charpeaud T, Genty JB, Destouches S et al. Prise en charge des troubles dépressifs résistants : recommandations françaises formalisées par des experts de l'AFBPN et de la fondation FondaMental. Encephale.2017;43;supplement:S1-S24.

4.4.2 Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte^{10,11}

Dans la plupart des troubles anxieux, différents traitements ont fait la preuve de leur efficacité : les psychothérapies, notamment les psychothérapies cognitivo-comportementales, les antidépresseurs et l'association de ces deux modalités thérapeutiques.

La fluoxétine est une alternative thérapeutique médicamenteuse aux autres antidépresseurs ayant l'AMM dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs : clomipramine, escitalopram, fluvoxamine, paroxétine et sertraline.

Les ISRS sont recommandés en première intention. La clomipramine n'est recommandée qu'en seconde intention, pour des raisons de tolérance.

Par rapport aux troubles dépressifs, les posologies efficaces dans le traitement du TOC peuvent être plus élevées. Le délai d'action des antidépresseurs est plus long (de l'ordre de 4 à 8 semaines) que celui observé dans les troubles dépressifs. De même, le temps de traitement nécessaire à l'obtention de la réponse thérapeutique maximale est plus long (10 à 12 semaines). Ainsi, le traitement doit-il être continué au moins 3 mois avant de pouvoir conclure à une inefficacité. La durée du traitement doit être suffisamment prolongée, souvent supérieure à un an. Elle est d'autant plus longue que le trouble est chronique et qu'il existe des rechutes à l'arrêt du traitement.

4.4.3 Boulimie chez l'adulte en complément d'une psychothérapie^{12,13,14}

La boulimie est un trouble du comportement alimentaire dont le traitement repose essentiellement sur la prise en charge psychothérapeutique et l'éducation nutritionnelle.

Les psychothérapies cognitivo-comportementales permettent d'identifier les facteurs déclenchant les crises et d'apprendre à adopter un comportement autre que la frénésie alimentaire. Ces thérapies sont presque toujours associées à des mesures d'éducation nutritionnelle qui visent à modifier les croyances du malade sur les aliments et sur la relation entre alimentation et prise de poids.

Selon le NICE, un traitement médicamenteux antidépresseur peut être une alternative dans le traitement de la boulimie chez l'adulte en permettant de réduire la fréquence des crises. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), et plus particulièrement la fluoxétine, sont les molécules de choix pour le traitement médicamenteux de la boulimie chez l'adulte. Les effets au long cours ne sont cependant pas connus.

La fluoxétine est le seul antidépresseur ayant une AMM dans cette indication.

Selon l'avis d'expert, la fluoxétine pourrait être prescrite lors de la mise en place d'une psychothérapie mais ne doit pas être utilisée au long cours.

¹⁰ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps. Recommandations octobre 2006.

¹¹ Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle. HAS mai 2005.

¹² NICE. Eating disorders pathway. Bulimia nervosa. 2016.

¹³ APA (American psychiatric association) Guideline Watch (august 2012): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders, 3rd edition. 2012.

¹⁴ Herpertz S. et al. Clinical practice guideline: The diagnosis and treatment of eating disorders. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(40): 678–85. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0678.

4.4.4 Enfants et adolescents : Episode dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique^{15,16,17,18}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 juillet 2014 la place de PROZAC dans cette indication été modifiée.

Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement de première intention doit être psychothérapeutique. Il n'y a pas de donnée de bonne qualité étayant l'intérêt d'un traitement médicamenteux chez l'enfant.

Selon l'avis d'experts et d'après les recommandations nationales et internationales, la prescription de fluoxétine peut être envisagée chez l'adolescent à partir de 12 ans avec un diagnostic bien établi d'épisodes dépressifs « caractérisés », d'intensité modérée à sévère, en seconde intention, après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie et avec poursuite de celle-ci tout au long du traitement médicamenteux.

Selon le NICE, si un patient âgé de 12 à 18 ans ne répond pas à la psychothérapie après 4 à 6 séances, on peut proposer de la fluoxétine à la suite d'une synthèse pluri-disciplinaire¹⁷. Selon les *British Association for Psychopharmacology guidelines*, un antidépresseur peut être envisagé en deuxième ligne, quand la dépression est sévère ou récurrente¹⁸.

