

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 octobre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 22 juillet 2015
a fait l'objet d'une audition le 21 octobre 2015*

VALDOXAN 25 mg comprimés pelliculés

B/28 (CIP : 3400939433059)

B/100 (CIP : 3400957514556)

Laboratoire SERVIER

DCI	Agomélatine
Code ATC (2014)	N06AX22 (Autres antidépresseurs)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> • Réévaluation à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale • Renouvellement de l'inscription (pour la B/28 uniquement) • Dépôt des résultats d'une étude post-inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) <u>pour la B/28 uniquement</u> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). VALDOXAN est indiqué chez l'adulte. »

SMR	Faible
ASMR	Considérant l'ensemble des données disponibles, la Commission de la Transparence considère que VALDOXAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'une efficacité antidépressive à court terme modeste démontrée uniquement versus placebo. • d'une efficacité en termes de prévention des rechutes à long terme non-démontrée. • des résultats peu concluants concernant l'efficacité antidépressive comparée aux autres antidépresseurs. • du risque de toxicité hépatique grave. <p>La Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, VALDOXAN représente une option thérapeutique de deuxième intention. Un suivi strict de la fonction hépatique doit être effectué avant l'instauration et tout au long du traitement en accord avec le RCP.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) ; 19 Février 2009 Rectificatifs et teneur (Annexe 1) Suivi national de pharmacovigilance par le CRPV de Dijon/Mise en place du PGR européen en France
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

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

02 CONTEXTE

A l'occasion de l'examen de la spécialité VALDOXAN à base d'agomélatine inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 27 mai 2010 (JO du 26 mai 2010), la Commission s'est autosaisie pour réévaluer cette spécialité au vu de l'état actuel des connaissances sur son rapport risque/bénéfice et de l'expérience obtenue en vie réelle.

Lors de l'évaluation de routine du PSUR n°7, l'EMA a constaté la persistance de la notification de cas d'hépatotoxicité et le non-respect des prescripteurs des préconisations de surveillance de la fonction hépatique, mis en évidence par une étude observationnelle. En septembre 2014, à l'issue de cette procédure, l'EMA a confirmé la balance bénéfice/risque favorable de l'agomélatine et a renforcé la nécessité de surveillance de la fonction hépatique. Le PGR européen a été mis à jour en ce sens (cf. chapitre 5.2.4.).

Lors de l'évaluation précédente, la Commission a considéré que le SMR de VALDOXAN était important. En ce qui concerne l'ASMR la Commission a considéré que :

« Compte tenu d'une bonne tolérance susceptible de permettre meilleure adhésion au traitement antidépresseur et malgré une efficacité modeste, VALDOXAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) ».

L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT₁et MT₂) et un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2c}. Ce mécanisme d'action se distingue des autres antidépresseurs actuellement commercialisés.

03 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18/11/2009
Indication	Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« Compte tenu d'une bonne tolérance susceptible de permettre meilleure adhésion au traitement antidépresseur et malgré une efficacité modeste, VALDOXAN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé) »
Etudes demandées	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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). <p>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.</p>

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

Les comparateurs de VALDOXAN sont les autres antidépresseurs (cf. tableau ci-dessous).

DCI	Spécialité	Exploitant	Générique	SMR
Inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS)				
escitalopram	SEROPLEX	LUNDBECK	x	Important
citalopram	SEROPRAM	LUNDBECK	x	
fluoxétine	PROZAC	LILLY	x	
fluvoxamine	FLOXIFRAL	ABBOTT	x	
paroxétine	DEROXAT, DIVARIUS	GLAXOSMITHKLINE	x	
sertraline	ZOLOFT	PFIZER	x	
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)				
duloxétine	CYMBALTA	LILLY		Important
milnacipran	IXEL	PIERRE FABRE MEDICAMENT	x	
venlafaxine	EFFEXOR LP	PFIZER	x	
Autres antidépresseurs				
vortioxétine	BRINTELLIX	LUNDBECK		Modéré
miansérine	Génériques d'ATHYMIL [†]	--	x	Important
mirtazapine	NORSET	MSD	x	
tianeptine	STABLON	SERVIER	x	
Imipraminiques				
clomipramine	ANAFRANIL	SIGMA TAU	x	Important
amoxapine	DEFANYL	EISAI		
amitriptyline	ELAVIL, LAROXYL	GERDA/TEOFARMA		
maprotiline	LUDIOMIL	AMDIPHARM		
dosulépine	PROTHIADEM	TEOFARMA		
doxépine	QUITAXON	NEPALM		
trimipramine	SURMONTIL	SANOFI-AVENTIS		
imipramine	TOFRANIL	AMDIPHARM		
IMAO sélectif A				
moclobémide	MOCLAMINE	BIOCODEX		Important
IMAO non sélectif				
iproniazide	MARSILID	PRIMIUS LAB		important

► Conclusion

Les comparateurs de VALDOXAN sont les antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de 2 méta-analyses d'essais cliniques contrôlés^{1,2}. Deux autres méta-analyses^{3,4} ont été identifiées. La méta-analyse de Singht et al n'a pas été prise en compte car ancienne et n'inclut que des études publiées.

¹Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ 2014;348:g1888.

²Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD008851.

Le laboratoire a déposé les résultats de 6 études randomisées publiées^{5,6,7,8,9,10} et de 2 études non publiées (CAGO2303, CAGO2304) dont les résultats ne seront pas détaillés ici car inclus dans les méta-analyses.

Le laboratoire a aussi déposé 2 études CL3-062 et CL3-083 non publiées et non incluses dans la méta-analyse qui seront détaillées ci-après.

De plus, 7 études d'utilisation (3 interventionnelles, 4 observationnelles) non comparatives réalisées en France ont été déposées, ces données seront détaillées dans la section 5.3.2. « Données d'utilisation ».

Les études déposées ci-dessous ne seront pas prises en compte. Il s'agit de :

- Deux études non publiées *versus* placebo évaluant spécifiquement les bénéfices de VALDOXAN sur le processus émotionnel (CL1-058, CL2-067) : L'étude CL1-058 n'est pas prise en compte car effectuée chez des sujets sains et l'étude CL2-067 car évaluant les effets sur l'activité cérébrale de l'agomélatine.
- Une étude ayant comparé l'effet de l'agomélatine et de la velanfaxine sur l'anhédonie¹¹. Cette étude n'a pas été prise en compte du fait de ses faiblesses méthodologiques importantes (étude ouverte avec des critères de jugement subjectifs), petit effectif et comparaisons multiples sans priorisation ni ajustement du risque alfa.
- Deux autres études non publiées (l'une versus sertraline (réalisée en Inde) et l'autre versus fluoxétine (réalisée en Chine)) et une étude ayant comparé l'agomélatine et la paroxétine en termes de qualité du sommeil chez le patient âgé dépressif. Faute de différences statistiquement significatives entre les groupes, les résultats ne permettent pas de conclure.

³Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013;203:179-87.

⁴Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:417-28.

⁵Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N, Belaïdi C, de Bodinat C, Agomelatine Study Group. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25-50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:553-63.

⁶Heun R, Ahokas A, Boyer P, Giménez-Montesinos N, Pontes-Soares F, Olivier V, et al. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74:587-94.

⁷Quera-Salva M-A, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Gall S, Laredo J, et al. Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26:252-62.

⁸Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM, agomelatine study group. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:2219-34.

⁹Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30:135-144.

¹⁰Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71: 616-626.

¹¹Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: A pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32:487-491.

5.1.1 Efficacité à court terme (6-12 semaines) versus placebo

	Taylor et al. 2014	Koesters et al. 2013
Objectif principal de l'étude	Effectuer une revue systématique sur les études d'efficacité publiées et non-publiées ayant évalué l'agomélatine chez des patients déprimés.	Evaluer les preuves publiées et non publiées d'efficacité et d'acceptabilité à court et long terme de l'agomélatine comparées au placebo pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs.
Schéma expérimentale	Revue systématique et méta-analyse	Revue systématique et méta-analyse
Sources de données	Recherche sur les bases de données (Pubmed, Embase, Medline), Cochrane Register of Central Controlled Trials, Dossier de l'agomélatine chez l'EMA et les laboratoires Servier.	Recherche sur les bases de données (Medline, Cinahl, Embase, PsycInfo), Cochrane Register of Central Controlled Trials.
Critères de sélection des études	Etudes contrôlées randomisées en double aveugle étudiant l'agomélatine à court terme (6-12) semaines chez des patients déprimés et utilisant des échelles standard de dépression. La dernière requête ayant été effectuée en Mars 2013.	Etudes contrôlées randomisées en double aveugle étudiant l'agomélatine chez des patients adultes déprimés. La dernière requête ayant été effectuée en Février 2012.
Méthodes statistiques	Le risque de biais des études incluses a été analysé de façon indépendante par deux auteurs en utilisant la méthode de la Collaboration Cochrane. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour synthétiser les résultats.	Le risque de biais des études incluses a été analysé de façon indépendante par deux auteurs en utilisant la méthode de la Collaboration Cochrane. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour synthétiser les résultats.
Critère de jugement principal	Différence moyenne dans le score de dépression avant et après traitement.	Moyenne dans le score HRSD à la fin de l'étude ou différence moyenne avant/après traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	Taux de réponse et de rémission comme il a été défini dans chaque étude.	Taux de réponse et de rémission comme il a été défini dans chaque étude.

