

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le CMD(h) a examiné la recommandation du PRAC ci-dessous concernant le valproate et les médicaments contenant des substances apparentées.

1. - Recommandation du PRAC

Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant d'études pré-cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, de publications de la littérature, de notifications spontanées ainsi que les points de vue des experts concernés (c'est-à-dire en neurologie, psychiatrie, neuropsychiatrie infantile, obstétrique etc.) quant à la sécurité et l'efficacité du valproate et des substances apparentées chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. En outre, les avis des patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé concernant leur implication, leur compréhension et leur connaissance des risques associés à une exposition *in utéro* au valproate ont été pris en compte dans la recommandation.

L'examen confirme les risques tératogènes déjà connus associés à l'utilisation du valproate chez la femme enceinte. Les données issues d'une méta-analyse (comprenant des registres et des études de cohorte) ont montré que 10,73 % des enfants de femmes épileptiques exposées à une monothérapie par le valproate au cours de la grossesse souffrent de malformations congénitales (IC à 95 % : 8,16 à 13,29)¹. Le risque de malformations majeures est dans ce cas plus élevé que dans la population générale, pour laquelle le risque est d'environ 2 à 3 %. Le risque est dépendant de la dose mais une dose seuil en-dessous de laquelle aucun risque n'existe ne peut être établie. L'incidence du risque semble être plus élevée avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques.

Les données disponibles montrent une augmentation de l'incidence de malformations mineures et majeures chez les enfants nés de mères traitées par le valproate et les substances apparentées au cours de la grossesse. Les types les plus courants de malformations comprennent des anomalies du tube neural, une dysmorphie faciale, des becs-de-lièvre et fentes palatines, une craniosténose, des troubles cardiaques, rénaux et urogénitaux, des anomalies des membres (y compris aplasie bilatérale du radius) et de nombreuses anomalies touchant divers systèmes corporels.

Les données ont montré que l'exposition *in utéro* au valproate peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés. Le risque semble être dépendant de la dose mais une dose seuil en-dessous de laquelle aucun risque n'existe ne peut être établie sur la base des données disponibles. La période gestationnelle exacte de risque pour ces effets n'est pas connue avec certitude et la possibilité d'un risque tout le long de la grossesse ne peut être exclue. Des études chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utéro* au valproate montrent que 30 à 40 % présentent un retard de développement tel qu'un retard de langage et moteur, des capacités intellectuelles plus faibles, des lacunes de langage (expression et compréhension) et des troubles de la mémoire^{2,3,4,5}.

¹ Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez les enfants d'âge scolaire (6 ans) présentant des antécédents d'exposition *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle de facteurs de confusion ne puisse être exclu, il apparaît chez les enfants exposés au valproate que le risque de déficience intellectuelle peut être indépendant du QI de la mère⁶.

Les données disponibles sur les résultats à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de troubles du spectre autistique (approximativement 3 fois plus élevé) et d'autisme infantile (approximativement 5 fois plus élevé) par comparaison avec la population générale de l'étude. Les données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer les symptômes d'un trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)^{7,8,9}.

Le PRAC a noté que le valproate est considéré comme étant un médicament efficace dans le traitement de l'épilepsie et de la phase maniaque du trouble bipolaire, des affections graves qui peuvent entraîner une menace pour la vie s'ils ne sont pas contrôlés de manière adéquate. Sur la base des données cliniques et des points de vue des experts concernés, il a été conclu que le valproate doit demeurer optionnel pour les patients de sexe féminin, mais il doit être réservé aux situations où d'autres alternatives de traitement ont été tentées et ont échouées. Le PRAC a donc conclu que le valproate et les substances apparentées ne doivent pas être utilisés chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes dans le traitement de l'épilepsie et de la phase maniaque du trouble bipolaire à moins que les traitements alternatifs ne soient inefficaces ou non tolérés.

Le PRAC a noté que, dans certains États membres, le valproate est autorisé dans la prévention des crises migraineuses. Au regard des risques liés à l'utilisation du valproate au cours de la grossesse et des alternatives thérapeutiques à disposition pour le traitement des crises migraineuses aiguës, le PRAC a conclu que dans la prophylaxie des crises migraineuses, le valproate doit être contre-indiqué chez les femmes enceintes ou en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace.

Le PRAC a pris note des préoccupations soulevées par les patients concernant le manque de connaissance des risques associés à l'exposition *in utero* au valproate. Le PRAC a reconnu que des informations ciblées et appropriées à destination des professionnels de santé et des patients sont essentielles pour garantir une bonne compréhension des risques et que des supports appropriés doivent être mis en place.

À cet égard, le PRAC a recommandé d'apporter des modifications aux informations sur le produit, notamment un renforcement de leur formulation pour refléter les connaissances actuelles des risques de troubles du développement et d'anomalies congénitales et établir une communication

³ Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246

avec les professionnels de santé par le biais d'une communication directe aux professionnels de la santé (CDPS). De plus, le PRAC a recommandé de mettre en place des matériels éducatifs afin de permettre l'information des professionnels de santé et des patients au sujet des risques associés au valproate chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer et des mesures nécessaires pour minimiser le risque. Ces matériels éducatifs comprennent un guide du prescripteur, une brochure pour les patients et des informations permettant la compréhension et la connaissance des risques par les prescripteurs et les patients.

