

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

20mg : CIS 6 199 723 0

25mg : CIS 6 306 625 9

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

ZURZUVAE 20 mg, gélules

ZURZUVAE 25 mg, gélules

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 9 décembre 2024, complétée le 20 décembre 2024, le 10 janvier 2025, le 13 mars 2025, le 27 mars 2025, le 6 mai 2025, le 13 mai 2025, le 15 mai 2025, le 19 mai 2025 et le 21 mai 2025 ;

Nom du demandeur : BIOGEN FRANCE

Dénomination des médicaments :

- ZURZUVAE 20 mg gélules,
- ZURZUVAE 25 mg gélules,

DCI/nom de code : Zuranolone

Indication thérapeutique revendiquée : Dépression du post-partum de l'adulte

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments ZURZUVAE 20 mg gélules et **ZURZUVAE 25 mg gélules** dans l'indication thérapeutique : « **traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes** ».

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Vincent Gazin

Directeur par intérim direction Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le médicament est autorisé aux Etats-Unis dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché.

Une demande d'AMM européenne centralisée est en cours d'évaluation.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit décrit dans le dossier de demande d'AMM. Le laboratoire s'est engagé à aligner le dossier d'autorisation d'accès précoce sur celui de l'AMM centralisée à chaque mise à jour de celui-ci du point de vue de la qualité pharmaceutique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en Europe dans le cadre d'un essai clinique. Dans ce contexte, les données toxicologiques/précliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre de l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

1. Introduction :

La dépression du post partum est notamment définie en France par l'Assurance maladie comme étant une dépression post natale survenant : « **dans l'année qui suit la naissance** d'un ou des enfants, avec une période plus « à risque » entre le 2e et le 6e mois. [...] Elle est grave, car en plus d'altérer la santé maternelle, elle peut entraîner des **troubles de l'attachement mère-enfant** qui nuisent au bon développement du nourrisson. ».

La prévalence de la dépression du post partum en Europe est estimée entre 10 et 20 %.

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement en Europe ayant une autorisation de mise sur le marché avec pour indication la dépression du post partum.

Des études (à la fois non cliniques et cliniques) ont été menées afin d'étudier les modifications des signalisations GABAergique lors de la grossesse et la période périnatale. Chez certaines femmes, il semblerait que cette dysrégulation puisse entraîner une dépression du post partum.

Zuranolone agit comme modulateur allostérique des récepteurs GABA_A. L'objectif de cette molécule est donc de cibler ces récepteurs afin d'obtenir des effets antidépresseurs.

2. Développement de la molécule / Données de sécurité et d'efficacité :

Zuranolone a été étudié au sein de 33 essais cliniques dans différentes indications. Afin de soutenir la demande d'accès précoce, le laboratoire a fourni les résultats de deux essais cliniques, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, en groupes parallèles spécifiques à l'indication revendiquée en accès précoce :

- **SKYLARK (217-PPD-301)** : cet essai clinique était un essai pivotal de phase 3. L'objectif primaire de cet essai était de démontrer l'efficacité et la tolérance de la zuranolone 50 mg chez des femmes atteintes de DPP sévères. La posologie de zuranolone était de 50 mg par voie orale une fois par jour.
- **ROBIN (217-PPD-201B)** : cet essai était quant à lui un essai clinique supportif. L'objectif primaire de cet essai était d'étudier une posologie de 30 mg de zuranolone une fois par jour.

Pour ces deux essais cliniques, les deux critères principaux d'efficacité ont été définis par un changement du score sur l'échelle d'Hamilton à 17 items (HAMD – 17) entre le niveau de base et au jour 15.

Les patients inclus dans ces essais cliniques avaient **un score total ≥ 26** sur l'échelle d'Hamilton. La période de traitement était de 14 jours et les patientes ont été suivies pendant un minimum de 4 semaines après cette période de traitement. Il n'était pas prévu un deuxième cycle de traitement pour les patientes non répondeuses au traitement.

Certaines patientes, réparties de manière équitable dans les différents bras des essais cliniques susmentionnés prenaient déjà une dose stable d'antidépresseurs. Les antidépresseurs utilisés étaient les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et le bupropion. Les antidépresseurs tricycliques et tétracycliques n'ont pas été utilisés.

Les patientes enceintes ont été exclues des essais cliniques SKYLARK et ROBIN.

Données d'efficacité :

Les résultats des objectifs primaires de ces deux études sont présentés au sein du tableau 1. Ce tableau a été repris de la section 5.1 du RCP associé à cet avis final (le numéro de ce tableau a été modifié par soucis de cohérence).

Tableau 1. Résultats pour le critère d'évaluation principal : variation du score total HAMD-17 entre l'inclusion et le jour 15

Code de l'étude	Groupe de traitement	N	Score moyen à l'inclusion (écart type)	Variation de la moyenne des MC par rapport à l'inclusion (erreur type)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %) Valeur de p
217-PPD-301	Zuranolone 50 mg	98	28,6 (2,49)	-15,6 (0,82)	-4,0 (-6,3 ; -1,7) p = 0,0007
	Placebo	97	28,8 (2,34)	-11,6 (0,82)	
217-PPD-201B	Zuranolone 30 mg	76	28,4 (2,09)	-17,8 (1,04)	-4,2 (-6,9 ; -1,5) p = 0,0028
	Placebo	74	28,8 (2,32)	-13,6 (1,07)	

Les résultats des critères primaires des deux études permettent de conclure à une efficacité significative sur le score total HAMD-17 en faveur de la zuranolone.

L'ensemble des critères secondaires de l'étude 217-PPD-301 (variation de la moyenne des MC (ES) du score HAMD-17 total par rapport à l'inclusion aux jours 3, 28 et 45 ; variation de la moyenne des MC (ES) du score CGI-S total par rapport à l'inclusion au jour 15 et le nombre de patientes (%) présentant une réponse HAMD-17 et CGI-I au jour 15) sont également en faveur de la zuranolone avec un p <0,05.

Données de sécurité :

Dans les essais cliniques, ZURZUVAE a été bien toléré par les patientes. En effet, la plupart des effets indésirables rapportés ont été d'intensité légère à modérée avec notamment des somnolences, des sensations

vertigineuses ou de la sédation. D'autres effets secondaires ont pu être notifiés tels que des troubles de la mémoire, des états confusionnels, des tremblements, de la diarrhée ou de la fatigue.

Les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques décrits ci-dessus. Les données non cliniques ont mis en évidence une toxicité pouvant nuire au fœtus. Il existe peu de données chez les femmes enceintes qui ne permettent pas à ce jour de conclure à un bénéfice / risque favorable.

3. Conclusion pour la partie clinique :

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament ZURZUVAE dans l'indication thérapeutique « traitement de la dépression sévère du post-partum (DPP) suivant l'accouchement chez les adultes ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.