Résultats :

La méta-analyse de Taylor et al a inclus au total 12 essais (n=3 951) ayant comparé l'agomélatine au placebo à court terme. Celle de Koesters et al a inclus 9 essais (n= 2 947). Les deux méta-analyses ayant fourni des résultats semblables, seuls les résultats de la méta-analyse de Taylor et al. seront présentés ici car plus récente et incluant davantage d'études. Ces études sont hétérogènes ($I^2 = 66\%$) et il y a un risque de biais non évaluable ou faible. Le type de modèle choisi (modèle à effets aléatoires) a été en concordance avec l'hétérogénéité mise en évidence.

Les patients inclus avaient un épisode dépressif caractérisé (DSM IV). A l'exception d'une étude, toutes les études ont utilisé l'échelle HAM-D. Deux études ont été effectuées spécifiquement chez des patients âgés. Toutes les études ont inclus majoritairement des femmes (58,4%-77%).

En ce qui concerne le critère de jugement principal, la méta-analyse a mis en évidence une différence statistiquement significative en termes de différence moyenne standardisée (SMD) en faveur de l'agomélatine de 0,24 points IC_{95%} [0,12-0,35] (forest-plot ci-après).

5.1.2 Efficacité à court terme versus d'autres antidépresseurs

Données issues des méta-analyses

Les méta-analyses de Taylor et al (2014) et Cochrane (2013) ont inclus des études avec comparateur actif. Etant donné que ces deux méta-analyses ont eu des méthodes semblables, seuls les résultats de la méta-analyse Cochrane seront présentés ici car sa recherche bibliographique est plus récente.

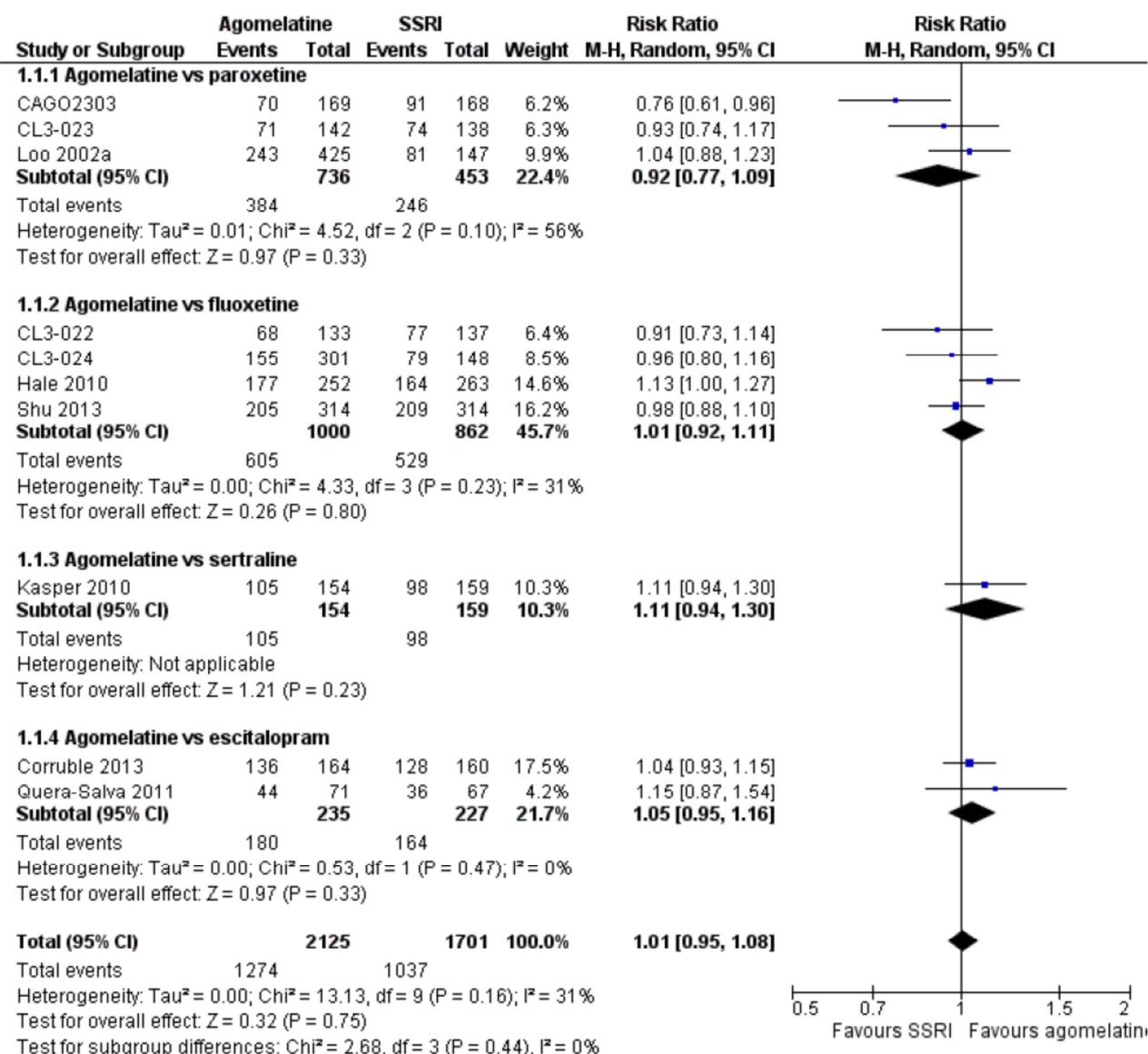
Guaiana G et al. 2013	
Objectif principal de l'étude	Déterminer l'efficacité de l'agomélatine pour le soulagement des symptômes aigus de la dépression majeure en comparaison aux autres antidépresseurs
Schéma expérimentale	Revue systématique et méta-analyse
Sources de données	<i>Cochrane Collaboration's Depression, Anxiety and Neurosis Review Group's Specialised Register (CCCDANCTR)</i> , incluant des essais randomisés et contrôlés provenant des principales bases de données (Pubmed, Embase, Medline, PsycINFO, CENTRAL)
Critères de sélection des études	Etudes contrôlées randomisées étudiant l'agomélatine chez des patients déprimés. La dernière requête ayant été effectuée en Juillet 2013.
Méthodes statistiques	Le risque de biais des études incluses a été analysé de façon indépendante par deux auteurs en utilisant la méthode de la Collaboration Cochrane. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour synthétiser les résultats.
Critère de jugement principal	Différence moyenne dans le score de dépression avant et après traitement.
Parmi les critères de jugement secondaires	Taux de réponse et de rémission comme il a été défini dans chaque étude.

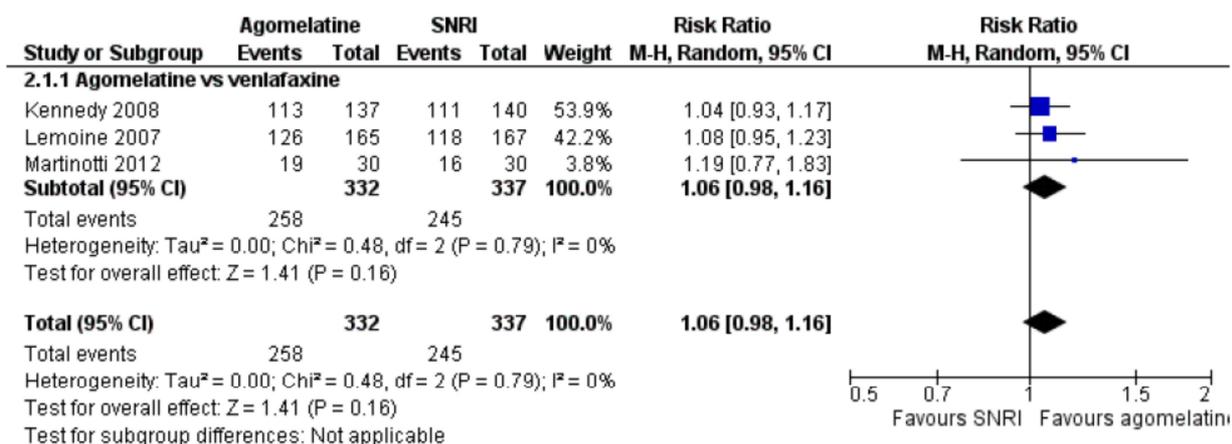
Résultats

Au total 13 études ont été retenues (n=4 495 patients) avec un risque de biais globalement modéré. Les comparateurs utilisés dans ces études ont été les ISRS paroxétine, fluoxétine, sertraline et escitalopram et l'IRSN venlafaxine. Les participants ont été suivis jusqu'à 12 semaines et avaient un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé. Les scores HAM-D moyens initiaux allaient de 25,7 à 28,7. Toutes les études, à l'exception d'une, ont inclus des patients avec une dépression sévère.

La supériorité de l'agomélatine par rapport aux comparateurs en termes de taux de réponse au traitement n'a pas été démontrée (RR =1,01 IC_{95%} [0,95-1,08] I²=31% par rapport aux ISRS et RR=1,06 IC_{95%} [0,98-1,16] I²=0% par rapport au venlafaxine) (cf forestplot ci-dessous). L'hétérogénéité statistique dans la comparaison aux ISRS semble être expliquée par le fait que l'étude soit publiée ou non.

