



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 novembre 2009

VALDOXAN 25mg, comprimé pelliculé
Boîte de 28 comprimés (CIP : 394 330-5)
Boîte de 100 comprimés (CIP : 575 145-5)

Laboratoires SERVIER

agomélatine

Date de l'AMM : 19 février 2009

Procédure centralisée – pays rapporteur : Norvège

Classe ATC : N06AX22

Liste I

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (boîte de 28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (boîte de 28 et boîte de 100).

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

agomélatine

1.2. Originalité

Nouvelle classe d'antidépresseur : agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine.

1.3. Indication

« Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) chez l'adulte. »

1.4. Posologie

« La posologie recommandée est de 25mg une fois par jour par voie orale, au coucher.

En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25mg, en une prise unique au coucher.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.

Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.

Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Enfants et adolescents :

Valdoxan n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans du fait de l'absence de données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.

Sujets âgés :

L'efficacité n'a pas été clairement démontrée chez le sujet âgé (≥ 65 ans). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez le sujet âgé de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs caractérisés sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.

Patients insuffisants rénaux :

Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs caractérisés sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.

Patients insuffisants hépatiques :

Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N	Système nerveux central
N06	Psychoanaleptiques
N06A	Antidépresseurs
N06AX	Autres Antidépresseurs
N06AX22	Agomélatine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit du premier représentant de la classe des antidépresseurs agonistes des récepteurs de la mélatonine et antagoniste du sous type 5HT_{2c} des récepteurs de la sérotonine.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des autres antidépresseurs.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études cliniques fournies dans le dossier sont :

- 5 études de phase III versus placebo ayant évalué l'effet antidépresseur à court terme
- 1 étude de détermination de dose versus placebo ayant évalué l'effet antidépresseur à court terme
- 2 études versus placebo évaluant la prévention des rechutes dépressives à 6 mois
- 3 études versus comparateur actif à court terme
- 4 études de tolérance

L'efficacité antidépressive de l'agomélatine a été évaluée dans la plupart de ces études sur le critère validé HAMD17¹.

3.1. Efficacité

3.1.1. Etudes cliniques à court terme versus placebo

Les études à dose fixe ont été effectuées majoritairement avec le dosage 25mg, alors que dans les études à doses flexibles les patients ont reçu des doses supérieures.

3.1.1.1. Etudes à court terme, à doses flexibles (25 à 50mg) d'agomélatine versus placebo (CL3-042² et CL3-043³)

¹ Hamilton Rating Scale for Depression - Echelle de sévérité de la dépression à 17 items (score 0 à 53).
Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Social Clin Psychology 1967;6:278-96.

² Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 2007;10:661-73

³ Kennedy SH ; Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16:93-100.

Il s'agit de 2 études de phase III, randomisées, contrôlées versus placebo, en double aveugle.

La durée du traitement était de 6 semaines suivie d'une période optionnelle de 46 semaines de traitement.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 65 ans et avoir un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 22. Ils étaient traités en ambulatoire dans l'étude CL3-043 et en ambulatoire ou hospitalisés dans l'étude CL3-042.

La posologie de l'agomélatine était flexible entre 25mg et 50mg : 25mg 1 fois par jour au début de l'étude qui pouvaient, en cas de non réponse, être doublés à 25mg 2 fois par jour au bout de 2 semaines.

Le critère principal de jugement a été l'évolution du score HAMD17 mesuré après 6 semaines de traitement. Une des analyses secondaires a été le pourcentage de patients répondeurs (HAMD17 diminué de plus de 50%).

Résultats :

Patients randomisés : 238 dans l'étude CL3-042 et 212 dans l'étude CL3-043.

Dans l'étude CL3-042, la dose a été augmentée après 2 semaines chez 25% des patients du groupe agomélatine et chez 45% des patients du groupe placebo.

Dans l'étude CL3-043, la dose a été augmentée après 2 semaines chez 34% des patients du groupe agomélatine et 36% des patients du groupe placebo.

Tableau 1 : Score HAMD17 des études agomélatine versus placebo à doses flexibles 25mg-50mg

Etude traitement	Nombre de patients	Score moyen HAMD17 à l'inclusion	Score moyen HAMD17 à la semaine 6*	Différence entre les groupes**	IC 95%	p
CL3-042						
agomélatine	116	27,4	13,9	3,44	1,63 - 5,26	<0,001
placebo	119	27,2	17,0			
CL3-043						
agomélatine	106	26,5	14,1	2,30	0,28 - 4,31	0,026
placebo	105	26,7	16,5			

* LOCF (dernière évaluation disponible)

** résultats ajustés sur le centre et le score à l'inclusion.

L'efficacité de l'agomélatine a été supérieure à celle du placebo dans ces 2 études chez des patients dépressifs modérés à sévères à dose flexible de 25-50mg. L'amélioration du score de dépression HAMD17 observée avec l'agomélatine par rapport au placebo a été de 3,44 points dans l'étude CL3-042 ($p < 0,001$) et de 2,30 ($p = 0,026$) dans l'étude CL3-043.

