

26 août 2010  
EMA/809287/2009 Rev.  
EMA/H/A-31/1163  
EMA/H/A-6(12)/1147

## Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant du valproate destinés à être utilisés dans les troubles bipolaires

L'Agence européenne du médicament a terminé un examen de la sécurité d'emploi et de l'efficacité du valproate dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence est parvenu à la conclusion selon laquelle les bénéfices du valproate dans cette pathologie sont supérieurs aux risques qu'il comporte et que toutes les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du valproate délivrées en Europe doivent être modifiées pour inclure le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

L'examen a été réalisé dans le cadre d'une «saisine au titre de l'article 31»<sup>1</sup>.

### Qu'est-ce que le valproate?

Le valproate est un sel (sodium ou semi-sodium) d'acide valproïque, utilisé comme médicament anti-épileptique. Il peut également être utilisé chez les patients souffrant de troubles bipolaires, une maladie mentale avec alternance de périodes d'euphorie et de dépression. Le mécanisme d'action exact de l'acide valproïque n'est pas complètement compris, mais on sait qu'il renforce l'activité d'un neurotransmetteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), en augmentant la quantité de GABA disponible dans les espaces situés entre les cellules nerveuses. Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. Une augmentation du nombre de GABA dans le cerveau est liée à la stabilisation de l'humeur, ce qui aide à contrôler les épisodes maniaques (humeur euphorique) associés aux troubles bipolaires.

Les médicaments contenant du valproate sont disponibles depuis le milieu des années 1960. Ils sont commercialisés dans tous les États membres de l'Union européenne (UE) sous différentes dénominations commerciales telles que Dépakine/Deprakine, Dépakote et Epilim, et sous forme de médicaments génériques.

---

<sup>1</sup> Article 31 de la Directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine au titre de l'intérêt communautaire.

## Quelles étaient les raisons de l'examen du valproate dans les troubles bipolaires?

Le 15 avril 2008, la société qui commercialise Valproat Ratiopharm Chrono, un médicament générique anti-épileptique contenant du valproate, a présenté une demande d'extension de son autorisation auprès de l'agence allemande de réglementation des médicaments pour y inclure «le traitement aigu des épisodes maniaques et la prévention des récurrences chez les patients souffrant de troubles bipolaires». Cette extension était conforme à l'indication du médicament de référence sur lequel le médicament générique est basé. Toutefois, l'agence néerlandaise de réglementation des médicaments a émis une objection à cette modification<sup>2</sup> le 9 mars 2009, préoccupée par le nombre trop limité de données présentées à l'appui de cette utilisation.

Le 16 avril 2009, l'agence néerlandaise a également fait part de préoccupations générales sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'acide valproïque et du valproate dans cette indication, en notant qu'il existait des différences au sein des États membres entre les autorisations de mise sur le marché pour cette indication. Dès lors, elle a demandé au CHMP de conduire une évaluation complète des bénéfices et des risques de l'acide valproïque et du valproate dans le traitement et la prévention des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires et de formuler un avis sur la nécessité de modifier les autorisations de mise sur le marché pour les produits contenant du valproate dans l'UE.

## Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le comité a examiné les informations fournies par les sociétés qui produisent des médicaments contenant du valproate pour étayer l'utilisation des médicaments contenant du valproate dans les troubles bipolaires. Ces documents comportaient des articles publiés rapportant les résultats de 16 études cliniques du valproate dans la manie aiguë (utilisé seul ou en association) et dans la prévention de la récurrence des épisodes maniaques des troubles bipolaires.

## Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP a noté que 25 États membres avaient autorisé l'indication dans l'UE. Les études présentées par les sociétés fournissent des preuves de l'efficacité du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque, comme cela a été mis en évidence dans le cadre d'études contrôlées contre placebo de 3 semaines. Les preuves en faveur de l'utilisation du valproate dans le traitement d'entretien destiné à prévenir les épisodes maniaques aigus sont en revanche plus limitées car il n'existe aucune comparaison contre placebo. Dans l'ensemble, les données ne sont pas suffisantes pour étayer l'utilisation du valproate en première intention. Le CHMP a recommandé d'utiliser le valproate pour le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires chez les patients ne pouvant pas prendre de lithium (un autre médicament utilisé dans les troubles bipolaires).

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion scientifique au sein du comité, le CHMP a conclu que les bénéfices des médicaments contenant du valproate dans la prise en charge des épisodes maniaques des troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium, restent supérieurs aux risques qui leur sont associés. Dès lors, il a recommandé de modifier toutes les autorisations de mise sur le marché de ces médicaments pour inclure ou modifier l'indication. Le Comité a par ailleurs conclu que l'indication pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques n'était pas justifiée par les données soumises.

---

<sup>2</sup>Cette objection a fait l'objet d'une saisine au titre de l'article 6, paragraphe 12, du règlement (CE) 1084/2003 tel que modifié, saisine au titre d'une modification d'une autorisation de mise sur le marché.

La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut néanmoins être envisagée chez les patients ayant bien répondu au valproate.

Cette modification s'applique également aux médicaments génériques, incluant Valproat Ratiopharm Chrono.

Les troubles bipolaires se manifestant principalement chez les patients adultes, la modification ne s'applique pas aux formulations liquides de valproate destinées aux enfants.

La Commission européenne a adopté une décision en date du 26 août 2010.

|                                    |                                   |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Rapporteur:                        | Dr. Martina Weise (DE)            |
| Corapporteur(s):                   | Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL) |
| Date de début de la saisine:       | 23 avril 2009                     |
| Réponses des sociétés fournies le: | 3 août et 26 octobre 2009         |
| Date de l'avis:                    | 17 décembre 2009                  |