De même, la supériorité n'a pas été démontrée par rapport aux comparateurs en termes de probabilité de rémission (RR=0,83 IC_{95%} [0,68-1,01] par rapport aux ISRS et RR=1,08 IC_{95%} [0,94-1,24] par rapport au venlafaxine).





Les études incluses avaient un risque de biais modéré. Elles n'ont pas inclus des patients en soins primaires, ce qui soulève des problèmes de transposabilité de ces résultats à ce contexte de soins. Seule une étude a inclus des patients âgés >70 ans.

Il convient de préciser que un biais de publication, bien que ne pas formellement recherché, est très probable car plusieurs études non publiées ayant été identifiées par les auteurs n'ont pas pu être incluses dans la méta-analyse parce que leurs données étaient incomplètes.

Etude CL3-062 (non publiée, résultats sans peer-review disponibles sur EUDRA-CT)

Cette étude (n=418 patients inclus) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité antidépressive de VALDOXAN (25-50mg/j) comparativement à la duloxétine (60 mg/j) après 24 semaines de traitement. A la deuxième semaine de traitement, la posologie de VALDOXAN a été augmentée pour 21,1 % des patients. Conformément à son RCP, aucune augmentation de posologie n'était autorisée pour la duloxétine.

Les patients inclus étaient âgés de 18 à 65 ans (moyenne de 42,8 ans) et majoritairement de sexe féminin (72,3 %). A l'inclusion, ils souffraient d'un épisode dépressif caractérisé (critères DSM-IV), récurrent dans 74,6 % des cas, d'intensité sévère dans 33,0 % des cas avec un score total HAM-D17 moyen de 26,3 points.

Sur le taux final de réponse au traitement HAM-D17 (critère de jugement principal), la non infériorité de VALDOXAN (69.7 %) n'a pas été démontrée versus. duloxétine (78.3 %) après 24 semaines de traitement : différence E= -9,21 %; IC_{95%} = [-17,95 ; -0,47].

Etude CL3-083 (non publiée, résultats sans peer-review disponibles sur EUDRA-CT)

Cette étude incluant 287 patients, avait pour objectif principal de démontrer l'effet de VALDOXAN (25-50 mg/j) comparativement à l'escitalopram (10-20mg/j) sur la reprise de l'intérêt général du patient après 1 semaine de traitement. A la deuxième semaine de traitement, la posologie de VALDOXAN a été augmentée pour 21,7 % des patients et celle de l'escitalopram pour 20,8 % des patients.

Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 20 à 65 ans (moyenne de 46,7 ans) et majoritairement de sexe féminin (82,2 %). A l'inclusion, ils souffraient d'un épisode dépressif caractérisé (critères DSM-IV), récurrents dans 68,3 % des cas, d'intensité sévère dans 52,6 % des cas avec un score total HAM-D17 moyen de 26,1 points.

Les résultats sur l'efficacité antidépressive à court-terme sont détaillés ci-après (critère secondaire). La supériorité versus escitalopram n'a pas été démontrée en termes de la différence entre les scores HAM-D initiaux et finaux -0,64 IC_{95%} [-2,11 ; 0,83].

La supériorité n'a pas non plus été démontrée pour le critère de jugement primaire : différence entre les moyennes de l'intérêt général des patients après 1 semaine de traitement, mesuré avec une échelle visuelle analogue (EVA) : 0,15 [-3,79 ; 4,10] p=0,94.

CL3,083 (W0-W12)		Baseline Moy ± SD	LOCF Moy ± SD	Différences vs, escitalopram	
HAM-D₁₇ score total				E (ES)	IC95 %⁽²⁾
Agomélatine 25-50 mg	143	26,1 ± 2,2	11,9 ± 6,8	-0,64 (0,75)	[-2,11 ; 0,83]
Escitalopram 10-20 mg	139	26,1 ± 2,5	11,2 ± 6,9		
Réponse % (Diminution du score total HAM-D₁₇ depuis la baseline ≥ 50 %)					
Agomélatine 25-50 mg	143	ND	62,94	-5,41 (5,65)	[-16,47 ; 5,66]
Escitalopram 10-20 mg	139	ND	68,35		

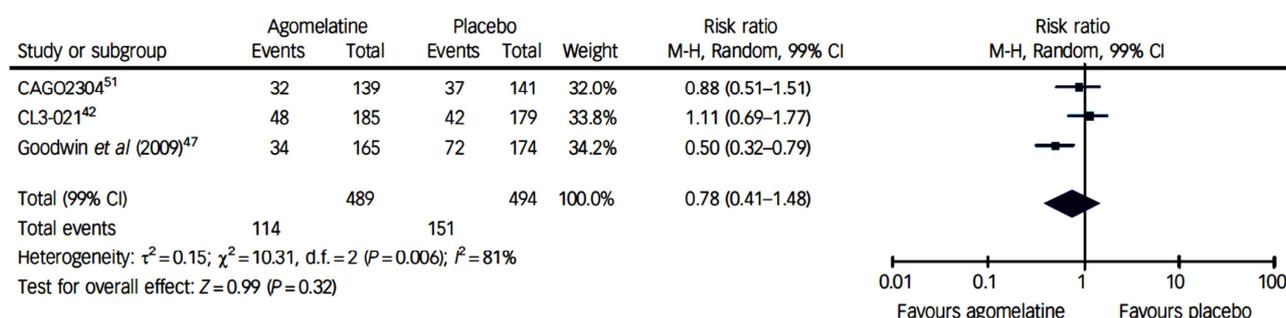
5.1.3 Efficacité à long terme (24-52 semaines) versus placebo

La méta-analyse de Koesters et al. a inclus au total 3 essais randomisés (n=983) dont deux non publiés à l'époque, effectués chez des patients adultes. L'objectif principal de l'ensemble de ces études était l'évaluation de la prévention de la rechute de l'épisode dépressif actuel (i.e. réapparition de symptômes d'un épisode dépressif en raison d'une durée de traitement trop courte après la rémission). En effet, les patients ont été randomisés pour continuer l'agomélatine ou l'arrêter (placebo) après une période de traitement initiale trop courte pour garantir le rétablissement de l'épisode dépressif initial. La durée recommandée est d'au moins 6 à 9 mois après rémission chez les sujets sans facteurs de risque de rechute¹².

Ces études ont été hétérogènes en ce qui concerne la durée de suivi (24, 34 et 52 semaines) et la dose d'agomélatine. La sévérité de l'épisode dépressif à l'inclusion a été rapportée seulement pour deux études (HDRS≥22).

La supériorité de l'agomélatine au placebo en termes du risque de rechute n'a pas été démontrée RR=0,78 IC_{99%} [0,41-1,48] I²=81%. Il est important de remarquer que les études étaient très hétérogènes du point de vue statistique et du fait de leur faible nombre, la source de cette hétérogénéité n'a pas pu être recherchée formellement.

A noter aussi que seule l'étude Goodwin *et al.* (2009) a mis en évidence des différences statistiquement significatives.



¹²Cleare A, Parlante CM, Young AH. British Association for Psychopharmacology (BAP). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29:459-525.

05.2 Tolérance

Le laboratoire a déposé deux études ayant étudié la tolérance de VALDOXAN :

- Une analyse groupée d'essais cliniques qui n'a pas été prise en compte car fournissant un niveau de preuve inférieur aux méta-analyses incluses.
- Un essai randomisé versus escitalopram ayant évalué la tolérance sexuelle des deux médicaments (CL3-081). Cette étude n'a pas été prise en compte car effectuée chez des sujets en bonne santé (sans épisode dépressif caractérisé).

Une autre étude de pharmacovigilance portant sur l'hépatotoxicité de l'agomélatine¹³ a été identifiée.

5.2.1 Données issues des méta-analyses

Tolérance versus placebo à court terme

La méta-analyse de Taylor et al. n'a pas mis en évidence des différences entre l'agomélatine et le placebo en termes d'arrêt toutes causes : RR 0,92 [0,78-1,08] $I^2=25\%$ ou d'arrêt du traitement du à un événement indésirable : RR 1,03 [0,75-1,41].

Tolérance versus d'autres antidépresseurs à court terme

Un avantage a été démontré pour l'agomélatine dans la méta-analyse de Taylor et al en termes d'arrêt du traitement du à un événement indésirable par rapport aux autres antidépresseurs : RR 0,61 [0,48-0,78] $I^2=0\%$. En revanche, aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'arrêt toutes causes : RR 0,90 [0,76-1,07] $I^2=39\%$.

Dans la méta-analyse de Cochrane, les résultats ont été similaires en termes d'arrêt toutes causes.

En termes d'arrêts dus à un événement indésirable, l'agomélatine a démontré un avantage par rapport aux ISRS seulement quand ils sont regroupés (RR = 0,68, IC95% [0,51 to 0,91] $p=0,009$, $I^2=0\%$). Toutefois, quand chaque ISRS a été comparé de manière individuelle, aucune conclusion n'a pu être tirée sur ce critère, excepté pour le sertraline, pour lequel une différence statistiquement significative a été mise en évidence (RR=0,37 [0,14-1,00] $p=0,05$).