Le pourcentage de patients répondeurs a été de 54,3% avec agomélatine versus 35,3% avec placebo dans l'étude CL3-042 ($p = 0,003$) et de 49,1% avec agomélatine versus 34,3% avec placebo dans l'étude CL3-043 ($p = 0,03$).

3.1.1.2. Etudes à court terme à dose fixe (25mg) versus placebo et comparateur actif (CL3-022, CL3-023, CL3-024 et CL3-014⁴)

Il s'agit d'une étude de phase II et de 3 études de phase III, randomisées, contrôlées en double aveugle versus placebo et avec comparateur actif afin de vérifier la sensibilité de l'essai.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 65 ans et avoir un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 22 (dépression modérée à sévère).

La posologie était une dose fixe :

- de 25mg d'agomélatine 1 fois par jour dans les études CL3-022 et CL3-023,
- de 25mg ou de 50mg selon les groupes dans l'étude CL3-024.
- De 1mg, 5mg ou de 25mg dans l'étude de dose CL3-014

La durée de l'étude était de 6 ou 8 semaines. Le critère principal de jugement a été l'évolution du score HAMD17 mesuré après 6 ou 8 semaines de traitement.

Tableau 2 : Score HAMD17 des études agomélatine à dose fixe versus placebo et avec comparateur actif

Etude traitement	Nombre de patients	Score moyen HAMD17 à l'inclusion	Score moyen HAMD17 à la semaine 6*	Différence entre les groupes**	IC 95%	p
CL3-022						
agomélatine 25mg/j	129	27,6	14,5	1,17°	[-0,59 ; 2,94]	NS
placebo	147	28,0	15,9			
fluoxétine 20mg/j	133	27,5	13,3	2,55°	[0,80 ; 4,31]	0,005
CL3-023						
agomélatine 25mg/j	141	25,7	13,0	0,63°	[-1,21 ; 2,46]	NS
placebo	137	26,0	13,8			
paroxétine 20mg/j	137	26,1	12,2	1,58°	[-0,27 ; 3,43]	NS
CL3-024						
agomélatine 25mg/j	148	26,4	12,0	0,90°	[-0,78 ; 2,58]	NS
agomélatine 50mg/j	147	26,5	13,4	-0,41°	[-2,10 ; 1,27]	NS
placebo	158	26,9	13,4			
fluoxétine 20mg/	146	26,5	12,5	0,53°	[-1,16 ; 2,22]	NS
CL3-014						
agomélatine 25mg/j	135	27,4	12,8	2,57°	[0,15 ; 4,99]	0,034
placebo	136	27,4	15,3			
paroxétine 20mg/j	144	27,3	13,1	2,25°	[0,22 ; 4,28]	0,030

*LOCF (dernière évaluation disponible) ** résultats ajustés au centre et au score à l'inclusion.

°Agomélatine vs placebo °comparateur vs placebo

En conclusion, dans 3 études, l'efficacité de l'agomélatine n'a pas été différente de celle du placebo. Dans la quatrième étude (étude de dose), l'efficacité de l'agomélatine à 25mg a été supérieure à celle du placebo. L'amélioration du score de dépression HAMD17 observée avec l'agomélatine par rapport au placebo a été de 2,57 points (p = 0,034).

Au cours de ces quatre études qui comportaient un groupe comparateur afin de valider la sensibilité de l'essai, l'efficacité du comparateur a été supérieure à celle du placebo uniquement dans deux études. Dans ces études, l'agomélatine n'a pas été comparée au comparateur actif.

⁴ Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:239-47

3.1.2. Etudes de maintien de l'efficacité versus placebo (CL3-021 et CL3-041⁵)

Les 2 études CL3-021 et CL3-041 avaient pour objectif de montrer le maintien de l'efficacité de l'agomélatine, pendant 26 et 24 semaines, chez des patients ayant un syndrome dépressif récurrent.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 65 ans et avoir un syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 22. Ils étaient traités en ambulatoire.