Le PRAC a également imposé une étude d'utilisation du médicament pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant que:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour le valproate et les médicaments contenant des substances apparentées.
- Le PRAC a pris en compte la totalité des données présentées concernant la sécurité et l'efficacité chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes traitées par le valproate et les substances apparentées; y compris les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché par écrit et lors d'explications orales, ainsi que les conclusions du groupe scientifique consultatif en neurologie. Le PRAC a en outre pris en compte les avis des patients, des familles, des soignants et des professionnels de santé concernant leur compréhension et leur connaissance des risques associés à l'exposition *in utero* au valproate.
- Le PRAC a estimé que l'exposition intra-utérine au valproate et aux substances apparentées est associée à une augmentation du risque de troubles du développement chez les descendants. Le PRAC a également confirmé le risque connu d'anomalies congénitales.
- Le PRAC a conclu que le valproate et les substances apparentées ne doivent pas être utilisés chez les enfants de sexe féminin, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes à moins que les traitements alternatifs ne soient inefficaces ou non tolérés dans le cas des indications suivantes:
 - le traitement des crises d'épilepsie généralisée primaire, des crises d'épilepsie généralisée secondaire et des crises d'épilepsie partielle;
 - le traitement de la phase maniaque du trouble bipolaire lorsque le lithium est contre-indiqué ou non toléré. La poursuite du traitement après la phase maniaque peut éventuellement être envisagée chez les patients qui ont répondu à un traitement par le valproate dans la manie aiguë.
- Le PRAC a conclu que le valproate et les substances apparentées doivent être contre-indiqués dans la prophylaxie des crises migraineuses chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception efficace au cours du traitement par le valproate.
- Le PRAC a recommandé d'apporter de nouvelles modifications aux informations sur le produit telles que des mises en garde et des précautions ainsi que des informations mises à jour sur les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse afin de mieux informer les professionnels de santé et les femmes.
- Le PRAC a en outre conclu que des mesures supplémentaires de minimisation des risques sont nécessaires, telles que des matériels éducatifs destinés à mieux informer les patients et les professionnels de santé sur les risques et une étude d'utilisation du médicament pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques proposées. Les éléments essentiels d'une communication directe aux professionnels de la santé ont été convenus, ainsi que le calendrier de sa diffusion.

Par conséquent, le PRAC recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour le valproate et les médicaments contenant des substances apparentées mentionnés

dans l'annexe I, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III de la recommandation du PRAC.

En conséquence, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque du valproate et des médicaments contenant des substances apparentées demeure favorable, sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché, et compte tenu des modifications des informations sur le produit, le cas échéant, et des autres mesures de minimisation des risques recommandées.

2. - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, le CMD(h) a insisté sur le fait que la procédure de saisine portait sur les risques associés au valproate et aux substances apparentées chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer; le rapport bénéfice/risque du valproate et des substances apparentées n'a été évalué que dans cette sous-population, et non dans la population générale des patients pour toutes les indications.

Le CMD(h) a estimé que le délai de soumission du protocole de l'étude d'utilisation du médicament doit être prolongé afin de permettre aux titulaires des AMM d'effectuer une étude de sécurité post-autorisation conjointe (voir annexe IV). De plus, le CMD(h) a précisé que l'étude doit être réalisée dans plusieurs États membres.

Le CMD(h) a également proposé un nouveau calendrier pour la circulation de la CDPS afin qu'elle soit à disposition des destinataires le plus rapidement possible.

Le CMD(h) a apporté une clarification au sujet de la population concernée par les recommandations, étant donné qu'elles sont également applicables aux adolescentes (âgées de 12 à 16-18 ans) conformément à la classification par âge de la population pédiatrique donnée dans la ligne directrice E11 de la Conférence internationale d'harmonisation (CIH)¹⁰.

Le CMD(h) a inclus dans le résumé des caractéristiques du produit une clarification sur l'utilisation de la formulation à libération prolongée afin d'éviter des pics de concentrations plasmatiques élevés.

Le CMD(h) a également pris en considération la nécessité de réviser la première partie de la notice pour plus de clarté. Les indications précédentes de mise en garde contre les risques associés ont été résumées et incluses dans des encadrés, suivant le format utilisé dans le résumé des caractéristiques du produit.

Des modifications rédactionnelles mineures ont également été introduites dans le reste des informations sur le produit pour plus de clarté.

Accord du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 9 octobre 2014 conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE a approuvé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché du valproate et des médicaments contenant des substances apparentées pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des

¹⁰ CIH. Ligne directrice E11 relative à l'expérimentation clinique de médicaments pédiatriques. Version actuelle de l'étape 4 datée de juillet 2000.

caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV.

Le calendrier de la mise en œuvre de l'accord est défini à l'annexe V.