Lorsque des événements indésirables spécifiques ont été évalués séparément. Le niveau de preuve des résultats n'est acceptable que pour les événements et comparaisons suivantes :

- Taux plus élevé de somnolence avec l'agomélatine par rapport au sertraline : (RR = 4,65 IC95% [1,02-21,16])
- Taux moins élevé d'étourdissement avec l'agomélatine par rapport au venlafaxine (RR= 0,19 IC95% [0,06-0,64]) ;
- Taux moins élevé de nausées avec l'agomélatine par rapport au paroxétine (RR=0,34 IC95% [0,23-0,52]);
- Taux moins élevé de dysfonction sexuelle avec l'agomélatine par rapport au paroxétine (RR=0,14 IC95% [0,04-0,47]).

Pour les autres événements évalués (insomnie, xérostomie, constipation, agitation ou anxiété, comportements ou idées suicidaires, diarrhées et altérations de la fonction hépatique) aucun avantage ni inconvénient n'ont été mis en évidence pour l'agomélatine par rapport aux autres antidépresseurs évalués.

¹³Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: Disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. J Clin Pharmacol 2015;55:768-73.

5.2.2 Modifications du RCP

Des modifications du RCP concernant les rubriques Contre-indications et Mises en garde ont été survenues depuis l'inscription de VALDOXAN :

-Contre-indications

VALDOXAN est désormais contre-indiqué chez les patients avec des valeurs de transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales

-Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cette section a été mise à jour notamment pour renforcer la surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement (cf. Annexe 1).

5.2.3 Données de pharmacovigilance

Données issus des PSUR

L'exposition cumulée depuis l'autorisation de mise sur le marché a été estimée dans le PSUR n°7 à 14 765 242 patient-mois pour VALDOXAN.

Depuis l'autorisation de mise sur le marché et jusqu'à la date de clôture du PSUR n°7, un total de 6 026 cas (correspondant à 15 742 événements indésirables) concernant VALDOXAN a été notifié (cas provenant de toutes les sources, à l'exception des essais cliniques interventionnels) ; chaque cas présentant un ou plusieurs événements indésirables. Un total de 1 518 cas graves (correspondant à 4 618 événements indésirables graves) concernant VALDOXAN a été notifié. Le tableau ci-dessous montre les dix premiers SOC selon la fréquence de notification.

System Organ Class (SOC) MedDRA Pref. Term (PT)	Cas totaux	Evènements totaux	Cas graves	Evènements graves
Psychiatric disorders	2221	3766	621	1100
Insomnia		454		56
Anxiety		399		82
Agitation		229		40
Investigations	1277	2440	341	720
Alanine aminotransferase increased		551		159
Aspartate aminotransferase increased		462		131
Gamma-glutamyltransferase increased		366		108
Nervous system disorders	1651	2214	446	649
Headache		459		73
Dizziness		412		75
Somnolence		290		97
General disorders and administration site conditions	1335	1610	282	331
Fatigue		310		58
Drug ineffective		266		25
Irritability		164		19
Gastrointestinal disorders	1069	1574	203	314
Nausea		484		66
Vomiting		172		54
Diarrhoea		170		22
Skin and subcutaneous tissue disorders	756	1046	102	156
Hyperhidrosis		174		19
Pruritus		151		20
Rash		87		9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	380	470	81	103
Back pain		143		19
Myalgia		72		16
Muscle spasms		43		12
Injury, poisoning and procedural complications	332	399	218	276
Intentional overdose		137		132
Alcohol poisoning		37		36
Fall		32		25
Hepatobiliary disorders	180	267	138	221
Jaundice		35		33
Drug-induced liver injury		30		26
Hepatic steatosis		25		13
Eye disorders	209	260	50	61
Vision blurred		76		9
Eyelid oedema		23		4
Visual impairment		20		8

Données issues d'une analyse groupée de pharmacovigilance internationale sur l'hépatotoxicité¹⁴

Méthodes

L'hépatotoxicité de l'agomélatine a été l'objet de l'étude de Gahr et al (*Uppsala Monitoring Center*). Les auteurs ont interrogé la base de pharmacovigilance internationale de l'OMS (VigiBase) pendant la période 1968-2014 en utilisant une requête standardisée pour MeDRA (SMQ) spécifique pour les troubles hépatiques. Les notifications d'hépatotoxicité de plusieurs antidépresseurs ont été ainsi extraites de cette base de données, y compris deux molécules ayant été retirées du marché du fait de leur hépatotoxicité : l'amineptine et le nefazodone, qui ont servi de témoins positifs dans cette étude. Une approche *case/non-case* a été utilisée afin de calculer les ratios de notification (ROR), une mesure indiquant le rapport entre la fréquence observée d'un EI et la fréquence attendue de sa notification.

Résultats

Au total 334 notifications d'hépatotoxicité ont été retrouvées pour l'agomélatine (19% par rapport au total de notifications retrouvées pour cette molécule).

Une disproportion statistiquement significative a été mise en évidence pour les notifications d'hépatotoxicité de l'agomélatine ROR 6,4 IC_{95%} [5,7-7,2]. La borne inférieure de l'IC de cette estimation étant supérieure aux bornes supérieures des IC des ROR des autres antidépresseurs évalués (excepté l'amineptine, témoin positif), les auteurs ont conclu que la disproportion avec l'agomélatine a été plus élevée que celles des comparateurs. Toutefois, aucune conclusion ferme concernant la causalité ou le risque relatif d'hépatotoxicité versus les autres antidépresseurs ne peut être tirée de ces résultats du fait de leurs limites méthodologiques. En effet, l'imputabilité des antidépresseurs concernés par les notifications n'a pu être prise en compte et par ailleurs, un biais de notoriété (notification préférentielle de l'hépatotoxicité car d'intérêt) ne peut être exclu.

Conclusion

Les résultats de cette étude renforcent le signal existant concernant l'hépatotoxicité de l'agomélatine.

5.2.4 Plan de gestion de risque (PGR) européen

La sécurité d'emploi de VALDOXAN est encadrée par un PGR européen, défini au moment de l'enregistrement en 2009. Depuis lors, le PGR a été adapté et mis à jour pour tenir compte des informations issues du suivi post-commercialisation. Les risques importants, identifiés ou potentiels, présentés en Section 4 du PGR en vigueur sont résumés dans le tableau ci-après.

Risques identifiés importants	<ul style="list-style-type: none">- Réactions hépatotoxiques- Interactions avec les inhibiteurs du CYP 1A2 (ex : fluvoxamine, ciprofloxacine)
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none">- Suicide- Réactions cutanées
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés (≥ 75 ans)- Population pédiatrique (< 18 ans)- Grossesse et allaitement- insuffisance rénale sévère ou modérée

¹⁴Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C. Hepatotoxicity associated with agomelatine and other antidepressants: Disproportionality analysis using pooled pharmacovigilance data from the Uppsala Monitoring Centre. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(7):768-73.

05.3 Données d'utilisation

5.3.1 Analyse intermédiaire de l'étude post-inscription demandée par la Commission de la transparence

Lors de l'inscription au remboursement de VALDOXAN, la Commission de Transparence a souhaité disposer des résultats d'une étude de suivi à long terme, des patients traités par ce médicament.

Objectifs

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 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 antidépressive 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).

Schéma de l'étude

Suivi de cohorte prospectif multicentrique. Une cohorte ancillaire a été incluse, composée de patients prenant d'autres antidépresseurs. Ces données ne seront pas présentées ici car recueillies uniquement à l'inclusion.

Résultats

Un total de 1 518 patients a été inclus dans l'étude entre le 5 avril 2012 et le 30 août 2014. Afin d'être en mesure de répondre aux questions de la HAS, une analyse intermédiaire a été réalisée sur la base des données disponibles au 7 février 2014. A cette date, 1 299 patients avaient été inclus dans l'étude (soit près de 90 % de l'objectif) et parmi eux, 625 (48,11%) avaient terminé le suivi à un an. Au total, 39 patients (3%) ont arrêté l'étude.

La majorité des patients traités par VALDOXAN étaient âgés de 18 à 74 ans (92 %) et avec un âge moyen de 50 ans. Les patients étaient principalement des femmes (71 %).

La décision de prescrire VALDOXAN a été prise par le prescripteur en amont à la participation du patient dans l'étude. Les patients avaient tous un diagnostic d'épisode dépressif selon le jugement clinique du prescripteur, confirmé comme étant un épisode dépressif caractérisé (EDC, critères du DSM IV-TR réalisé après l'inclusion) pour 86,1 % des patients.

L'épisode dépressif est survenu dans plus de 80 % des cas dans le cadre d'un trouble dépressif et dans 11,2 % dans le cadre de troubles anxieux. La durée médiane de la dépression était de 6 ans et celle de l'épisode dépressif actuel de 3 mois à l'inclusion.

Au moment de l'instauration du traitement, VALDOXAN venait en remplacement d'un traitement par un autre antidépresseur pour 20,4 % des patients. Parmi ces patients, l'antidépresseur précédent avait été arrêté pour manque d'efficacité dans 91,7 % des cas.

A l'entrée dans l'étude, 11 % des patients suivaient une psychothérapie structurée.

Réponse au traitement

A l'inclusion, 68 % des patients avaient un épisode dépressif modéré à sévère engendrant une altération fonctionnelle modérée (score global SDS moyen de 17,0) et un score de qualité de vie faible (score moyen sur l'échelle QLDS de 20,5).