Les critères d'inclusion ont été plus nombreux dans la deuxième étude CL3-041 que dans la première. Deux autres scores ont été ajoutés à l'échelle HAMD17 : niveau de sévérité globale évalué par le clinicien (CGI-S) et intensité de la dépression (HAD), ainsi qu'un questionnaire sur l'impact fonctionnel de la maladie sur la vie professionnelle, sociale et familiale rapporté par le patient (SDS).

Dans les deux études les patients avaient été préalablement traités en ouvert par agomélatine pendant 8 à 10 semaines. A la fin de la période en ouvert, les patients améliorés (HAMD17 \leq 10 et CGI-S = 1 ou 2) étaient randomisés en deux groupes, agomélatine et placebo.

La dose fixe dans l'étude CL3-021 et flexible 25mg-50mg dans l'étude CL3-041 était ensuite maintenue pendant la période en aveugle jusqu'à une éventuelle rechute pendant une période maximale de 26 et 24 semaines.

Le critère principal de jugement a été l'incidence cumulée des rechutes pendant une période de suivi de 6 mois. Une rechute était définie par un score total HAMD17 \geq 16, un suicide ou une tentative de suicide et pour l'étude CL3-041, toute sortie d'essai pour un manque d'efficacité.

Tableau 3 : Incidence des rechutes à 6 mois dans les études agomélatine vs placebo (méthode de Kaplan-Meier)

Etude traitement	Nombre de patients randomisés	Score moyen HAMD17 à l'inclusion	Incidence cumulée de rechute sous agomélatine	Incidence cumulée de rechute sous placebo	IC 95%	p
CL3-021 agomélatine 25mg/j placebo	187 180	26,3	25,9%	24,8%	[0,674 ; 1,553]	NS
CL3-041 agomélatine 25-50mg/j placebo	165 174	27,0	21,7%	46,6%	[0,305 ; 0,690]	0,0001

Analyse en intention de traiter

L'incidence cumulée à 6 mois des rechutes n'a pas été différente entre placebo et agomélatine dans l'étude CL3-021 et a été plus faible dans le groupe agomélatine (21,7%) que dans le groupe placebo (46,6%) (p = 0,0001) dans l'étude CL3-041.

En conclusion, chez des patients répondeurs à l'agomélatine et traités à dose flexible de 25mg-50mg, une des 2 études montre une réduction de l'incidence cumulée de rechute à 6 mois par rapport au placebo.

⁵ Goodwin G, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder, without evidence of a discontinuation syndrome. J Clin Psy 2009. ; 70(8) :1128-1137

3.1.3. Etudes versus comparateur actif

Trois études (CL3-045, CL3-035 et CL3-046) de phase III versus comparateur actif ont été présentées, mais seule l'étude versus venlafaxine a été examinée par l'EMA pour l'octroi de l'AMM en raison de leur finalisation trop tardive.

L'objectif, le comparateur et le critère principal d'efficacité ont été différents dans chacune de ces études. Seule l'étude versus fluoxétine a comparé l'efficacité antidépressive à l'aide du critère HAMD17 en tant que critère principal.

Les comparateurs ont été fluoxétine (ISRS), venlafaxine (IRSN) et sertraline (ISRS).

Dans les trois études, l'agomélatine a été administrée à dose flexible de 25mg-50mg, les posologies des comparateurs, bien que non maximales, correspondent aux paliers de doses utilisés en ambulatoire.

3.1.3.1. Etude CL3-045 versus fluoxétine

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité antidépressive de l'agomélatine à celle de la fluoxétine.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 65 ans et avaient un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 25. Ils étaient traités en ambulatoire.

Les posologies étaient flexibles : agomélatine 25mg-50mg et fluoxétine 20-40 mg. L'augmentation éventuelle de la dose avait lieu conformément au RCP, après 2 semaines dans le groupe agomélatine et après 4 semaines pour la fluoxétine.

La durée de l'étude a été de 8 semaines suivie d'une prolongation optionnelle en double aveugle de 16 semaines supplémentaires.

Le critère principal de jugement était l'efficacité à court terme mesuré par le score sur l'échelle HAMD17 à 8 semaines. Le delta prévu lors du calcul du nombre de sujet était d'au moins 2 points sur l'échelle HAMD17. L'analyse statistique sur le critère principal a eu recours à l'ANCOVA ajustée.