Pour rappel, la fluoxétine est le seul antidépresseur à avoir l'AMM dans cette indication. Compte tenu du profil de tolérance de la fluoxétine, une surveillance étroite de l'adolescent et du jeune adulte sous traitement médicamenteux doit être entreprise, notamment pour détecter l'apparition de symptômes suicidaires ou maniaques et hypomaniaques ; la surveillance sera au moins hebdomadaire durant les 4 premières semaines de traitement.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 9 juillet 2014 sont modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte

► L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► La fluoxétine, au même titre que les autres ISRS, est un traitement à visée symptomatique de première intention de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est important.

¹⁵ AFSSAPS. Le bon usage des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent. Afssaps. 2008. [http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/ed7152def72a8978b38d4c32fc49b6e9.pdf) [accédé le 29/09/2017].

¹⁶ HAS. Manifestations dépressives à l'adolescence: repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours. Recommandations de bonnes pratiques. 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/manifestations_depressives_recommandations.pdf [accédé le 29/09/2017].

¹⁷ NICE. Diagnosis and management of depression in children and young people: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015;350:h824.

¹⁸ Cleare A, Pariante CM and Young AH. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharm.* 2015;29:459–525.

► Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC reste important dans cette indication.

5.1.2 Troubles obsessionnels compulsifs chez l'adulte

► Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel et ses relations sociales.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique du trouble obsessionnel compulsif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est important.

Les alternatives médicamenteuses sont les autres antidépresseurs indiqués dans le trouble obsessionnel compulsif.

► Il s'agit d'un traitement de première intention dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC reste important dans cette indication.

5.1.3 Boulimie chez l'adulte en complément d'une psychothérapie

► La boulimie est un trouble alimentaire qui peut avoir des conséquences graves et entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique de la boulimie.

► En l'absence de données robustes permettant d'estimer précisément une éventuelle quantité d'effet de la fluoxétine dans cette affection, le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est mal établi dans cette indication.

► Le traitement de la boulimie réside dans la psychothérapie. Il n'existe pas d'autres médicaments indiqués dans la boulimie. Selon l'avis d'expert, un traitement médicamenteux ne peut être envisagé qu'en début de traitement mais pas au long cours.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC reste insuffisant dans cette indication.

5.1.4 Enfants de 8 ans et plus et adolescents : Episode dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) modéré à sévère, en cas de non réponse à l'issue de 4 à 6 séances de prise en charge psychothérapeutique

► La dépression de l'enfant s'accompagne de difficultés comportementales, relationnelles, familiales et scolaires, durables et souvent d'apparition brutale. Elle se traduit le plus souvent par une attitude générale de retrait ou au contraire par une irritabilité et une agitation inhabituelle.

La dépression de l'adolescent peut s'exprimer par un désinvestissement scolaire brutal, par des plaintes somatiques masquant la dépression chez les filles, ou par des passages à l'acte (agressifs ou anti-sociaux) chez le garçon. Il s'agit également d'un facteur de risque de conduites suicidaires. Ces troubles sont distincts de la « crise d'adolescence » et le risque de les sous-estimer est important.

► La fluoxétine est un traitement à visée symptomatique.

► En l'absence de données robustes permettant d'évaluer précisément une éventuelle quantité d'effet de la fluoxétine dans cette affection, le rapport efficacité/effets indésirables de la fluoxétine est modeste chez l'enfant de 12 ans et plus et n'est pas établi en dessous de l'âge de 12 ans.

► La fluoxétine est le seul antidépresseur qui a une AMM dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans.

► Chez l'enfant et l'adolescent, le traitement de première intention doit être psychothérapeutique. Il n'y a pas de donnée de bonne qualité étayant l'intérêt d'un traitement médicamenteux chez l'enfant.

Selon l'avis d'expert et d'après les recommandations nationales et internationales, la prescription de fluoxétine peut être envisagée chez l'adolescent à partir de 12 ans avec un diagnostic bien établi d'épisodes dépressifs « caractérisés », d'intensité modérée à sévère, en seconde intention, après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie et avec poursuite de celle-ci tout au long du traitement médicamenteux.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROZAC est modéré uniquement dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères chez l'adolescent de 12 ans et plus, en association à une psychothérapie et après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable :

- au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications chez l'adulte : « Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) » et « Troubles obsessionnels compulsifs. »
- à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adolescent de 12 ans et plus, en association à une psychothérapie et après échec d'au moins 8 séances de psychothérapie.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la prise en charge de la boulimie chez l'adulte.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux présentations PROZAC 20 mg en boîte de 70 comprimés dispersibles (CIP : 3400956311422), et en boîte de 70 gélules (CIP : 3400955628439) agréée aux seules collectivités,
- aux génériques de PROZAC.