Parmi les patients ayant été suivis pendant un an, 502/625 avaient des données concernant le score de dépression à l'inclusion et à la fin de l'étude. La différence médiane entre les scores HAM-D initiaux et finaux a été de -14,0 (min -38 max 12). Le taux de répondeurs (diminution d'au moins un 50% du score HAM-D initial) a été de 92,23%. Chez les patients avec un score HAM-D initial ≥ 7 et ayant complété un an de suivi (n=501), 56,09% ont expérimenté une rémission de l'épisode dépressif (score HAM-D < 7). Le taux de données manquantes a été cependant considérable pour ces critères de jugement : 19,7% (123/625).

Le taux de rechute sans arrêt de l'agomélatine (score HAM-D ≥ 16 après une amélioration de l'épisode dépressif (HAM-D ≤ 10) a été de 7,25% chez l'ensemble de patients (avec ou sans amélioration). Néanmoins ce taux est difficilement interprétable car il n'a pas été rapporté au nombre de patients avec une amélioration (HAM-D ≤ 10) de l'épisode dépressif.

Concernant la qualité de vie, un taux élevé de données manquantes 53,3% (330/625) rend ses résultats inexploitable.

Le traitement par VALDOXAN a été arrêté pour 581 des 1 299 patients (44,7 %). Pour plus de la moitié d'entre eux (318 patients, 24,5 %), la raison d'arrêt du traitement par VALDOXAN a été une amélioration, une rémission ou une guérison. Les autres motifs ont été principalement un manque d'efficacité (8 %) ou un événement indésirable (6,9 %). Parmi les patients ayant arrêté le traitement par VALDOXAN, 22,9 % ont eu une prescription d'un nouvel antidépresseur.

Les traitements psychotropes concomitants les plus fréquents ont été les anxiolytiques (benzodiazépine majoritairement) pour 21,2 % des patients, les hypnotiques et sédatifs pour 11 % et des antidépresseurs pour 10,8 %. Une psychothérapie concomitante à VALDOXAN a été suivie par 17,2 % des patients.

La durée moyenne du traitement par VALDOXAN chez les patients ayant terminé l'étude a été de $7,8 \pm 4,2$ mois avec 63,0 % des patients bénéficiant de la durée minimale de 6 mois de traitement décrite dans les recommandations.

Tolérance

Au total, 67 patients (5,2%) ont expérimenté au moins un événement indésirable (EI) imputable à VALDOXAN. En termes de dose, 56 patients recevaient une dose fixe de VALDOXAN (25mg) et 11 une dose flexible (25-50mg).

Les rapports d'EI ont été classifiés le plus fréquemment (>1%) dans les SOC suivants :

- Troubles du système nerveux (2,3%)
- Troubles gastro-intestinaux (1,7%)
- Troubles psychiatriques (1,3%)

Au total 81 patients (6,2%) ont expérimenté au moins un événement indésirable grave (EIG). Les rapports des EIG ont été, pour les plus fréquents : dépression (1,3%), idées suicidaires et tentative de suicide (0,5% chaque) et anxiété (0,4%).

Aucun de ces événements n'était imputable au traitement d'après l'investigateur à l'exception d'un cas d'asthénie.

Tolérance hépatique

D'après le rapport d'étude, la surveillance de la fonction hépatique a été effectuée en suivant les recommandations du RCP. Les investigateurs ont été donc formés en amont à cet effet. L'investigateur était en obligation de notifier toute élévation des enzymes hépatiques au-delà de

trois fois le seuil de la normalité ou bien des signes et symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique potentielle.

Au total 942/1299 (72%) des patients ont eu au moins un dosage d'ALT ou AST. Parmi eux, 11 (1,2%) ont eu au moins un résultat anormal des enzymes hépatiques (>3x).

Au total, 8 (0,6%) patients ont développé un événement indésirable hépatique grave et 11 patients (0,8%) ont arrêté leur traitement suite à des troubles hépatiques. Aucun cas de transplantation hépatique ou d'hépatite fulminante n'a été rapporté.

Toutefois, étant donné que les investigateurs ont été l'objet d'une formation et une sensibilisation en amont à la nécessité de surveillance de la fonction hépatique, la transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée.

5.3.2 Etudes d'utilisation

Le laboratoire a déposé les résultats de 7 études d'utilisation non comparatives (ci-après) ayant inclus près de 16 000 patients. Ces études ont utilisé l'échelle QIDS-C16 pour évaluer l'intensité de l'épisode dépressif. Les taux de réponse observés ont été similaires à ceux observés dans les essais cliniques.

Etude	Objectif	Type d'étude Patients inclus Durée de traitement	Caractéristiques de la population*	Réponse antidépressive, amélioration de la QIDS-C16 <50% (LOCF)
DM4-108 NP32600	Effet antidépresseur (réponse via un critère composite : CGI-I≤2+ PGI-I≤2+ LSEQ 2a et 2b ≤40mm + volonté du patient de poursuivre le traitement EVA ≥50mm) selon la situation thérapeutique (switch/de novo) et selon la classe de l'antidépresseur précédent	Interventionnelle** <i>Posologie conforme au RCP</i> N= 2938 6 semaines	EDC, récurrents : 70,7 % Nombre d'épisodes : 2,0 (2,8) Durée de la maladie : 9,4 (10,5) ans Durée épisode en cours : 8,9 (16,5) mois Hospitalisation épisode en cours : 7,8 % Dépression sévère (QIDS-C >16) : 98,3 % CGI-S = 4,9 (0,6) Femmes : 66,9 % /Age : 46,9 ans [17-90]	
DM4-107 NP32634	Corrélation entre l'effet antidépresseur (QIDS-C16) et le rétablissement des rythmes de vie (SRM-II5)	Interventionnelle** <i>Posologie conforme au RCP</i> N=898 8 semaines	EDC, récurrents : 66,4 % Nombre d'épisodes : 2,2 (3,5) Durée de la maladie : 10,4 (11,0) ans Durée épisode en cours : 16,9 (43,8) mois Dépression sévère (QIDS-C >16) : 70,2 % CGI-S = 4,9 (0,6) Femmes : 73,7 % /Age : 47,0 ans [18-83]	56,4
DM4-112 NP32601	<i>Prolongation DM4-108 et DM4-107</i> Effet antidépresseur à long-terme	Interventionnelle** <i>Posologie conforme au RCP</i> N=2044 24 semaines	EDC, récurrents : 69,7 % Nombre d'épisodes : 2,0 (3,0) Durée de la maladie : 9,6 (10,6) ans Durée épisode en cours : 10,8 (25,9) mois Dépression sévère (QIDS-C >16) : 98,1 % CGI-S = 4,9 (0,6) Femmes : 68,5 % /Age : 46,9 ans [17-90]	77,7
TEM-2010 NP33243	Corrélation entre effet antidépresseur (réponse et rémission QIDS-C16) et amélioration du fonctionnement social (QFS)	Observationnelle N=3539 4 à 8 semaines	EDC, récurrents : 52,5 % Durée épisode en cours > 2mois : 65,3 % Nombre d'épisodes : 1,2 (2,1) Dépression sévère (QIDS-C >16) : 67,8 % CGI-S = 4,9 (0,7) Femmes : 65,3 % /Age : 46,3 ans [18-88]	50,2
VIV-2010 NP33286	Effet antidépresseur (réponse et rémission QIDS-C16) selon les comorbidités psychiatriques	Observationnelle N=1903 6 à 8 semaines	EDC, récurrents : 59,0 % Durée épisode en cours > 2 mois : 47,7 % Nombre d'épisodes : 1,4 (2,9) TS épisode actuel : 15,3 % Dépression sévère (QIDS-C >16) : 56,3 % CGI-S = 4,8 (0,7) Femmes : 60,0 % /Age : 43,9 ans [18-90]	52,5
ATT-2010 NP33322	Valeur prédictive de l'amélioration précoce de l'état de santé perçu (W2) (EQ VAS) sur l'effet antidépresseur obtenu à court-terme (QIDS-C16)	Observationnelle N=2901 6 à 8 semaines	EDC, récurrents : 42,9 % Durée épisode en cours > 2 mois : 46,5 % Nombre d'épisodes : 1,0 (1,8) TS épisode actuel : 9,4 % Dépression sévère (QIDS-C >16) : 56,8 % CGI-S = 4,8 (0,8) Femmes : 63,4 % /Age : 45,6 ans	64,5
ANH-2012 NP33338	Impact d'une anhédonie sévère (SHAPS) sur l'effet antidépresseur obtenu à court-terme (réponse QIDS-SR16)	Observationnelle N=2361 10 à 12 semaines	EDC, récurrents : 47,2 % Durée épisode en cours > 2 mois : 50,2 % Nombre d'épisodes : 1,0 (1,9) TS épisode actuel : 1,1 % Dépression sévère (QIDS-C >16) : 67,8 % CGI-S = 5,0 (0,7) Femmes : 63,6 % /Age : 45,9 ans [18-85]	76,3

5.3.3 Données IMS-EPPM

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile hiver 2014), VALDOXAN a fait l'objet de 611 172 prescriptions.

VALDOXAN est majoritairement prescrit dans les épisodes dépressifs (60,7% des prescriptions) et les troubles anxieux et dépressifs mixtes (12,4%).

06 RESUME & DISCUSSION

La présente réévaluation de VALDOXAN repose essentiellement sur les données de trois méta-analyses d'essais randomisés, y compris celles ayant appuyé la demande d'inscription du laboratoire. Ces méta-analyses sont de bonne qualité méthodologique.