Parmi les critères secondaires :

- le pourcentage des patients répondeurs sur le score HAMD17 (pourcentage des patients dont le score HAMD17 a diminué de plus de 50%),
- la qualité du sommeil explorée par les 4 items du questionnaire LSEQ⁶ de sommeil subjectif après 8 semaines de traitement),
- le score sur l'échelle CGI-S⁷
- le score et le pourcentage de patients répondeurs sur l'échelle CGI-I⁸ (pourcentage des patients dont le score CGI-I est de 1 ou de 2),

⁶ LSEQ : Leeds Sleep Evaluation Questionnaire. Cette échelle comporte 10 échelles visuelles analogiques et explore l'influence d'un traitement en termes d'amélioration ou de détérioration sur 4 composantes (items) du sommeil subjectif (endormissement, qualité du sommeil, qualité du réveil et vigilance diurne). Chacun de ces items peut être exploré indépendamment. L'item endormissement comporte 3 EVA de 100mm chacune et l'item qualité du sommeil 2 EVA de 100 mm chacune. Parrott AC, Hindmarch I. Factor analysis of a sleep evaluation questionnaire. Psychol Med 1978;8:325-9.

⁷ CGI-S : Clinical Global Impressions - Severity scale. Le niveau de gravité de l'état dépressif est évalué par le clinicien sur un score de 0 à 7. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology 028 CGI .1976.

- l'anxiété évaluée sur l'échelle HAM-A⁹.

Résultats

Patients randomisés : 515

Moyenne d'âge : 42 ans ; 77,7% de femmes

HAMD17 moyen à l'inclusion : 28,5 points dans le groupe agomélatine et 28,7 points dans le groupe fluoxétine.

La dose journalière a été augmentée en suivant le RCP, dans 28% des cas après 15 jours dans le groupe agomélatine et 20% après 4 semaines dans le groupe fluoxétine

Résultats sur le critère principal de jugement :

Tableau 4 : Score HAMD17 à 8 semaines (étude CL3-045) avec agomélatine et fluoxétine.

	Nombre de patients	Score moyen à l'inclusion	Score moyen à 8 semaines (LOCF)	Différence entre les traitements	IC 95%	p
agomélatine	247	28,5	11,1	1,49	0,20 - 2,77	0,024
fluoxétine	257	28,7	12,7			

Après 8 semaines de traitement, la différence du score HAMD17 dans le groupe agomélatine par rapport au groupe fluoxétine a été de 1,49 point (p = 0,024) en faveur de l'agomélatine.

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant 8 semaines a été de 30 (11,9%) avec agomélatine (7 pour inefficacité et 10 pour événement indésirable) et de 45 (17,1%) avec fluoxétine (13 pour inefficacité et 17 pour événement indésirable).

Résultats sur les critères secondaires :

- le pourcentage de patients répondeurs sur le score HAMD a été de 71,7% dans le groupe agomélatine et de 63,8% dans le groupe fluoxétine (NS)
- l'amélioration des troubles du sommeil mesurée par le questionnaire LSEQ a été similaire dans les 2 groupes
- le score sur l'échelle CGI-S¹⁰ n'a pas été différent entre les 2 groupes
- le score sur l'échelle CGI-I n'a pas été différent entre agomélatine et fluoxétine, tandis que le pourcentage de patients répondeurs (score CGI-I de 1 ou 2) a été de 77,7% dans le groupe agomélatine et de 68,8% dans le groupe fluoxétine (p=0,023)
- l'anxiété, après 8 semaines de traitement, n'a pas été différente entre agomélatine et fluoxétine

En conclusion, cette étude de bonne qualité méthodologique, a montré une efficacité statistiquement supérieure (différence de 1,49 point sur le score HAMD17) de l'agomélatine par rapport à la fluoxétine à 8 semaines.

3.1.3.2. Etude CL3-035 versus venlafaxine¹¹

⁸ CGI-I : Clinical Global Impression Improvement. L'amélioration globale de l'état dépressif est évaluée par le clinicien sur un score de 0 à 7. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology 028 CGI .1976.

⁹ HAM-A Hamilton Rating Scale for Anxiety - Echelle de sévérité de la dépression à 14 items qui évalue l'état anxieux global. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959;32:50-5.

¹⁰ CGI-S : Clinical Global Impressions - Severity scale. Le niveau de gravité de l'état dépressif est évalué par le clinicien par un score de 0 à 7. Guy W. 028 CGI. ECDEU assessment manual for psychopharmacology 1976.

¹¹ Lemoine P, Guilleminault CAE. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007;68:1723-32.

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'effet de l'agomélatine à celle de la venlafaxine, sur les troubles du sommeil subjectif de patients déprimés pendant 6 semaines de traitement.

