

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la variation des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC concernant le rapport final de l'étude de sécurité post-autorisation (PASS) imposée et non interventionnelle, une extension de l'étude d'utilisation des médicaments (DUS ext.) visant à évaluer l'impact des mesures de réduction des risques (MRR) et du programme de prévention des grossesses (PPG) chez les femmes en âge de procréer (FAP) en Europe, à l'aide de bases de données, pour le(s) médicament(s) contenant la substance active valproate et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Les conclusions de l'étude DUS ext. ont complété les résultats de l'enquête menée auprès des professionnels de santé (PdS) et des patients (évaluée dans le cadre de la procédure numéro EMEA-H-N-PSR-J-0036), montrant que, malgré la connaissance des risques et des conditions de prescription, des médecins déclarent continuer à prescrire du valproate à des enfants de sexe féminin et à des FAP, y compris lorsque des alternatives thérapeutiques étaient disponibles, ou à des FAP ne prenant pas de contraception efficace.

Le PRAC a considéré que, d'un point de vue réglementaire, les mesures additionnelles de réduction des risques (MARR) actuellement en place sont à jour, complètes et testées auprès des utilisateurs, et qu'elles sont adaptées à l'ensemble des groupes de PdS concernés et des patients concernés. Par conséquent, aucune mise à jour des MARRs relatives au valproate ou de la stratégie de réduction des risques n'est justifié à ce stade.

En outre, le PRAC a souligné la nécessité d'un effort réglementaire supplémentaire, en complément de l'étude qualitative de catégorie 3 en cours, dont l'objectif vise à mieux comprendre les raisons et les freins potentiels à une mise en œuvre efficace du PPG du valproate dans la pratique clinique. Les résultats de cette étude, initialement attendus au T3 2026, et désormais reportés au T4 2027, sont nécessaires pour réévaluer les MARRs actuelles ainsi que la stratégie globale de réduction des risques du valproate.

Un suivi de l'étude DUS ext. est par conséquent nécessaire, jusqu'au T3/T4 2024 (au minimum) voire jusqu'en 2025 (idéalement), selon la faisabilité de l'étude et la date limite de soumission des résultats finaux de l'étude, afin de permettre une évaluation en temps utile, avant ou en parallèle des résultats de l'étude qualitative de catégorie 3. Des analyses de tendances devront également être fournies afin de suivre leur évolution au fil du temps depuis la mise en œuvre initiale de l'étude DUS ext. en cours.

Compte tenu des limites concernant la mesure de l'adhérence au PPG, le PRAC a convenu que le suivi de cette étude DUS ext. (également une étude de catégorie 3) pourrait se concentrer principalement sur les schémas d'utilisation chez les FAP ainsi que sur l'analyse des grossesses exposées. En outre, le PRAC a demandé au(x) titulaire(s) d'autorisation de mise sur le marché (MAH) de proposer une étude DUS ext. permettant une surveillance en continu l'efficacité du PPG, en mettant l'accent sur les schémas d'utilisation chez les FAP et sur les taux d'incidence (TI) des grossesses exposées. Une telle étude PASS devrait être planifiée sur une période plus longue afin de permettre une surveillance continue de l'efficacité du PPG et de fournir, à intervalles réguliers, des données sur les résultats importants du PPG.

Concernant les objectifs/critères d'évaluation liés au suivi de l'adhérence aux éléments du PPG, le PRAC a demandé de les restreindre/réajuster aux pays/éléments pouvant être mesurés de manière fiable, et de se concentrer sur les schémas d'utilisation chez les FAP et sur les taux d'incidence (TI) des grossesses exposées ainsi que sur les éléments clés du PPG, afin de :

- Décrire l'utilisation du valproate chez les FAP, par pays, par indication et par type d'utilisatrice.
- Fournir la proportion de FAP ayant eu recours à un traitement médicamenteux antérieur, par pays, par indication et par type d'utilisatrice.

- Fournir les TI des grossesses exposées au valproate (y compris les femmes qui initient un traitement par valproate pendant la grossesse), par pays, par indication et par type d'utilisatrice (prévalente et incidente). Les proportions de femmes qui poursuivent et interrompent le valproate pendant la grossesse devront également être fournies.
- Fournir les caractéristiques des grossesses exposées (caractéristiques démographiques, indication thérapeutique [épilepsie, trouble bipolaire, autres], recours à un traitement médicamenteux antérieur pour les indications du valproate avant l'initiation du valproate) dans les pays disposant d'un nombre suffisant de grossesses exposées.

Le protocole de l'étude DUS ext. de catégorie 3 devra être soumis à l'évaluation du PRAC dans les 6 mois suivant la clôture de la procédure en cours. Le(s) MAH devrai(en)t envisager d'inclure des états membres (EM) supplémentaires de l'UE dans cette étude afin de fournir un aperçu plus représentatif des TI des grossesses exposées au valproate dans les pays de l'UE. En revanche, les données du Royaume-Uni (UK) pourraient ne pas être nécessaires, dans la mesure où il s'agit d'une juridiction extérieure à l'UE et dans laquelle un type différent de MRR a été instauré. La mise en place d'un protocole d'étude à long terme serait utile pour garantir un suivi fiable sans nécessiter l'approbation répétée des protocoles par les Comités d'éthique (CE).

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la variation des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) contenant la substance active valproate et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque du (des) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus reste inchangé, sous réserve des modifications proposées dans l'information produit (PI).

Le CMDh parvient à la conclusion selon laquelle les autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final de PASS devrait (devraient) être modifiée(s).

Annexe II

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant la substance active valproate concernés par le rapport final de l'étude PASS imposée et non interventionnelle

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché doi(ven)t supprimer la (les) condition(s) suivante(s) (nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé barré).

Les titulaires d'AMM de médicaments contenant des substances liées au valproate doivent réaliser une étude d'utilisation des médicaments pour évaluer l'efficacité des nouvelles mesures de réduction des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. Les titulaires d'AMM sont encouragés à étendre l'étude d'utilisation des médicaments (DUS) en cours. Protocole à soumettre conformément à l'article 107n (1) de la directive 2001/83/CE:	Dans les 6 mois suivant l'accord du CMDh/décision de la Commission.
Le premier rapport intermédiaire doit être soumis au PRAC:	Dans les 12 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.
Des rapports intermédiaires supplémentaires doivent être soumis au PRAC tous les 6 mois pendant les 2 premières années.	
Le rapport final de l'étude doit être soumis au PRAC:	Dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.

Annexe III

Calendrier pour la mise en œuvre de cet avis

Calendrier pour la mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2026
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	7 Septembre 2026
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la variation par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	5 Novembre 2026