Des données issues des études observationnelles (dont notamment l'étude post-inscription demandée par la Commission) et de la pharmacovigilance ont été également prises en compte.

En ce qui concerne l'efficacité à court terme (6-12 semaines), la méta-analyse de Taylor et al. a inclus 12 essais randomisés (n=3 951) ayant comparé l'agomélatine au placebo. La supériorité de l'agomélatine a été démontrée en termes de différence moyenne standardisée (SMD) de la variation des scores de dépression par rapport à la valeur initiale : 0,24 points IC_{95%} [0,12 ; 0,35] I²=66% et du taux de répondeurs RR=1,25 IC_{95%} [1,11 ; 1,45], I²= 63%. La pertinence clinique de ces différences est modeste, d'autant plus que l'intervalle de confiance n'exclut pas une SMD de 0,12.

Il convient de remarquer que l'agomélatine ne s'est pas différencié du placebo en termes de taux de rémission RR =1,22 IC_{95%} [0,97 ; 1,53].

Bien que les auteurs n'aient pas réussi à expliquer l'hétérogénéité observée pour ces critères, elle ne semble pas remettre en cause la fiabilité de l'estimation, du fait que la grande majorité des études suggèrent une supériorité par rapport au placebo. Toutefois, un biais de publication est très probable.

Une méta-analyse Cochrane a comparé l'efficacité antidépressive de l'agomélatine jusqu'à 12 semaines à celle des autres antidépresseurs, majoritairement chez des patients avec une dépression sévère. Au total 13 études ont été retenues (n=4 495). Les comparateurs utilisés dans ces études ont été les ISRS paroxétine, fluoxétine, sertraline et escitalopram et l'IRSN venlafaxine. La supériorité de l'agomélatine par rapport aux comparateurs en termes de probabilité de réponse au traitement n'a pas été démontrée (RR =1,01 IC_{95%} [0,95 ; 1,08] I²=31% par rapport aux ISRS et RR=1,06 IC_{95%} [0,98 ; 1,16] I²=0% par rapport au venlafaxine).

Les résultats ont été également peu concluants en termes de probabilité de rémission (RR=0,83 IC_{95%} [0,68 ; 1,01] par rapport aux ISRS et RR=1,08 IC_{95%} [0,94 ; 1,24] par rapport au venlafaxine).

Les études incluses avaient un risque de biais modéré. Elles n'ont pas inclus de patient en soins primaires, ce qui soulève des problèmes de transposabilité de ces résultats à ce contexte de soins. Seule une étude a inclus des patients âgés >70 ans.

Par ailleurs, deux études randomisées non publiées ont comparé respectivement l'agomélatine à la duloxétine (n=418) et à l'escitalopram (n=287). Ces études n'ont pas été incluses dans les méta-analyses décrites ci-dessus. La première étude n'a pas démontré la non-infériorité versus duloxétine en termes du taux de réponse au traitement E = -9,21 %; IC_{95%} = [-17,95% ; -0,47%]. La deuxième étude n'a pas démontré la supériorité de l'agomélatine versus escitalopram en termes de la différence entre les scores HAM-D initiaux et finaux -0,64 IC_{95%} [-2,11 ; 0,83] (critère de jugement secondaire) ni du critère de jugement primaire : différence entre les moyennes de l'intérêt général des patients après 1 semaine de traitement, mesuré avec une échelle visuelle analogue (EVA) : 0,15 [-3,79 ; 4,10] p=0,94.

La Commission regrette que les études de l'agomélatine versus d'autres antidépresseurs n'aient pas prévu en outre une analyse formelle d'équivalence ou de non-infériorité (exceptée l'étude négative versus duloxétine). En effet, ces résultats sont issus de l'évaluation de la population ITT. Or, l'analyse principale doit porter sur la population en PP afin de pouvoir conclure à l'équivalence ou à la non-infériorité.

Ainsi, les preuves disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions fermes quant à l'efficacité de l'agomélatine comparée aux antidépresseurs existants et le niveau de preuve reste faible.

En ce qui concerne l'efficacité à long terme dans la prévention de rechutes (24-52 semaines), la méta-analyse de Koesters et al. a inclus 3 essais randomisés (n=983) dont deux non publiés, effectués chez des patients adultes. La supériorité de l'agomélatine au placebo en termes de la prévention des rechutes n'a pas été démontrée RR=0,78 IC_{99%} [0,41 ; 1,48] I²=81% (2 essais peu concluants sur 3). Il convient de préciser que le faible nombre d'études, leur hétérogénéité élevée et l'imprécision de l'estimation diminuent la fiabilité des résultats poolés. Des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure.

D'après les résultats intermédiaires des études post-inscription soumises par le laboratoire, l'efficacité en vie réelle de l'agomélatine en termes de réduction des scores de dépression apparaît cohérente avec celle observée dans les études cliniques de phase III, avec cependant un taux important de données manquantes (19,7%) qui ne permet pas d'exclure la présence de biais dans ces résultats. Par ailleurs, les résultats du suivi de la qualité de vie étaient inexploitable en raison du taux élevé de données manquantes 53,3% (330/625).

Pour la tolérance, les résultats de la méta-analyse de Taylor et al. ont été peu concluants vis-à-vis de la tolérance de l'agomélatine par rapport au placebo en termes d'arrêt toutes causes : RR 0,92 [0,78 ; 1,08] I²=25% ou d'arrêt du traitement du à un événement indésirable : RR 1,03 [0,75 ; 1,41].

Un avantage a été démontré pour l'agomélatine dans la méta-analyse de Taylor et al, en termes d'arrêts du traitement dus à un événement indésirable par rapport aux autres antidépresseurs : RR 0,61 [0,48-0,78] I²=0%. En revanche, aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'arrêt toutes causes : RR 0,90 [0,76 ; 1,07] I²=39%.

En termes d'arrêts dus à un événement indésirable, l'agomélatine a démontré un avantage par rapport aux ISRS seulement quand ils ont été regroupés, bien que l'imprécision de l'estimation diminue la fiabilité de ce résultat (RR = 0,68, IC_{95%} [0,51 ; 0,91] p =0,009, I² = 0%). De plus, quand chaque ISRS a été comparé de manière individuelle, aucune conclusion n'a pu être tirée sur ce critère, excepté pour la sertraline, pour laquelle une différence statistiquement significative (bien que marginale) a été mise en évidence (RR=0,37 [0,14 ; 1,00] p=0,05).

L'agomélatine a démontré un avantage par rapport à la paroxétine en termes de l'incidence de nausées RR=0,34 IC_{95%} [0,23-0,52] et de dysfonction sexuelle RR=0,14 IC_{95%} [0,04-0,47]). Comparé à la venlafaxine, l'agomélatine produit moins d'étourdissement (RR= 0,19 IC_{95%} [0,06-0,64]). Toutefois, l'agomélatine a démontré produire plus de somnolence par rapport à la sertraline (RR = 4,65 IC_{95%} [1,02-21,16]). Pour les autres événements évalués dans les essais cliniques (insomnie, xérostomie, constipation, agitation ou anxiété, comportements ou idées suicidaires, diarrhées et altérations de la fonction hépatique) aucun avantage ni inconvénient n'ont pas été mis en évidence pour l'agomélatine par rapport aux autres antidépresseurs évalués. Il convient de remarquer qu'on ne dispose pas de donnée comparative versus une grande partie des antidépresseurs (imipraminiques, IMAO...).

Fin 2014, à l'issue de l'évaluation du PSUR N °7, l'EMA a réévalué le rapport bénéfice/risque de l'agomélatine, suite à la persistance de la notification de cas d'hépatotoxicité et au non-respect des prescripteurs des préconisations de surveillance de la fonction hépatique, mis en évidence par une étude observationnelle. A l'issue de cette réévaluation, l'EMA a confirmé la balance bénéfice/risque favorable de l'agomélatine et a renforcé la nécessité de surveillance de la fonction

hépatique. Le PGR européen a été mis à jour en ce sens. Les données de pharmacovigilance internationales renforcent le signal existant concernant l'hépatotoxicité de l'agomélatine.

Au cours de l'étude post-inscription soumise par le laboratoire, 942/1299 (72%) des patients ont eu au moins un dosage d'ALT ou AST. Parmi eux, 11 (1,2%) ont eu au moins un résultat anormal des enzymes hépatiques (>3x). Au total, 8 (0,6%) patients ont développé un événement indésirable hépatique grave et 11 patients (0,8%) ont arrêté leur traitement suite à des troubles hépatiques.

Les données de pharmacovigilance et des études observationnelles ne soulèvent aucun signal nouveau pour l'agomélatine.

Conclusion

Un haut niveau de preuve soutient la supériorité de l'agomélatine comparée au placebo à court terme, excepté en termes de taux de rémission. La pertinence clinique de ces différences est néanmoins faible. L'efficacité à long terme n'a pas été démontrée. Aucune conclusion ferme ne peut être tirée quant à l'efficacité de l'agomélatine par rapport aux autres antidépresseurs évalués.