Les patients inclus devaient être âgés de 18 à 60 ans et avoir un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 20 (dépression modérée à sévère). Ils étaient traités en ambulatoire.

La durée de l'étude a été de 6 semaines avec une prolongation optionnelle en double aveugle pendant 18 semaines supplémentaires pour les patients répondeurs.

Les posologies journalières étaient flexibles : agomélatine 25-50mg et venlafaxine 75-150mg.

Le critère principal de jugement était l'item « endormissement » du questionnaire LSEQ³ mesurant l'amélioration du sommeil subjectif, évalué après 1, 2 et 3 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires :

- score HAMD17 à 6 semaines et pourcentage de patients répondeurs (pourcentage des patients dont le score HAMD17 a diminué de plus de 50%),
- score et pourcentage de patients répondeurs sur le score CGI-I à 6 semaines (pourcentage des patients dont le score CGI-I est de 1 ou 2)
- autres items du LSEQ hebdomadaire : qualité du sommeil, qualité du réveil et vigilance diurne,
- l'anxiété évaluée par le score HAM-A à 6 semaines.

Résultats

Patients randomisés : 332

Moyenne d'âge : 40 ans ; femmes : 71%

HAMD17 moyen à l'inclusion : 25,9 points dans le groupe agomélatine et 26,0 points dans le groupe venlafaxine.

La dose a été augmentée dans 14% des cas dans le groupe agomélatine et dans 10% des cas dans le groupe venlafaxine après 15 jours.

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant 6 semaines a été de 15 (9,0%) sous agomélatine (3 pour inefficacité et 7 pour événement indésirable) et de 36 (21,5%) sous venlafaxine (3 pour inefficacité et 22 pour événement indésirable).

Résultats sur le critère principal de jugement :

Tableau 5 : Résultats sur l'item endormissement du questionnaire LSEQ (en mm) agomélatine versus venlafaxine (étude CL3-035)

	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3
Agomélatine 25mg-50mg	38,5 +/- 17,0	36,1 +/- 17,5	32,4 +/- 15,6

Venlafaxine	44,3 +/- 15,9	41,1 +/- 17,2	37,2 +/- 16,4
Différence agomélatine et venlafaxine	5,77	4,98	4,78
IC 95%	1,79 ; 9,76	0,87 ; 9,09	1,02 ; 8,55
p	0,005	0,018	0,013

Après chacune des 3 premières semaines de traitement, la composante « endormissement » du questionnaire LSEQ de sommeil subjectif a été significativement plus élevée sous agomélatine que sous venlafaxine. Les résultats sont exprimés en moyenne sur 100 mm.

Résultats sur les critères secondaires :

- après 6 semaines de traitement, il n'a pas été observé de différence significative entre l'agomélatine et la venlafaxine sur le score HAMD17 (différence 0,92 point, $p=0,20$) ;
- le nombre de patients répondeurs sur l'échelle HAMD17 n'a pas été significativement différent entre les 2 groupes ;
- après 6 semaines, la différence de score CGI-I a été de 0,32 point en faveur de l'agomélatine ($p=0,016$), le pourcentage de patients répondeurs a été de 87,9 % avec agomélatine et de 77,8 % avec venlafaxine ($p=0,015$)
- les autres items du questionnaire LSEQ ont été significativement différents entre les groupes, en faveur de l'agomélatine :
 - o à la première semaine de traitement pour la qualité du sommeil ($p=0,015$), maintenu à 6 semaine ($p=0,041$)
 - o dès la deuxième semaine de traitement pour la qualité du réveil ($p=0,008$)
 - o uniquement à la première semaine de traitement pour la vigilance diurne ($p<0,0001$)
- après 6 semaines de traitement, il n'y a pas eu de différence significative entre l'agomélatine et la venlafaxine sur le score HAM-A ($p = 0,327$).

En conclusion, cette étude a montré une plus grande amélioration dans le groupe agomélatine par rapport au groupe venlafaxine, de la composante « endormissement » du questionnaire LSEQ de sommeil subjectif à 1, 2 et 3 semaines (critère principal). La différence entre les groupes sur une EVA de 100 mm a été de 5,77 mm à 1 semaine, de 4,98 mm à 2 semaines et de 4,78 mm à 3 semaines.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée sur le score HAMD17 en tant que critère secondaire. Il est à noter que cette étude a inclus des dépressions moins sévères ($HAMD \geq 20$) que dans les autres études.

