

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VALDOXAN (agomélatine), antidépresseur

Progrès mineur dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ VALDOXAN est un antidépresseur agoniste des récepteurs de la mélatonine et antagoniste des récepteurs 5HT_{2c} de la sérotonine, indiqué pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés) de l'adulte.
- ▶ Son efficacité est modeste, mais une bonne tolérance, à l'exception des effets hépatiques, est susceptible de favoriser une meilleure adhésion au traitement.
- ▶ Une surveillance biologique hépatique est nécessaire avant la mise sous traitement et pendant le traitement.

Stratégie thérapeutique

- Les épisodes dépressifs dit majeurs (c'est-à-dire caractérisés), peuvent être légers, modérés ou sévères.
- En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention. Si elle n'est pas envisageable (accessibilité de ce type de traitement, refus du patient), les antidépresseurs peuvent être proposés.
- En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention, associés à une psychothérapie en cas de difficultés psychosociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.
- En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables. Une hospitalisation en psychiatrie peut être nécessaire, en particulier en cas de risque suicidaire élevé, de retentissement somatique marqué, de symptômes psychotiques ou lorsque l'entourage familial ou social est insuffisant.
- On privilégie en première intention 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 (IRSNA) ou éventuellement un antidépresseur appartenant à la classe des « autres antidépresseurs ». Un antidépresseur tricyclique (ou imipraminique) ou un IMAO peut être prescrit en deuxième ou troisième intention.
- Il est recommandé d'évaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
VALDOXAN est une alternative aux autres antidépresseurs.

Données cliniques

- 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.
- 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 chez des patients répondeurs de 22 % dans le groupe agomélatine et de 47 % dans le groupe placebo (IC 95 [0,305 ; 0,690] ; p = 0,0001). L'autre étude n'a pas montré de différence entre agomélatine et placebo.
- Une étude *versus* fluoxétine a montré une efficacité significativement supérieure de l'agomélatine par rapport à la fluoxétine : différence de 1,49 point sur le score HAMD 17 à 6 semaines (IC 95 % : [0,20 ; 2,77] ; p = 0,024). La pertinence clinique de cette différence est difficile à apprécier.
- Dans une autre étude, l'agomélatine a été supérieure à la venlafaxine sur la composante « endormissement » du questionnaire LSEQ dans les 3 premières semaines, mais cette différence est de faible signification clinique.

- 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.

Une augmentation des transaminases supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 1,1 % des patients avec l'agomélatine, plus particulièrement à la dose de 50 mg, *versus* 0,7 % avec le placebo. Aucun effet sévère non réversible n'a été observé, mais du fait du manque de recul, la surveillance régulière des transaminases est recommandée : à l'instauration du traitement, puis toutes les 6 semaines.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VALDOXAN dans le traitement de l'épisode dépressif majeur est important.
- Compte tenu d'une bonne tolérance susceptible de permettre une 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).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