L'agomélatine a démontré une meilleure tolérance que la paroxétine en termes de l'incidence de nausées et de dysfonction sexuelle. L'incidence de somnolence a été aussi moindre par rapport à la velanfaxine mais plus élevée par rapport à la sertraline. Aucun avantage ou inconvénient en termes de tolérance par rapport aux autres antidépresseurs évalués n'ont pas été mis en évidence par les données provenant des études cliniques ou observationnelles. Les résultats en termes de persistance au traitement sont peu concluants car un avantage a été démontré pour l'agomélatine en termes d'arrêts du traitement dus à un événement indésirable par rapport aux autres antidépresseurs : RR 0,61 [0,48-0,78] $I^2=0\%$, mais aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'arrêt toutes causes : RR 0,90 [0,76 ; 1,07] $I^2=39\%$. Il convient de remarquer que les données obtenues des comparaisons avec des antidépresseurs ponctuels ne sont pas forcément transposables aux autres antidépresseurs de la même classe.

Enfin, le risque de hépatotoxicité est une préoccupation majeure avec l'utilisation de l'agomélatine. A l'issue de l'évaluation du PSUR n°7, l'EMA a conclu à une balance bénéfique/risque favorable de cette molécule et a abouti au renforcement des mesures de minimisation du risque dans le PGR. Toutefois, les résultats de l'étude post-inscription soumis par le laboratoire montrent que, malgré une formation et une sensibilisation en amont des prescripteurs, 28% des patients n'ont eu aucun dosage d'ALT ou AST au cours du suivi. Dans la pratique courante, il est fort probable que le respect de la surveillance hépatique préconisée dans le RCP soit encore inférieur. En tout état de cause, la nécessité de surveillance hépatique est une contrainte pour les patients qui n'existe pas avec les autres antidépresseurs. La Commission s'interroge sur l'acceptabilité des patients déprimés de ce type de mesures.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les antidépresseurs sont le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs majeurs modérés à sévères. Vingt-quatre antidépresseurs sont actuellement commercialisés en France.

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur doit être établi selon les critères des classifications internationales (DSM-IV, ICD-10). L'appréciation de l'intensité des symptômes est définie en fonction de l'évaluation du nombre, de l'intensité et du retentissement des symptômes dépressifs. Selon les recommandations de l'ANSM de 2006, en cas d'épisode dépressif modéré à sévère en ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire en raison de leur meilleure tolérance, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un antidépresseur de la classe des « autres antidépresseurs ».

De façon générale, parmi ces trois classes de médicaments, les guides de pratiques (ANSM¹⁵ **Erreur ! Signet non défini.**, APA¹⁶, CANMAT¹⁷, NICE¹⁸, BAP¹²) ne recommandent pas un antidépresseur plutôt qu'un autre. Les antidépresseurs ayant globalement une efficacité similaire, le choix devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, les propriétés pharmacologiques, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

La prescription d'un imipraminique ou d'un IMAO intervient généralement en deuxième ou troisième intention.

Le traitement antidépresseur ne doit pas s'envisager indépendamment d'une prise en charge globale et doit être associé à une psychothérapie.

► Place de VALDOXAN dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- d'une efficacité antidépressive à court terme modeste démontrée uniquement versus placebo.
- d'une efficacité en termes de prévention des rechutes à long terme non-démontrée.
- des résultats peu concluants concernant l'efficacité antidépressive comparée aux autres antidépresseurs.
- du risque de toxicité hépatique grave.

La Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, VALDOXAN représente une option thérapeutique de deuxième intention. Un suivi strict de la fonction hépatique doit être effectué avant l'instauration et tout au long du traitement en accord avec le RCP.

¹⁵ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006

¹⁶ American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010.

¹⁷ Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults J Affect Disorders 2009;117 Suppl :1:S1-2

¹⁸ NICE quality standard [QS8]. Depression in adults. 2011. www.nice.org.uk.

08 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 18/11/2009 doivent être modifiées.

08.1 Service Médical Rendu

► L'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé) 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 toujours une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► VALDOXAN est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

► En raison de son efficacité modeste à court terme, d'une efficacité dans la prévention des rechutes à long terme non démontrée et du risque de toxicité hépatique grave, le rapport efficacité/effets indésirables de l'agomélatine est faible.

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

► VALDOXAN est un traitement de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VALDOXAN est faible dans l'indication de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant l'ensemble des données disponibles, la Commission de la Transparence considère que VALDOXAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).

08.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (pour la B/28 uniquement) et sur la liste des spécialités agréés aux collectivités dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Conditionnements**

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

► **Demande de données**

Compte tenu du taux élevé de données manquantes diminuant la fiabilité des estimations de l'efficacité de VALDOXAN dans le rapport intermédiaire de l'étude post-inscription soumis par le laboratoire, la Commission souhaite disposer du rapport final de l'étude avec l'implémentation de méthodes statistiques adaptées à la prise en compte de ces données manquantes.

La Commission souhaite également être destinataire des rapports finaux des études en cours sur le risque hépatique de l'agomélatine.

Annexe 1. Principales modifications du RCP survenues depuis l'inscription de VALDOXAN

Ancien RCP VALDOXAN® (19/02/2009)	RCP en vigueur (19/11/2014)
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Excipient : lactose monohydraté 61,84 mg</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Excipient à effet notoire: chaque comprimé contient 61,84 mg de lactose (sous forme monohydraté 61,84 mg)</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face.</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, de 9.5 mm de long, de 5.1 mm de largeur, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face.</p>
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). Valdoxan est indiqué chez l'adulte.</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration La posologie recommandée est de 25 mg 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 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> La posologie recommandée est de 25 mg 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 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher. La décision d'augmenter la dose doit être appréciée en tenant compte d'un risque plus élevé d'augmentation des transaminases. L'augmentation de la dose à 50 mg doit être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque de chaque patient dans le strict respect du contrôle de la fonction hépatique.</p>

<p>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 (voir également rubrique 4.4).</p>	<p>Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients avant à l'instauration du traitement puis périodiquement. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Pendant le traitement, les transaminases doivent être contrôlées régulièrement: après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase d'entretien maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire (voir également rubrique 4.4). Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.</p>
<p>Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.</p> <p>Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.</p>	<p>Durée du traitement</p> <p>Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes.</p> <p>Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.</p> <p>Relais d'un traitement antidépresseur de type ISRS/IRSN par agomélatine</p> <p>Les patients peuvent ressentir des éventuels symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement antidépresseur par ISRS ou IRSN.</p> <p>Afin d'éviter ces symptômes, le RCP de l'ISRS/IRSN en cours doit être consulté pour connaître les modalités d'arrêt de traitement. Le traitement par agomélatine peut être instauré immédiatement, tout en diminuant progressivement la posologie de l'ISRS/IRSN (voir rubrique 5.1).</p>
<p>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 (voir rubrique 4.4).</p>	<p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Enfants et adolescents :</u> 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 (voir rubrique 4.4).</p>

	<p>Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 2 ans et plus dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.4). L'utilisation de Valdoxan n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs.</p>
<p>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 majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.4).</p>	<p>Sujets âgés : L'efficacité n'a pas et la sécurité d'emploi de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Il n'y a pas été clairement démontrée d'effet documenté chez les sujets âgés de le sujet âgé (≥ 65 .75 ans-et plus Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez le sujet âgé de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées.</p> <p>Par conséquent, Valdoxan ne doit pas être prescrit utilisé avec précaution dans cette population chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubrique 4.4 et 5.1).</p> <p>Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 4.4 5.2).</p>
<p>Patients insuffisants rénaux : <i>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 majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.</i></p>	<p>Patients insuffisants rénaux : Insuffisance rénale 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 majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population.</p>
<p>Patients insuffisants hépatiques : Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).</p>	<p>Patients insuffisants hépatiques : Insuffisance hépatique Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance</p>

	hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).
Arrêt du traitement : L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie	Arrêt du traitement : L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie. <u>Mode d'administration</u> Voie orale Les comprimés pelliculés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas
4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) : voir rubriques 4.2 et 4.4. Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) : voir rubrique 4.5.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) ou transaminases supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales: voir rubriques 4.2 et 4.4. Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) : voir rubrique 4.5.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Suivi de la fonction hépatique</u> Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (peu de cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risques hépatiques), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation (voir rubrique 4.8). La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques est principalement hépatocellulaire avec des transaminases sériques qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement.

Des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique.

- Avant de commencer le traitement

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique (obésité/surpoids/stéatose hépatique non alcoolique, diabète, consommation excessive d'alcool et prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique), Valdoxan ne doit être prescrit qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques.

Un bilan initial de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients ; le traitement ne doit pas être instauré chez les patients dont les ALAT et/ou les ASAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales (voir rubrique 4.3).

Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant traitement (> à la limite supérieure des valeurs normales et \leq 3 fois la limite supérieure des valeurs normales).

- Calendrier de dosages hépatiques

- Avant de commencer le traitement

- Puis

- Après environ 3 semaines,

- Après environ 6 semaines (fin de la phase aiguë),

- Après environ 12 et 24 semaines (fin de la phase d'entretien),

- Et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire.

- En cas d'augmentation de la posologie, le contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

En cas d'élévation des transaminases, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48h.