3.1.3.3. Etude CL3-046 versus sertraline

Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité de l'agomélatine à celle de la sertraline, sur l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité chez des patients dépressifs.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 60 ans et avaient un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV. Ils étaient traités en ambulatoire. Le score sur l'échelle HAMD17 devait être au moins égal à 22 points (dépression modérée à sévère).

La durée de l'étude était de 6 semaines avec une prolongation optionnelle en double aveugle pendant 18 semaines supplémentaires pour les patients répondeurs.

Les posologies journalières étaient flexibles : agomélatine 25-50 mg et sertraline 50-100 mg. Le critère principal de jugement était l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité évalué chaque semaine pendant 6 semaines. L'enregistrement du sommeil était effectué tous les jours jusqu'à la fin de la 6^{ème} semaine.

Parmi les critères secondaires de jugement :

- le score HAMD17 et le pourcentage de patients répondeurs (pourcentage des patients dont le score HAMD17 a diminué de plus de 50%) à 6 semaines,
- le score CGI-S à 6 semaines
- le score et le pourcentage de patients répondeurs sur le score CGI-I à 6 semaines (pourcentage des patients dont le score CGI-I est de 1 ou 2)
- les items « endormissement » et « qualité du sommeil » du questionnaire LSEQ,
- l'anxiété mesurée sur l'échelle HAM-A à 6 semaines.

Résultats

Patients randomisés : 313

Moyenne d'âge : 44 ans ; 71% de femmes

HAMD17 moyen initial : 26,1 points dans le groupe agomélatine et 26,5 points dans le groupe sertraline.

La dose journalière a été augmentée dans 25% des cas dans le groupe agomélatine et 24,5% des cas dans le groupe sertraline après 15 jours.

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant 6 semaines a été de 21 (13,6%) sous agomélatine (4 pour inefficacité et 5 pour événement indésirable) et de 30 (18,9%) sous sertraline (8 pour inefficacité et 14 pour événement indésirable).

Résultats sur le critère principal :

A la semaine 1, une amélioration de l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité a été retrouvée dans le groupe agomélatine versus sertraline ($p=0,01$). Cette amélioration n'a pas été retrouvée au delà de la semaine 1.

Résultats sur les critères secondaires :

- score sur l'échelle HAMD17 après 6 semaines de traitement : la différence entre le groupe agomélatine et le groupe sertraline est de 1,68 point ($p=0,031$) en faveur du groupe agomélatine ;
- le pourcentage de patients répondeurs sous agomélatine (70,0%) par rapport au groupe sertraline (61,5%) sur le score HAMD17 n'a pas été significativement différent ;
- le score CGI-S à 6 semaines a été de 2,5 dans la groupe agomélatine et de 2,8 dans le groupe sertraline ($p=0,043$)
- le score CGI-I à 6 semaines a été de 1,8 dans la groupe agomélatine et de 2,1 dans le groupe sertraline ($p=0,023$). Il n'a pas été observé de différence significative sur le pourcentage de patients répondeurs sur le score CGI-I à 6 semaines.
- Les résultats sur le questionnaire LSEQ n'ont montré aucune différence à 6 semaines dans chacun des 4 items. En revanche, à la deuxième semaine de traitement, les items « endormissement » ($p<0,001$) et « qualité du sommeil » ($p=0,025$) ont été plus améliorés avec l'agomélatine qu'avec la sertraline.

- en terme d'anxiété, après 6 semaines de traitement, les scores mesurés sur l'échelle HAM-A ont été significativement améliorés dans le groupe agomélatine par rapport au groupe sertraline (+ 2,34 points, p = 0,017).

En conclusion, cette étude a montré une amélioration de l'amplitude relative des profils des cycles repos/activité sous agomélatine versus sertraline, à la première semaine de traitement.

La mesure de l'efficacité antidépressive sur le score HAMD17 (critère secondaire) après 6 semaines de traitement a montré une différence en faveur de l'agomélatine par rapport à la sertraline de 1,68 point (IC95% [0,15 -3,20] p=0,031).

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques de VALDOXAN, 5260 patients ont reçu au moins une dose d'agomélatine, dont plus de 3900 patients déprimés. Les autres étaient des volontaires sains ou des patients atteints d'autres pathologies. La durée maximale de traitement a été de 19 mois. Aucune expérience post commercialisation à l'étranger n'est disponible.

Le RCP signale des effets indésirables d'intensité légère à modérée qui sont généralement apparus au cours des 2 premières semaines de traitement. Les effets les plus fréquents ont été des nausées et des sensations vertigineuses. Les effets sévères sont rares (1 cas d'hépatite, idées ou comportement suicidaires de fréquence inconnue).

