

AVIS DE LA COMMISSION

19 septembre 2001

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans  
par arrêté 2 septembre 1998 - (J.O. du 9 septembre 1998)

**PROZAC 20mg, gélule**  
**(Boîte de 14)**

**Laboratoires LILLY FRANCE**

fluoxétine

Liste I

Date de l'AMM : 16 juin 1988

Modifiée le 13 février 1993 (extension d'indication au traitement des troubles  
obsessionnels compulsifs)

Motifs de la demande :

- renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
- demande d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de PROZAC 20mg, comprimé dispersible (B/28)

Nouvel examen faisant suite à la demande de la Commission de disposer d'un complément d'information sur la durée de traitement des patients auxquels est administré PROZAC.

Renouvellement conjoint de la spécialité

**PROZAC 20mg, comprimé dispersible (B/28)**

inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux  
par arrêté du 19 octobre 2000 - J.O. du 20 octobre 2000

# I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## Principe actif

Fluoxétine

## Indications

Episodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).  
Troubles obsessionnels compulsifs.

## Posologie

### Episodes dépressifs majeurs

#### *Posologie :*

La posologie recommandée est de 20 à 60 mg par jour. Cette posologie sera éventuellement réévaluée après trois semaines de traitement effectif à dose efficace. Ainsi, la plupart des patients déprimés répondent à la dose de 20mg par jour, mais 40 mg voire 60 mg peuvent être nécessaires.

Chez certains patients qui ne tolèrent pas 20 mg, une posologie inférieure, 10mg voire 5mg, peut s'avérer efficace et mieux tolérée. Le médicament sera administré un jour sur deux, ou la forme solution, plus appropriée pour ces doses, sera utilisée.

#### *Durée de traitement :*

Le traitement par antidépresseur est symptomatique.

Le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 mois) afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif.

#### *Traitement psychotropes associés :*

L'adjonction d'un traitement sédatif ou anxiolytique peut être utile en début de traitement, afin de couvrir la survenue ou l'aggravation de manifestation d'angoisse. Toutefois, les anxiolytiques ne protègent pas forcément de la levée de l'inhibition.

### Troubles obsessionnels compulsifs

#### *Posologie :*

La posologie recommandée est de 20mg par jour. Si elle est insuffisante, augmenter à 40mg par jour après 15 jours de traitement, puis s'il y a lieu, jusqu'à 60mg par jour.

Quelle que soit l'indication :

*Mode d'administration :*

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ce médicament autorisent une seule prise journalière, pendant les repas ou à distance de ceux-ci. La prise peut avoir lieu le matin comme le soir.

*Insuffisance hépatique :*

La posologie doit être réduite de moitié, par exemple en alternant les prises un jour sur deux.

<p align="center"><b>II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE</b></p>
--

Avis de la Commission du 13 mai 1998 (PROZAC 20mg, gélule)

L'étude Thalès montre que PROZAC, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, est co-prescrit avec des tranquillisants chez environ 50% des patients et avec des hypnotiques non barbituriques chez environ 20% des patients. Il est à noter qu'aux Etats-Unis, les fréquences des co-prescriptions sont beaucoup plus faibles (- de 10%).

Par ailleurs, d'après les données dont dispose la Commission, la posologie est de 20mg/jour dans 90% des cas.

La durée de traitement doit se rapprocher de celle préconisée par les RMO.

La prévalence des troubles obsessionnels compulsifs est difficile à estimer et varie selon les études de 0,5 à 3 % de la population. La fluoxétine constitue un médicament aussi efficace que la clomipramine avec une meilleure tolérance.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 26 juillet 1999 (PROZAC 20mg, comprimé dispersible)

PROZAC, comprimé dispersible partage le service médical rendu par PROZAC gélule et PROZAC solution buvable.

PROZAC 20mg, comprimé dispersible est un complément de gamme, qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

### III – MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

#### Classement dans la classification ATC (2000)

N	:	Système nerveux
06	:	Psychoanaleptique
A	:	Antidépresseur
B	:	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
03	:	Fluoxétine

#### Classement dans la nomenclature ACP

N	:	Système nerveux
C8	:	Dépression
P3	:	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus**

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine:

#### Episodes dépressifs majeurs

DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable  
DEROXAT 20 mg / 10 ml, suspension buvable  
FLOXYFRAL 50 mg et 100 mg, comprimé enrobé  
FLUOXETINE BIOGARAN 20 mg, gélule (non commercialisé)  
FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg, gélule (non commercialisé)  
PROZAC 20 mg / 5 ml, solution buvable  
SEROPRAM 20 mg, comprimé enrobé sécable  
SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable  
ZOLOFT 50 mg, gélule

#### Troubles obsessionnels compulsifs

DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable  
DEROXAT 20 mg / 10 ml, suspension buvable  
FLUOXETINE BIOGARAN 20 mg, gélule (non commercialisé)  
FLUOXETINE RATIOPHARM 20 mg, gélule (non commercialisé)  
PROZAC 20 mg / 5 ml, solution buvable

- Médicaments à même visée thérapeutique : l'ensemble des antidépresseurs.

## Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement:  
DEROXAT 20 mg, comprimé pelliculé sécable
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :  
FLOXYFRAL 100 mg, comprimé enrobé
- le dernier produit inscrit :  
FLUOXETINE BIOGARAN, gélule

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (2000), Journal Officiel.

## IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Conditions réelles d'utilisation

1. Une étude Thalès, menée de juillet 1998 à décembre 2000, a inclus des patients (n=9.926) dont on commençait le traitement par PROZAC ou un autre antidépresseur :
  - soit un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine : DEROXAT, SEPROPRAM, ZOLOFT ;
  - soit un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : EFFEXOR.
  - soit un antidépresseur tricyclique : ANAFRANIL, LAROXYL ;

Durée du suivi : 2 ans.

(i) Durées de traitement de l'ensemble de la population suivie :

Inférieures à 2 mois : 59,6%

Inférieures à 4 mois : 77,9%

Ces durées de traitement sont très inférieures à celles des recommandations nationales et internationales (6 mois voire 9 à 12 mois).

(ii) Le laboratoire a procédé à une analyse en scindant arbitrairement les patients en 4 sous-groupes :

Groupe 1 : patients perdus de vue

Groupe 2 : patients ayant reçu une seule prescription

Groupe 3 : patients avec plusieurs prescriptions consécutives sans interruption de plus de 4 mois.

Groupe 4 : patients ayant eu plus de 4 mois d'arrêt entre 2 traitements.

Cette distinction ne permet pas de tirer des conclusions utiles.

On peut cependant remarquer :

- que les durées de traitement par l'ensemble des autres antidépresseurs étudiés (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) sont du même ordre et donc trop courtes ;
- que les durées de traitements des antidépresseurs tricycliques sont plus longues.

Durées de traitement des antidépresseurs tricycliques:

Inférieures à 2 mois : 53,2% (ANAFRANIL), 51,7% (LAROXYL)

Inférieures à 4 mois : 73,7% (ANAFRANIL), 70,9% (LAROXYL)

Les antidépresseurs étudiés (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline):

- sont donc prescrits à des patients ne souffrant pas d'épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)
- ou, sont prescrits à des patients souffrant d'épisodes dépressifs majeurs avec une trop courte durée de traitement
- ou, mauvaise observance.

2. Selon le Panel IMS-DOREMA, automne 2000, la répartition des prescriptions de PROZAC 20 mg, gélule est la suivante :

- épisodes dépressifs : 73,1 %
- troubles névrotiques / stress : 14,9 %
- troubles anxieux et dépressifs : 10,3 %

Le terme « épisodes dépressifs » utilisé par ce panel ne permet pas de savoir si les patients traités souffrent d'épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

La répartition des posologies de cette spécialité est la suivante :

- 1 gélule par jour : 86 %
- 2 gélules par jour : 12 %

La posologie moyenne est de 1,1 gélule par jour.

Les coprescriptions s'effectuent essentiellement avec des :

- tranquillisants : 50,3 %
- hypnotiques non barbituriques : 20,6 %
- analgésiques non narcotiques antipyrétiques : 14,9 %.

Du fait d'une commercialisation récente en ville (janvier 2001), la Commission ne dispose pas de données de prescriptions concernant PROZAC 20mg, comprimé dispersible (B/28).

### Réévaluation du service médical rendu

Après avoir étudié l'ensemble des indications, la Commission a retenu pour la réévaluation du service médical rendu de ces spécialités l'indication suivante : épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).

L'affection concernée par ces spécialités se caractérise par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

### **Stratégie thérapeutique recommandée**

Les effets maximaux des antidépresseurs sont habituellement atteints au bout de 4 à 6 semaines ; par conséquent, le traitement antidépresseur ne devra pas être interrompu pour raison d'inefficacité avant ce délai.

### Références Médicales Opposables (1998) :

Thème n°47 : Médicaments antidépresseurs

Il n'y a pas lieu d'associer systématiquement, en début de traitement, à un antidépresseur :

- un anxiolytique
- ou un hypnotique
- ou un thymo-régulateur
- ou un neuroleptique.

Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, du risque de levée d'inhibition, justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

La Commission attire l'attention sur le très important mésusage des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et souhaite que des dispositions soient envisagées par les instances de santé publique.

Il s'agit d'un problème de santé publique très préoccupant :

- prescription de psychotropes à des sujets n'en ayant pas besoin,
- prescription inadaptée à des sujets présentant un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).

Avis favorable au maintien de l'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans le **strict respect** des indications, des posologies et des durées de traitement.

Taux de remboursement : 65 %

Avis favorable à l'inscription de PROZAC 20mg, comprimé dispersible (B/28) sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.