- Pendant le traitement

Valdoxan doit être arrêté immédiatement si :

- Le patient présente des signes ou symptômes suggérant une

	<p>atteinte hépatique (tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée inexplicée) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales. <p>Après l'arrêt du traitement, le contrôle de la fonction hépatique devra être répété jusqu'à un retour aux valeurs normales des transaminases.</p>
<p>Chez l'enfant et l'adolescent : Valdoxan n'est pas recommandé dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies dans cette tranche d'âge. Dans des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs, des comportements suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires) et hostiles (en particulier agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés qu'avec un placebo.</p>	<p>Population pédiatrique : <u>Chez l'enfant et l'adolescent :</u> Valdoxan n'est pas recommandé dans le traitement de la dépression chez les patients de moins de 18 ans, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies dans cette tranche d'âge. Dans des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents traités par d'autres antidépresseurs, des comportements suicidaires (tentative de suicide et idées suicidaires) et hostiles (en particulier agressivité, comportement d'opposition et colère) ont été plus fréquemment observés qu'avec un placebo (voir rubrique 4.2).</p>
	<p>Sujets âgés : L'effet de l'agomélatine chez les sujets âgés de 75 ans et plus n'est pas documenté, par conséquent l'agomélatine ne doit pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (voir rubrique 4.2 et 5.1).</p>
<p>Chez le sujet âgé atteint de démence : Valdoxan ne doit pas être utilisé dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs du sujet âgé atteint de démence, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies chez ces patients.</p>	<p>Chez le sujet âgé atteint de démence : Valdoxan ne doit pas être utilisé dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs du sujet âgé atteint de démence, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ayant pas été établies chez ces patients.</p>
<p>Manie / Hypomanie : Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de manie ou d'hypomanie et doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes maniaques.</p>	<p>Trouble bipolaire / manie / hypomanie : Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de trouble bipolaire, de manie ou d'hypomanie et doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes maniaques (voir rubrique 4.8).</p>

<p><u>Suicide / idées suicidaires :</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients devront être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement.</p> <p>Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.</p> <p>Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque devra accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportement ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p>	<p><u>Suicide / idées suicidaires :</u> La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas survenir au cours des premières semaines ou plus de traitement, les patients devront être étroitement surveillés jusqu'à obtention de cette amélioration. De façon générale, l'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter aux premiers stades du rétablissement.</p> <p>Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débiter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo.</p> <p>Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque devra accompagner le traitement, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition de comportement ou d'idées suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p>
<p>Association aux inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubriques 4.3 et 4.5) L'association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 est contre-indiquée. Valdoxan doit être prescrit avec précaution en cas d'association aux inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépafloxacine, énoxacine) ; il peut en résulter une augmentation de l'exposition plasmatique à l'agomélatine.</p>	<p>Association aux inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubriques 4.3 et 4.5) L'association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 est contre-indiquée. Valdoxan doit être prescrit avec précaution en cas d'association aux inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépafloxacine, énoxacine) ; il peut en résulter une augmentation de l'exposition plasmatique à l'agomélatine.</p>
<p><u>Augmentation des transaminases sériques :</u> Au cours des essais cliniques, une élévation des transaminases sériques (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) a été observée chez des patients traités par Valdoxan plus particulièrement à la dose de 50 mg (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales. 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), après environ douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et</p>	<p><u>Augmentation des transaminases sériques :</u> Au cours des essais cliniques, une élévation des transaminases sériques (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) a été observée chez des patients traités par Valdoxan plus particulièrement à la dose de 50 mg (voir rubrique 4.8). Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales. 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), après environ douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et</p>

<p>par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le contrôle doit être répété dans les 48h en cas d'élévation des transaminases sériques. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.</p> <p>Si un patient présente des symptômes suggérant une atteinte fonctionnelle hépatique, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé. Dans l'attente des résultats biologiques, la décision de continuer le traitement avec Valdoxan dépendra de l'appréciation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.</p> <p>Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant des quantités excessives d'alcool ou prenant des médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique.</p>	<p>par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. Le contrôle doit être répété dans les 48h en cas d'élévation des transaminases sériques. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.</p> <p>Si un patient présente des symptômes suggérant une atteinte fonctionnelle hépatique, un contrôle de la fonction hépatique devra être réalisé. Dans l'attente des résultats biologiques, la décision de continuer le traitement avec Valdoxan dépendra de l'appréciation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.</p> <p>Valdoxan doit être utilisé avec précaution chez les patients consommant des quantités excessives d'alcool ou prenant des médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique.</p>
<p><u>Intolérance au lactose :</u></p> <p>Valdoxan contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.</p>	<p><u>Intolérance au lactose</u></p> <p>Valdoxan contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être prescrit chez les patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Interactions potentielles avec l'agomélatine :</u></p> <p>L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90%) et CYP2C9/19 (10%). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.</p> <p>La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).</p> <p>Par conséquent, l'utilisation concomitante de Valdoxan et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine) est contre-indiquée.</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><u>Interactions potentielles avec l'agomélatine :</u></p> <p>L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90%) et CYP2C9/19 (10%). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.</p> <p>La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique à l'agomélatine de 60 fois (entre 12 et 412).</p> <p>Par conséquent, l'utilisation concomitante de Valdoxan et d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine,</p>

<p>L'association de l'agomélatine avec les oestrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des oestrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépafloracine, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires (voir rubrique 4.4).</p>	<p>ciprofloxacine) est contre-indiquée.</p> <p>L'association de l'agomélatine avec les oestrogènes (inhibiteurs modérés du CYP1A2) augmente l'exposition plasmatique à l'agomélatine de plusieurs fois. Bien qu'aucun problème spécifique de sécurité n'ait été signalé chez les 800 patientes traitées en association avec des oestrogènes, l'agomélatine doit être prescrite avec précaution en cas d'association à d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par exemple : propranolol, grépafloracine, énoxacine) dans l'attente de données complémentaires (voir rubrique 4.4).</p> <p>La rifampicine, un inducteur des trois cytochromes impliqués dans le métabolisme de l'agomélatine, peut diminuer la biodisponibilité de l'agomélatine.</p> <p>Le tabac induit le CYP1A2 et diminue la biodisponibilité de l'agomélatine, particulièrement chez les gros fumeurs (≥ 15 cigarettes / jour) (voir rubrique 5.2).</p>
<p><u>Effet potentiel de l'agomélatine sur d'autres médicaments :</u> In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 in vivo ni les autres CYP450 in vitro. Par conséquent, l'agomélatine ne modifiera pas l'exposition des médicaments métabolisés par les CYP450.</p>	<p><u>Effet potentiel de l'agomélatine sur d'autres médicaments :</u> In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 in vivo ni les autres CYP450 in vitro. Par conséquent, l'agomélatine ne modifiera pas l'exposition des-aux médicaments métabolisés par les CYP450.</p>
<p><u>Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques :</u> L'agomélatine ne modifie pas les concentrations de la fraction libre de médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou vice versa.</p>	<p><u>Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques :</u> L'agomélatine ne modifie pas les concentrations de la fraction libre des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques ou vice versa.</p>
<p><u>Autres médicaments :</u> <i>Aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec des médicaments pouvant être prescrits avec Valdoxan dans la population cible n'a été constaté dans les essais cliniques de phase I : benzodiazépines, lithium, paroxétine, fluconazole et théophylline.</i></p>	<p><u>Autres médicaments :</u> <i>Aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec des médicaments pouvant être prescrits avec Valdoxan dans la population cible n'a été constaté dans les essais cliniques de phase I : benzodiazépines, lithium, paroxétine, fluconazole et théophylline.</i></p>
<p><u>Alcool :</u> <i>La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Valdoxan.</i></p>	<p><u>Alcool :</u> <i>La prise d'alcool est déconseillée pendant le traitement par Valdoxan.</i></p>

<p><u>Electroconvulsivothérapie (ECT) :</u> Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de l'agomélatine avec une électroconvulsivothérapie n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de propriétés proconvulsivantes (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'association d'un traitement par Valdoxan et électroconvulsivothérapie ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.</p>	<p>Electroconvulsivothérapie (ECT) : Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de l'agomélatine avec une électroconvulsivothérapie n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas montré de propriétés proconvulsivantes (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'association d'un traitement par Valdoxan et électroconvulsivothérapie ne devrait pas entraîner de conséquences cliniques.</p>
	<p>Population pédiatrique Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p> <p>Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de l'agomélatine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'agomélatine doit être prescrite avec précaution chez la femme enceinte.</p>	<p>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse Il n'existe pas de données cliniques ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'agomélatine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'agomélatine doit être prescrite avec précaution chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Valdoxan pendant la grossesse.</p>
<p>Le passage de l'agomélatine dans le lait maternel humain est inconnu. L'agomélatine ou ses métabolites passent dans le lait chez la rate. Des effets éventuels de l'agomélatine sur le nourrisson allaité n'ont pas été établis. Si un traitement par Valdoxan s'avère nécessaire, l'allaitement doit être interrompu.</p>	<p>Allaitement Le passage de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel humain est inconnu. L'agomélatine ou ses métabolites passent inconnus. L'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait maternel humain est inconnue. Des données de pharmacodynamie et de toxicologie chez l'animal ont montré l'excrétion de l'agomélatine et de ses métabolites dans le lait chez la rate. Des effets éventuels de l'agomélatine sur maternel (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre le nourrisson allaité n'ont pas été établis. Si un traitement par Valdoxan s'avère nécessaire, l'allaitement doit être interrompu prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et du traitement par Valdoxan pour la mère.</p>
	<p>Fécondité Les études de reproduction effectuées chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet de l'agomélatine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).</p>