L'analyse des effets indésirables relève l'absence de prise de poids significative par rapport au placebo, un faible taux d'effets digestifs et l'absence d'effets cardiovasculaires.

L'analyse des effets hépatiques au cours des études, a montré une augmentation des transaminases supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 1,1% des patients, plus particulièrement avec la dose de 50mg, versus 0,7% avec placebo. Dans 7 cas (0,18%), il s'agissait d'une augmentation supérieure à 10 fois la LSN et 1 cas d'hépatite cytotytique. Toutes les augmentations de transaminases ont été réversibles.

Le RCP recommande (rubrique 4.4) « un contrôle de la fonction hépatique chez tous les patients à l'instauration du traitement puis périodiquement à 6 semaines (fin de la phase aiguë), après 12 et 24 semaines (fin de la phase de maintien) et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le contrôle doit être répété dans les 48 h en cas d'élévation des transaminases sériques. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse trois fois la limite supérieure des valeurs normale et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales. »

D'après le RCP, le risque de suicide est encore inconnu. En effet, il s'agit d'un événement rare et les patients ayant un risque suicidaire ont été exclus des études. De ce fait, par analogie aux autres antidépresseurs, il est prévu une surveillance particulière dans le plan de gestion de risque.

L'analyse des effets indésirables sexuels spontanément déclarés et une étude chez le volontaire sain versus paroxétine ont montré la bonne tolérance sur la fonction sexuelle de l'agomélatine. Une étude de retentissement sur la fonction sexuelle (CL3-036¹²) randomisée en double aveugle chez 277 patients déprimés traités par agomélatine 50mg versus venlafaxine 150mg pendant 12 semaines, n'a pas montré de différence significative sur le critère principal du score total SeXFX.

¹² Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A Double-Blind Comparison of Sexual Functioning, Antidepressant Efficacy, and Tolerability Between Agomelatine and Venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol 2008;28:329-33

Le laboratoire a présenté une étude du syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (CL3-030¹³). Cette étude a inclus 337 patients randomisés en 2 groupes, en double aveugle pendant 12 semaines : agomélatine 25mg ou paroxétine 20 mg. Les patients en rémission (n=192), ont été à nouveau randomisés soit dans le groupe actif (continuation du traitement), soit dans le groupe placebo (arrêt du traitement), pendant 2 semaines. Le critère principal était le nombre moyen de symptômes de sevrage. Une semaine après l'arrêt du traitement, les patients qui ont arrêté l'agomélatine n'ont pas eu plus de symptômes de sevrage que ceux qui ont continué l'agomélatine (différence de -1,41 [IC 95% -3,83 ;1,01] (NS), alors que les patients qui ont arrêté la paroxétine ont eu plus de symptômes de sevrage que ceux qui ont continué la paroxétine (différence de 3,83 [IC95 : 1,64 ;6,02] (p<0,001).

Dans les études de phase III, très peu de patients âgés de plus de 65 ans ont été inclus. Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA, à réaliser une étude post inscription d'efficacité et d'acceptabilité de l'agomélatine aux doses de 25mg et 50mg chez les patients âgés, particulièrement chez les plus de 75 ans.

En conclusion, la tolérance de l'agomélatine apparaît bonne en ce qui concerne le poids, la fonction sexuelle, les effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux et les symptômes à l'arrêt du traitement.

Il existe cependant un manque de recul sur les risques hépatique et suicidaire, qui doivent être surveillés.

3.3. Conclusion

L'efficacité antidépressive de l'agomélatine par rapport au placebo a été démontrée à court terme (6 à 8 semaines) dans des études réalisées chez des patients dépressifs modérés à sévères. Dans 3 de ces études l'amélioration du score de dépression HAMD17 observée avec l'agomélatine a été significativement supérieure à celle du placebo. Les différences du score HAMD17 ont été de 3,44 [IC95% : 1,63 ; 5,26] p<0,001, 2,30 [IC95% : 0,28 ; 4,31] p=0,026, 1,17 [IC95% : -0,59 ; 2,94] NS, 0,63 [IC95% : -1,21 ; 2,46] NS, 0,90 [IC95% : -0,78 ; 2,58] NS et de -0,41 [IC95% : -2,10 ; 1,27] NS. 2,57 [IC95% : 0,15 ; 4,99] p = 0,034.

Le maintien de l'effet antidépresseur à 6 mois a été évalué versus placebo dans deux études chez des patients répondeurs à l'agomélatine. Une de ces deux études a montré une incidence cumulée de rechute à 6 mois chez des patients répondeurs à l'agomélatine de 21,7% dans le groupe agomélatine et de 46,6% dans le groupe placebo [IC95% : 0,305 ; 0,690] (p=0,0001). L'autre étude n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Une étude versus fluoxétine a montré une efficacité significativement supérieure de l'agomélatine par rapport à la fluoxétine: différence de 1,49 point [IC95% : 0,20 ; 2,77] p=0,024 sur le score HAMD17 à 8 semaines. La pertinence clinique est difficile à apprécier.

Une étude versus venlafaxine n'a pas montré de différence d'efficacité sur le score HAMD17 (critère secondaire) entre l'agomélatine et la venlafaxine.

Dans une étude, l'agomélatine a été supérieure à la venlafaxine sur la composante « endormissement » du questionnaire LSEQ dans les 3 premières semaines. La différence

¹³ Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:271-80.

entre les groupes sur une EVA de 100 mm a été de 5,7 mm à 1 semaine, de 4,98 mm à 2 semaines et de 4,78 mm à 3 semaines, de faible signification clinique.

Une étude versus sertraline a montré une efficacité supérieure de l'agomélatine à 6 semaines sur le score HAMD17 (critère secondaire) ($p=0,031$).

VALDOXAN est bien toléré en ce qui concerne le poids, la fonction sexuelle, les effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux et les symptômes à l'arrêt du traitement. Cependant, les effets hépatiques observés au cours des études et le manque de recul sur le risque hépatique et le risque suicidaire nécessitent un suivi par les autorités de santé et une surveillance régulière des transaminases des patients traités.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

Cette spécialité est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

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

Il existe des alternatives.

Les épisodes dépressifs majeurs représentent un fardeau de santé publique majeur. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004¹⁴).

Au vu des données des essais disponibles, en termes d'efficacité sur la dépression, à court terme et sur la fréquence des rechutes à 6 mois, ainsi qu'en termes de tolérance au quotidien (notamment absence de syndrome sérotoninergique, meilleure tolérance pondérale et sur la fonction sexuelle), il est attendu de la spécialité VALDOXAN un impact faible sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

La spécialité VALDOXAN devrait donc être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité VALDOXAN dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par VALDOXAN dans le traitement de l'épisode dépressif majeur est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une bonne tolérance susceptible de permettre meilleure adhésion au traitement antidépresseur et malgré une efficacité modeste, VALDOXAN apporte une

¹⁴ Loi de Santé Publique 2004- 806 du 9 août 2004 : Objectif sur les affections neuropsychiatriques.

amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{15, 16}

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; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psychosociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.

En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (grade A). Le choix de la spécialité doit être limité aux médicaments dont le RCP mentionne l'existence d'études concluantes chez les patients présentant une dépression sévère. Une hospitalisation en psychiatrie peut être nécessaire, en particulier en cas de risque suicidaire élevé, de retentissement somatique marqué, de symptômes psychotiques ou d'entourage insuffisant.

Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines de traitement afin d'en mesurer l'efficacité.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois après obtention de la rémission clinique. L'arrêt du traitement doit se faire selon les modalités du RCP.

4.4. Population cible

La prévalence à un an des épisodes dépressifs caractérisés dans la population générale peut être estimée à environ 5%.

Au 1er janvier 2009, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer est estimée à 64,3 millions d'habitants. Le nombre de sujets adultes peut être estimé à 50 millions. L'extrapolation des données de prévalence à la population française permet d'estimer à 2,5 millions le nombre de patients adultes présentant un épisode dépressif majeur.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

La Commission de Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients traités par VALDOXAN. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio-professionnelle, diagnostic ayant conduit à la prescription de VALDOXAN, histoire de la maladie, sévérité de la dépression (scores HAM ..., retentissement

¹⁵ Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, Mai 2002.

¹⁶ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

- sur la qualité de vie), existence de rechutes, traitements antérieurs (y compris non médicamenteux),
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés (y compris psychothérapie), observance, description d'éventuels changements de traitement,
 - Le taux de maintien du traitement par VALDOXAN. La fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs.
 - L'impact sur différents scores d'efficacité anti-dépressive ainsi que sur la qualité de vie et le retentissement social et/ou professionnel de ces troubles,
 - La tolérance de cette spécialité à moyen terme : le maintien des bénéfices en termes de syndrome sérotoninergique, poids, troubles sexuels ainsi que la description des effets indésirables (notamment risque hépatique ou suicidaire).

La durée de suivi des patients devra être de 1 an.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%